

L'ADRENOPAUSA

Valeria Valentino, Andrea Riccardo Genazzani*

L'ADRENOPAUSA

Sommario:

Gli autori evidenziano come gli steroidi gonadici esercitino numerosi effetti, riconoscendo dei siti recettivi anche al di fuori delle zone del sistema nervoso centrale classicamente coinvolte nella regolazione della funzione riproduttiva. Recettori specifici rilevati a livello dell'amigdala, dell'ippocampo, del tronco encefalico, del cervelletto, dell'opus ceruleus, delle cellule gliali e della sostanza grigia confermano il coinvolgimento degli steroidi sessuali nel controllo di alcune funzioni cognitive, dell'umore e del senso di benessere psicofisico.

Oltre agli steroidi sessuali l'attenzione degli autori va ai neurosteroidi, sostanze prodotte a livello del sistema nervoso centrale che modulano comportamenti, capacità di adattamento e altri eventi para-fisiologici che caratterizzano, in questo studio, il sesso femminile e lo differenziano da quello maschile.

Parole chiave: adenopausa, androgeni, comportamento sessuale, DHEA-S, neurosteroidi.

ADRENOPAUSE

Summary:

The authors emphasize how the gonadal steroids exert numerous effects, by recognizing receptor sites even outside the central nervous system zones which are classically involved in the regulation of the reproductive function. Specific receptors noticed at the level of the amygdala, hippocampus, encephalic trunk, cerebellum, opus ceruleus, glial cells and the grey substance confirm the involvement of the sex steroids in the control of some cognitive functions, mood, and the feeling of psycho-physical well being. Beyond the sex steroids, the authors attention goes to neurosteroids which are substances produced at the central nervous system level that modulate behavior, the capacity of adaptation and other para-physiological events which characterizes, in this study, the female sex and they differentiate it from the male one.

Key words: adenopause, androgens, DHEA-S, sexual behavior, neurosteroids.

*Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa, Italia

Introduzione

Durante l'intera vita femminile gli steroidi gonadici esercitano un gran numero di effetti a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), essendo alla base della delicata regolazione della funzione riproduttiva e del comportamento parentale e sessuale.

L'identificazione di recettori per gli estrogeni, i progestinici e gli androgeni al di fuori delle classiche regioni del SNC, coinvolte nella regolazione della funzione riproduttiva, giustifica un loro ruolo nella modulazione dell'attività delle differenti regioni cerebrali. In particolare, il riscontro di recettori specifici per gli steroidi gonadici a livello dell'amigdala, dell'ippocampo, del tronco encefalico, del cervelletto, del locus coeruleus, delle cellule gliali e della sostanza grigia, conferma un coinvolgimento degli steroidi sessuali nel controllo del benessere psicofisico, delle funzioni cognitive e dell'umore. Infatti, la fluttuazione dei livelli steroidei a livello centrale contribuisce alla marcata vulnerabilità che il sesso femminile mostra.

Oltre al ruolo degli steroidi sessuali nella modulazione del tono dell'umore e della cognitivtà, una posizione di rilievo nella neuroendocrinologia femminile sembra essere svolta anche dai neurosteroidi. Questi sono sostanze steroidee prodotte *de novo* a livello del sistema nervoso centrale che hanno la capacità di agire anche come steroidi neuroattivi. I principali neurosteroidi sono il deidroepiandrosterone (DHEA), che esercita un'attività di tipo GABA-A antagonista, e l'allopregnanolone con attività GABA-A agonista. Nel sesso femminile possiamo osservare che vari eventi para-fisiologici e disordini adattativi sono associati a modificazioni dei livelli circolanti di neurosteroidi che modulano la capacità di adattamento ad eventi stressanti.

Gli androgeni

Nella donna l'ovaio e il surrene sono gli organi deputati alla produzione degli androgeni circolanti. Entrambi gli organi sintetizzano in differente percentuale l'androstenedione (A), il testosterone (T) ed il DHEA. Il coniugato estere solfato del DHEA, il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), deriva dalla metabolizzazione a livello surrenalico del suo precursore. Anche il testosterone viene prodotto dalla conversione di precursori attivi, di cui l'androstenedione è il principale. Il testosterone circolante è convertito a livello periferico in diidrotestosterone (DHT), il più potente androgeno endogeno. A livello ovarico, gli androgeni sono prodotti dalle cellule della teca sotto il controllo dell'LH, mentre a livello surrenalico la produzione avviene nella zona reticolare della corticale sotto un debole controllo dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Attualmente si rivolge sempre più attenzione al milieu androgenico della donna, soprattutto in postmenopausa, infatti ormai è noto che gli androgeni giocano un ruolo fondamentale nella sessualità e nella libido della donna.

Negli ultimi dieci anni l'attenzione di numerosi gruppi di ricerca internazionali è stata rivolta allo studio dei Δ -5-androgeni, il DHEA e il suo coniugato estere solfato (DHEA-S). Entrambi gli steroidi sono di origine surrenalica ed hanno suscitato notevole interesse nell'ambito scientifico, in quanto sono gli steroidi più diffusi in circolo.

Il DHEA-S è sintetizzato a partire dalla conversione del DHEA libero, che è prevalentemente secreto dal surrene (70-80%) e solo in quota modesta (20%) dalle ovaie nella donna fertile (Figura 1). Entrambi i Δ -5-androgeni sono convertiti a livello periferico in A, T, DHT ed estrogeni.

Il DHEA e il DHEA-S agiscono sul SNC mediante il passaggio della barriera ematoencefalica, sia direttamente che tramite la metabolizzazione in altri steroidi. Inoltre questi composti vengono anche prodotti nel SNC e pertanto sono detti neurosteroidi, cioè steroidi prodotti *de novo* dal colesterolo a

livello delle cellule gliali o derivanti dalla trasformazione a livello del SNC da parte di precursori circolanti.

La concentrazione di DHEA in varie aree cerebrali è 5-10 volte maggiore di quella plasmatica. Studi sperimentali hanno indicato che DHEA-S agisce attraverso uno specifico legame con il recettore per l'acido γ -amminobutirrico (GABA-A), bloccando con meccanismo dose-dipendente il trasporto di cloro GABA-indotto o bloccando la corrente in sinaptoneuroni e neuroni, inducendo così un aumento dell'eccitabilità neuronale.

Adrenopausa e sindrome da insufficienza androgenica (Ais)

In postmenopausa il declino degli androgeni circolanti è il risultato di una combinazione del venir meno della sintesi ovarica e della riduzione età-correlata della secrezione androgenica surrenalica. Il deficit androgenico relativo della donna in postmenopausa può portare ad un calo della funzione sessuale, della sensazione di benessere, dell'energia e può contribuire alla riduzione della densità ossea (Figura 2). Tuttavia la riduzione dei livelli circolanti di testosterone, androstenedione e DHEA-S inizia nelle decadi che precedono la menopausa e spesso la sintomatologia ad essa riferibile si riscontra in tutta la perimenopausa come conseguenza della cosiddetta adrenopausa.

Durante la vita fertile oltre il 50% del testosterone circolante è di provenienza extraghiandolare, dopo la menopausa più del 70% del testosterone diviene di provenienza periferica.

Già ad iniziare della terza decade di vita, osserviamo che i livelli circolanti di $\Delta 5$ -androgeni si riducono progressivamente (1) (Figura 3), inoltre al momento della menopausa, in seguito alla cessazione dell'attività follicolare ovarica, si assiste ad una ridotta produzione di androstenedione, diminuendo pertanto le due fonti principali di T si osserva una progressiva caduta del testosterone plasmatico. Come esito di tale processo fisiologico si osserva che i livelli plasmatici di testosterone e di androstenedione nella donna over 60 sono circa la metà di quelli di una donna quarantenne. Dipendendo dall'età di insorgenza dell'adrenopausa, quale può essere quindi un parametro per distinguere la gravità del deficit androgenico nella nostra paziente in postmenopausa? Grande significato clinico riveste il DHEA-S (che non presenta ritmo circadiano e quindi è più stabile per valutare lo stato degli ormoni surrenalici) e dal DHEA, i cui dosaggi plasmatici in postmenopausa evidenziano la gravità della AIS. Riteniamo pertanto che in una donna che presenta livelli di DHEA inferiori 1 μ g/mL, sarebbe necessario attivare una terapia supplementare.

Modificazioni neuroendocrine in menopausa

Nel sesso femminile gli estrogeni sono di primaria importanza non solo per il controllo della funzione riproduttiva, ma anche per tutta una serie di ulteriori complesse azioni biologiche da essi svolta. Infatti, tramite la regolazione del rilascio di neurotrasmettitori e neuropeptidi, regolano a livello ipotalamico l'attività di centri deputati al controllo della termoregolazione, della sazietà, della pressione arteriosa e sono coinvolti, a livello del sistema limbico, nella regolazione del tono dell'umore, del comportamento e del benessere psicofisico. Durante il periodo climaterico la riduzione degli steroidi ovarici si associa all'alterazione del turnover dei classici neurotrasmettitori e ad una ridotta attività dei neuropeptidi coinvolti nella modulazione funzionale del SNC.

Con la menopausa si osservano modificazioni delle concentrazioni e dell'attività dei neurotrasmettitori più comunemente conosciuti (noradrenalina, adrenalina, serotonina, oppioidi, acetilcolina) e questo è dimostrato dal fatto che stimoli come la somministrazione di clonidina (agonista presinaptico del recettore α_2 noradrenergico) o di naloxone (antagonista recettoriale oppioidergico), che normalmente si accompagnano ad una liberazione di corticotropin-releasing factor (CRF) e quindi di β -endorfina (β -EP), perdono questa capacità.

E' interessante notare come la somministrazione di steroidi sessuali sia capace di ripristinare la risposta ai suddetti stimoli, dimostrando così il riadeguamento dei neurotrasmettitori alla somministrazione di steroidi sessuali.

Per quanto riguarda il benessere psico-fisico in postmenopausa, importante è anche la modulazione del DHEA-S sui sistemi neuroendocrini. Sono stati, infatti, valutati gli effetti del DHEA e del DHEA-S sul tono adrenergico ed oppioidergico nelle donne in postmenopausa. E' molto interessante notare che anche la somministrazione di DHEA comporta un miglioramento del tono neurotrasmettitoriale, osservando che, se si somministra in aggiunta ad una terapia sostitutiva estrogenica, non si ha alcun sommamento dell'effetto.

Inoltre il miglioramento dei sintomi soggettivi suggerisce o un ruolo diretto del DHEA-S o mediato dai suoi metaboliti attivi sul SNC: l'azione terapeutica svolta dal DHEA-S sulla sfera emotiva e comportamentale (e di conseguenza anche sulla sessualità) potrebbe derivare dall'efficacia dell'ormone nel ripristinare l'attività fisiologica dei sistemi neurotrasmettitoriali.

Hrt e terapia sostitutiva con deidroepiandrosterone (Dhea)

Sia la menopausa spontanea e che quella chirurgica si associano ad una drastica riduzione dei livelli estrogenici che si ripercuote a livello centrale sulle concentrazioni di neurotrasmettitori (soprattutto noradrenalina, dopamina e serotonina), neuropeptidi (in particolare gli oppioidi) e neurosteroidi. Questo squilibrio neuroendocrino porta a livello ipotalamico all'insorgenza di sintomi vasomotori, modificazioni del comportamento alimentare e alterazioni della pressione arteriosa. D'altro canto, a livello del sistema limbico, tali modificazioni contribuiscono alle alterazioni dell'umore, dell'emotività e del comportamento che si verificano nel periodo menopausale e che, in pazienti particolarmente predisposte, possono esitare in vere e proprie patologie psichiatriche.

La somministrazione di estrogeni influenza positivamente non solo la sintomatologia legata all'instabilità vasomotoria (riducendo di numero e di intensità gli episodi di vampate e le sudorazioni notturne), ma sembra inoltre portare beneficio ai disturbi psicologici della menopausa, quali depressione, disordini della sfera affettiva e sessuale e declino delle funzioni cognitive.

Tuttavia si nota solo un esiguo miglioramento della sessualità nelle pazienti in postmenopausa trattate con terapia estrogenica. Infatti, sebbene gli estrogeni migliorino la soddisfazione sessuale agendo sulla secchezza vaginale e sulla dispareunia, non modificano la libido in pazienti con discomfort coitale. In questi casi, caratterizzati da una normale estrogenizzazione, gli androgeni rappresentano una componente rilevante nell'ambito della possibile terapia sostitutiva. Avvalora questo concetto anche l'osservazione che la HRT, indipendentemente dagli effetti trofici sull'apparato urogenitale, non modifica il desiderio, ma anzi comportando una riduzione significativa del DHEA, accentua la riduzione del testosterone (2).

Ad oggi la maggior parte degli studi della terapia sostitutiva androgenica si sono focalizzati sulla somministrazione di testosterone in pazienti selezionate, ma nuove prospettive sono state offerte dalla possibilità di somministrare Δ^5 -androgeni (in particolare DHEA) (3;4;5).

Studi epidemiologici hanno mostrato una relazione tra il progressivo decremento dei livelli di DHEA-S e l'aumento della mortalità cardiovascolare nell'uomo (6), il tumore della mammella nella

donna (7) e la riduzione della competenza immunitaria in ambedue i sessi (8). Inoltre è stata riscontrata un'associazione tra bassi livelli di DHEA-S e un aumento della mortalità nell'uomo, ma non nella donna (9).

Diversi studi clinici hanno investigato gli effetti della somministrazione di DHEA-S in uomini e donne di varie età. Utilizzando 50-100 mg/die di DHEA si otterrebbe una restaurazione dei livelli di DHEA e DHEA-S circolanti nell'ambito delle concentrazioni fisiologiche (10), con l'aumento di due volte dei livelli circolanti degli altri androgeni (A, T, DHT).

Tuttavia ancora pochi studi sono stati effettuati per studiare gli effetti fisiologici del DHEA-S e il suo possibile ruolo sul SNC. La somministrazione di DHEA a 50 mg/die determina un miglioramento del benessere fisico e psicologico nelle donne in postmenopausa (10), suggerendo uno specifico ruolo per la supplementazione con DHEA come modulatore del cambiamento del tono neurotrasmettitoriale. Recentemente è stato descritto che la somministrazione orale di DHEA (50 mg/die) porterebbe ad un miglioramento della sensazione di benessere solo nel sesso femminile (11).

Alcuni studi clinici hanno dimostrato che le modificazioni dei livelli circolanti di β -EP possono essere considerate un marker della funzionalità neuroendocrina. Una riduzione di livelli di β -EP si verifica fisiologicamente in postmenopausa (12) ed è stato suggerito che questa modificazione possa giocare un certo ruolo nell'insorgenza delle vampate di calore e delle sudorazioni notturne. Inoltre il calo dei livelli di β -EP potrebbe essere coinvolto nella patogenesi dei disturbi dell'umore, del comportamento e della nocicezione che si osservano nel periodo postmenopausale.

Abbiamo osservato che la supplementazione con DHEA-S per 3 mesi alla dose di 50 mg/die nelle donne in postmenopausa, ha portato ad un miglioramento significativo dello score Kuppermann e ad un ripristino dei livelli di β -EP in risposta al test al naloxone, clonidina e fluoxetina paragonabile al miglioramento che si ottiene con la terapia ormonale sostitutiva (HRT). Questi dati indicano che il DHEA-S e/o i suoi metaboliti attivi agiscono come modulatori della funzione del SNC (13).

Inoltre, abbiamo valutato anche alcuni parametri endocrini in risposta alla terapia orale con DHEA-S alla dose di 50 mg/die per 6 mesi in pazienti in postmenopausa. Si è evidenziato che tale terapia determina modificazioni fisiologiche e sovralfisiologiche del milieu steroideo e della funzionalità surrenalica. In particolare, il trattamento con DHEA-S induce livelli estrogenici paragonabili a quelli che si ottengono con terapia a base di estradiolo per via transdermica, mentre i livelli dei Δ 4-androgeni (androstenedione, testosterone e DHT) raggiungono concentrazioni sovralfisiologiche (14).

Partendo da questa base abbiamo somministrato il DHEA a dosi inferiori (25 mg/die) per 12 mesi in un gruppo di pazienti in postmenopausa iniziale ed avanzata. I livelli di DHEA, DHEA-S, androstenedione, testosterone, DHT, estrone, estradiolo, progesterone, 17-OH-progesterone, allopregnanolone, β -endorfina e GH mostravano un progressivo aumento durante i 12 mesi di terapia, raggiungendo livelli simili a quelli osservati nelle donne in età fertile e senza differenze significative sulla base dell'età anagrafica. Mentre i livelli di testosterone ottenuti erano di poco sovralfisiologici dopo un anno di terapia, quelli di SHBG non mostravano alcuna modificazione. Inoltre i livelli di cortisolo e di gonadotropine si riducevano progressivamente in tutti i gruppi. Questi dati indicano che la supplementazione con DHEA induce una modulazione dose-correlata dei parametri endocrini e neuroendocrini e che la bassa dose (25 mg/die) sembra essere la più indicata per riportare i livelli in un range fisiologico analogo a quello della donna fertile (15).

Tali dati indicano che il DHEA agisce come pre-ormone, inducendo modificazioni che si contrappongono ai fenomeni caratteristici dell'invecchiamento femminile e modulando positivamente il milieu endocrino e neuroendocrino. Il miglioramento della qualità di vita della donna, nonché il rallentamento dei processi di invecchiamento mediati dal DHEA sono probabilmente dovuti all'aumento di sostanze ansiolitiche (allopregnanolone e β -endorfina), anaboliche (androstenedione, testosterone e DHT), di molecole estrogeniche ed al calo dei livelli plasmatici di cortisolo, noto quale fattore neurotossico proprio dell'invecchiamento.

Conclusioni

L'adrenopausa si manifesta diversamente da persona a persona, per cui è fondamentale introdurre il dosaggio plasmatico del DHEA e del DHEA-S nelle donne in postmenopausa. Se la paziente presenterà una maggior diminuzione dei livelli dei $\Delta 5$ -androgeni, questo potrà meglio orientarci in un'adeguata terapia supplementare per farle ritrovare una migliore qualità di vita ed una più appagante sessualità.

Bibliografia

- Barret-Connor E, Khaw K, Yen SSC. (1986): Aprospective study of DS mortalità and cardiovascular disease, *N Engl J Med* 315,1519-1524.
- Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, Ceccarelli C, Genazzani AR. (2003): Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women, *Gynecol Endocrinol* 17,65-77.
- Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues J-F, Baulieu EE. (1996): Relationship of dehydroepiandrosterone sulphate in the elderly functional, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study, *Proc Natl Acad Sci USA* 93,13410-13415
- Davis S. (1999): The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol Apr-Jun;69* (1-6),177-184.
- Davis SR, Mc Cloud P, Strass BJC, Burger HG. (1995): Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality, *Maturitas* 21, 227-236.
- Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F, Pieri M, Rovati L, Genazzani AR. (2003): Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal woman modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids, *Fertil Steril* 80,1495-1501.
- Helzlsouer KJ, Gordon GB, Alberg A, Bush TL, Comstock GW. (1992): Relationship of prediagnostic serum levels of DHEA and DHEAS to the risk of developing premenopausal breast cancer, *Cancer Res* 52,1-4.
- Hopper BR, Yen SSc.(1975): Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate durino pubertà, *J Clin Endocrinol Metab.*40, 458-461.
- Mortola JF, Yen SSC. (1990): The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrin metabolic parameters in post-menopausal women, *J Clin Endocrinol Metab* 71,696-704.
- Petraglia F, Comitini G, Genazzani AR et al. (1993): Endorphin in human reproduction. In: Herz A.: *Opioids II*. Springer-Verlag Berlin 763-780.
- Rubino S, Stomati M, Bersi C, Casarosa E, Luisi M, Petraglia F, Genazzani AR. (1998): Neuroendocrine effect of a short-term treatment with DHEA in postmenopausal women. *Maturitas* 12,28 (3),251-257.
- Sherwin BB, Genfald MM, Brender W. (1985): Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in surgical menopause, *Psychosom Med* 47, 339-351.
- Stomati M, Monteleone P, Casarosa E, Quirici B, Puccetti S, Bernardi F, Genazzani AD, Rovati L, Luisi M, Genazzani AR. (2000): Six-month oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 14 (5),342-363.
- Thoman ML, Weigle WO. (1989): The cellular and subcellular bases of immunosenescence, *Adv Immunol* 46,221-261

Wolf OT, Neumann O, Helhammer DH, Geiben AC, Strasburger CJ et al. (1997): Effects of two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men, *J Clin Endocrinol Metab* 82,2363-2367.