12.Ottobre

La demenza delle donne

Demente. Un uomo alle cui argomentazioni non siamo in grado di rispondere.
Ambrose Bierce
Dizionario del diavolo, 1911

Le donne hanno maggiori probabilità rispetto agli uomini di sviluppare demenza, e non solo perché tendono a vivere più a lungo. Una delle ragioni potrebbe essere la menopausa, quel periodo della mezza età in cui i livelli di ormoni sessuali diminuiscono e le mestruazioni cessano, e che alcuni ricercatori stanno iniziando a considerare come una sorta di stress test per il cervello.

La menopausa "influisce indubbiamente sulla salute del cervello", afferma la neurologa **Riley Bove** che studia i suoi effetti sulla sclerosi multipla e altri disturbi neurologici ***dell'Università della California (UC) di San Francisco*****,**.
Bove R et al. Menopause and neurological disorders: a roadmap for research. Nat Rev Neurol. 2026 Sep;22(9):581-601.

Lei e altri ricercatori desiderano proteggere il cervello durante e dopo questa transizione, ma ciò significa identificare esattamente in che modo la menopausa lo metta a rischio.
Uno studio pubblicato su Nature Medicine ha individuato degli indizi nel sangue di donne tra i 40 e i 50 anni: proteine legate alla funzione cerebrale, all'infiammazione e alle malattie neurodegenerative, i cui livelli risultano elevati durante la menopausa.
Wood Alexander M et Blood proteomics of menopause map to brain aging and dementia risk. Nat Med. 2026 Sep 22.

Altri studi in corso stanno monitorando gruppi di donne nel tempo, anche durante la fase perimenopausale, meno studiata, che va da poco prima della fine delle mestruazioni fino a un anno dopo, per svelare i processi che portano a problemi cognitivi a breve e lungo termine.
Generalmente si pensa alla menopausa in relazione alle ovaie, che cessano di produrre estrogeni e progesterone. Tuttavia, il cervello, che produce anch'esso ormoni ed è ricco di recettori ormonali, svolge un ruolo chiave in questa transizione. I livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH), prodotto dall'ipofisi, aumentano con il calo degli ormoni sessuali. Neuroni specializzati nell'ipotalamo, privati degli estrogeni, causano la dilatazione dei vasi sanguigni, con conseguenti sintomi vasomotori, tra cui sudorazione notturna e vampate di calore.

Anche il cervello stesso è vulnerabile. Sintomi vasomotori gravi o frequenti sono associati a iperintensità della sostanza bianca , un tipo di lesione cerebrale legata alla demenza e all'ictus, nonché a marcatori della patologia del morbo di Alzheimer . I disturbi dell'umore e del sonno peggiorano di pari passo con i sintomi vasomotori, così come la memoria e altri problemi cognitivi spesso descritti collettivamente come "nebbia cerebrale".

Studi epidemiologici e autoptici hanno dimostrato che la menopausa precoce, sia spontanea che causata da un intervento chirurgico di rimozione delle ovaie, è associata a un rischio maggiore di Alzheimer.
Ma poiché la menopausa è una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento, il principale fattore di rischio per la demenza, è difficile separarne chiaramente gli effetti da quelli dell'età, afferma Bove. Poche banche del cervello o studi a lungo termine dispongono di dati dettagliati sulla menopausa, men che meno da persone che la stanno vivendo attivamente.

Per studiare i meccanismi biologici alla base dell'aumento dei rischi, i ricercatori guidati dalla neuropsicologa **Kaitlin Casaletto dell'Università della California a San Francisco** hanno studiato un gruppo di 80 donne sane in premenopausa, perimenopausa o nella fase iniziale della postmenopausa, che non assumevano ormoni per trattare i sintomi della menopausa. Hanno identificato una ***"firma" molecolare composta da 16 proteine cerebrali*** i cui livelli erano più elevati nel sangue delle donne in postmenopausa rispetto alle donne in premenopausa.

Due di queste proteine sono associate all'Alzheimer e molte altre svolgono un ruolo nella salute neuronale o sinaptica. Le proteine di segnalazione infiammatoria chiamate citochine erano particolarmente elevate nelle donne che riferivano sudorazioni notturne.

Madeline Wood Alexander, dottoranda all'Università di Toronto e prima autrice dello studio, afferma che i risultati suggeriscono che "una risposta infiammatoria persistente potrebbe attivarsi durante la transizione menopausale", creando problemi al cervello.
I livelli delle proteine cerebrali sono correlati ai livelli ormonali, in particolare a livelli più elevati di FSH o più bassi di estradiolo, la forma di estrogeno prodotta dalle ovaie.

Studi sui topi hanno suggerito che l'FSH influisce sui neuroni in un modo che accelera la patologia dell'Alzheimer e che bloccare l'ormone potrebbe arrestare questo processo. (I ricercatori della Icahn School of Medicine del Mount Sinai hanno recentemente creato un anticorpo bloccante

l'FSH che sperano di sviluppare come terapia preventiva contro l'Alzheimer per le donne in menopausa). "*Alle donne è sempre stato detto che è la perdita di estrogeni e progesterone a essere importante", "Ma potrebbe essere che in realtà il problema sia l'ormone ipofisario".*
I ricercatori hanno inoltre esaminato i dati sanitari preesistenti di circa 12.000 donne tra i 60 e i 70 anni, scoprendo che molte delle stesse proteine risultavano elevate in coloro che avevano sviluppato un declino cognitivo o demenza.

Lo studio fornisce "alcuni indizi su dove dovremmo cercare" tra le centinaia di proteine potenzialmente rilevanti che cambiano durante la menopausa, afferma **Rebecca Thurston**, ricercatrice nel campo della salute femminile presso **l'Università di Pittsburgh**, che non ha partecipato alla ricerca.

L'aumento delle proteine sinaptiche potrebbe contribuire a spiegare i cambiamenti cognitivi e i sintomi che alcune persone sperimentano, ritiene. Tuttavia, avverte, il gruppo di donne in menopausa nello studio era ristretto e i livelli di proteine nel sangue possono fluttuare, quindi sono necessari studi più lunghi e su campioni più ampi.

Thurston e il suo team ne stanno pianificando uno. Stanno reclutando centinaia di donne sane in premenopausa o in procinto di entrarvi per uno studio osservazionale di 5 anni che esaminerà come diverse tecniche di neuroimaging e biomarcatori ematici siano correlati a sintomi cognitivi come la confusione mentale.

Anche l'Ann S. Bowers Women's Brain Health Initiative, un consorzio di ricerca che include Jacobs, Casaletto e Wood Alexander, sta avviando uno studio su donne sane per raccogliere dati di neuroimaging, test cognitivi e biomarcatori durante la transizione menopausale e oltre.

Casaletto ritiene che i risultati del suo team, sebbene preliminari, possano già avere implicazioni per l'assistenza sanitaria. Un esame del sangue in grado di rilevare questi cambiamenti proteici nella mezza età potrebbe indicare chi è a rischio di declino cognitivo precoce e suggerire modifiche alla dieta e allo stile di vita o trattamenti medici per prevenirlo. "*La mezza età è una finestra critica in cui possiamo probabilmente avere gli effetti più significativi per preparare il cervello al successo", afferma.*

La terapia ormonale sostitutiva in menopausa (TOS), che prevede la sostituzione di estrogeni, progesterone o entrambi, potrebbe sembrare un trattamento ovvio. La ricerca ha già suggerito benefici a livello cerebrale; uno studio recente ha dimostrato che le donne sottoposte a TOS presentavano una minore quantità di amiloide cerebrale , una caratteristica patologica tipica dell'Alzheimer. Tuttavia, gli studi retrospettivi sono soggetti a fattori confondenti, pertanto Wood Alexander e i suoi colleghi intendono seguire le donne sottoposte a TOS durante la

perimenopausa, confrontando i loro profili proteici con quelli di donne che non assumono ormoni, al fine di individuare segni di un invecchiamento più sano.
Altri interventi potenzialmente protettivi per il cervello non prevedono l'uso di ormoni.

I farmaci più recenti per il trattamento delle vampate di calore e delle sudorazioni notturne agiscono sui recettori delle neurochinine, peptidi che agiscono sui neuroni specializzati dell'ipotalamo. Thurston e la sua collega Pauline Maki, ricercatrice sulla menopausa presso l'Università dell'Illinois a Chicago, stanno conducendo una sperimentazione clinica per verificare se uno di questi farmaci, chiamato fezolinetant, porti a un miglioramento della salute cerebrale e delle prestazioni cognitive durante la menopausa.

La menopausa è "una complessa riprogrammazione multisistemica" che i ricercatori stanno solo ora iniziando a comprendere, afferma Wood Alexander, ma mette in guardia dal dipingere questa transizione naturale come puramente negativa. "*Tutte le donne con ovaie intatte andranno incontro a menopausa spontanea nella mezza età, ma la maggior parte non svilupperà poi il morbo di Alzheimer", afferma. I ricercatori "possono utilizzare questo periodo per capire chi si trova su un percorso vulnerabile rispetto a uno più resiliente".*