

L'uso del DHEA in menopausa

Alessia Prati, Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli,
Federica Ricchieri, Elisa Chierchia, Giovanna Bosco, Giulia Despini,
Andrea R. Genazzani*, Alessandro D. Genazzani

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, UNIVERSITÀ DI MODENA
E REGGIO EMILIA, *CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI PISA

INTRODUZIONE

Il deidroepiandrosterone (DHEA) viene tipicamente prodotto dalla ghiandola surrenale con modalità secretorie che variano nel corso della vita dell'uomo: con l'età adulta si raggiungono i massimi livelli ematici di DHEA e del suo analogo solfato (DHEAS), dopodiché (circa attorno ai 35 anni) inizia un lento declino delle quantità secrete, che porterà all'età di 70-80 anni tali livelli a ridursi fino al 10-20%. [1] DHEA e DHEAS rappresentano i prodotti di maggior produzione della corteccia surrenalica e raggiungono quantità superiori rispetto ad ogni altro ormone steroideo circolante [2]. Nonostante non sia stato identificato un recettore specifico del DHEA, vari studi suggeriscono possibili effetti cardioprotettivi, antidiabetici, antiobesità, immunostimolanti ed antitumorali e sono evidenti associazioni tra livelli basali elevati di DHEAS e la percezione di uno stato di benessere e salute [2].

Questa mini review si propone di esporre brevemente gli effetti del DHEA, in particolare di quelli neuroendocrini, e di come il calo dei suoi livelli sia uno dei maggiori meccanismi implicati nel fenomeno dell'aging. Proprio per questo l'uso del DHEA è stato proposto come possibile terapia ormonale sostitutiva alternativa a quella tradizionale od un suo complemento.

Il motivo principale del grande interesse che sempre più si riversa sulla terapia ormonale sostitutiva è la ricerca della formulazione più idonea per la donna e con i minori effetti collaterali. Questo non è tanto dettato da una moda momentanea, quanto piuttosto dal fatto che l'aspettativa di vita è aumentata progressivamente, con il risultato che le donne vivono per più di un terzo della loro vita in menopausa [3].

Sono molti gli studi che hanno analizzato e compreso i cambiamenti della funzionalità surrenalica durante l'invecchiamento e che hanno valutato la possibilità di utilizzare, come terapia ormonale sostitutiva alternativa, il DHEA, un precursore sia degli androgeni che degli estrogeni [4] e di questo quindi discuteremo.

L'AGING E LA MENOPAUSA

La transizione verso la menopausa è un momento di adattamento per la donna, perché il suo organismo va incontro a profondi cambiamenti. Infatti la progressiva riduzione dei livelli plasmatici di estrogeni (principalmente prodotti dall'ovaio) e di androgeni (sia dall'ovaio che dalla surrene)

determina cambiamenti e adattamenti rilevanti nella maggior parte degli organi e dei sistemi femminili, primo fra tutti il sistema nervoso centrale. I ridotti livelli di steroidi sessuali inducono cambiamenti anche nella produzione e nella clearance di neurotrasmettitori e neuromodulatori, notoriamente implicati nella modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Con il blocco della produzione ormonale ovarica, i recettori steroidei, che sono ubiquitari nel cervello, non vengono più stimolati e di conseguenza si modificano i soliti equilibri e i meccanismi centrali che hanno dominato per tutta l'età fertile. Anche i sistemi endocrino e neuroendocrino sono profondamente interessati da tali cambiamenti. La menopausa non rappresenta però il solo evento che stravolge l'organismo femminile, infatti questa si verifica in un momento della vita della donna in cui nel suo organismo è già in corso una profonda modificazione, causato dal fenomeno dell'aging.

Il processo di aging è un evento fisiologico, che nella specie umana si innesca a partire dai 20-30 anni per l'attivazione di un ipotetico pacemaker centrale ipotalamico oppure localizzato nelle aree superiori della corteccia cerebrale, che condiziona un cambiamento funzionale a livello cerebrale e ipofisario, influenzando numerosi adattamenti in diversi organi periferici: il calo di GH determina una ridotta produzione di IGF-1 a livello epatico, una riduzione dei livelli delle gonadotropine determina una ridotta produzione di estradiolo e testosterone rispettivamente a livello di ovaie o testicoli, il calo dell'ACTH riduce la produzione del DHEA da parte della corteccia surrenalica. Questi eventi regolano il processo di aging di tutti i principali assi endocrini e sanciscono l'inizio della cosiddetta "frailty syndrome" [5]: se infatti nel giovane la capacità di adattamento è maggiore per la presenza di numerose "bio-strategie" difensive, nell'anziano la situazione è diversa, perché è minore la capacità di adattarsi, proprio per l'instaurarsi di un meccanismo di decadimento e perché vengono meno tutte queste riserve difensive. Successivamente si aggiunge il cambiamento del mondo endocrino, che si genera con la menopausa nella donna e con il deficit androgenico nell'uomo, il quale a sua volta facilita la progressione del processo di decadimento età-correlato, aumentando appunto il rischio di "frailty syndrome" tipico dell'età avanzata. [6] Va rilevato che, parallelamente ai cambiamenti degli androgeni plasmatici, in specie del DHEA/DHEAS, si assiste ad un costante e progressivo aumento ne-

gli anni dei livelli di cortisolo. Questo porta ad un grado di ipercortisolismo tipico dell'anziano, che rappresenta un meccanismo di difesa biologico, pur rappresentando un trigger di squilibri metabolici e neurologici: l'ipercortisolismo è infatti neurotossico ed iperglicemizzante se protratto negli anni.

Il primo fenomeno che si innesca è dunque l'aging, su cui poi si aggiunge la menopausa, caratterizzata dal decadimento della funzionalità ovarica, che determina poi l'ipoestrogenismo: la combinazione tra invecchiamento ed ipoestrogenismo determina modificazioni a livello di tantissimi organi e tessuti.

Di fatto nel SNC, ipotalamo compreso, sono presenti tutti i recettori per gli steroidi sessuali. E' evidente che alterazioni nei livelli plasmatici di tali ormoni determinano modificazioni funzionali e procedurali nei numerosi meccanismi biologici in cui questi sono implicati. Il processo di aging, che si innesca già a partire dai trent'anni, in un ventennio porta progressivamente ad una riduzione del 50% circa dei livelli degli androgeni, a causa della riduzione della capacità funzionale della ghiandola surrenale, nonostante siano presenti nell'organismo adeguate quantità di estrogeni. Con l'esordio della menopausa si assiste poi alla comparsa di tutta una serie di meccanismi estrogeno-mediati, che comportano la comparsa della fastidiosa sintomatologia climaterica e delle alterazioni del tono dell'umore, causata appunto dalle alterazioni neuroendocrine a livello centrale indotte dall'ipoestrogenismo, con alterazione dei livelli di β -endorfine, dopamina, noradrenalina, determinando un modificato assetto non solo di tutto il mondo ormonale, ma anche neurotrasmettitoriale. Infatti le alterazioni a livello dell'assetto estrogenico ed androgenico determinano alterazioni funzionali e disturbi correlati al sistema limbico, come ansia ed insonnia, alterazioni del tono dell'umore, emicrania e cefalea, stato depressivo, astenia, riduzione della libido, progressiva perdita della memoria fino alle vere e proprie demenze di tipo Alzheimer. A questo proposito un recente studio ha dimostrato che nella malattia di Alzheimer sono presenti a livello della corteccia temporale livelli di allopregnanolone ridotti rispetto ai controlli sani[7], mentre uno studio del 2008 [8] già dimostrava che elevati livelli endogeni di DHEAS correlavano favorevolmente con l'integrità delle funzioni esecutive, della capacità di concentrazione e della working memory [8]. Le alterazioni che si verificano invece a livello ipotalamico sono responsabili della sintomatologia vasomotoria, associata all'abbondante sudorazione, all'ipertensione e all'obesità.

Con la menopausa progressivamente si riduce non solo l'attività ovarica, ma anche la funzionalità tiroidea e calano i livelli di GH, ma ancor più importanti sono i cambiamenti a livello della funzione surrenalica.

Come già accennato a livello surrenalico si osserva infatti un progressivo aumento del cortisolo, associato ad una riduzione dei livelli del DHEA e degli altri androgeni surrenalici, processo che ha avuto il suo esordio già molti anni prima, attorno ai trent'anni, per il meccanismo definito "aging", che induce il progressivo calo degli androgeni, specie nella donna, determinando negli anni cambiamenti significativi. I principali effetti dell'ipoandrogenismo nella donna sono la compromissione della sfera sessuale, vale a dire la riduzione della motivazione, della fantasia, del divertimento e dell'eccitamento sessuale, ma anche della qualità di vita a causa delle alterazioni del tono dell'umore, dell'irritabilità e della riduzione delle energie[9].

Meno frequenti ma sempre legati all'ipoandrogenismo sono i sintomi vasomotori, l'insonnia, la depressione, la cefalea con la progressione dell'aging[9]. Risulta inoltre alterata anche la funzionalità della porzione midollare della ghiandola surrenale, con una secrezione inadeguata di adrenalina e noradrenalina, il che determina inevitabilmente uno stato induttivo all'ipertensione.

Ad oggi la soluzione per molti dei disturbi legati al climaterio, in primis quelli vasomotori, è la terapia ormonale sostitutiva, la cui scelta deve essere adeguata e specifica per ogni paziente, sia per la posologia che per la modalità di somministrazione: per os, transdermica, vaginale, ma sempre personalizzata. Tutte le vie di somministrazione consentono di ricreare un milieu steroideo in grado di migliorare e sostenere le funzioni di tutti gli organi e i tessuti estrgeno-sensibili: ma può davvero la terapia ormonale sostitutiva risolvere tutto? è in grado di modulare positivamente l'attività della maggior parte delle ghiandole endocrine o di prevenire la frailty syndrome?

IL DHEA NELLA DONNA

Numerosi studi hanno documentato come i livelli del DHEA si modifichino nel corso delle varie fasi della vita della specie umana: i momenti in cui si assiste all'aumento dell'attività metabolica della zona reticolare e quindi alla maggior produzione di Δ 5-androgeni sono la vita fetale e la pubertà, fino ad arrivare al picco di attività produttiva di tale porzione della corticale surrenalica nella vita adulta a circa 20-30 anni, per poi diminuire progressivamente per l'innescarsi del fenomeno dell'aging. Come è possibile osservare nella Fig. 1, nelle donne la caduta del DHEA è più rapida rispetto alla controparte maschile: se si considera che questo evento, che fa parte del complesso fenomeno dell'aging, si associa, a seguito dell'avvento della menopausa, ad una brusca caduta dei livelli degli estrogeni, si può comprendere quanto l'organismo femminile risenta di uno stravolgimento così complesso ed ampio, che determina una modificazione generalizzata di tutto il mondo ormonale.

Infatti la donna soffre della carenza di estrogeni per la menopausa, mentre a causa dell'aging si riducono i livelli di DHEA, degli androgeni e dell'allopregnanolone (il più potente neurosteroido endogeno) ed aumentano quelli del cortisolo, che complessivamente determinano quel corredo sintomatologico, dovuto alle numerose alterazioni funzionali a livello del SNC, tra cui ansietà, depressione, alterazione delle funzioni cognitive, alterazione dell'umore, riduzione della libido.

Analizzando la via biosintetica degli ormoni steroidei surrenalici, si osserva che con l'inizio dell'aging si riducono progressivamente i livelli del DHEA, probabilmente a causa di modificazioni dell'espressione e/o funzioni enzimatiche, di conseguenza aumenta la sintesi di un altro prodotto di questa via, che è appunto il cortisolo: infatti con l'invecchiamento la via sintetica preferita e sempre più privilegiata a livello surrenalico è quella che porta alla sintesi del cortisolo (Fig. 2). Alti livelli di cortisolo, oltre ad essere neurotossici, sono anche responsabili dell'aumento dei processi gluconeogenetici e dei livelli di insulinemia, incrementando tutti i processi anabolici e riducendo il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, condizione che influisce sul metabolismo globale dell'organismo.

Si deve a questo punto fare una considerazione: la terapia ormonale sostitutiva, considerata la panacea di tutti i problemi

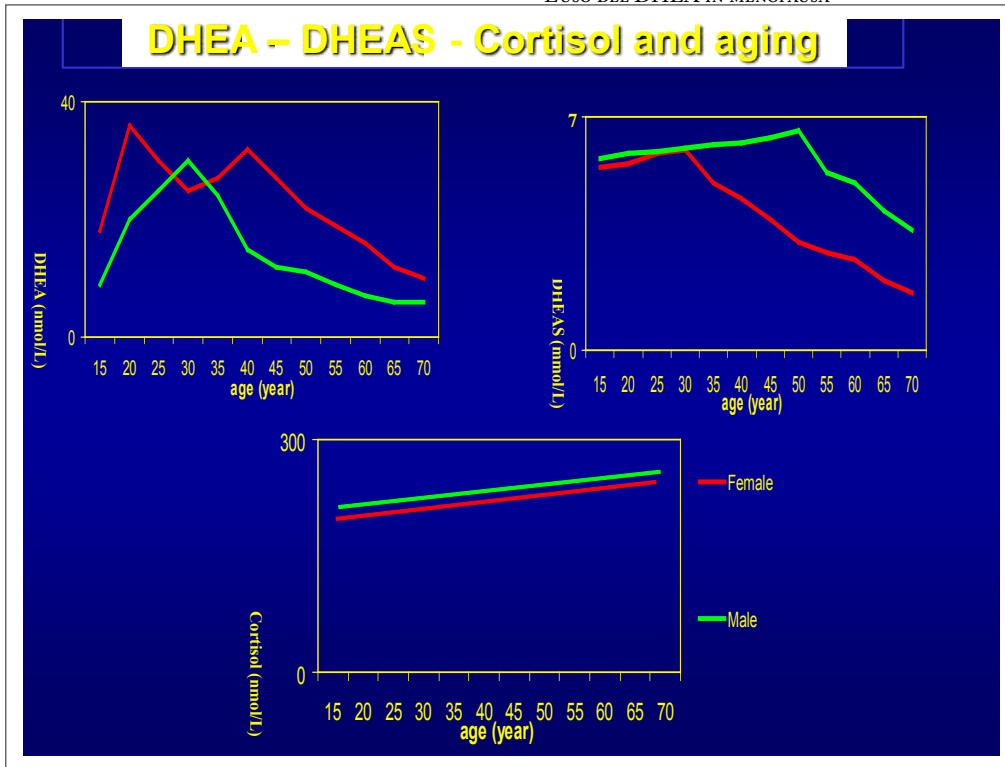


Fig. 1 - Andamento dei livelli plasmatici di DHEA, DHEAS e cortisolo nei diversi momenti della vita. L'invecchiamento in ambedue i sessi porta ad un lento ma progressivo aumento dei livelli del cortisolo plasmatico mentre il DHEA e DHEAS tendono a ridursi.

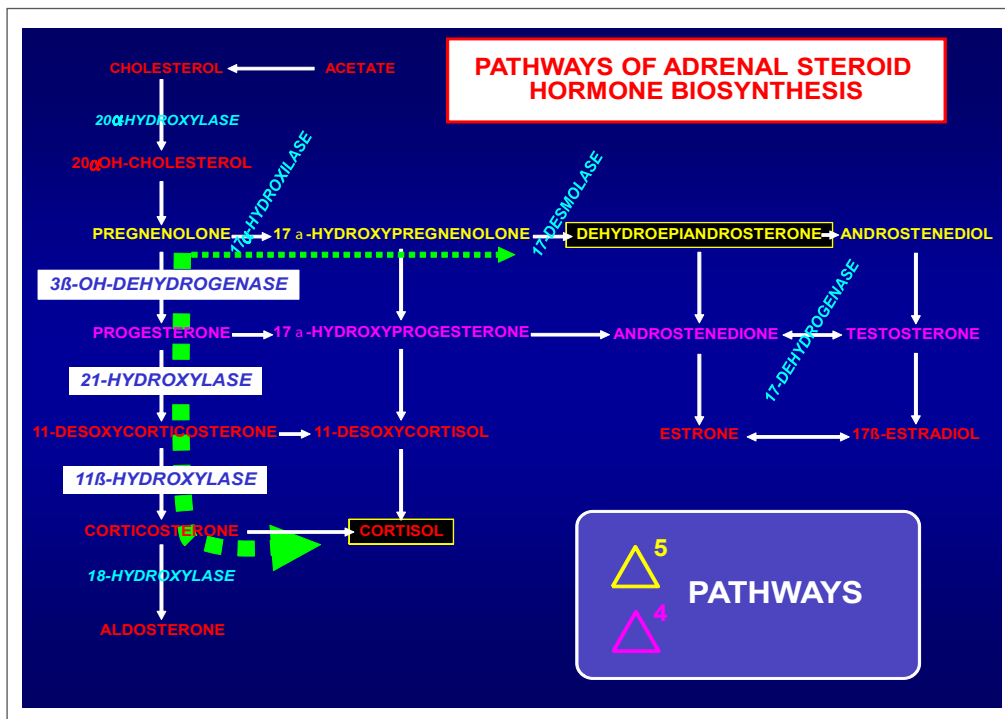


Fig. 2 - La via biosintetica degli ormoni steroidei surrenalici. Dal momento di esordio dell'invecchiamento è progressivamente favorita la via che porta al cortisolo ed è progressivamente ridotta quella che porta verso DHEA.

legati al climaterio, dalla distrofia genito-urinaria all'osteoporosi, dalle alterazioni neuroendocrine centrali all'aumento del rischio cardiovascolare, dalla sintomatologia vasomotoria alle disfunzioni endocrine indotte dall'ipoestrogenismo, ha una qualche modulazione sulla ghiandola surrenale o interferisce in qualche modo sulla sua funzionalità?

Uno studio recente [10] ha dimostrato che qualunque tipo di terapia ormonale sostitutiva, sia essa ciclica, ciclica continua o continua combinata non è in grado di prevenire o interrompere la riduzione dei livelli di DHEA indotti dall'invecchiamento[10]. Si è evidenziato infatti che soltanto quando ci si avvale dell'utilizzo del tibolone questa condizione non si verifica. Questi dati dimostrano che la terapia ormonale sostitutiva, Tibolone escluso, non è in grado di interrompere la riduzione dei livelli plasmatici di DHEA e DHEAS e non consente di prevenire l'insorgenza della sindrome ipoandrogenica tipica della transizione menopausale e della postmenopausa. Bassi livelli di DHEA non consentono una buona metabolizzazione dei neurosteroidi a livello centrale, fra tutti l'allopregnanolone. Questo fatto supporta l'ipotesi che, nonostante la terapia ormonale sostitutiva sia in grado di risolvere quasi tutti i classici sintomi climaterici, non è invece in grado di influire in modo completo sull'ansietà, sulla depressione e sull'alterazione del tono dell'umore, proprio per gli effetti sul DHEA e sui suoi metaboliti neuroattivi.

Ecco perché, considerando le controindicazioni che insorgono per alcune donne all'HRT, oltre ad i suoi effetti collaterali, la somministrazione del DHEA potrebbe essere una valida soluzione per molte donne che entrano in menopausa.

IL DHEA COME POSSIBILE TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

La somministrazione di DHEA condiziona significativamente numerose funzioni endocrine nelle donne in post-menopausa indipendentemente dal BMI, agendo in modo simile alla terapia ormonale sostitutiva. Proprio per questo se ne è suggerito un possibile utilizzo non come supplemento alla dieta o come un prodotto anti-età, ma piuttosto come una vera e propria TOS[11]: infatti l'uso del DHEA nelle donne in post-menopausa si è dimostrato in grado di aumentare i livelli plasmatici del DHEA stesso, del DHEAS, dell'androstenedione, del testosterone, del diidrotestosterone, dell'estradiolo, del progesterone, del β EP, dell'allopregnanolone e di diminuire quelli del cortisolo[12]. Il DHEA ha un suo preciso "destino" metabolico e deve in pratica essere considerato un precursore di tutti gli ormoni steroidei.

Infatti, a livello centrale, il DHEA viene trasformato in testosterone tramite l'azione di due enzimi, il 3β -OHdeidrogenasi e il 17β -idrossisteroide ossidoriduttasi, quindi viene convertito in estradiolo dall'aromatasi, ubiquitaria a livello encefalico[13]. Nel cervello sono dunque presenti gli enzimi in grado di trasformare il DHEA in estrogeni, mentre i prodotti intermedi di questa via biosintetica sono gli androgeni, che hanno effetti molto specifici a livello cerebrale: infatti migliorano e favoriscono la plasticità sinaptica, la differenziazione e la proliferazione cellulare, la biosintesi e la funzionalità del sistema neurotrasmettitoriale, l'espressione genica e l'apoptosi[14]. Il miglioramento di tutti questi complessi meccanismi garantisce che, anche con il sopraggiungere della menopausa, restino in-

tatte le funzioni cognitive, che non vi siano alterazioni del tono dell'umore, che non si verifichi un calo della libido e dell'eccitazione sessuale, oltre che della soddisfazione emozionale[14].

Studi sperimentali della durata di dieci anni eseguiti sugli animali hanno documentato gli effetti positivi della somministrazione del DHEA(S): aumenta la memoria, migliora le funzioni cognitive, favorisce i processi di apprendimento, ha un importante effetto neurotrofico, riduce l'ansietà. Anche gli studi sull'uomo hanno dimostrato gli stessi effetti positivi.

La somministrazione del DHEA in menopausa consente una modificazione dei livelli oltre che dello stesso DHEA, anche di tutti gli elementi che si ottengono a partire dalla metabolizzazione del DHEA, in particolare progesterone, allopregnanolone e tetraidrodesossicortisone[15]. Nello studio di Morgan ML et al sono stati confrontati i livelli di questi ormoni tra donne in menopausa depresse con quelli di controlli sani della stessa età, facendo emergere che i livelli di partenza nelle donne depresse erano tutti più bassi[15].

E' ben noto che, per quanto riguarda l'attitudine all'attività sessuale nella donna, sono fondamentali livelli adeguati di estrogeni, progesterone ed androgeni, che agiscono sia a livello centrale che a livello del tratto genitale; allo stesso modo questa viene modulata anche dalle catecolamine, in particolare dopamina e noradrenalina, poi dalla prolattina, dall'ossitocina e dalle β -endorfine[16]. Vari studi confermano che il trattamento con DHEA sia in grado di aumentare i livelli plasmatici degli androgeni ($\Delta 4$ e $\Delta 5$), migliorando la funzione sessuale, cosa che non si osserva con gli estroprogestinici o col tibolone, confermando l'ipotesi che gli estrogeni non sono i soli mediatori della funzione sessuale nelle donne[17]. In aggiunta il DHEA è un neurosteroido che agisce direttamente come modulatore dei recettori di vari neurotrasmettitori, come il GABA, N-metil-D-aspartato e sui recettori sigma-1[17].

Da anni è noto inoltre che il DHEA è in grado di prevenire l'accumulo del grasso viscerale e l'insulino-resistenza in ratti sottoposti a dieta iperlipidica[18], dato confermato anche nell'uomo: si è osservato una significativa diminuzione del grasso viscerale e del grasso sottocutaneo, una riduzione dell'area sottesa alla curva dell'insulina durante l'OGTT dopo 6 mesi di terapia con DHEA, mantenendo valori immutati di glicemie, indicando dunque un incremento significativo della sensibilità insulinica utilizzando il DHEA con la possibilità di utilizzare questo prodotto nella prevenzione e nel trattamento della sindrome metabolica associata all'obesità addominale nelle pazienti in menopausa[19]. Ma non è tutto: altri studi hanno mostrato gli effetti protettivi del DHEA sull'apparato cardiovascolare[20]. Infatti in vitro aumenta l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) e di varie chinasi che mediano i segnali extra-cellulari a livello delle cellule endoteliali, oltre a favorire la proliferazione delle stesse con un meccanismo indipendente dall'azione estrogenica ed androgenica (sulle cellule endoteliali sono presenti i recettori degli ormoni sessuali), mentre in vivo determina vasodilatazione, riduce il colesterolo plasmatico e migliora la funzionalità delle cellule endoteliali a livello di grandi e piccoli vasi nelle donne in post-menopausa[20].

I benefici della terapia con DHEA sono quindi del tutto assimilabili a quelli dell'HRT, con il vantaggio di avere un maggior effetto centrale sulle alterazioni del tono dell'umore e sull'attitudine depressiva tipica della menopausa e poi dell'età

avanzata, oltre che sulle alterazioni della sfera sessuale, tipici della menopausa. In modo simile alla classica terapia ormonale sostitutiva, la somministrazione di DHEA consente poi il controllo della sintomatologia vasomotoria, la prevenzione della distrofia genito-urinaria ed agisce sempre con lo stesso effetto protettivo sull'osso per la prevenzione dell'osteopenia/osteoporosi. Infatti Weiss et al. [21] ha confermato che la supplementazione di DHEA nelle donne in menopausa aumenta la massa ossea se nella dieta sono presenti calcio e vitamina D e che l'uso del DHEA rappresenta un'opzione molto valida per migliorare e preservare la salute e la qualità dell'osso nella donna in menopausa, potendo escludere effetti collaterali importanti.

La capacità del DHEA di influenzare i livelli ormonali di numerosi steroidi[12] avviene in modo dose-dipendente (Fig. 3). Il dosaggio forse più ottimale è quello di 25 mg/die, perché pare consentire adeguati livelli di androgeni e di estradiolo. Questo stesso livello consente un'ottimale riduzione dei livelli di cortisolo[12]. Dati recenti suggerirebbero anche che 10 mg/die siano sufficienti per ripristinare valori ormonali ottimali nelle donne in post-menopausa: sono infatti sufficienti per aumentare i livelli plasmatici di estradiolo e progesterone, di allopregnanolone e per ridurre la produzione surrenalica di cortisolo, confermando ancora una volta un'azione diretta del DHEA sulla modulazione della funzione della ghiandola surrenale[17].

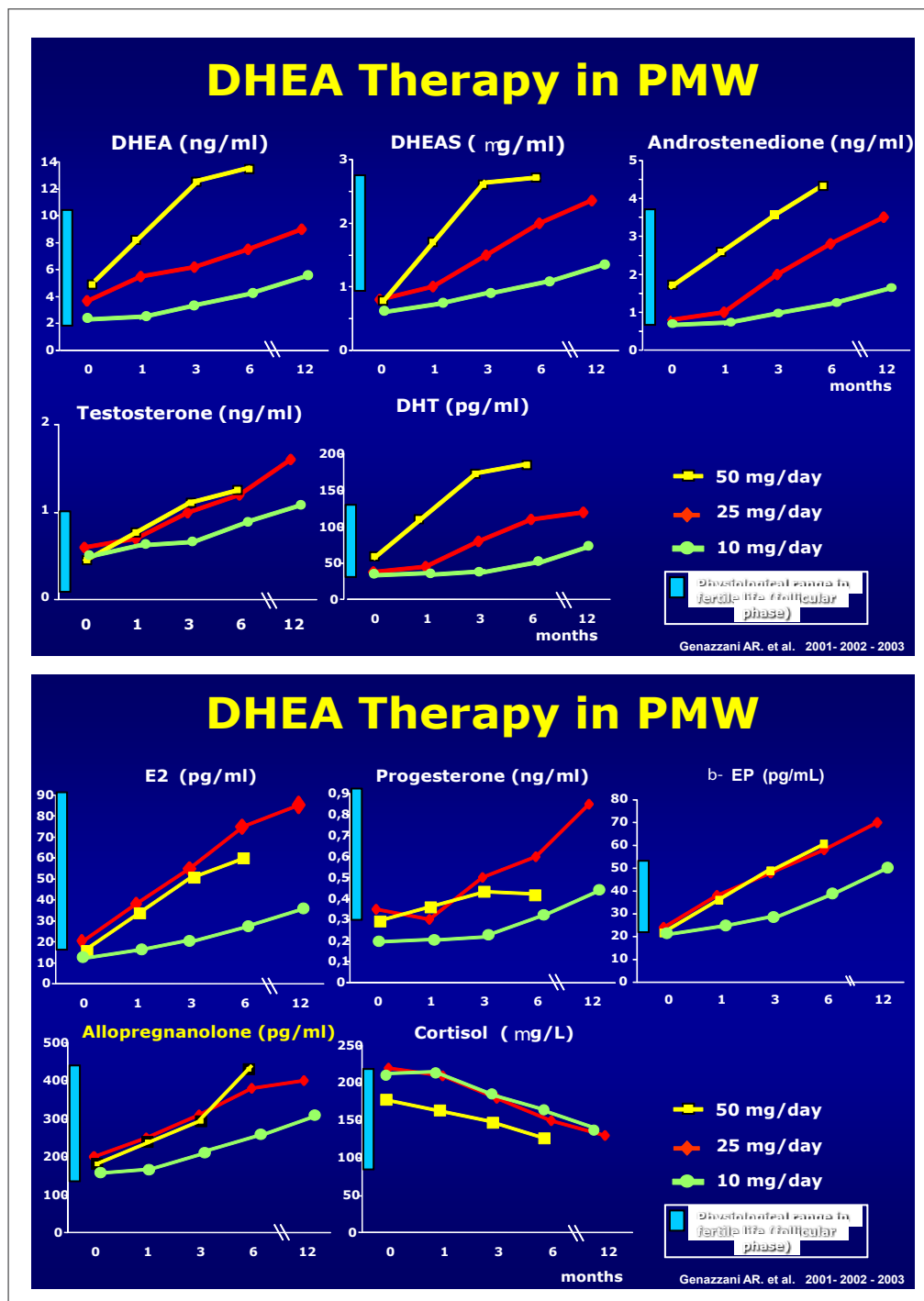


Fig. 3 - Modificazioni indotte dal trattamento con DHEA sui livelli circolanti di vari steroidi. E' ben evidente una dose dipendenza tra la dose di DHEA usata ed i livelli ormonali circolanti..

CONCLUSIONI

Da quanto esposto il DHEA quindi restituisce alla donna tutti gli effetti benefici dell'estradiolo, ma allo stesso tempo ristabilisce varie condizioni fisiologiche a cui la donna era sempre stata abituata perché aumenta anche i livelli degli androgeni. Traspone evidente la possibilità di utilizzare il DHEA come alternativa e/o integrazione alla terapia ormonale sostitutiva, eventualmente anche in seguito all'assunzione di una terapia sostitutiva tradizionale o di terapia contraccettiva, usando magari dosaggi molto bassi come 10 mg.

Inoltre è facilmente intuibile come da un punto di vista metabolico l'utilizzo del DHEA sia molto meglio tollerato rispetto ai componenti delle terapie estro-progestiniche, i cui metaboliti intermedi sono spesso non utilizzati dall'organismo femminile e causa di alterazione e sovraccarico di varie vie metaboliche, fra tutte l'innescamento della diatesi trofoblica.

Da qualche tempo si è proposto anche di somministrare il DHEA per via trans-cutanea con il raggiungimento di livelli ottimali di DHEA plasmatico; la somministrazione per

via vaginale determina invece un minor aumento circolatorio di DHEA, ma tecnicamente gli effetti benefici sono gli stessi, garantendo ottimi livelli di estrone, estradiolo, estrone solfato. Vari studi di Labrie et al [22] hanno mostrato anche che la somministrazione giornaliera per via vaginale di basse dosi di DHEA corregge rapidamente tutti i segni e i sintomi dell'atrofia vaginale e migliora la funzione sessuale, determinando minimi cambiamenti dei livelli di steroidi sessuali a livello ematico[22].

Il DHEA risulta dunque avere effetti benefici su tutti i sintomi normalmente risolvibili con la terapia ormonale sostitutiva, con la differenza che questo prodotto sarebbe probabilmente in grado di garantire un miglior controllo delle alterazioni che si verificano con il climaterio a livello del sistema nervoso centrale, essendo in grado di mantenere adeguati livelli di neurosteroidi. Inoltre, essendo possibili varie modalità di assunzione, tale terapia diventa proponibile anche a quelle pazienti che non possono assumere la terapia ormonale sostitutiva standard o lo stesso DHEA per os.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Genazzani A. D., Lanzoni C. DHEA as a putative replacement therapy in the elderly. In *DHEA in human Health and Aging*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2012, pp 9-24.
2. Crawford S, Santoro N, Laughlin GA, Sowers MF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, Weiss G, Vuga M, Randolph J, Lasley B. Circulating Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations during the Menopausal Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2945-2951, 2009.
3. Soules MR, Bremner WJ. The menopause and climateric : endocrinologic basis and associated symptomatology. *J Am Geriatr Soc.* 30:548,1982.
4. Genazzani A. D., Lanzoni C., Genazzani A. R. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs Aging* 2007; 24(3)173-185.
5. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 278: 419, 1997.
6. Perry HM. The endocrinology of aging. *Clin Chemistry* 45: 1369, 1999.
7. Naylor JC, Kilts JD, Hulette CM, Steffens DC, Blazer DG, Ervin JF, Strauss JL, Allen TB, Massing MW, Payne VM, Youssef NA, Shampine LJ, Marx CE. Allopregnanolone Levels are Reduced in Temporal Cortex in Patients with Alzheimer's Disease Compared to Cognitively Intact Control Subjects. *Biochim Biophys Acta.* 1801(8):951-9, 2010.
8. Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Associated with More Favorable Cognitive Function in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 801-808, 2008.
9. Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiological overview. *Fertil Steril.* 77 Suppl 4:S72-6, 2002.
10. Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, Ceccarelli C, Genazzani AR. Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 17(1):65-77, 2003.
11. Genazzani AD, Stomati M, Strucchi C, Puccetti S, Luisi S, Genazzani AR. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. *Fertil Steril.* 76:241- 8, 2001.
12. Genazzani AR, Monteleone P, Stomati M, Bernardi F, Cobellis L, Casarosa E, Luisi M, Luisi S, Petraglia F. Clinical implications of circulating neurosteroids. *Int Rev Neurobiol.* 46:399-419, 2001.
13. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Sun T, Fisher CR, Qin K, Mendelson CR. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 52:185-213, 1997.
14. MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J, Leranth C. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience.* 138(3):957-65, 2006.
15. Morgan M, Rapkin AJ, Biggio G, Serra M, Pisu MG, Rasgon N. Neuroactive steroids after estrogen exposure in depressed postmenopausal women treated with sertraline and asymptomatic postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health* 13:91-98, 2010.
16. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatric Clinics of North America.* 26(3):673-82, 2003.
17. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Pot E, Casarosa E, Merlini S, Giannini A, Luisi M. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climateric symptoms and female sexuality. *Climateric.* 14:661-668, 2011.

18. Hansen PA, Han DH, Nolte LA, Chen M, Holloszy JO. DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 273:R1704-R1708, 1997.
19. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*.292:2243-2248, 2004.
20. Williams MR, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, Myles K, Funder JW, Sudhir K, Komesaroff PA. Dehydroepiandrosterone Increases Endothelial Cell Proliferation in Vitro and Improves Endothelial Function in Vivo by Mechanisms Independent of Androgen and Estrogen Receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4708-4715, 2004.
21. Weiss EP, Shah K, Fontana L, Lambert CP, Holloszy JO, Villareal DT. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone1-3. *Am J Clin Nutr*. 89:1459-67, 2009.
22. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Bérubé R, Bélanger P, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Serum steroid levels during 12-week intra-vaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*: 16(5):897-906, 2009.