

## Modificadores del riesgo de Alzheimer dependiente del sexo: un estudio de imágenes cerebrales multimodal

Annala Rahman, Eva Schelbaum, MA, Katherine Hoffman, S, Ivan Diaz, Hollie Hrstov, Randolph Andrews, Steven Jett, Mac, Hande Jackson, Andrea Lee, Harini Sarva, Silky Pahlajani, Dawn Matthews, Jonathan Dyke,, Many J. de Leon, Richard S Issacson, Roberta D. Brinton, and Lisa Moscon. *Neurology* 2020; 95:1-e13,doi:10.1212/WNL.0000000000009781

### COMENTARIOS FLASCYM

Nº10. Octubre 2020

#### Dra. María Teresa Espinoza Flores

Cochabamba- Bolivia

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Experta Latinoamericana en Menopausia y Climaterio

Award in Recognition of women obstetrician gynecologist Figo

Maestra Latinoamérica en Endocrinología Ginecológica

Secretaria de número de la Academia Boliviana de Medicina



#### Resumen

**Objetivo.** Investigar los factores de riesgo ligadas al sexo en el posterior desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (EA), a través de biomarcadores cerebrales multimodales, (Carga de  $\beta$ -amiloide mediante PET 11C-Pittsburgh compuesto B [PiB], neurodegeneración mediante PET con 18F-fluorodesoxiglucosa [FDG] y resonancia magnética estructural).

**Método.** Se examinaron 121 personas sin alteración cognitiva (85 mujeres y 36 varones) entre los 40 y 65 años de edad con datos clínicos, de laboratorio, neurofisiológicos, estilo de vida, MRI, FDG-PET y PiB-PET. Se evaluaron datos clínicos (edad, educación, status APOE, antecedentes familiares); datos médicos (depresión, diabetes mellitus, hiperlipidemia); datos hormonales (enfermedad tiroidea, menopausia); y, estilos de vida vinculados a riesgo de EA (tabaco, dieta, ejercicios físicos y actividad intelectual. Se utilizaron mapas paramétricos estadísticos y regresiones de operadores de selección y contracción mínima absoluta para comparar los biomarcadores de EA entre hombres y mujeres y para identificar los factores de riesgo asociados con las diferencias relacionadas con el sexo.

**Resultados.** Ambos grupos eran comparables en los datos clínicos y cognitivos. Después de los ajustes para cada variable confundente específica, el grupo femenino mostró mayor concentración cerebral de beta-amiloide, menor metabolismo de glucosa FDG y menor volumen de sustancia gris y blanca por MRI comparado con el grupo masculino ( $p < 0.005$ , error corregido con múltiples comparaciones). El grupo de hombres no mostró anomalías en los biomarcadores en comparación con el grupo de mujeres. Los resultados fueron independientes de la edad y se mantuvieron significativos con el uso de grupos pareados por edad. En segundo lugar, después del sexo femenino, el estado menopáusico fue el predictor más consistente y fuertemente asociado con las diferencias de biomarcadores cerebrales observadas, seguido de la terapia hormonal, la histerectomía y la enfermedad tiroidea.

**Conclusión.** Los factores de riesgo hormonales y la menopausia en particular, condicionan la aparición de la Enfermedad de Alzheimer endofenotípica en mujeres en mujeres de edad media. Estos hallazgos sugieren que la ventana de oportunidad para las intervenciones preventivas de la EA en las mujeres se encuentra al principio del proceso de envejecimiento endocrino.

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA), una de las formas más comunes de demencia, que afecta a alrededor de 48 millones de pacientes en el mundo. El sexo femenino ocupa los 2/3 de incidencia del total de pacientes y de estos el 60% son mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años. (1)

Con anterioridad, la mayor prevalencia se atribuía a la mayor expectativa de vida de la mujer (2). Existen más de 30 factores de riesgo que diferencian al varón de la mujer. La mayoría de estos factores son modificables y si se actúa en la edad de los 40-50 años de la mujer, en una de cada 3 pacientes con riesgo de EA, podría prevenirse esta enfermedad (3,4).

En el estudio que comentamos los volúmenes cerebrales por resonancia magnética con ajuste por edad y volumen intracraneal, muestran que tanto la sustancia gris (<11%) y blanca cerebral (<11%) en sexo femenino es menor al masculino. En cuanto a la Captación Amiloide PiB-PET, el sexo femenino muestra mayor actividad (30%) a nivel del Lóbulo Frontal y circunvoluciones del cíngulo anterior. No hay región cerebral con mayor Cap-AmiPiB-PET en el varón que en la mujer. En cuanto a Gluc-Metab FDG-PET, el sexo femenino capta menos (22%) en la circunvolución frontal superior, media y en el lóbulo parietal inferior.

El estudio señala que la menopausia es el factor de riesgo más claro y fuerte de asociación con los biomarcadores de EA. Las usuarias de THM mostraron mayor captación FDG-PET, y algo mayor en las menopáusicas usuarias de THM (>31%), con valores no significativos de aumento de la sustancia blanca y gris cerebral. Las mujeres histerectomizadas mostraban un comportamiento opuesto. También, las pacientes con enfermedad tiroidea mostraban menor volumen de sustancia gris.

Por lo expuesto se puede plantear que en las mujeres de edad media (40-50 años) sin deterioro cognitivo, pueden presentar tempranamente un endofenotipo de Alzheimer que se caracteriza por: mayor captación de PiB-Pet, menor FDG-PET y menor volumen de sustancia gris y blanca cerebral, que el varón de una edad equivalente.

La más corta capacidad reproductiva en la mujer, también se tiene como un factor de riesgo, así como el hipoestrogenismo en la etapa de transición menopáusica. El 17b-estradiol participa de manera activa en el metabolismo enzimático de la beta-amiloidina, proteínas componentes de la placa en la EA. La existencia de receptores estrogénicos en distintos lugares del cerebro, apoyan la fisiopatología en la EA.

Es posible que la baja captación de la Fluorodeoxiglucosa (FDG) esté asociada a la pérdida neuronal en zonas con menores receptores estrogénicos. En consecuencia, el efecto protector de la THM, está ligado a su uso temprano (ventana de oportunidad) durante la menopausia o en ooforectomizadas.

También se señala que la enfermedad tiroidea tiene mayor incidencia en el sexo femenino y conduce a un menor volumen neuronal en la MRI, como ocurre en el hipotiroidismo congénito con una disminución de la interconexiones dendrítico-neuronal.

Se concluye, que se requieren estudios longitudinales a doble ciego que permitan comprobar que los biomarcadores cerebrales que predicen la EA, presentes en personas de ambos sexos en la edad entre 40-50 años, realmente permitan predecir tempranamente la aparición de la enfermedad.

---

## REFERENCIAS

- 1.- Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer s Dement 2017;13:325-373
- 2.- Ferretti MT, et al. Sex differences in Alzheimer disease: the gateway to precision medicine: Nat Rev Neurol 2018;14:457-469.
- 3.- Sperling RA, et al. Preclinical Alzheimer Disease: the challenges ahead. Nat Rev Neurol 2013;9:54-58.
- 4.- Jack CR, et al. Hypothetical model of biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010;9:119-128