

“Cervello nella nebbia” in menopausa: guida al processo decisionale e al counselling in tema di funzione cognitiva

P. M. Maki^a and N. G. Jaff^b

^aDepartment of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA; ^bDepartment of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

CONTATTI

Pauline M. Maki, Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, 912 S. Wood St., Chicago, IL 60612, USA; pmaki1@uic.edu

Parole chiave: Menopausa; perimenopausa; funzione cognitiva; memoria; terapia ormonale sostitutiva; demenza.

Traduzione a cura di Laura Cucinella & Rossella E. Nappi

Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.

RIASSUNTO

Spesso le donne notano cambiamenti nelle proprie funzioni cognitive all'epoca della transizione menopausale ed esprimono preoccupazione riguardo al fatto che questi possano rappresentare lo stadio iniziale di un disordine cognitivo più severo. Il medico ha l'importante compito di spiegare il significato dei cambiamenti cognitivi in questa fase della vita e di normalizzare l'esperienza delle donne. L'obiettivo di questo documento, commissionato dalla Società Internazionale della Menopausa (IMS) e focalizzato sulla funzione cognitiva, è quello di fornire ai medici una panoramica delle evidenze che possano guidare la gestione clinica delle donne in menopausa, nonché un metodo che li assista nel counselling e nel processo decisionale. Gli argomenti trattati includono la tipologia, la durata e la severità delle alterazioni cognitive che accompagnano la menopausa. Viene affrontato il ruolo degli estrogeni e dei sintomi menopausali in tali modificazioni. Sono inoltre presentati punti di discussione per supportare il counselling riguardo agli effetti della terapia ormonale sostitutiva sulla funzione cognitiva e sul rischio di demenza, discutendone anche il rischio assoluto. Infine, viene presentata una breve revisione dei fattori di rischio modificabili associati a deficit cognitivo e demenza con l'età, con indicazioni utili per un counselling efficace nell'ottimizzare la salute cognitiva all'epoca della mezza età e oltre.

Introduzione

I disturbi cognitivi sono comuni nelle donne di mezza età e si associano ad una ridotta qualità della vita¹. Tali disturbi sono ben documentati intorno alla transizione menopausale. Sia la ricerca di base che gli studi clinici hanno dimostrato il ruolo dell'ipoestrogenismo quale mediatore delle alterazioni cognitive che accompagnano la menopausa². In aggiunta, i sintomi menopausali, quali vampate, disturbi del sonno e cambiamenti dell'umore, contribuiscono alle difficoltà in ambito cognitivo in questa fase³, ma ad oggi i dati non sono sufficienti a definire se questo periodo di disfunzione cognitiva possa predire un rischio di demenza futura e se il ruolo della terapia ormonale sostitutiva possa essere protettivo verso la successiva insorgenza di demenza o al contrario ne aumenti il rischio. Il tema della Giornata Mondiale della Menopausa 2022 è "Funzione Cognitiva e Umore" e l'intento del presente documento commissionato dalla Società Internazionale della Menopausa (IMS) sulla funzione cognitiva è quello di fornire ai medici una panoramica delle evidenze che possano guidare la gestione clinica delle donne in menopausa, nonché un metodo che li assista nel counselling e nel processo decisionale.

Le sezioni principali si focalizzano su quesiti che spesso emergono nella pratica clinica, in particolare:

- Cosa intendiamo per funzione cognitiva e “cervello nella nebbia”?
- Come cambia la funzione cognitiva in menopausa?
- Quali fattori legati alla menopausa appaiono influenzare la funzione cognitiva?
- Qual è il ruolo della terapia ormonale sostitutiva?
- Quali altri fattori di rischio modificabili influenzano la cognitivtà intorno alla mezza età?
- Quali raccomandazioni i medici dovrebbero condividere con i loro pazienti per mantenere la salute cognitiva?

Definizione di funzione cognitiva e “cervello nella nebbia”

La funzione cognitiva è definita come “ogni forma di conoscenza e consapevolezza, quali percezione, ideazione, ricordo, ragionamento, giudizio, immaginazione e risoluzione di problemi”⁴. I disturbi cognitivi della menopausa includono difficoltà nel ricordare parole e nomi, impedimenti nella vita quotidiana (perdere oggetti come le chiavi), difficoltà di concentrazione (perdersi nei propri pensieri, perdere il filo del ragionamento, distrarsi più facilmente) e dimenticanza di appuntamenti o eventi⁵. Altre manifestazioni includono alcuni sintomi tipici del disturbo da iperattività/deficit di attenzione⁶. L’insieme di tali modificazioni cognitive che accompagnano la menopausa viene spesso definito come “cervello nella nebbia” (vedi Figura 1). La severità di questi disturbi varia significativamente da donna a donna, ma in genere è di lieve entità¹.

Alcune evidenze, provenienti soprattutto dalla ricerca di base, suggeriscono che i disturbi cognitivi che si verificano durante la transizione menopausale sono dovuti a modificazioni del cervello che persistono negli anni e che possono infine portare ad un quadro di demenza⁷⁻⁹. Tuttavia, questo implicherebbe che la menopausa porta a demenza e che tutte le donne si trovano ad avere il rischio di sviluppare un certo grado di demenza nel momento in cui attraversano la menopausa? *Tutte* le donne attraversano la menopausa, ma la maggior parte di loro non svilupperà un quadro di demenza. Negli Stati Uniti, per esempio, il rischio cumulativo di malattia di Alzheimer è 19,5% a 45 anni e 21,1% a 65 anni¹⁰. La prevalenza della malattia di Alzheimer dipende dal sesso e dalla localizzazione geografica, con percentuali maggiori nelle donne rispetto agli uomini e in Europa/Nord America rispetto ad Asia, Africa e Sud America¹¹. Tuttavia, bisogna rassicurare le donne sul fatto che, a meno che sia presente una storia familiare di malattia di Alzheimer ad esordio precoce, la demenza è un evento raro all’epoca della mezza età, essendo diagnosticata in 293,1 donne su 100000 globalmente^{11,12}.

Punti chiave per il counselling e il processo decisionale

- Per “cervello nella nebbia” si intende una serie di sintomi cognitivi riportati dalle donne intorno al momento della menopausa, che si manifesta frequentemente con difficoltà mnesiche e di attenzione.
- I cambiamenti cognitivi non devono essere confusi con una diagnosi di demenza, che è rara prima dei 64 anni.
- Benchè alcune evidenze suggeriscano che i disturbi cognitivi in menopausa possano in ultima analisi predisporre all'insorgenza di demenza più in là nella vita, è importante sottolineare che tali sintomi sono molto frequenti e che, se pure tutte le donne sono destinate ad attraversare la transizione menopausale, la grande maggioranza di queste non andrà incontro a una diagnosi di demenza.

Domini cognitivi influenzati dalla menopausa

Per capire quali domini cognitivi siano influenzati dalla menopausa, è necessario eseguire longitudinalmente valutazioni neuropsicologiche su un'ampia coorte di donne dalla premenopausa alla postmenopausa. I domini cognitivi che in maniera più certa subiscono alterazioni con la transizione menopausale sono l'apprendimento e la memoria verbale, con effetti minori e meno costanti sulla velocità psicomotoria e sulla memoria di lavoro/attenzione¹³⁻¹⁸. La memoria di lavoro si riferisce all'abilità di ricordare e manipolare elementi utilizzando la memoria a breve termine, come per esempio tenere in mente un indirizzo mentre si scrive l'oggetto della mail. L'apprendimento e la memoria verbale si riferiscono, rispettivamente, all'abilità di codificare e ricordare parole, coppie di parole, brevi storie o altre informazioni verbali. Esistono differenze di genere per quanto riguarda l'apprendimento e la memoria verbale a favore delle donne attraverso il corso della vita^{19,20}. Il decremento di memoria riportato dalle donne intorno alla menopausa è stato confermato in studi che hanno evidenziato una correlazione tra la severità dei disturbi riferiti e la performance ai test di memoria verbale^{21,22}. In studi longitudinali, funzioni cognitive di ordine superiore, quali funzioni esecutive (i.e. pensiero strategico, programmazione) non si modificano durante la transizione menopausale¹⁸.

Nonostante l'evidenza di un declino cognitivo correlato alla menopausa negli studi longitudinali, il livello medio della performance cognitiva rimane generalmente nei limiti di normalità^{13-17,23}. L'unico studio longitudinale che ha valutato l'incidenza di decadimento cognitivo lieve di nuova insorgenza durante la transizione menopausale ha incluso donne di colore, con basso reddito, delle quali la metà era affetta da HIV¹⁶. In questo studio, un decadimento cognitivo di

nuova insorgenza era stato evidenziato nell'11-13% delle donne, senza differenze in relazione alla diagnosi di HIV. Non sono stati ancora identificati fattori che ci permettano di individuare le donne vulnerabili allo sviluppo di deficit cognitivo durante la transizione menopausale. In alcuni casi, tale vulnerabilità è secondaria ad esperienze di vita, come per esempio al basso livello di educazione o ad attività lavorative/di intrattenimento che richiedono una limitata attività cognitiva²⁴. In questo caso si parla di ridotta riserva cognitiva²⁴. È possibile inoltre che sintomi menopausali persistenti, in particolare i disturbi del sonno, possano contribuire a tale vulnerabilità, così come una predisposizione genetica, lo stato di salute fisica e fattori stressanti.

Un altro quesito fondamentale è se queste alterazioni cognitive si risolvano nel tempo. Evidenze emerse dallo studio SWAN (Study of Women Across the Nation) suggeriscono che nel complesso le modificazioni cognitive sono limitate alla perimenopausa¹³. I risultati dello studio Penn Ovarian Aging indicano che le difficoltà nell'apprendimento verbale possono persistere nella fase postmenopausale, mentre i disturbi della memoria verbale si risolvono in postmenopausa¹⁴. Tuttavia le partecipanti a questo studio non sono state seguite a lungo nella fase postmenopausale. Donne di colore con basso reddito hanno mostrato alterazioni nell'apprendimento e nella memoria verbale, oltre a sottili modificazioni nella memoria di lavoro/attenzione che persistevano in postmenopausa¹⁶. Nel complesso, queste evidenze suggeriscono che le difficoltà mnesiche si risolvono in molte donne, ma persistono per alcune in postmenopausa. Le difficoltà di apprendimento verbale generalmente persistono nella fase postmenopausale.

Più in generale, queste evidenze aiutano ad alleviare le preoccupazioni delle donne riguardo al fatto che le proprie difficoltà cognitive possano rappresentare il segno di un'imminente insorgenza di demenza come la malattia di Alzheimer. Tali difficoltà solitamente iniziano con la perimenopausa e si risolvono in postmenopausa. Nel complesso, la storia naturale delle modificazioni cognitive in menopausa suggerisce un'eziologia ormonale, legata ai cambiamenti nelle concentrazioni di steroidi sessuali e all'insorgenza di sintomi menopausali, piuttosto che corrispondere ad una fase precoce di demenza.

Punti chiave per il counselling ed il processo decisionale

- Studi scientifici confermano le difficoltà cognitive riportate dalle pazienti intorno alla menopausa.

- Difficoltà che coinvolgono l'apprendimento e la memoria verbale sono particolarmente frequenti.
- Tali difficoltà emergono in perimenopausa quando i cicli mestruali diventano irregolari o non si presentano per qualche mese.
- Benchè tali disturbi siano fastidiosi per le donne, generalmente le performance cognitive rimangono nei limiti di normalità; circa l'11%-13% delle donne mostra un declino cognitivo clinicamente significativo.
- Le tempistiche di queste modificazioni suggeriscono un'eziologia correlata alla carenza ormonale e alla presenza di sintomi menopausali piuttosto che uno stadio iniziale di malattia di Alzheimer, molto rara in questa fase.

Quali fattori menopausali appaiono influenzare la cognitività?

I recettori estrogenici sono ampiamente espressi nelle aree del cervello deputate alla memoria e alle altre funzioni cognitive, tra cui ippocampo e corteccia prefrontale²⁵. Il ruolo dell'estradiolo (E2) nelle modificazioni cognitive associate alla menopausa è stato dimostrato in studi nei quali l'annessiectomia o la soppressione di E2 con analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine comportavano un declino nell'apprendimento e nella memoria verbale, che regrediva in seguito al trattamento estrogenico²⁶⁻²⁸. Quindi, il declino di E2 contribuisce probabilmente ai cambiamenti nella memoria verbale e di lavoro osservati negli studi longitudinali.

I sintomi menopausali, specialmente quando misurati in modo oggettivo attraverso dispositivi portatili, sembrano contribuire alle difficoltà cognitive intorno alla menopausa. In questi studi, sintomi vasomotori frequenti correlano fortemente con le difficoltà mnesiche, anche controllando per la presenza soggettiva e oggettiva di disturbi del sonno^{29,30}. Studi di imaging correlano la sintomatologia vasomotoria a modificazioni negative a livello di funzione e struttura cerebrale³¹⁻³³. Evidenze preliminari suggeriscono che tali modificazioni possono regredire anche in seguito a interventi non basati sulla supplementazione estrogenica³⁴. Anche i disturbi del sonno e dell'umore possono associarsi a difficoltà cognitive in menopausa^{21,35}. Benchè una relazione causale tra disturbi del sonno e difficoltà cognitive in menopausa deve essere ancora accertata, esistono solide evidenze riguardo il ruolo causativo della deprivazione di sonno sulle difficoltà di apprendimento e memoria verbale³⁶. Anche la sintomatologia ansioso-depressiva si associa a difficoltà cognitive in menopausa, ma non è ancora noto quali effetti abbia il trattamento sulla memoria²¹. La Figura 2 mostra in modo schematico il ruolo dell'E2 e dei sintomi menopausali nelle difficoltà mnesiche in menopausa.

Punti chiave per il counselling ed il processo decisionale

- Modificazioni nei valori di E2, sintomi vasomotori, disturbi del sonno e dell'umore si correlano ad alterazioni cognitive in menopausa.
- Il trattamento di questi sintomi potrebbe avere effetti positivi sulla funzione cognitiva.

Quale ruolo gioca la terapia ormonale sostitutiva (TOS)?

TOS e funzione cognitiva

In considerazione delle evidenze precedentemente riportate, sembra plausibile ritenere che la TOS possa essere di beneficio quando le difficoltà cognitive emergono in perimenopausa o nelle donne con sintomatologia vasomotoria fastidiosa. Purtroppo, gli effetti della TOS in questi due contesti non sono noti, in quanto non ci sono studi clinici randomizzati che valutino gli effetti cognitivi della TOS o dei contraccettivi ormonali combinati in perimenopausa o in donne con sintomatologia vasomotoria moderato-severa³. È stato invece studiato l'effetto della TOS sulla funzione cognitiva nella fase postmenopausale precoce e tardiva. In quattro grandi trial clinici, l'effetto della TOS sulla funzione cognitiva risultava neutrale in fase postmenopausale precoce³⁷⁻⁴⁰. Risultati simili sono emersi utilizzando differenti regimi di TOS – E2 orale, E2 transdermico, estrogeni equini coniugati da soli o in associazione a medrossiprogesterone acetato (CEE/MPA). Gli effetti della TOS combinata sulla cognitività nelle donne in fase postmenopausale tardiva può dipendere dal regime di somministrazione; la terapia con CEE/MPA sembra avere un effetto negativo nelle donne di età superiore o uguale a 65 anni⁴¹, mentre E2 orale in associazione a progesterone vaginale ha un effetto neutrale nelle donne in menopausa naturale o chirurgica da oltre 10 anni⁴². Nelle donne più anziane, la terapia solo estrogenica sembra avere un effetto neutrale sulla funzione cognitiva⁴³⁻⁴⁷.

TOS e demenza

Molte donne temono che assumere la TOS possa aumentare il loro rischio individuale di demenza. I dati pubblicati dopo 5 anni del Women's Health Initiative (WHI) mostravano un rischio raddoppiato di demenza per qualsiasi causa nelle pazienti trattate con CEE/MPA⁴⁸. L'utilizzo dei soli CEE non aveva effetto sul rischio di demenza⁴⁹. Risultati contrastanti sono stati riportati al follow up di 18 anni del WHI, nel quale emerge che la terapia con soli CEE diminuisce il rischio di morte per malattia di Alzheimer del 26% e che CEE/MPA non ha effetto sulla mortalità correlata alla malattia di Alzheimer⁵⁰. Le motivazioni di questa discrepanza tra

i risultati del follow up a 5 e 18 anni non sono completamente chiare. Se entrambe le analisi fossero veritiere suggerirebbero un aumentato rischio di demenza in donne vulnerabili (possibilmente donne con scarsa performance cognitiva basal⁵¹ o donne diabetiche^{52,53}) nei primi anni di assunzione della TOS, seguiti da benefici a lungo termine.

Non sono disponibili studi su larga scala che possano aiutare nella scelta del regime di TOS in base agli endpoint cognitivi. Dobbiamo pertanto basarci su studi di popolazione che, come il WHI, presentano risultati contrastanti. Due di questi esemplificano tale conflitto di informazioni. Il primo, un ampio studio caso-controllo condotto in Finlandia (>84,000 donne), ha riscontrato che l'utilizzo di TOS (con soli estrogeni o con estrogeni associati al progestinico) si associa ad un aumentato rischio di malattia di Alzheimer indipendentemente dal tipo di formulazione; anche la terapia con soli CEE era associata ad un aumentato di rischio di malattia di Alzheimer⁵⁴. Al contrario, il secondo, uno studio caso-controllo nidificato condotto in UK (118,501 donne di età uguale o superiore ai 55 anni), ha evidenziato che la TOS non era associata né ad un aumento né ad un decremento del rischio di demenza o di malattia di Alzheimer⁵⁵. L'utilizzo prolungato della terapia estrogenica per più di 10 anni si associava ad un ridotto rischio di sviluppare demenza, mentre l'uso di TOS aumentava il rischio di demenza del 10% se la terapia era stata assunta per 5-9 anni, del 20% se l'assunzione era superiore ai 10 anni⁵⁵. Per quanto riguarda la formulazione, l'estradiolo si associava ad un ridotto rischio di malattia di Alzheimer se assunto per 1-5 anni, ma non oltre⁵⁵. In generale, la formulazione progestinica non influenzava i risultati, benchè il rischio di demenza con l'utilizzo di diidrogesterone risultava lievemente inferiore rispetto agli altri progestinici. Pertanto, i dati in letteratura riguardo l'impatto della formulazione estrogenica sul rischio di demenza sono discordanti.

Per le pazienti ooforectomizzate, viene raccomandato l'utilizzo di terapia estrogenica fino ad almeno l'età media della menopausa. Le donne in menopausa chirurgica che non ricevono un trattamento estrogenico hanno un aumentato rischio di deficit cognitivo o demenza 30 anni post-chirurgia rispetto alle donne che ricevono una supplementazione estrogenica immediatamente dopo la chirurgia e che proseguono la terapia fino all'età di almeno 50 anni, quando sarebbe insorta la menopausa fisiologicamente⁵⁶. Questo studio e molti altri forniscono chiaramente l'evidenza che l'ooforectomia bilaterale rappresenta una procedura da eseguire con cautela, valutando i benefici e i rischi a lungo termine, e che è necessario implementare appropriate strategie di trattamento e monitoraggio in queste donne^{57,58}.

Counselling su TOS e demenza - rischi e potenziali benefici

Nel counselling per le pazienti sull'utilizzo della TOS e il rischio di demenza può essere utile fornire informazioni riguardo al rischio di demenza per qualsiasi causa osservato nello studio Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), in termini di rischio assoluto e di pazienti che è necessario esporre alla TOS per registrare un caso di demenza. La Tabella 1 mostra il rischio di demenza indipendentemente dalla causa nelle pazienti trattate con CEE/MPA nel WHIMS⁵⁹. In questo contesto, 436 donne devono essere trattate con CEE/MPA per causare un caso di demenza. Questi dati possono essere rassicuranti per quelle donne che vogliono utilizzare la TOS per il trattamento dei sintomi vasomotori. Le donne possono essere a conoscenza dei dati contrastanti riguardo il rischio di demenza e l'assunzione di TOS e potrebbero esprimere interesse nell'utilizzare la TOS per prevenire deficit cognitivi. I medici hanno il compito fondamentale di contestualizzare qualsiasi beneficio percepito dell'utilizzo di TOS per la prevenzione di demenza. Riferendosi ai dati del follow up a 18 anni del WHI, che evidenziano un decremento del rischio di demenza del 26% nelle donne in terapia con CEE, nel migliore dei casi⁶⁰, il numero di donne che devono essere trattate per prevenire una morte da malattia di Alzheimer è 2004. In altre parole, nel caso migliore, solo una donna su 2004 trattate con TOS avrebbe un minor rischio di morire per malattia di Alzheimer. Questi dati possono essere utili a comunicare che difficilmente il rischio personale della singola donna di morire per malattia di Alzheimer venga ridotto dall'utilizzo della TOS. Esistono invece altre misure raccomandate a ridurre il rischio di malattia di Alzheimer, come descritto più avanti.

Punti chiave per il counselling ed il processo decisionale

- Stando alle attuali linee guida, la TOS non è raccomandata a nessuna età per il trattamento dei disturbi cognitivi in menopausa o per la prevenzione del declino cognitivo/demenza.
- Due grandi lacune esistono nella letteratura scientifica – se la TOS migliori i disturbi cognitivi nelle donne con sintomatologia vasomotoria fastidiosa e se la TOS/contraccezione ormonale combinata migliori la funzione cognitiva in perimenopausa.
- L'utilizzo della TOS nelle donne in postmenopausa precoce è sicura in termini di funzione cognitiva.

- L'utilizzo della terapia estrogenica in donne con menopausa prematura può aiutare a mantenere la funzione cognitiva e a ridurre il rischio di demenza.
- L'utilizzo della terapia solo estrogenica appare sicura in termini di funzione cognitiva anche se iniziata in postmenopausa.
- La TOS in postmenopausa tardiva sembra aumentare il rischio di demenza con l'utilizzo della formulazione CEE/PMA, ma sembra avere un effetto neutrale se si utilizza E2 orale associato a progesterone vaginale.
- L'entità dell'effetto della TOS sul rischio di demenza, sia in positivo che in negativo, è limitata secondo i dati della letteratura.
- Non esistono evidenze definitive che guidino la scelta della TOS in termini di formulazione e durata del trattamento rispetto al rischio di demenza.

Fattori modificabili del rischio di demenza

Le pazienti che lamentano disturbi cognitivi in menopausa sono spesso preoccupate del loro rischio di demenza a lungo termine. Un importante messaggio da trasmettere a queste donne è che l'insorgenza di demenza può essere ritardata o prevenuta gestendo alcuni aspetti della salute generale. Alcuni fattori di rischio di demenza non sono modificabili, come età e genere, ma si stima che circa il 40% dei casi di demenza nel mondo siano dovuti a fattori di rischio modificabili⁶¹. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e della Commissione Lancet del 2020^{61,62} concordano nell'identificare specifici fattori di rischio modificabili, tra cui attività fisica, fumo, attività cognitiva, interazioni sociali, obesità, ipertensione, diabete, ipoacusia e depressione. La commissione Lancet include anche i traumi cranici e l'inquinamento come potenziali fattori di rischio modificabili⁶¹.

La mezza età rappresenta il momento ideale per intervenire sui fattori di rischio modificabili di demenza, come mostrato in una recente metanalisi che identifica in questa fase cinque fattori di rischio modificabili associati ad un aumento del rischio di demenza tra il 41% e il 78%, tra cui obesità, diabete mellito, fumo, ipercolesterolemia e ipertensione (valori di pressione arteriosa borderline)⁶³. Una simile revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che ulteriori tre fattori – iperomocisteinemia, stress psicologico e alcolismo – si associano ad elevato rischio di demenza⁶³. La Figura 3 fornisce indicazioni riguardo i consigli da fornire ai pazienti per ottimizzare la salute cognitiva sulla base dei fattori di rischio modificabili di demenza.

E' raccomandato un approccio su più fronti per diminuire il rischio di demenza, in quanto il rischio di demenza aumenta del 20% con un fattore di rischio, del 65% con due e del 200%

con tre⁶⁴. Un ampio studio clinico randomizzato, che ha coinvolto individui a rischio di demenza, ha evidenziato un miglioramento della funzione cognitiva in seguito ad un intervento multimodale sullo stile di vita, includendo dieta, esercizio fisico, allenamento cognitivo e monitoraggio del rischio vascolare⁶⁵.

Il trattamento dell'ipertensione, quale fattore di rischio di demenza, appare particolarmente importante in questa fase della vita⁶⁶. Dati provenienti da uno studio clinico condotto in una popolazione di adulti dai 50 anni di età in avanti dimostrano che una diminuzione dei valori di pressione arteriosa sistolica con un target di 120 mmHg previene il decadimento cognitivo lieve, stadio preclinico di demenza⁶⁷. Una pressione arteriosa sistolica superiore a 130 mmHg si associa ad un aumento del 34% del rischio di disfunzione cognitiva e demenza, mentre la relazione tra pressione diastolica e rischio di demenza segue un andamento a U, con valori di pressione diastolica tra i 90 e i 100 mmHg associati ad un minor rischio di malattia di Alzheimer⁶⁶.

È importante per la salute cognitiva promuovere l'esercizio fisico e altre strategie per il mantenimento del peso corporeo. Le donne appaiono particolarmente motivate a diminuire il rischio di demenza con l'attività fisica⁶⁸. In uno studio longitudinale di popolazione che includeva donne di mezza età, elevati livelli di fitness cardiovascolare si associavano a un minor rischio di demenza⁶⁹. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda per gli anziani almeno 150 minuti a settimana di attività fisica aerobica moderata o 75 minuti di attività fisica aerobica intensa, o una combinazione equivalente delle due⁶².

Le relazioni e le occasioni sociali rappresentano determinanti fondamentali del benessere per tutto il corso della vita, mentre isolamento sociale, solitudine, ridotta partecipazione sociale e scarso supporto sociale aumentano il rischio di declino cognitivo e demenza negli anziani⁷⁰. Il coinvolgimento e la connessione sociale sono stati identificati quali interventi efficaci nel prevenire il decadimento cognitivo, in particolare perchè vi è un ulteriore aumento del rischio di demenza se uno stato depressivo si associa ad una ridotta attività sociale^{61,62,70}.

Punti chiave per il counselling ed il processo decisionale

- Alcuni fattori di rischio modificabili correlano con la salute cognitiva, in particolare obesità, ipertensione, diabete, attività fisica, fumo, attività cognitive, interazioni sociali, ipoacusia e depressione.
- È raccomandato un approccio multi dimensionale per la prevenzione della demenza, in quanto l'effetto dei fattori di rischio modificabili è sommatorio.

- La salute cardiaca rispecchia la salute cognitiva. È necessario valutare e trattare l'ipertensione (con un target di 120/80 mmHg), la dislipidemia e il diabete per ottimizzare la salute cognitiva.
- Sottolinea alle pazienti l'importanza di mantenere il normopeso e di esercitare attività fisica per diminuire il rischio di demenza, allenandosi per almeno 150 minuti alla settimana di attività aerobica ad intensità moderata.
- Consiglia alle pazienti di rimanere coinvolte in attività sociali, specialmente se hanno una storia di depressione.
- Suggerisci alle pazienti di evitare un uso eccessivo di alcolici e sospendere l'abitudine al fumo per ottimizzare la salute cognitiva.

Differenze culturali ed etniche

Dei 6 milioni di donne che ogni anno attraversano la menopausa, il 76% vive in Paesi in via di sviluppo⁷¹. I risultati degli studi su donne in menopausa condotti in Paesi ad alto reddito non possono essere applicati in maniera acritica alle popolazioni di donne che vivono in Paesi a medio e basso reddito^{61,64}. Donne americane di colore con basso reddito, che mostrano similitudini con le popolazioni dei Paesi a medio e basso reddito, sembrano essere maggiormente vulnerabili alle alterazioni cognitive menopausali rispetto a donne americane con alto reddito, mostrando deficit duraturi nella memoria di lavoro/attenzione e nella memoria verbale⁷². I dati riguardo l'effetto della menopausa e dei fattori di rischio modificabili sugli aspetti cognitivi nelle donne che vivono nei Paesi a medio e basso reddito sono limitati^{61,64}. La loro performance cognitiva durante la transizione menopausale potrebbe essere diversa rispetto a quella delle donne che vivono nei Paesi ad alto reddito per via di vulnerabilità cognitive associate ad un basso livello di educazione, traumi infantili precoci, deficit nutrizionali, problemi di salute fisica e mentale, eventi di vita stressanti e altri fattori che variano in modo significativo tra i diversi Paesi. Malattie trasmissibili, come l'HIV, sono più frequenti nei Paesi a basso indice di sviluppo, ed i risultati degli studi condotti negli Stati Uniti non possono essere generalizzati a queste popolazioni, in quanto le terapie antiretrovirali non sono altrettanto diffuse. La performance cognitiva in menopausa dipende da fattori come la severità dei sintomi vasomotori, disturbi del sonno, sintomi psicologici, età al momento della menopausa e storia di menopausa chirurgica, che possono variare ampiamente tra differenti culture. Infine, la scarsa disponibilità di terapie farmacologiche per il trattamento dei sintomi menopausali in molti Paesi rende necessario focalizzarsi sullo stile di vita per mantenere la salute cognitiva, tenendo presente che le possibilità per migliorare lo stile di vita possono essere limitate^{73,74}.

Punti chiave per il counselling ed il processo decisionale

- Le evidenze riguardanti la funzione cognitiva in menopausa si basano generalmente su studi condotti nei Paesi Occidentali e potrebbero non essere generalizzabili alle donne che vivono in altri contesti sociali.
- La performance cognitiva dipende da molti fattori che subiscono l'influenza della cultura, quali livello di educazione, nutrizione, traumi infantili, salute fisica e mentale, eventi di vita stressanti, severità dei sintomi menopausali, età della menopausa e menopausa chirurgica.
- Nei Paesi a medio e basso reddito, le donne che riconoscono alterazioni cognitive in menopausa possono essere guidate nel prendere in considerazione interventi sullo stile di vita focalizzati a promuovere salute cardiometabolica, dieta, relazioni sociali e attività fisica.

Long COVID, nebbia cognitiva, problemi di memoria e scarsa concentrazione

Difficoltà cognitive persistenti sono riportate in seguito ad infezione da SARS-CoV-2, prevalentemente nella popolazione femminile⁷⁵. Benchè deficit di memoria e attenzione siano stati riportati in seguito a infezione da SARS-CoV-2, sembra che la correlazione maggiore coinvolga le funzioni esecutive, come evidenziato nello studio pre/ post- infezione da SARS-CoV-2 in UK⁷⁸. Seppure i disturbi nelle funzioni esecutive possano essere una delle manifestazioni cognitive della transizione menopausale, gli studi longitudinali non mostrano un impatto certo della menopausa su questo dominio cognitivo. Purtroppo, la valutazione di altri sintomi o la presenza di irregolarità mestruali può non rivelarsi utile a distinguere tra le difficoltà cognitive proprie della transizione menopausale da quelle dovute all'infezione da SARS-CoV-2. I sintomi più comuni del long-COVID includono fiato corto, affaticabilità o astenia e disordini del sonno o insonnia⁷⁹. Sono state riportate anche sudorazioni notturne e disregolazione termica. Irregolarità del ciclo mestruale si associano all'infezione da SARS-CoV-2 e alla vaccinazione⁸⁰ e possono essere spiegate da una transitoria interruzione della funzione degli steroidi sessuali, che a sua volta può peggiorare in modo acuto i sintomi peri- o post-menopausali⁸¹. Non sono disponibili dati sufficienti che aiutino ad distinguere i disturbi cognitivi legati alla menopausa rispetto a quelli secondari all'infezione da SARS-CoV-2.

Punti chiave per il counselling ed il processo decisionale

- I sintomi della menopausa e del long COVID sono simili e possono portare a diagnosi scorretta.
- Non sono disponibili dati sufficienti che aiutino ad identificare e trattare i disturbi cognitivi legati alla menopausa rispetto a quelli secondari all'infezione da SARS-CoV-2, benchè la disfunzione esecutiva rappresenti una manifestazione tipica dell'infezione da SARS-CoV-2 e non della menopausa.

Conclusioni

I disturbi cognitivi in menopausa sono frequenti e sono vissuti con ansia da molte donne, le quali temono che questi possano predire un rischio futuro di demenza. I professionisti sanitari che lavorano con le donne in menopausa hanno l'importante compito di normalizzare tali modificazioni e di fornire una guida basata sulle evidenze scientifiche per ottimizzare la salute cognitiva nelle loro pazienti. Le capacità cognitive maggiormente influenzate dalla menopausa sono l'apprendimento e la memoria verbale e, in minor misura, la memoria di lavoro e l'attenzione. La performance cognitiva rimane generalmente nei limiti della norma durante la transizione menopausale nella maggior parte delle donne. Generalmente i deficit mnesici si risolvono in postmenopausa, ma possono persistere in donne vulnerabili sul versante cognitivo, per via di scarso livello di educazione, disparità sociali e altri fattori. Il declino di E2 e la presenza di sintomi menopausali - sintomi vasomotori, disturbi del sonno e dell'umore - influenzano la funzione cognitiva in menopausa. Il trattamento di questi sintomi potrebbe aiutare a migliorare la funzione cognitiva, ma non sono disponibili studi clinici che permettano di raccomandare in modo definitivo tale approccio. I problemi di memoria che si verificano con la menopausa non devono essere interpretati come manifestazione di demenza, che colpisce raramente donne di età inferiore ai 64 anni. Alcune evidenze suggeriscono che i problemi cognitivi della perimenopausa possano influenzare il rischio futuro di demenza, ma si tratta di lavori di ricerca ancora in fase iniziale. La TOS non è raccomandata a nessuna età per il trattamento dei disturbi cognitivi o per diminuire il rischio futuro di demenza. Il foglietto illustrativo delle TOS riportano un aumentato rischio di demenza, come riscontrato nello studio WHIMS; tale rischio si traduce in un nuovo caso di demenza per ogni 436 donne trattate con TOS. I dati del follow up a lungo termine dello studio WHI sono in contrasto con i risultati dello studio WHIMS e suggeriscono una diminuzione del rischio di morte associato a malattia di Alzheimer. Tuttavia, nella migliore delle ipotesi, l'effetto benefico della TOS si tradurrebbe in 2004 donne da trattare per diminuire il rischio di morte per malattia di Alzheimer, valori che non depongono a favore dell'utilizzo della TOS per ridurre il rischio di demenza. Non esistono dati affidabili in letteratura che supportino la scelta della formulazione e durata della terapia.

Il counselling clinico dovrebbe focalizzarsi su un approccio multimodale, volto a ridurre il rischio di demenza attraverso la correzione dei fattori di rischio modificabili quali obesità, ipertensione, diabete, attività fisica, fumo, attività cognitive, interazioni sociali, ipoacusia e depressione.

Potenziati conflitti di interesse Pauline Maki dichiara di avere avuto rapporti di consulenza con AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer, and Mithra e di avere stock options in Alloy, MidiHealth, and Estrigenix. Nicole Jaff dichiara di non avere conflitti di interesse. Gli autori sono responsabili del contenuto e della stesura del presente articolo.

Finanziamenti Nessuno.

Referenze

1. Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. The menopause transition and cognition. *JAMA Insights*. 2020;323(15).
2. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
3. Maki P, Thurston R. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(562275).
4. APA Dictionary of Psychology. In *APA Dictionary of Psychology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
5. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(4):351–362.
6. Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
7. Rettberg J, Yao J, Brinton R. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
8. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci*. 2022;16(83):1807.
9. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230.

10. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2013;11(3):310–320.
11. Cao Q, Tan C, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–1166.
12. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1080–1090.
13. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–1857.
14. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3829–3838.
15. Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):177.
16. Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.
17. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: Hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
18. Maki P, Weber M. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric*. 2021;24(4):382–388.
19. Kramer J, Yaffe K, Lengsfelder J, Delis D. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(1):97–102.
20. Kramer J, Delis D, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol*. 1988;44:907–915.
21. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013;20(12):1236–1242.
22. Weber M, Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006;53(4):447–453.

24. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015–2028.
25. Osterlund M, Keller E, Hurd Y. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*. 2000;95(2):333–342.
26. Sherwin B. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou E. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:9–19.
28. Grigorova M, Sherwin B. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*. 2006;9(3):181–194.
29. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856.
30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, Walega DR, Maki PM. Physiologic vasomotor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020;27(11):1209–1219.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause*. 2020;27(3):269–277.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23(1):27–32.
33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: Evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016;92:123–129.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, Tamminen J. Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322–1330.

38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med.* 2015;12(6):e1001833.
39. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology.* 2016;87(7):699–708.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 Years. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1429–1436.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1802–1810.
42. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 1988;13(4):345–357.
43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA.* 1998;279(9):688–695.
44. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):387–393.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging.* 2006;27(1):141–149.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(3):426–431.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4152–4161.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2651–2662.

49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947–2958.
50. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.
51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–2968.
52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009;72(2):135–142.
53. Espeland M, Brinton R, Huggenschmidt C, et al. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316–2324.
54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364(1665).
55. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083.
57. Georgakis M, Petridou E. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? . *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):466–473.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–2662.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;18(10):927–938.

61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.
62. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019.
63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(14):1254–1268.
64. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey K. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225.
67. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;321(6):553–561.
68. Oliveira D, Knight H, Jones K, Ogollah R, Orrell M. Motivation and willingness to increase physical activity for dementia risk reduction: Cross-sectional UK survey with people aged 50 and over. *Aging Ment Health*. 2022;26(9):1899–1908.
69. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298–e1305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, Brodaty H. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1619–1633.
71. OlaOlorun F, Shen W. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. 2020.
72. Maki P, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.

73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Improving experiences of the menopause for women in Zimbabwe and South Africa: co-producing an Information resource. *Soc Sci.* 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. The association of reproductive aging with cognitive function in sub-Saharan African women. *Methods Mol Biol.* 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun.* 2022;13(1):3528.
76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(4):420–433.
77. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Characteristics and impact of long Covid: findings from an online survey. *PLoS One.* 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, Karam A, Al-Nazer M, Al-Ani A. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health.* 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs T, Grammatopoulos D, Young L, Gill P. Long COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;11(100242).

Tabella 1. Rischio assoluto di demenza e morte per malattia di Alzheimer con l'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva, sulla base dei risultati dello studio Women's Health Initiative (WHI).

Outcome	Incidenza nel braccio CEE/MPA, eventi su 10,000 donne-anno	Incidenza nel braccio placebo, eventi su 10,000 donne-anno	Differenza di incidenza, eventi su 10,000 donne-anno	Numero di pazienti da trattare per avere un caso di demenza	Hazard ratio (intervallo di confidenza al 95%)
Incidenza di demenza (tutte le cause) ^a	45 casi	22 casi	23 casi in più	436	2.05 (1.21–3.48)
Morte per malattia di Alzheimer ^b	15 casi	20 casi	5 casi in meno	2004	0.74 (0.59–0.94)

^aShumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651–62;

^bManson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.

CEE, conjugated equine estrogens; MPA, medroxyprogesterone acetate.

Figura 1. Definizione di “cervello nella nebbia” in menopausa.

Definition of menopause brain fog: the constellation of cognitive symptoms experienced by women around the menopause, which most frequently manifest in memory and attention difficulties and involve such symptoms as difficulty encoding and recalling words, names, stories or numbers, difficulty maintaining a train of thought, distractibility, forgetting intentions (reason for coming into a specific room), and difficulty switching between tasks.

Figura 2. Modello che collega estradiolo e fattori menopausali al deficit di memoria verbale. VMS: sintomatologia vasomotoria.

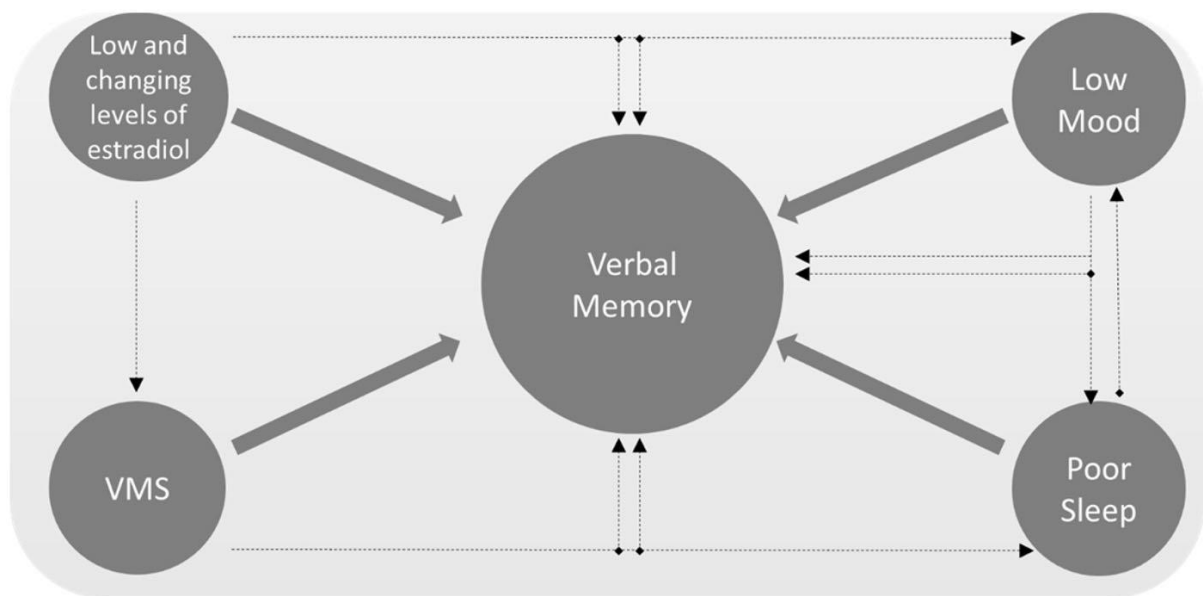


Figura 3. Consigli indirizzati alle pazienti per ottimizzare la salute cognitiva sulla base dei fattori modificabili di rischio di demenza. Dalla lista di fattori di rischio modificabili di demenza riportati nelle linee guida dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (2019) e dalla commissione Lancet (2020)^{61,62}.

