

# **MENOPAUSA I ENVELLIMENT: MALALTIA D'ALZHEIMER**

## **Enfoc des del ginecòleg**

M. Manubens

**Departament de Ginecologia, Obstetricia i Reproducció  
INSTITUT UNIVERSITARI DEXEUS  
Barcelona**

# ESTRÓGENOS

SNC

genómico



Neurotransmisores  
Neuropéptidos  
Neuroesteroides



no genómico



Modulando la:  
Excitabilidad eléctrica  
Función sináptica



# Estrógenos y cerebro

Existen RE en el cerebro en regiones implicadas en la cognición  
Incluyendo

- Cortex cerebral <sup>1</sup>
- Hipocampo <sup>2</sup>
- Prosencéfalo <sup>3</sup>

▲ la actividad colinérgica <sup>4</sup>,  
serotonérgica <sup>5,6</sup> y dopaminérgica <sup>7</sup>  
en la mujer postmenopáusica



Tienen influencia sobre la función cognitiva

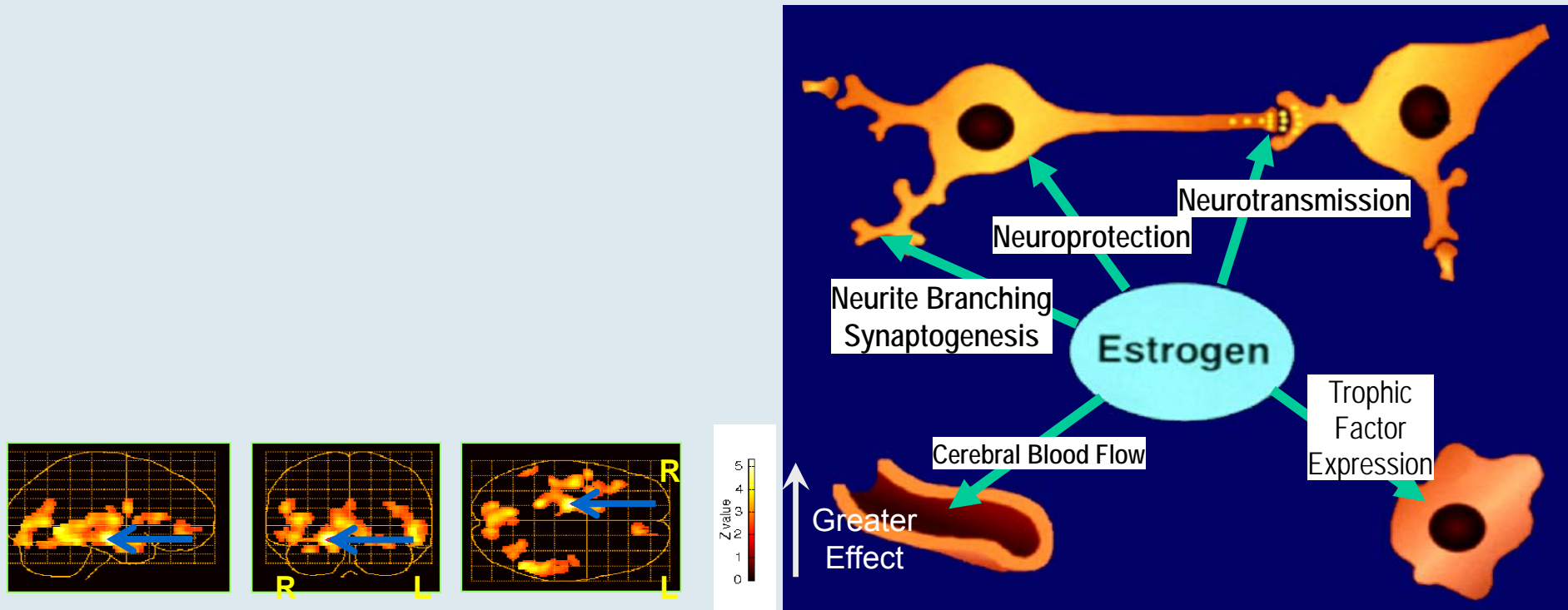


- Estrogen in therapeutic doses alters brain activation
- Results suggest that estrogen affects brain areas involved in working memory

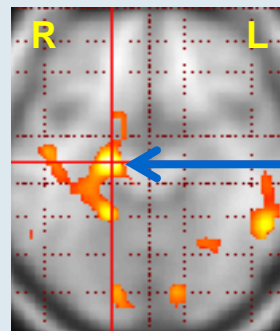
<sup>1</sup>Shughrue PJ, et al. *J Comp Neurol.* 1997;388:507-25; <sup>2</sup>Weiland NG, et al. *J Comp Neurol.* 1997;388:603-12; <sup>3</sup>Shughrue PJ, et al. *Neuroscience.* 2000;96:41-9; <sup>4</sup>van Amelsvoort T, et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:101-12; <sup>5</sup>Kugaya A, et al. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1522-4; <sup>6</sup>van Amelsvoort TA, et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26:493-502; <sup>7</sup>Craig MC, et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:1309-16.

# Efectos de los estrógenos y cerebro

Adapted from Birge SJ. *Menopause Management*. 2000;9:13-21. Used with permission.



Areas in color show the brain regions where women receiving HT showed increased blood flow over time compared with women not receiving HT



Blue arrow points to the hippocampus

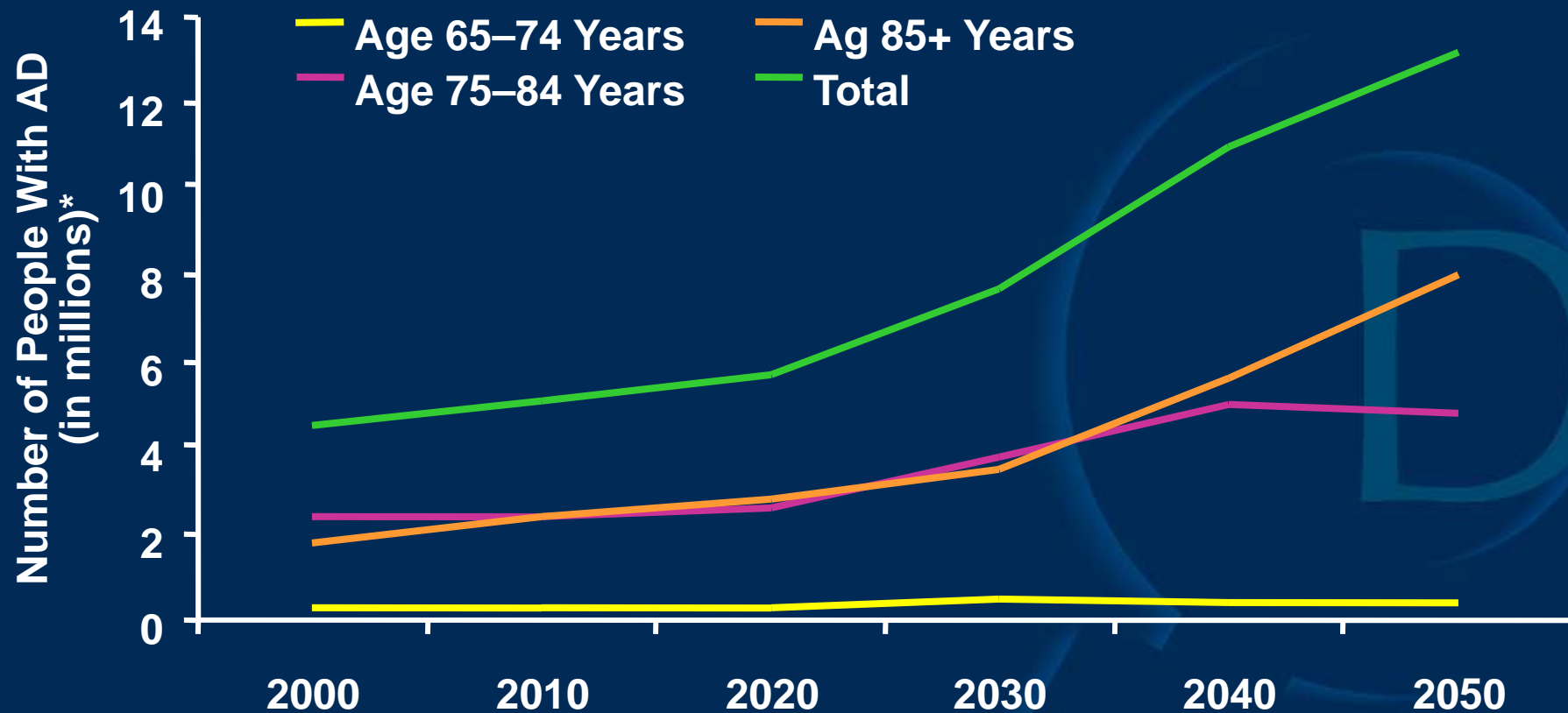
Reprinted from *Neurobiology of Aging*, Volume 21, Maki PM, Resnick SM. Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition, 373-383, ©2000, with permission.

# Menopausia y función cognitiva

Las evidencias clínicas demuestran como durante el período climatérico la ausencia de estrógenos en el sistema límbico induce modificaciones del carácter, comportamiento y función cognitiva, funciones que mejoran tras la administración de estrógenos



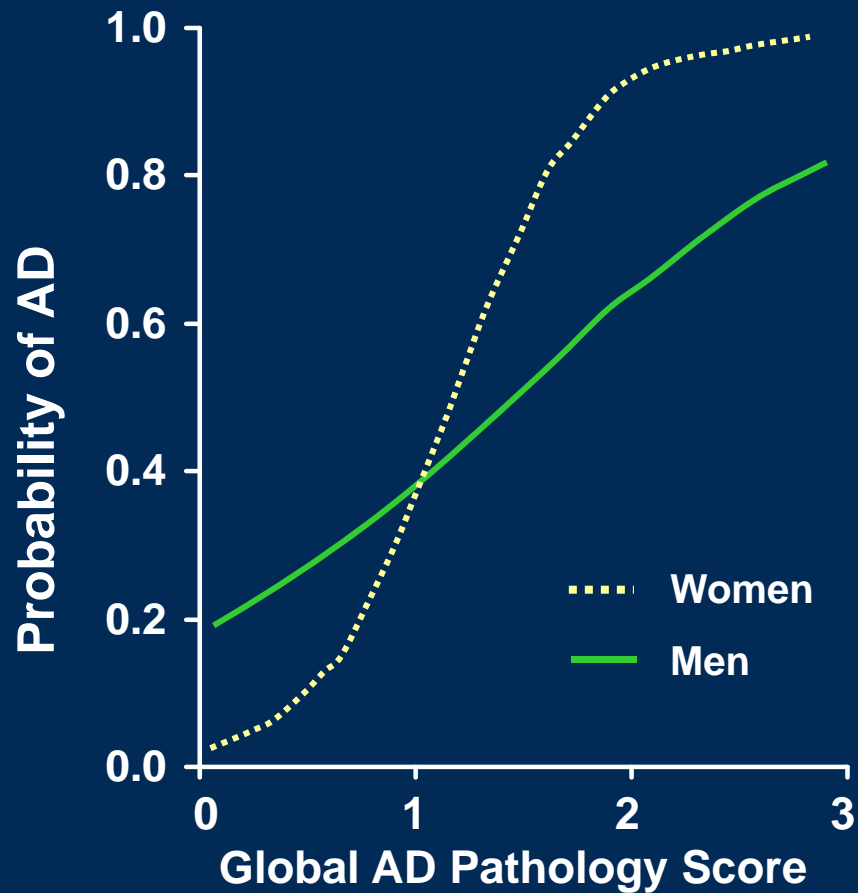
# Prevalencia de la EA en 2050 será el triple



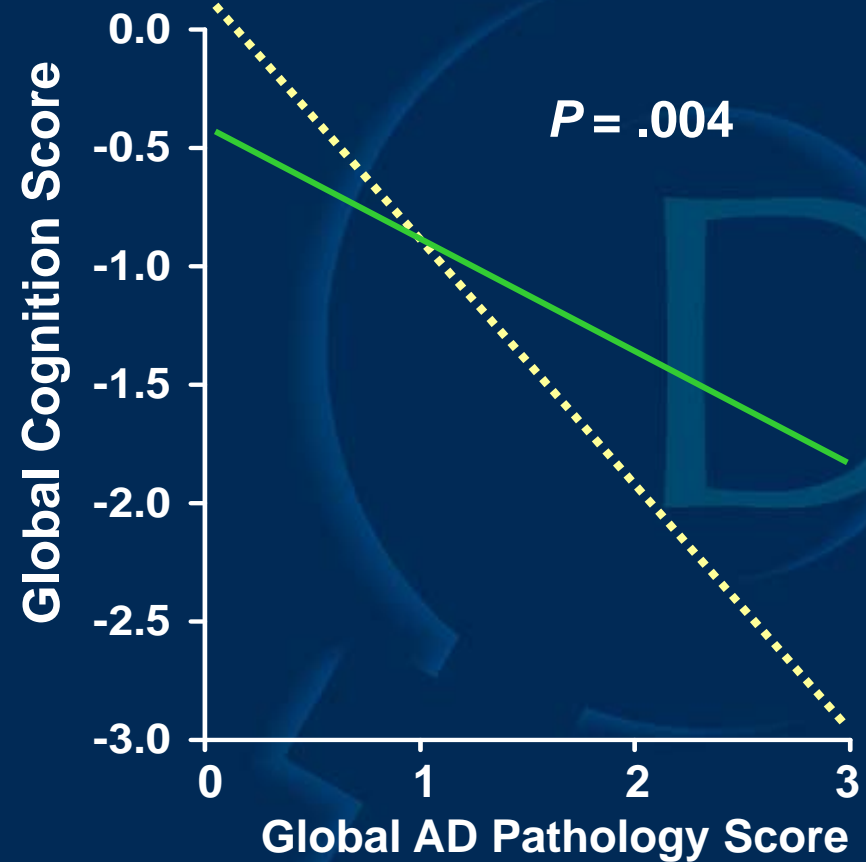
\*Based on incidence estimates from a population-based study and mortality data from the US Census Bureau and National Center for Health Statistics. Incidence of AD was measured in 3838 persons free of AD at baseline. Adapted from Hebert LE, et al. *Arch Neurol.* 2003;60:1119-22.

# Sexo: diferencias en manifestaciones clínicas

*Probability of AD as function of AD pathology*



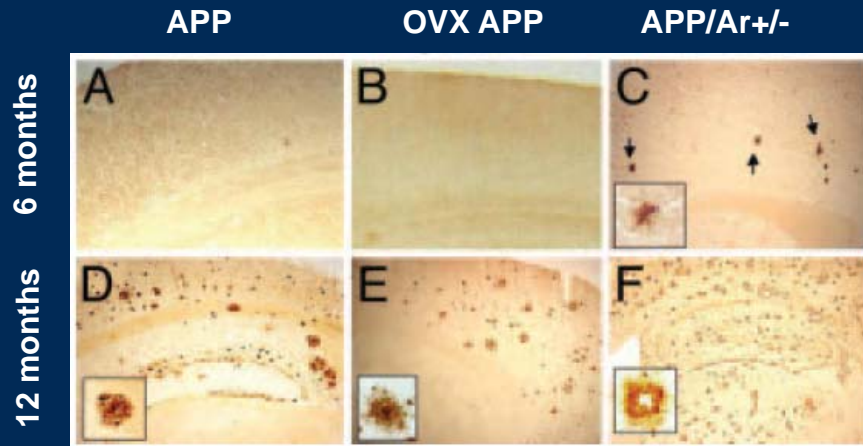
*Interaction between sex and AD pathology*



# TE/TH y Enfermedad de Alzheimer

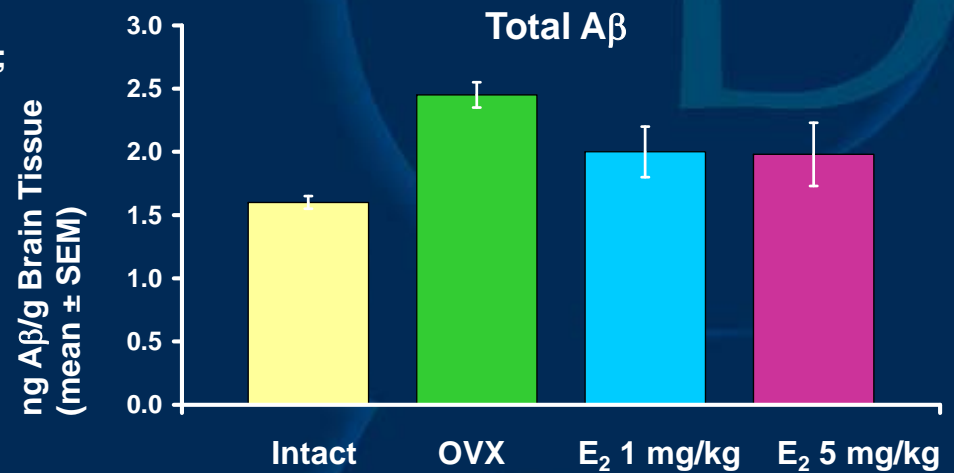
El déficit Estrógenos acelera la A $\beta$  placa

*Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease*



APP = amyloid precursor protein; OVX = ovariectomized;  
Ar = aromatase  
Yue X, et al. *PNAS*. 2005;102:19198-203.

Estrógenos reducen  $\beta$ -Amiloide (A $\beta$ )  
(en modelos laboratorio)

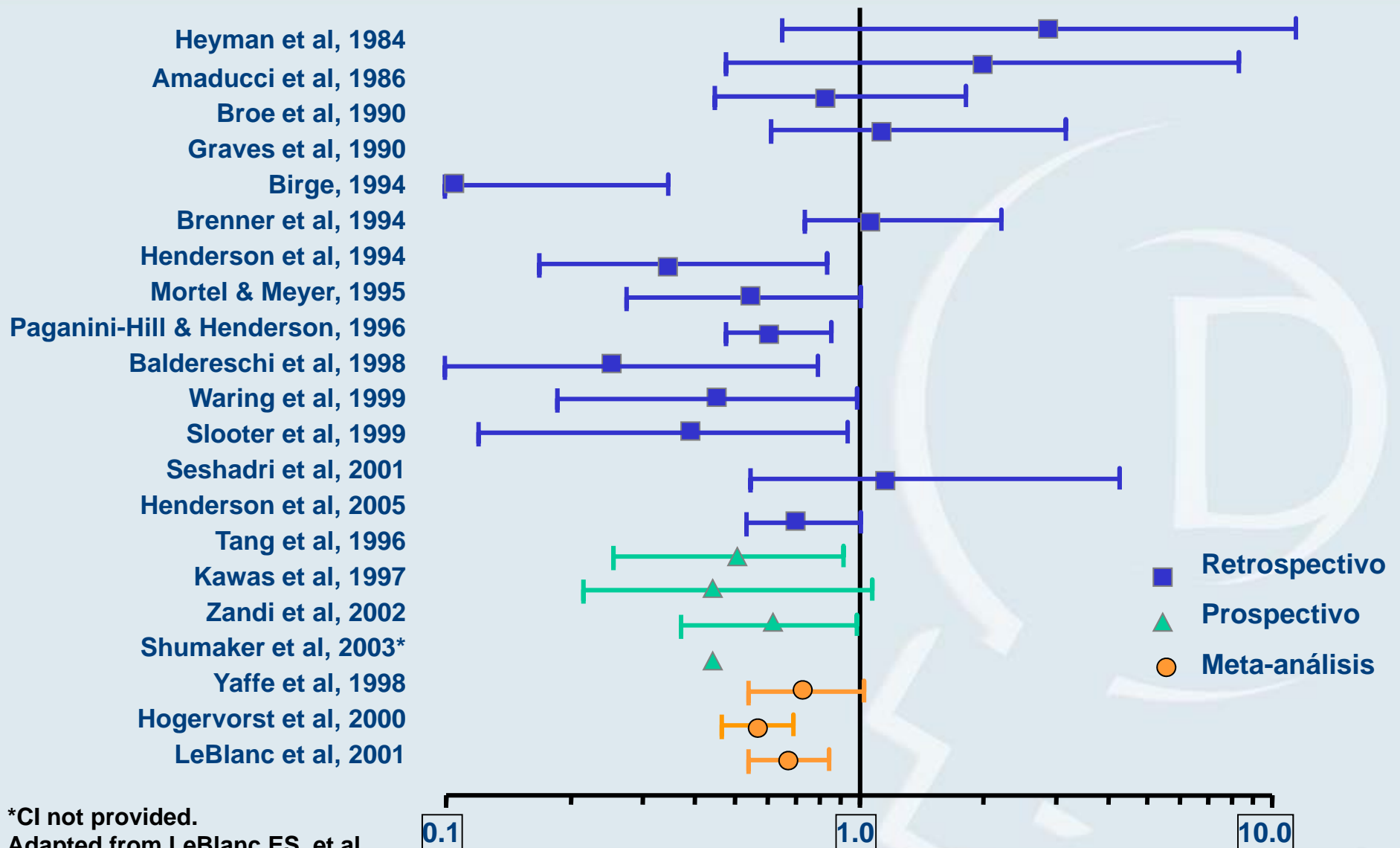


\* $P < .05$  vs untreated OVX animals.

Petanceska SS, et al. *Neurology*. 2000;54:2212-7. Used with permission.



# Estudios observacionales: TH y riesgo de EA



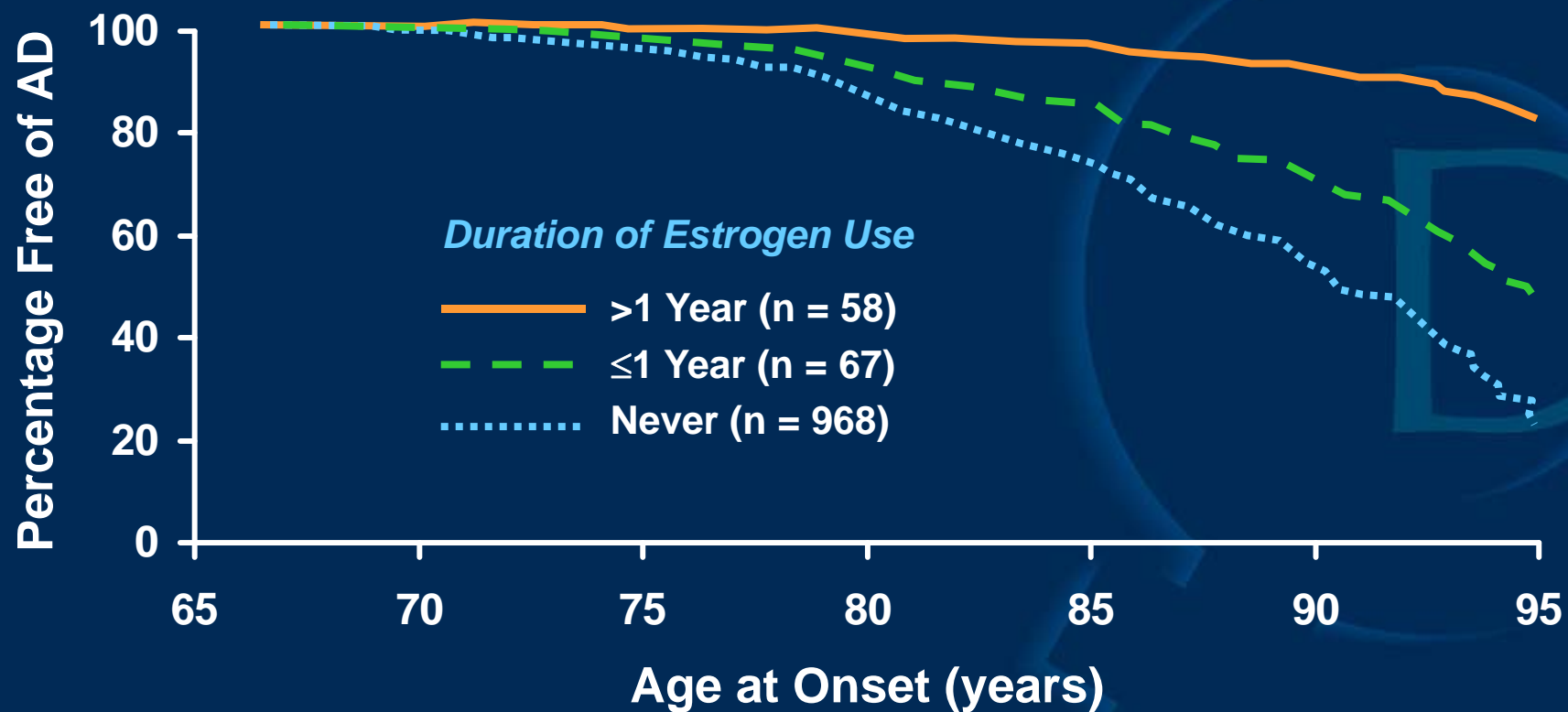
\*CI not provided.

Adapted from LeBlanc ES, et al.

JAMA. 2001;285:1489-99.

# Los estrógenos pueden retrasar el comienzo de la Enfermedad Alzheimer en la mujer

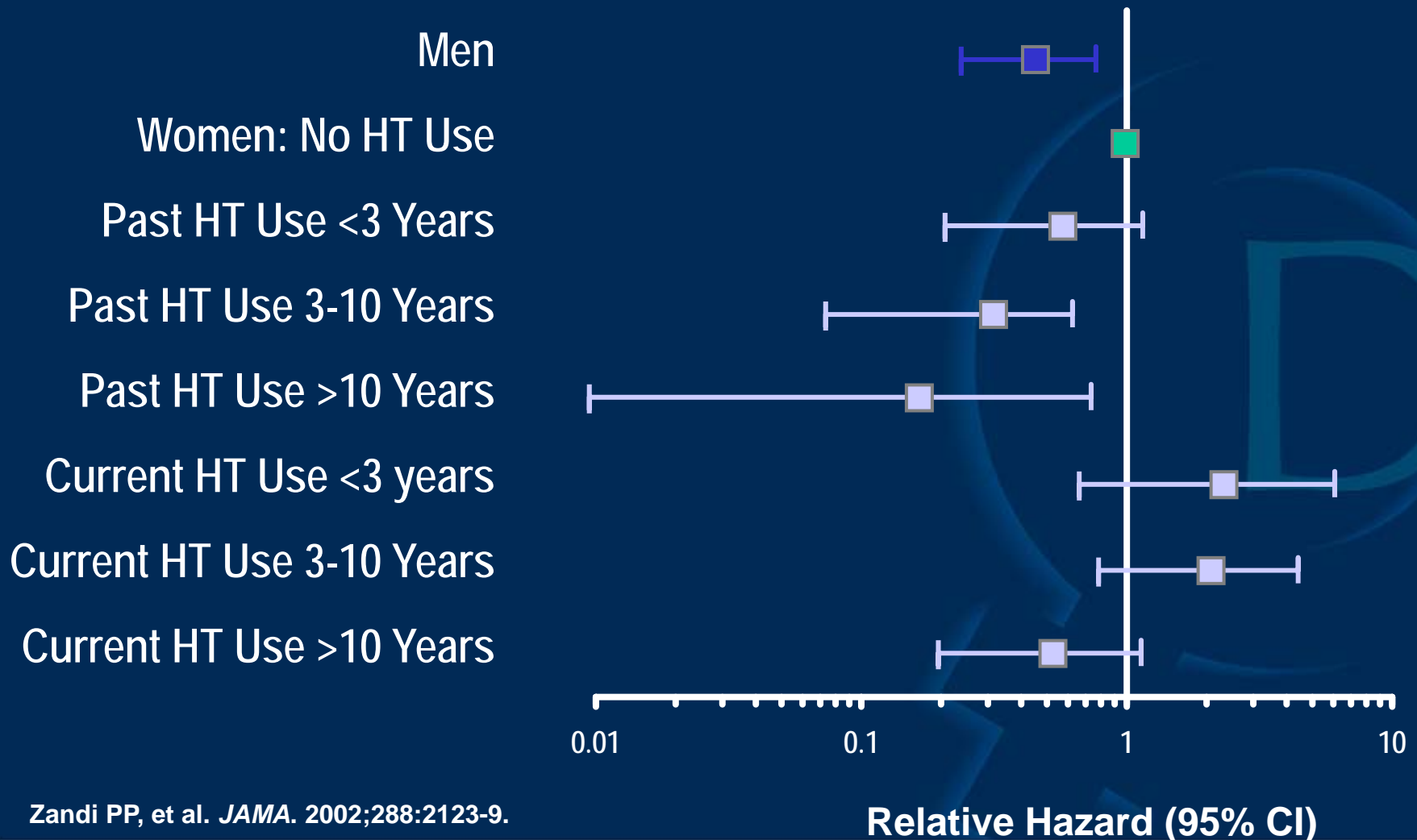
Mean Age, 74 Years



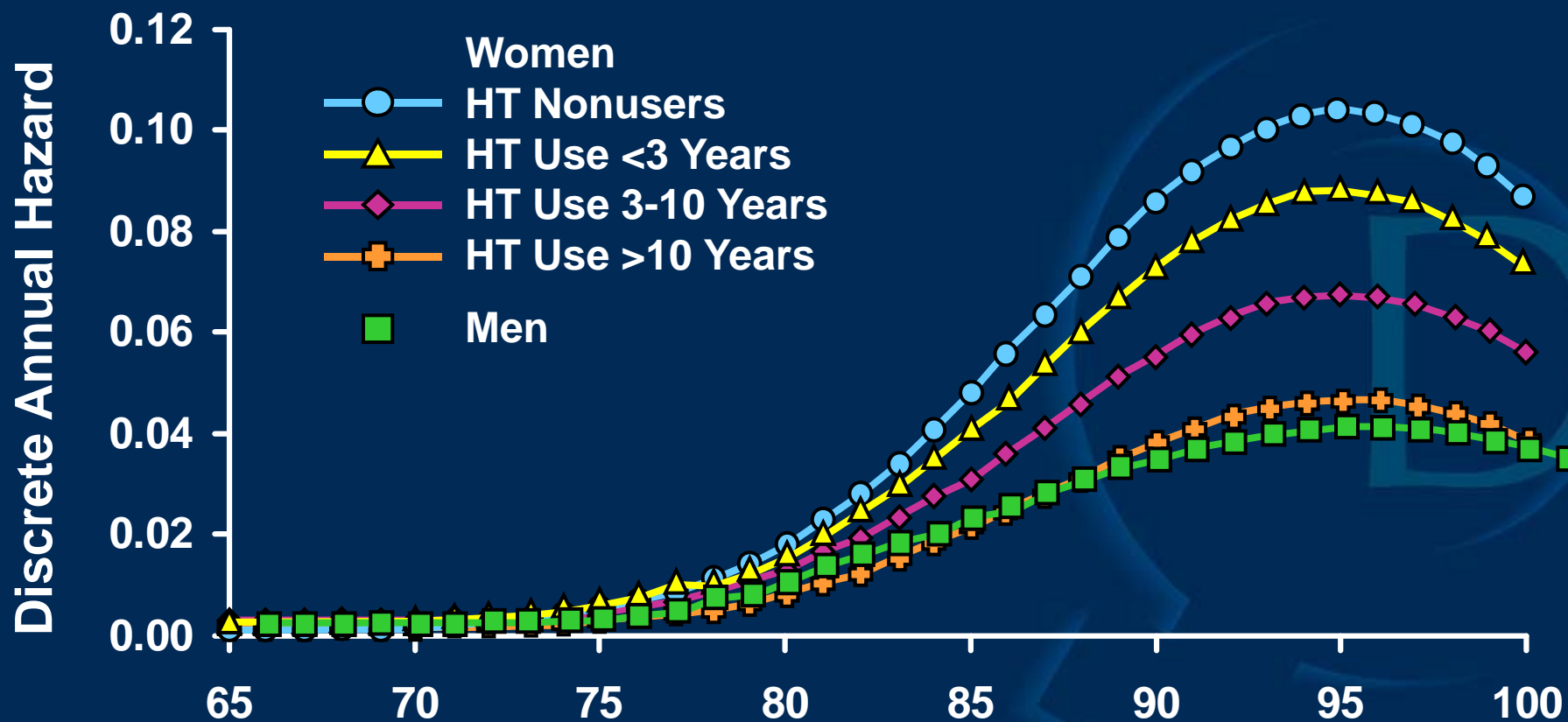
n = 1093. Most women used CEE. No other information on regimen was reported.  
Tang M-X, et al. *Lancet*. 1996;348:429-32. Reprinted with permission from Elsevier Science.

# Efecto de la TH: Riesgo episodios EA

*Mean Age, 74 Years*



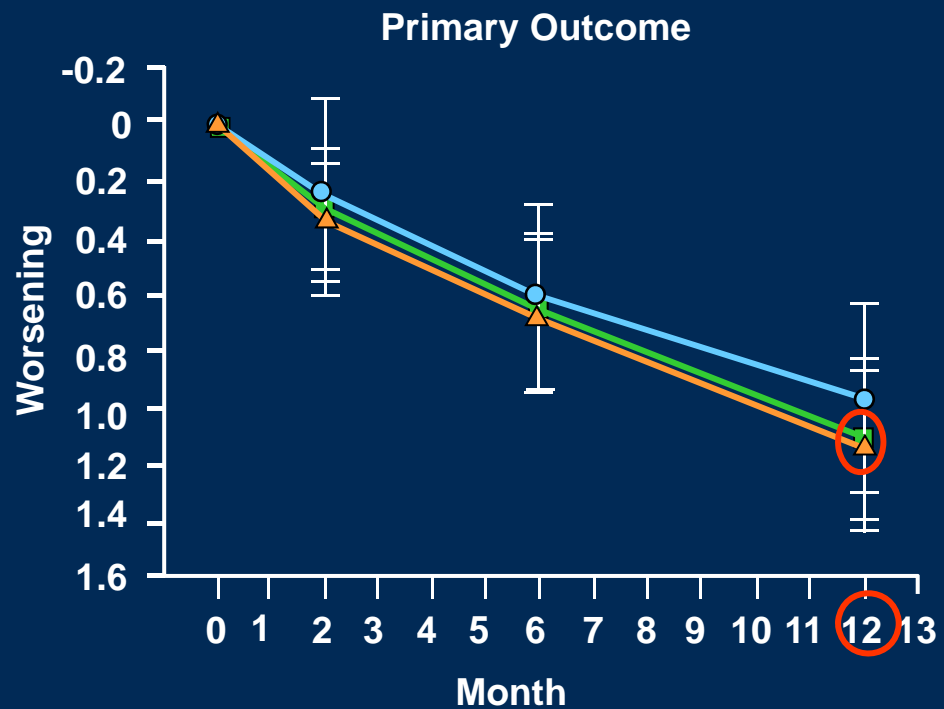
## Riesgo de EA/año para usuarias vs no usuarias de TH



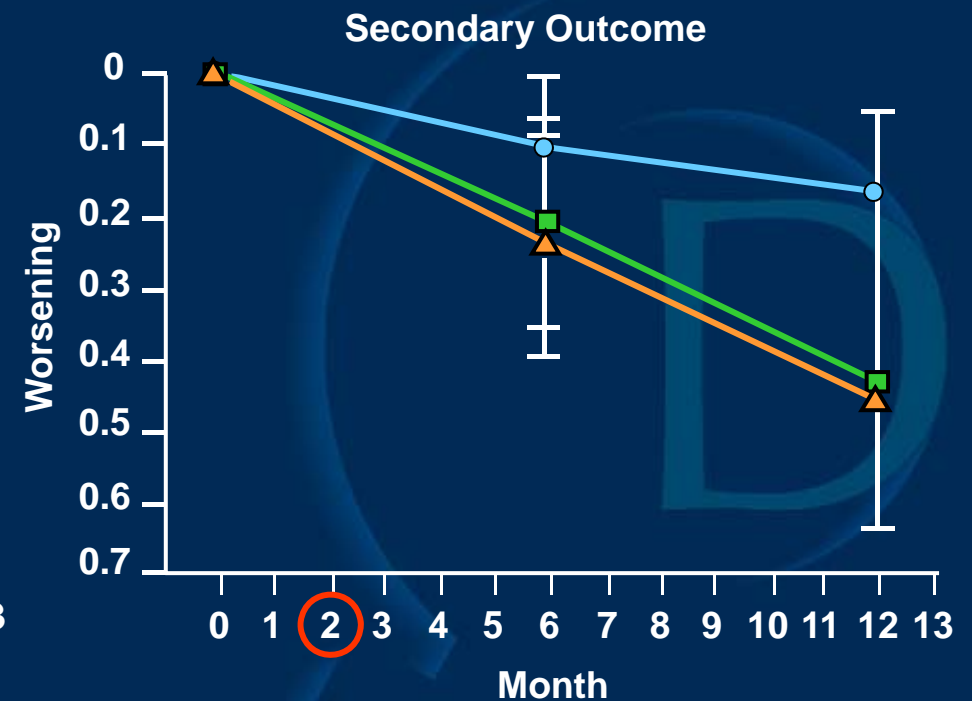
Zandi PP, et al. *JAMA*. 2002;288:2123-9.

# Los Estrógenos no mejoran los síntomas/progresión en mujeres con Enfermedad de Alzheimer (ADCS)

▲ CEE 1.25 mg/d    ■ CEE 0.625 mg/d    ● Placebo



Clinical Global Impression of Change



Clinical Dementia Rating Scale

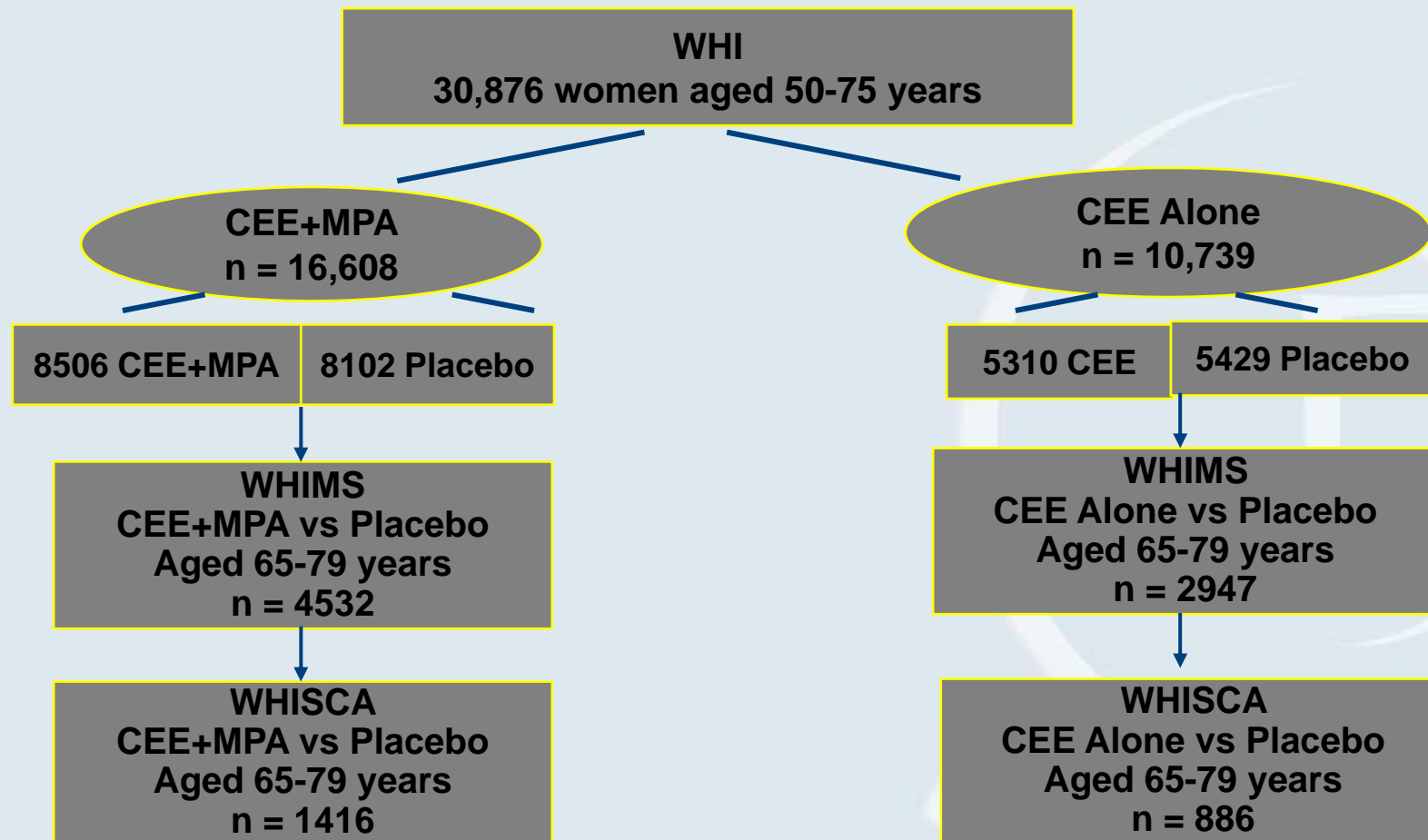
\*Results significantly favor placebo group.

n = 120. Mean ages: placebo, 74.1 years; CEE 0.625 mg/d, 76.8 years; CEE 1.25 mg/d, 74.2 years.

Mulnard RA, et al. JAMA. 2000;283:1007-15. Similar findings reported in Henderson VW, et al.

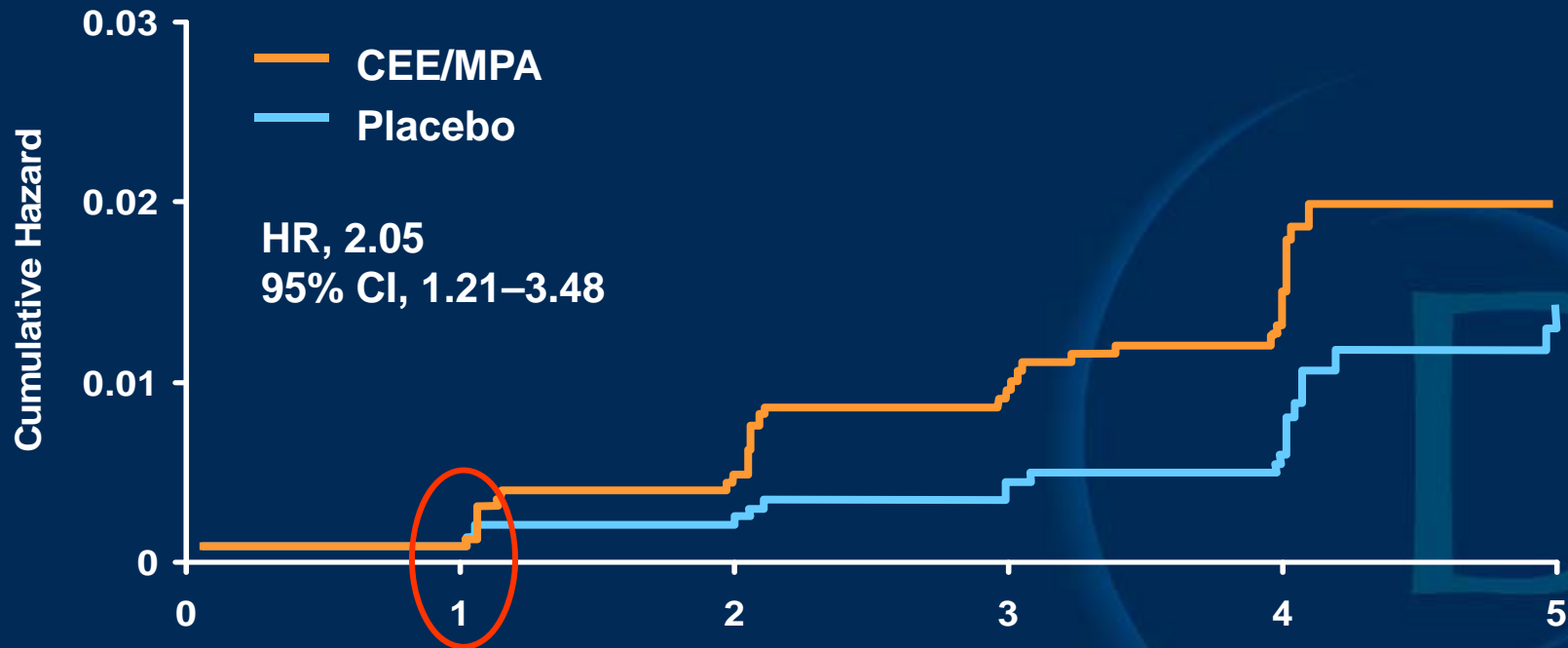
Neurology. 2000;54:295-301 and Wang PN, et al. Neurology. 2000;54:2061-6.

# WHI: WHIMS Y WHISCA



WHIMS = Women's Health Initiative Memory Study; WHISCA = Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging. Adapted from: Women's Health Initiative Steering Committee. *JAMA*. 2004;291:1701-12; Shumaker SA, et al. *JAMA*. 2004;291:2947-58; Resnick SM, et al. *Controlled Clinical Trials*. 2005; In press; Maki P. Personal communication.

# WHIMS CEE + AMP: HR probable demencia



## Number of Events

CEE/MPA

5

7

8

11

4

Placebo

3

2

3

3

9

HR = hazard ratio.

Shumaker SA, et al. *JAMA*. 2003;289:2651-62.

# WHIMS CEE: HR probable demencia



## No. of Events

CEE Alone

Placebo

## Years Since Randomization

3

4

2

5

9

2

3

1

3

3

3

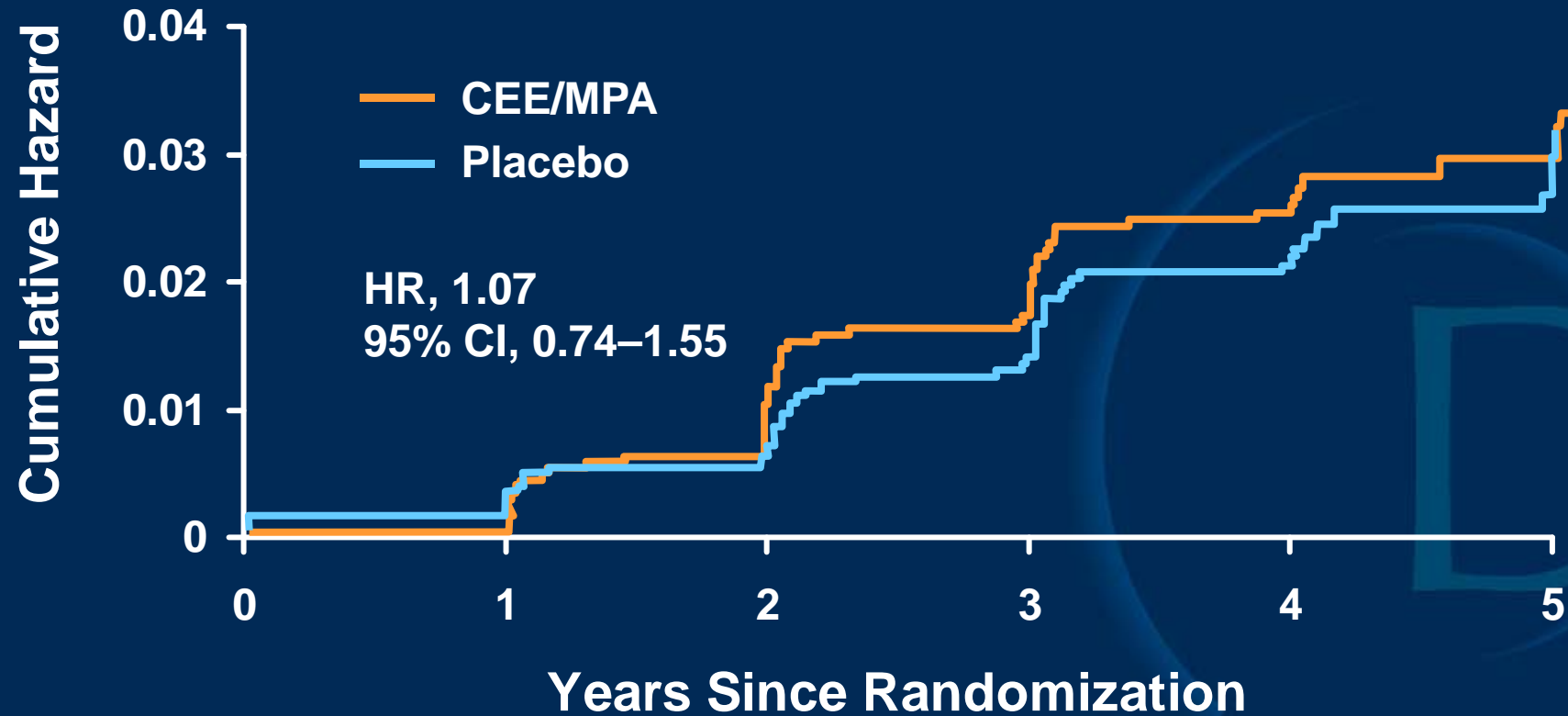
5

2

2



# HR Mild Cognitive Impairment



## Number of Events

CEE/MPA	18	18	11	4	
Placebo	7	8	18	12	6

# Conclusiones

- Estudios observacionales sugieren un papel de los estrógenos retrasando el inicio de la Enfermedad de Alzheimer.
- Los estrógenos no enlentecen la progresión o mejoran los síntomas de la EA
- El tiempo de inicio de la TH con respecto a la menopausia ser crítico sobre efecto cognitivo
  - La iniciación precoz en el tiempo puede ser beneficiosa sobre algunos aspectos cognitivos
  - El inicio tardío podría ser neutral o negativo
- Estudios randomizados en mujeres >65 años encuentran un incremento del riesgo para todas las demencias con TH

TH no puede indicarse como prevención para el declive cognitivo y la EA

