

ALZHEIMER E ORMONI

Circa 50 milioni di persone nel mondo soffre di demenza senile, soprattutto di Alzheimer.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito queste malattie "una priorità globale di salute".

L'essere donna costituisce il principale fattore di rischio.

Ruolo degli estrogeni nel cervello della donna che invecchia

La maggiore o minore esposizione agli estrogeni e i fattori riproduttivi sembrano avere un ruolo importante nell'insorgenza di queste forme neurodegenerative. Noi ginecologi dobbiamo porre particolare attenzione agli anni difficili della menopausa. È importante che si faccia prevenzione. E soprattutto non possiamo continuare a dimenticarci della salute mentale della nostre pazienti

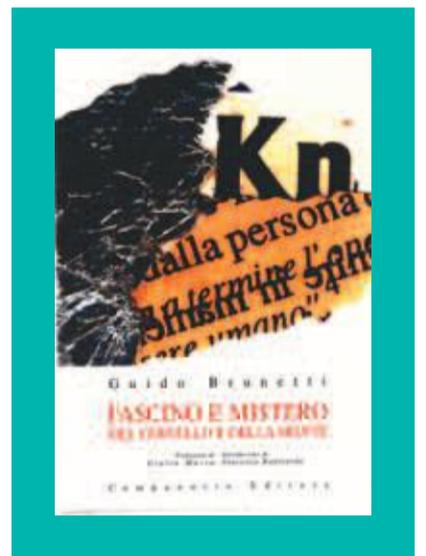


CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

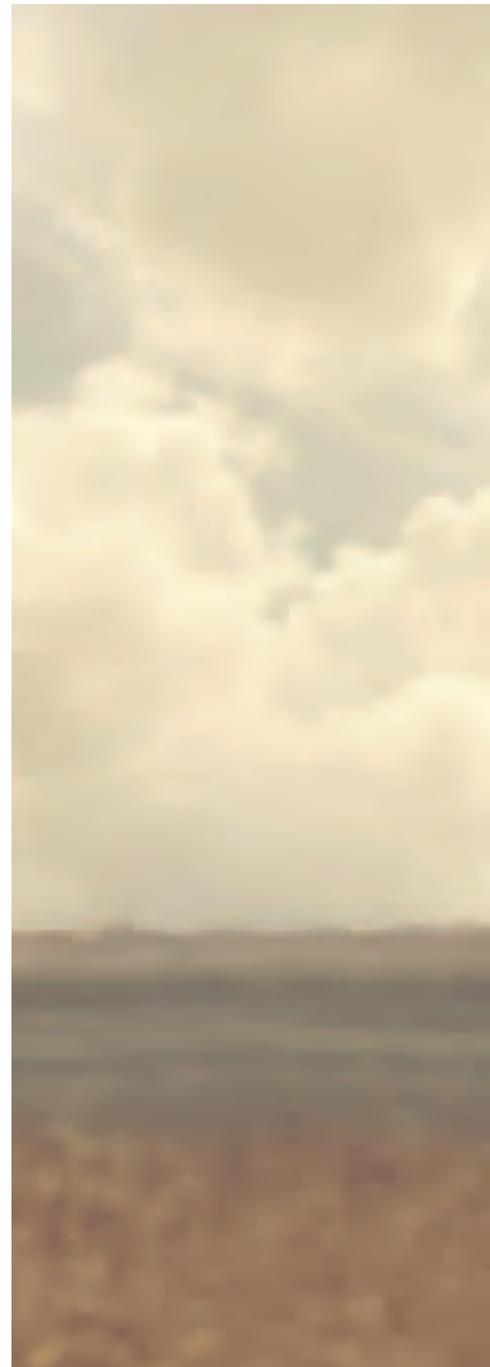
GIORNI fa una mia paziente di 58 anni, insegnante in un liceo di Roma, è venuta nel mio ambulatorio. Era ansiosa e spaventata. Mi ha raccontato che alcuni giorni prima gli era capitato una cosa incresciosa: aveva dimenticato di avere la riunione a scuola per gli scrutini del primo quadrimestre. Inoltre da qualche tempo le capitava spesso di non ricordare i nomi dei propri alunni. Ma la cosa che più l'aveva terrorizzata era che in due occasioni aveva avuto molte difficoltà a ritrovare la strada di casa. Era in menopausa da circa sei anni. Soffriva ancora di vampate di calore e sudorazioni notturne, ma il vuoto di memoria era qualcosa di nuovo. Mi chiedeva che cosa stesse accadendo nella sua mente. Se la menopausa avesse un qualche ruolo in questo suo disagio. Abbiamo discusso a lungo sui suoi sintomi. Era evidente che i fenomeni menopausali giocavano sicuramente un ruolo importante nell'insorgenza di questi disturbi. Era un campo su cui non mi aggiornavo da alcuni anni, per cui ho cercato la letteratura più recente. Ed ho appreso alcune nuove acquisizioni in questo campo che ora vorrei portare all'attenzione dei lettori di *GynecoAogoi*. Tenterò anzitutto di dare risposta alla domanda fatta dalla paziente: *dottore cosa sta accadendo nella mia mente?* Quando si percorrono "i territori della mente" - poco conosciuti da noi ginecologi - è importante non cadere nella trappola di pensare che mente e cervello siano dei sinonimi. "Oggi le neuroscienze ritengono che la mente, e dunque il pensiero, l'affettività e il comportamento, siano espressione della funzione del cervello. Che è parte del corpo", scrive nel suo ultimo libro Guido Brunetti (*Fascino e mistero del cer-*

vello e della mente, Campanotto Ed., 2020). "Tra cervello e corpo esistono legami straordinari: ciò che accade nel cervello si riflette sul corpo e ciò che accade negli organi si riflette sulla mente". Questo significa che i cambiamenti che subisce il cervello nell'intero arco della vita incidono inevitabilmente sulla nostra mente, quindi sul nostro modo di essere, di riconoscersi. E come si sa, nella donna l'arrivo della menopausa rende evidenti questi cambiamenti. Ma la cosa più grave è che nelle donne tutto questo può portare a un incremento delle probabilità di sviluppare una qualche forma di demenza senile. Si sta parlando di quell'insieme di patologie, caratterizzate da una progressiva degenerazione del Sistema Nervoso Centrale che si manifesta, da un punto di vista clinico, con una drammatica perdita di capacità cognitive di pensiero e di memoria. La forma più comune di demenza senile è l'Alzheimer che costituisce più del 60% delle persone che soffrono queste malattie. Sono patologie che colpiscono più le donne che gli uomini e che in qualche modo (come vedremo in seguito) hanno a che fare con la vita riproduttiva e con gli ormoni che la regolano.

Ma perché queste forme di demenza, che si verificano per lo più in tarda età, sono più frequenti nella donna? Per dare una risposta a questa domanda è necessario accennare brevemente ai cambiamenti che il metabolismo cerebrale subisce nel corso della vita. Come si sa il cervello umano utilizza grandi quantità di glucosio come fonte energetica principale: il glucosio è la benzina che fa andare avanti la complessa macchina del cervello. Le quantità e il modo in cui viene utilizzato



Guido Brunetti
Fascino e mistero del cervello e della mente
Campanotto Ed., 2020





La forma più comune di demenza senile è l'Alzheimer. Patologia che colpisce più le donne che gli uomini e che in qualche modo ha a che fare con la vita riproduttiva e con gli ormoni che la regolano

cambiano con l'età. Prima dell'inizio della menopausa il cervello femminile utilizza grandi quantità di questo zucchero per produrre alti livelli di energia, necessari per un'intensa attività cerebrale. Successivamente nel periodo perimenopausale (45-50 anni) il metabolismo glucidico cerebrale rallenta del 10-15 per cento, per diminuire ancor di più (fino al 20-30 per cento, talvolta anche oltre) nella postmenopausa.

Nel cervello femminile sono gli *estrogeni* a guidare il metabolismo energetico. L'estradiolo è il principale regolatore. Coordina non solo le trasformazioni chimiche che avvengono nei neuroni e nelle sinapsi, ma anche il trasporto e l'assorbimento del glucosio fino alla conversione in energia. "Se il livello di estradiolo è elevato, sarà elevato anche il metabolismo energetico", afferma la neuroscienziata **Lisa Mosconi**, direttrice della Women's Brain Initiative e direttrice associata dell'Alzheimer's Prevention Center presso il Weill Cornell Medical College di New York. "La riduzione di estrogeni in menopausa, che generalmente inizia tra i 45 e i 55 anni, porta di conseguenza a una crisi bioenergetica nel cervello". Crisi che è alla base del cosiddetto *impedimento cognitivo* (di cui si lamentava la mia paziente), che è caratterizzato da episodi di confusione, distrazione, smemoratezza. Questo accade perché la creazione di nuove sinapsi e il loro funzionamento richiedono energia che in questa fase di transizione menopausale diminuisce per la progressiva riduzione dei livelli di estrogeni.

Spiegai alla mia paziente che per fortuna l'impedimento cognitivo, che si presenta in menopausa, di solito è temporaneo. Il cervello infatti ha la



Se il livello di estradiolo è elevato, sarà elevato anche il metabolismo energetico

LISA MOSCONI

grande capacità di compensare e ricorrere (come vedremo in seguito) ad altre fonti di energia. Ma nonostante questo recupero, circa un quinto di queste donne manifesterà una qualche forma di demenza alcuni decenni dopo la menopausa. È una malattia che colpisce le donne in maniera sproporzionata (una su cinque rischia di ammalarsi) rispetto all'uomo (uno su nove) a parità d'età. Tutto questo ha fatto pensare che la menopausa potesse avere un ruolo importante nella insorgenza della demenza senile per il calo degli estrogeni che espone il cervello a danni neurodegenerativi.

Ma è sufficiente tutto questo a far diventare la menopausa e gli estrogeni i principali responsabili della demenza senile nella donna? Un'ampia revisione della letteratura su questo argomento è stata pubblicata su *Agein Res. Rev.* nel febbraio scorso da **Aarti Mishra**, neuroimmunologa all'Università dell'Arizona a Tucson in USA e primo autore del lavoro. Dalla sua pubblicazione attingo i risultati più importanti che sono stati pubblicati negli ultimi anni in questo campo. Nella donna l'invecchiamento neurologico è un processo dinamico che si attiva con la menopausa. In questo periodo il metabolismo cerebrale si adatta alla significativa riduzione del metabolismo del glucosio dovuto al calo degli estrogeni. Questi cambiamenti sono guidati da interazioni tra il sistema metabolico e quello immunitario. Tutto ciò determina una riprogrammazione metabolica del cervello, che passa da una dipendenza quasi esclusiva a un unico combustibile (glucosio) alla utilizzazione di un combustibile ausiliario derivato dai lipidi, i *corpi chetonici*. In pratica il cer-

vello, adattandosi alla nuova situazione metabolica, è costretto a utilizzare (quasi una forma di autocannibalismo) gli acidi grassi, presenti nella sostanza bianca e nelle guaine mieliniche che proteggono i neuroni. Questa fonte di energia supplementare sembra avvenire soprattutto nelle forme di malattia più gravi in cui c'è maggior ricorso all'utilizzo della sostanza bianca. In questi casi le pazienti sono esposte a un rischio più elevato di demenza per la progressiva e irreversibile perdita di cellule nervose del cervello, associata alla formazione di proteine non solubili che formano le cosiddette *placche beta-amiloide*, che sono una presenza caratteristica dell'Alzheimer. Nel cervello di pazienti con malattia neurodegenerativa la proteina beta-amiloide si accompagna generalmente a *proteina tau* che, attorcigliandosi intorno al nucleo interno delle cellule, ne provoca la morte, bloccando il trasporto di nutrienti. Il sistema immunitario cerca di annullare queste alterazioni, o quanto meno di limitare i danni, provocando una risposta infiammatoria (neuroinfiammazione). In questa situazione entrano in giuoco le cellule della *microglia* – ovvero le cellule immunitarie del cervello – che in una situazione di normalità hanno un ruolo protettivo sul cervello: contrastano l'amiloidosi e rimodellano le connessioni sinaptiche. In pratica queste cellule immunitarie vigilano sul cervello e quando rilevano una molecola infetta o aberrante, come la beta-amiloide o detriti provenienti da cellule danneggiate, si attivano e per effetto di meccanismi di fagocitosi e di citotossicità fanno una vera e propria opera di sgombero e pulizia. Quando invece questi processi infiammatori si protraggono

ALZHEIMER E ORMONI

nel tempo finiscono col favorire la progressione della malattia, perché in questo caso successivi rilasci di fattori citotossici e fenomeni di fagocitosi colpiscono anche i neuroni sani (una sorta di “fuoco amico”), ottenendo di conseguenza effetti neurotossici e neurodegenerativi. Tutti questi processi sono accelerati dalla presenza del genotipo *APOE4*, che costituisce il più grande fattore di rischio per l'Alzheimer, e determina non solo un inizio precoce della malattia, ma anche una progressione più grave.

Come si è detto in precedenza l'Alzheimer colpisce soprattutto le donne (una su cinque rischia di ammalarsi) rispetto all'uomo (uno su nove). Perché questa disparità? Secondo la neuroscienziata Lisa Mosconi questo dipende dal fatto che, “rispetto al cervello delle donne di età compresa tra i 40 e i 60 anni, il cervello degli uomini nella stessa fascia d'età non mostra segni di invecchiamento e le placche di beta-amiloide sono presenti in un numero inferiore di casi. Tutto questo è legato al fatto che il *testosterone*, così come l'estrogeno, ha una funzione neuroprotettiva. Durante l'andropausa però i livelli di testosterone non crollano in modo brusco e improvviso come avviene invece per l'estrogeno in menopausa”. Questo spiegherebbe perché gli uomini si ammalano di Alzheimer in minor numero rispetto alle donne.

Se così stanno le cose, se alla base dei processi neurodegenerativi vi è il deficit estrogenico della menopausa, basterebbe allora sottoporre ogni donna a terapia sostitutiva all'inizio della menopausa per ottenere almeno una riduzione dei casi di Alzheimer. Nella realtà le cose non sono così semplici e lineari. Negli anni a cavallo tra la fine del secolo scorso e i primi della duemila furono pubblicati diversi studi sulla terapia ormonale sostitutiva (generalmente un estro-progestinico) in menopausa. Contro ogni aspettativa, i risultati dimostrarono che in queste pazienti, oltre a registrare un maggior rischio di cancro alla mammella, di trombosi, di cardiopatie e infarti, non si aveva una riduzione delle probabilità di sviluppare una qualche forma di demenza nella terza età.

“La menopausa non provoca l'Alzheimer. È più che altro una finestra di vulnerabilità, soprattutto per le donne con rischi concomitanti”, afferma in uno studio del 2015 la neuroscienziata **Roberta Diaz Brinton**, direttrice del Center for Innovation in Brain Science presso l'Università dell'Arizona Health Sciences USA. E precisa che “a ben vedere vi è una differenza di circa 20 anni tra l'età media in cui una donna entra in menopausa, che è 51 anni, e quella in cui viene diagnosticata l'Alzheimer, in media tra i 70 e 75 anni. Anche la fase prodromica, cioè il periodo che intercorre fra patologia iniziale (comparsa di placche di beta-amiloide) e declino cognitivo totale, dura 20 anni”. Vi è quindi un ampio periodo della vita di queste pazienti in cui altre malattie concomitan-



Nella donna l'invecchiamento neurologico è un processo dinamico che si attiva con la menopausa

AARTI MISHRA



La menopausa non provoca l'Alzheimer. È più che altro una finestra di vulnerabilità, soprattutto per le donne con rischi concomitanti

ROBERTA DIAZ BRINTON



PER SAPERNE DI PIÙ

Brinton R.D., Yao J., Yin F., Mack, Cadenas E.: *Perimenopause as a neurological transition state*. *Nat.Rev.Endocrinol.*, 11, 393-405, 2015

Gong J., Harris K., Peters S.A.E, Woodward M.: *Reproductive factors and the risk of incident dementia: A cohort study of UK Biobank participants*. *Plos.Med.*, 19(4):e1003955, 2022

Heneka M.T., Carson M.J., Khoury J.E. e coll.: *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. *Lancet Neurol.*, 14, 388-405, 215

Heneka M.T., McManus R.M., Latz E.: *Inflammasome signaling in brain function and neurodegenerative disease*. *Nat.Rev.Neurosci.*, 19, 610-621, 2018

Mishra A., Shang Y., Wang Y., Bacon E.R., Yin F., Brinton R.D.: *Dynamic Neuroimmune Profile during Mid-life Aging in the Female Brain and Implications for Alzheimer Risk*. *iScience*, 23, Article 101829, 2020

Mishra A., Wang Y., Yin F., Vitali F., Rodgers K., Soto M., Mosconi L., Wang T., Brinton R.D.: *A tale of two systems: Lessons learned from female mid-life aging with implications for Alzheimer's prevention & treatment*. *Ageing Res Rev.*, 74.101542, 2022

Mosconi L., Brinton R.D.: *How would we combat menopause as an Alzheimer's risk factor?* *Expert Rev.Neurother.*, 18, 689-691, 2018

Mosconi L., Berti V., Dike J., Schelbaum E. e coll.: *Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition*. *Sci.Rep.*, 11, 10867, 2021

Nappi R., Sinforiani E., Mauri M., Bono G., Polatti F., Nappi G.

Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women *Gynecol. Obstet. Invest.*, 47, 29-36, 1999

Sarlus H., Heneka M.T.: *Microglia in Alzheimer's disease*. *J.Clin.Invest.*, 127, 3240-3249, 2017

Wang Y., Shang Y., Mishra A., Bacon E., Yin F., Brinton R. D.: *Midlife chronological and endocrinological transitions in brain metabolism: system biology basis for increased Alzheimer's risk in female brain*. *Sci. Rep.*, 10, 8528, 2020

ti (molte in stato preclinico) o genetiche (*APOE4*) possono giocare un ruolo importante nella insorgenza di malattie neurodegenerative. Si deve tener presente infatti che in circa un terzo dei casi di Alzheimer è presente un'altra patologia, come il diabete, l'obesità, la cattiva alimentazione e altri fattori prevenibili e curabili. La Brinton ipotizza che la menopausa e la conseguente mancanza degli estrogeni possano essere considerati come fattori che in qualche modo alterano gli equilibri dell'organismo. Tutto questo porta a pensare che questi fattori possano avere un qualche ruolo nello scatenare l'Alzheimer e che la loro gestione sia fondamentale per la prevenzione. Si discute ancora se utilizzare con le dovute precauzioni la terapia ormonale in menopausa a scopo preventivo. Uno studio, pubblicato lo scorso anno su *Alzheimers Dement (NY)* con la Brinton come principale autrice, ha evidenziato che le *terapie ormonali di precisione*, se utilizzate nella prevenzione della malattia di Alzheimer offrono risultati soddisfacenti. La neuroscienziata ha voluto precisare che “la chiave sta nel fatto che la terapia ormonale non è un trattamento, ma mantiene il cervello e l'intero sistema in funzione, portando alla prevenzione. Non sta invertendo la malattia, sta prevenendo la malattia mantenendo il cervello sano”.

Non tutti concordano sul ruolo protettivo degli ormoni. Ancora non è chiaro se in futuro potremo prevenire le neurodegenerazioni con queste sostanze. Nel frattempo è importante fare prevenzione utilizzando esami genetici e analisi cliniche in grado di evidenziare precocemente eventuali malattie, soprattutto di natura metabolica, che possono avere un qualche ruolo nell'insorgenza delle patologie neurodegenerative. Tocca soprattutto a noi ginecologi, come medici di genere, essere attente sentinelle per cogliere i primi sintomi di un disagio neurodegenerativo. In altri termini dobbiamo essere pronti a saper utilizzare sulle nostre pazienti la *medicina di precisione* per prevenire o quanto meno ritardare l'insorgenza dell'Alzheimer.