

IL CERVELLO DELLA DONNA DOPO I 40 ANNI: ASPETTI NEUROBIOLOGICI E NEUROENDOCRINI

Giovanni Biggio^{1,2} e Maria Cristina Mostallino²

¹ Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sez. Neuroscienze, Università di Cagliari

² Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari

L'attività cerebrale è strettamente associata e dipendente dal grado di trofismo e plasticità neuronale, condizioni che conferiscono la capacità di saper adattare al meglio la loro funzione e morfologia in relazione agli stimoli ambientali.

Gli ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni e il progesterone, sono potentissimi modulatori della sintesi di specifici fattori trofici, come il fattore trofico di derivazione neuronale BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), proteina capace di garantire la sopravvivenza di specifiche popolazioni neuronali, quali ad esempio quelle monoaminergiche, GABAergiche e colinergiche (Wei e Berman, 2019).

Questi risultati indicano in modo inequivocabile che, nel sesso femminile, si viene a stabilire fra gli ormoni steroidei e i neuroni un rapporto di stretta dipendenza funzionale, cruciale per garantire l'attività cellulare nelle fasi fondamentali del ciclo vitale della donna (pubertà, ciclo mestruale, gravidanza e menopausa). Infatti evidenze neurobiologiche, neurochimiche e neuroendocrine suggeriscono che nel sesso femminile, durante la pubertà, grazie alla maturazione delle gonadi e alla conseguente produzione di ormoni estrogeni e progestinici, lo sviluppo neuronale subisce un input funzionale e strategico fondamentale, per facilitare e garantire la neurogenesi (sintesi di nuovi neuroni), la sinaptogenesi, il trofismo e la sopravvivenza neuronale (McEwen et al, 2012; Singh e Su, 2013). **Il cervello femminile diventa così adulto 2-3 anni prima di quello maschile.**

Al termine del periodo mestruale, soprattutto con l'inizio della premenopausa, la secrezione di E2 e progesterone diminuisce significativamente, mentre aumentano i livelli di FSH.

Le variazioni plasmatiche e cerebrali di questi ormoni sono associate a riduzione della plasticità di differenti popolazioni neuronali implicate nella regolazione della sfera emozionale, affettiva e dei processi cognitivi: ciò si traduce in una condizione di maggiore vulnerabilità alla psicopatologia (Yin et al, 2015). Di particolare rilevanza è il ruolo svolto dai metaboliti del progesterone nella modulazione della soglia di eccitabilità neuronale, in particolare in aree cerebrali che regolano l'umore, il comportamento e le funzioni cognitive. Infatti, allopregnanolone e THDOC risultano essere in natura tra le molecole più potenti ed efficaci nel modulare la funzione dei recettori inibitori GABA_A.

Al contrario il glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio, coinvolto nei processi cognitivi come apprendimento e memoria, viene modulato dall'azione degli estrogeni, i quali – aumentandone il rilascio a livello postsinaptico – potenziano la plasticità sinaptica associata ai meccanismi di apprendimento e memoria (Del Río et al, 2018; Seitz et al, 2019) [Tab. 1]. Pertanto, **la transizione che porta alla menopausa** rappresenta una finestra critica per il rilevamento precoce della **vulnerabilità cognitiva ed emozionale** e per l'attuazione di interventi preventivi.

	ESTROGENI	PROGESTERONE
Sinapsi glutammatergica	<ul style="list-style-type: none"> ↑ sintesi di recettori NMDA ↑ eccitabilità neuronale ↑ formazione delle spine dendritiche ↑ numero delle sinapsi 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ trasmissione glutammatergica
Sinapsi GABAergica	<ul style="list-style-type: none"> ↓ release di GABA ↓ tono inibitorio 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ trasmissione GABAergica ↑ attivazione del recettore GABA
Sinapsi serotoninergica	<ul style="list-style-type: none"> ↑ sintesi di 5HT ↑ sintesi del recettore 5HT ↓ reuptake di 5HT 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ release di 5HT nell'ipotalamo ventromediale ↑ release di 5HT nell'area preottica ↑ degradazione della serotonina
Sinapsi dopaminergica	<ul style="list-style-type: none"> ↑ release di DA nello striato e nell'area preottica ↓ release nella corteccia prefrontale 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ trasmissione dopaminergica ↑ sintesi di DA ↑ sintesi del recettore per la DA ↓ re-uptake della DA

Tab.1 - Ruolo dei neurosteroidi nel modulare i quattro principali neurotrasmettitori

Questa vulnerabilità viene potenziata dalla riduzione di plasticità neuronale presente nel cervello durante la menopausa, conseguente alla riduzione di espressione dei fattori trofici i cui livelli si riducono, determinando un precario adattamento in tempi brevi e/o lunghi dei neuroni agli input ambientali negativi con conseguente incremento della vulnerabilità per le patologie della sfera emozionale e possibili processi degenerativi (Pluchino et al, 2009). Studi di “*brain imaging*” hanno infatti evidenziato **una riduzione graduale dei volumi della materia grigia e della sostanza bianca nelle donne in premenopausa e menopausa** (Kim et al, 2018; Lu et al, 2018). Questi risultati, nel loro insieme, dimostrano l'importanza degli ormoni sessuali nel mantenimento della plasticità neuronale associata alla memoria, alle funzioni esecutive e alle capacità decisionali. Il ritmo circadiano (sonno-veglia) subisce modificazioni funzionali e morfologiche indotte dalla drastica riduzione degli ormoni. Infatti, l'aumento dell'ormone FSH, assieme alla caduta degli estrogeni e del progesterone, è concomitante a un aumento dei glucocorticoidi (cortisolo) e a una drastica riduzione della secrezione di melatonina. Queste modificazioni nella secrezione ormonale si traducono in sostanziali cambiamenti del pattern del sonno, con alterazioni dei ritmi circadiani che portano alla desincronizzazione di molte funzioni (ritmi della pressione arteriosa, temperatura corporea, secrezione di ormoni, etc.). Risveglio mattutino precoce, molteplici risvegli notturni, riduzione del sonno REM e tendenza al sonnellino durante il giorno rappresentano le principali alterazioni del pattern del sonno riportate dalle donne, soprattutto durante la premenopausa, nelle 24 ore (Baker et al, 2018). **Recenti studi hanno associato queste alterazioni del pattern del sonno agli alti livelli dell'ormone FSH.** Alti livelli di FSH correlano con un'elevata polisonnografia (PSG) nella donna durante la premenopausa, in maniera simile a quanto osservato nelle donne in età fertile durante la fase luteinica del ciclo mestruale, in cui i livelli del FSH sono più alti. È cruciale sapere che

la **riduzione delle ore di sonno** compromette il consolidamento della memoria e può indurre un'**accelerata atrofia di alcune aree cerebrali come la corteccia prefrontale** con associata riduzione della connettività funzionale, alterazioni che si traducono in una riduzione della memoria e delle funzioni cognitive. Inoltre, **la privazione del sonno aumenta le concentrazioni nel liquido cerebrospinale (CSF) di marcatori di lesioni neuronali e favorisce il processo dell'infiammazione**. Un sonno inadeguato può essere un elemento di induzione di processi neurodegenerativi. Infatti, riduzione della neurogenesi, atrofia neuronale, riduzione delle sinapsi e insorgenza di processi infiammatori con l'accumulo della proteina beta-amiloide, il principale componente delle placche amiloidi presenti nel morbo di Alzheimer, sono i più comuni meccanismi neurobiologici associati alle ridotte ore di sonno nel soggetto in menopausa, capaci di accelerare i processi di invecchiamento cerebrale fino ad arrivare, nei casi più gravi, alla deposizione delle placche amiloidi (Mosconi et al, 2017). Il ripristino di un sonno ristoratore, attraverso appropriati interventi farmacologici e non farmacologici, può ridurre questi processi di invecchiamento cerebrale e, nei soggetti predisposti, rallentare la deposizione delle placche amiloidi (Kang et al, 2009).

Alterate fluttuazioni e/o disfunzioni nella secrezione degli ormoni steroidei (estrogeni, progestinici) sono pertanto un fattore cruciale nel determinare le modificazioni sia strutturali che funzionali del cervello durante il ciclo vitale della donna, e paradossalmente rappresentano un fattore di maggiore vulnerabilità del sesso femminile alla psicopatologia soprattutto in relazione ai disturbi della sfera emozionale, affettiva e cognitiva.

Bibliografia

- Baker FC, Lampio L, Saarestranta T, Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin*. 2018; 13 (3): 443-456
- Del Río JP, Allende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health*. 2018; 6: 141
- Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. (2009) Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 326 (5955): 1005-1007
- Kim GW, Park K, Jeong GW. Effects of Sex Hormones and Age on Brain Volume in Post-Menopausal Women. *J Sex Med*. 2018; 15 (5): 662-670
- Lu W, Guo W, Hou K, Zhao H, Shi L, Dong K, Qiu J. Grey matter differences associated with age and sex hormone levels between premenopausal and perimenopausal women: A voxel-based morphometry study. *J Neuroendocrinol*. 2018; 30 (12): e12655
- McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci*. 2012; 126 (1): 4-16
- Mosconi L, Rahman A, Diaz I, Wu X, Scheyer O, Hristov HW, Vallabhajosula S, Isaacson RS, de Leon MJ, Brinton RD. Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0207885
- Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S, Merlini S, Giannini A, Bucci F, Casarosa E, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod*. 2009; 24 (9): 2303-9
- Seitz J, Kubicki M, Jacobs EG, Cherkerzian S, Weiss BK, Papadimitriou G, Mouradian P, Buka S, Goldstein JM, Makris N. Impact of sex and reproductive status on memory circuitry structure and function in early midlife using structural covariance analysis. *Hum Brain Mapp*. 2019; 40 (4): 1221-1233
- Singh M, Su C. Progesterone, brain-derived neurotrophic factor and neuroprotection. *Neuroscience*. 2013; 239: 84-91
- Wei SM, Berman KF. Ovarian hormones, genes, and the brain: the case of estradiol and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44 (1): 223-224
- Yin F, Yao J, Sancheti H, Feng T, Melcangi RC, Morgan TE, Finch CE, Pike CJ, Mack WJ, Cadenas E, Brinton RD. The perimenopausal aging transition in the female rat brain: decline in bioenergetic systems and synaptic plasticity. *Neurobiol Aging*. 2015; 36 (7): 2282-2295



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO

24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 *Lettura magistrale*

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 *Tavola rotonda*

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 *Tavola rotonda*

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 *Tavola rotonda*

"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni*

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 *Questionario ECM*

Introduzione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Introduzione alla lettura inaugurale	<i>Pag. 08</i>
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	<i>Pag. 12</i>
Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni	<i>Pag. 15</i>
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	<i>Pag. 34</i>
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	<i>Pag. 40</i>
Introduzione alla lettura magistrale	<i>Pag. 46</i>
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	<i>Pag. 47</i>
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	<i>Pag. 54</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	<i>Pag. 59</i>
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	<i>Pag. 61</i>
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	<i>Pag. 64</i>
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	<i>Pag. 68</i>
La vagina come organo endocrino	<i>Pag. 70</i>
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	<i>Pag. 77</i>
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	<i>Pag. 82</i>

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>