

La terapia ormonale sostitutiva e il ruolo del progesterone e dei progestinici

Alba Manzo, Antonella Napolitano, Alessia Prati, Giulia Despini,
Martina Caroli, Veronica Tomatis, Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
CLINICA OSTETRICA-GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La terapia ormonale sostitutiva ha conosciuto un progressivo miglioramento negli anni, oggi infatti è possibile utilizzare diverse molecole e diverse tipologie di trattamento in base alle caratteristiche della paziente, in modo da rendere la TOS “personalizzabile”. Le più recenti terapie comprendono i SERMs, il Tibolone, il DHEA, e l’associazione Estrogeni coniugati/ Basedoxifene classificata come TSEC (Tissue selective Estrogen Complex). Ma vi sono progressi anche nel campo della TOS estroprogestinica: il Progesterone, che per anni è stato utilizzato solo per l’effetto protettivo sull’endometrio, si è visto essere dotato di molte altre caratteristiche intrinseche che possono essere di beneficio per la paziente sia in termini di opzioni terapeutiche che di profilo di sicurezza. I recettori per il Progesterone sono infatti presenti in molti organi del corpo, mediando una miriade di effetti metabolici. Di particolare importanza è l’effetto del Progesterone e dei suoi metaboliti (soprattutto l’Allopregnolone) sul SNC, risultando coinvolti nei processi autonomici, cognitivi, e di regolazione del tono dell’umore. La TOS estro-progestinica è in grado di agire sulla sintesi di questi neurosteroidi, supportando il suo ruolo positivo nei confronti dei disturbi cognitivi e del tono dell’umore tipici del climaterio. È fondamentale conoscere l’attività dei progestinici per rendere questa terapia sempre più efficace sulle singole problematiche che la donna in menopausa presenta.

{ENG} Hormone replacement therapy has experienced a progressive improvement over the years: today it is possible to use different molecules and different types of treatment according to the characteristics of the patient, in order to “tailor” HRT. The most recent therapies include SERMs, Tibolone, DHEA, and the association Conjugate Estrogen/Basedoxifene classified as TSEC (Tissue selective estrogen Complex). However there are some news on the side of HRT: Progesterone, which for years has been used only for the protective effect on the endometrium, is endowed with many other intrinsic features that are positive for the patient in terms of therapeutic options and safety profile. Progesterone receptors are in fact present in many organs of the body, mediating a myriad of metabolic effects. Particularly important is the effect of Progesterone and its metabolites (especially Allopregnolone) on the CNS, which are involved in autonomic, cognitive, and mood-regulating processes. The estroprogestin HRT promotes the synthesis of these neurosteroids, supporting its positive role in relation to cognitive and mood disorders typical of the climate. It is essential to know the activity of progestins to make this therapy more and more effective on the individual problems that afflicts the menopausal woman.

INTRODUZIONE

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) prescritta in donne con sintomatologia climaterica in menopausa recente (meno di 10 anni) e/o con meno di 60 anni comporta moltissimi benefici per la qualità della vita e la salute della donna riducendo molto i rischi che essa comporterebbe. Questa evidenza non è stata accettata da una gran parte della comunità scientifica. Infatti circa 15 anni fa la pubblicazione dello studio WHI ha creato moltissimo clamore sostenendo effetti negativi e numerosi rischi correlati alla TOS, portando ad un drammatico “non uso” della terapia in donne che entravano in menopausa anche con disturbi di grado severo. Fortunatamente molte re-analisi hanno fatto chiarezza sui reali rischi e benefici della terapia ormonale a lungo termine relativamente alle tante patologie che insorgono con la menopausa; di fatto tutte le più importanti comunità scientifiche che si occupano di salute della donna concordano oggi sull’utilizzo della TOS

come una grande opportunità di prevenzione oltre che di cura nelle donne in menopausa.

La TOS ha attraversato una significativa evoluzione negli ultimi 40 anni, e soprattutto dopo la pubblicazione del WHI, si è orientata sull’uso di bassi dosaggi di estrogeni e di progestinici quanto più simili al Progesterone naturale.

Va detto che bisogna considerare la TOS come una terapia “modulabile” in termini di classe farmacologica, dosaggio, via di somministrazione, tempistica di trattamento. Essa deve essere personalizzata in base alla paziente che ci si trova di fronte, sulle caratteristiche bio-mediche, sulle problematiche che essa presenta, tenendo anche in considerazione le sue variabili psicosociali. La scelta del tipo di terapia e della somministrazione deve essere individualizzata e regolarizzata in base agli obiettivi del trattamento, alle preferenze della paziente e al profilo di sicurezza; il dosaggio inoltre deve essere il minore appropriato ed efficace e bisogna sempre tener conto del bilancio rischi-

benefici nel tempo.

Oltre alla terapia ormonale sostitutiva classica con estrogeni (Estradiolo o estrogeni coniugati) e progestinici, esistono molte altre molecole che possono essere usate in alcune tipologie di pazienti con diverse caratteristiche: tra queste annoveriamo i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERMs) come l'Ospemifene utilizzato nel trattamento dell'atrofia vulvo vaginale; il Tibolone, steroide sintetico dalle proprietà estrogeniche, progestiniche ed androgeniche appartenente alla famiglia degli STEAR; il DHEA, un precursore degli androgeni migliora molti aspetti legati all'invecchiamento e alla menopausa come la funzione sessuale e il benessere generale [1]. A questi si è aggiunta da poco tempo una nuova combinazione classificata come TSEC (Tissue Selective Estrogen Complex) costituito da un'associazione di estrogeni coniugati e Basedoxifene, che ha segnato un importante passo avanti sia sul profilo della tollerabilità che della sicurezza [2].

PROGESTINICI DI SINTESI NELLE TERAPIE COMBinate

Le terapie ormonali "classiche" abbinano l'estrogeno (che svolge l'azione attiva nel contrastare le problematiche sintomatologiche e cliniche della menopausa) ad un progestinico per la protezione endometriale dal rischio eventuale di iperplasia e di sviluppo di cancro dell'endometrio, ma anche per controllare il sanguinamento mestruale ed evitare i sanguinamenti anomali [3]. Le più recenti acquisizioni in campo scientifico tuttavia hanno aperto nuovi scenari sugli effetti del Progesterone sull'organismo oltre a quelli conosciuti sull'utero. I recettori per i progestinici sono infatti presenti in quasi tutti gli organi del corpo umano, mediando una miriade di effetti metabolici e regolando tantissime funzioni d'organo e d'apparato.

I progestinici utilizzati nella TOS inoltre, ad eccezione del progestinico micronizzato che è del tutto simile a quello naturale prodotto dall'organismo, presentano molte differenze tra loro nella struttura chimica, nella farmacodinamica, nel metabolismo, nella farmacocinetica e nella potenza d'azione[4]. Infatti, i progestinici di sintesi possono derivare dal Testosterone (derivati del 19-nortestosterone come il Noretisterone, Levonorgestel, Dienogest e Gestodene), dal 17-OH-Progesterone o Idrossiprogesterone (come il Medrossiprogesterone acetato, Ciproterone acetato e Clomadinone), dal 19-Norprogesterone (come il Nomegestrolo acetato) o dallo Spironolattone (Drospirenone).

La loro differente struttura quindi può influenzare l'attività per il recettore del Progesterone ma anche per altri recettori steroidei come il recettore per gli androgeni, per gli estrogeni, e per i mineralcorticoidi, inducendo effetti biologici molto diversi da quelli del Progesterone naturale [5] (Tabella 1):

- » Quelli derivati del Progesterone non hanno effetti androgenici, mostrano un effetto minimo o nullo su importanti parametri metabolici quali il profilo lipidico, nessuna influenza significativa sull'affinità di legame di SHBG; presentano proprietà antiandrogeniche, a seconda della molecola usata;
- » Quelli derivati del Testosterone, invece, si distinguono per una buona biodisponibilità orale, un forte effetto progestinico sull'endometrio, un'adeguata stabilizzazione del ciclo e la presenza di variabili effetti sistemici androgenici;
- » Quelli derivati dello Spironolattone, soprattutto il Drospirenone, hanno un effetto natriuretico e ipotensivo, per cui può rappresentare una prima scelta per le donne con ipertensione borderline e/o con tendenza alla ritenzione idrica.

La scelta del tipo di terapia deve quindi tener conto dell'azione del progestinico contenuto in essa e degli eventuali effetti in organi target extra-gonadici, al fine di rendere la terapia quanto più possibile "mirata" sulle problematiche presentate dalla paziente.

NUOVE MOLECOLE IN TEMA DI TOS

Con lo sviluppo di nuovi composti estroprogestinici la comunità scientifica è sempre più orientata all'utilizzo di molecole che associno all'effetto progestinico sull'endometrio anche altre caratteristiche intrinseche che possano essere di beneficio per la paziente sia in termini di opzioni terapeutiche che di profilo di sicurezza. Di seguito presentiamo un breve excursus dei più recenti composti utilizzati nella TOS con le loro caratteristiche principali.

Dienogest

Il Dienogest è un derivato del 19-nortestosterone che combina le proprietà farmacologiche dei 19-nortestosterone-derivati con quelle del 17-OH-Progesterone, permettendo così un'elevata sensibilità per i recettori del Progesterone ed un potente effetto progestogenico sull'endometrio. Diversamente però dagli altri composti della classe dei derivati del 19-norte-

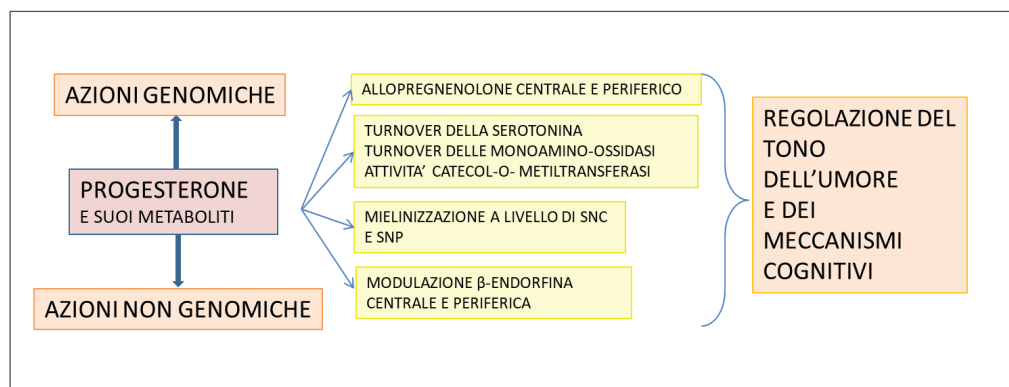


Tabella 1
 Proprietà biologiche dei progestinici [6]

stosterone, il Dienogest non presenta effetti androgenici, anzi ha proprietà anti-androgeniche, alle quali associa minimi cambiamenti nei livelli sierici di lipidi e carboidrati, con ridotto impatto metabolico sull'organismo [8, 9]. Ha un assorbimento rapido e viene metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, con una breve emivita di circa 10 ore, che assicura bassi rischi di accumulo in circolo [10].

Il Dienogest agisce a livello dell'utero provocando una decidualizzazione e successiva atrofia progressiva del tessuto endometriale, mostrando un effetto benefico anche sui sanguinamenti anomali. Esso è dotato inoltre di un effetto anti-proliferativo sul tessuto endometriale tramite un'azione diretta, indipendente dai recettori del Progesterone, e possiede anche caratteristiche anti-infiammatorie e anti-angiogenetiche. Per queste proprietà il Dienogest viene largamente utilizzato nella terapia medica dell'endometriosi, portando ad una riduzione quantitativa delle lesioni endometriosiche ed a una diminuzione progressiva del dolore pelvico cronico. Nella TOS il Dienogest viene associato con il dosaggio di 2 mg all'Estradiolo valerato 1 mg, in terapia combinata continua.

Lo studio condotto da Endrikat et al. ha dimostrato come l'utilizzo di questa associazione induca una importante e significativa riduzione della sintomatologia vasomotoria moderata e severa, e in un altro studio del medesimo autore si è visto che il suo impatto metabolico è trascurabile, in particolare sul metabolismo dei lipidi [11, 12].

Rudolph et al. hanno invece valutato l'effetto di questa TOS sulla sindrome depressiva postmenopausale, dimostrando come vi sia una riduzione clinicamente rilevante della severità dei sintomi dopo 24 mesi di terapia in confronto al placebo [13].

Drospirenone

Il Drospirenone è un derivato del 17 α -spironolattone ed ha un profilo farmacodinamico simile a quello del Progesterone. L'affinità del Drospirenone al recettore dei mineralcorticoidi è approssimativamente 5 volte quella dell'Aldosterone [13], ciò risulta in un effetto natriuretico a lungo-termine.

Nella TOS il Drospirenone con dosaggio di 2 mg è associato ad 1 mg di 17 β -estradiolo. Tra le sue azioni, esso controlla la proliferazione endometriale portando ad atrofia dell'endometrio. Questa caratteristica favorevole sul tessuto endometriale è dovuta ad un meccanismo proapoptotico indotto dal Drospirenone sull'epitelio ghiandolare [14].

La caratteristica importante del Drospirenone è l'azione antimineralcorticoidi e antiandrogenica [15]. In un trial multicentrico placebo-controllato sull'utilizzo di Drospirenone/Estradiolo nelle donne in postmenopausa, è stata riscontrata

una riduzione significativa della pressione sistolica e diastolica nel gruppo in esame rispetto al placebo, rendendosi una valida opzione di trattamento ormonale sostitutivo nelle donne con ipertensione di grado lieve/moderato. Inoltre, questa combinazione è efficace nel combattere la sintomatologia climaterica, riducendo la frequenza delle vampate di calore, sudorazioni notturne, problemi del sonno, alterazioni del tono dell'umore e sintomatologia legata all'atrofia vulvovaginale. L'utilizzo di Drospirenone ha un impatto positivo sul peso corporeo, e migliora il profilo lipidico, creando quindi dei potenziali benefici anche a livello cardiovascolare [18, 19], andandosi a sommare all'effetto protettivo dell'estradiolo sul microcircolo [20].

TSEC

Il Tissue Selective Estrogen Complex è la "new entry" tra le TOS. Si tratta di un'associazione tra estrogeni coniugati 0.45 mg e Basedoxifene 20 mg, un SERM derivato dal Raloxifene. Gli estrogeni coniugati hanno molti effetti positivi sia sulla sintomatologia vasomotoria, riducendo la frequenza e la severità delle vampate di calore, sia sugli aspetti psicopatologici propri della menopausa, agendo in modo positivo sul tono dell'umore, sui disturbi del sonno e sulla libido. Le proprietà intrinseche del Basedoxifene inoltre permettono di avere un effetto nullo sull'endometrio e sulla densità mammaria, permettendo all'estrogeno presente nel composto di svolgere anche un'azione trofica sulla mucosa vaginale, prevenendo il fenomeno dell'atrofia vulvovaginale, e di diminuire la perdita di densità ossea tipica della menopausa. Il Basedoxifene è dotato infatti di un'azione estrogenica agonista a livello osseo e di una profonda azione antagonista a livello uterino, garantendo una neutralità sull'endometrio che permette di non utilizzare il progestinico per la protezione dell'utero [21, 22]. Un parametro fondamentale basato su molti studi preclinici è l'effetto antagonista del Basedoxifene sul tessuto mammario permettendo di ipotizzare un'azione neutrale sul rischio di sviluppare tumore della mammella [23]. La serie di studi SMART condotti per investigare gli effetti dell'associazione CE/BZA ha mostrato nessuna evidenza di modificazioni della densità mammaria e di mastodinia dopo 24 mesi di trattamento [23]. Anche per quanto riguarda il rischio tromboembolico non è risultato un aumento significativo, così come l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari. Inoltre è stato dimostrato un effetto positivo sul profilo lipidico (aumento del colesterolo HDL) ed un effetto neutro sulle variazioni del peso corporeo [24].

Tale composto si può dunque considerare come TOS di prima

Progestinico	Effetti					
	Progestogenico	Antiestrogenico	Antiandrogeno	Androgeno	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
Progesterone	+	+	(+)	-	(+)	+
Dienogest	+	+	+	-	-	-
Drospirenone	+	+	+	-	-	+
Nomegestrolo acetato	+	+	(+)	-	-	-

+ effetto positivo (+) effetto debolmente positivo - nessun effetto

Figura 1
 Effetti centrali del Progesterone

linea nelle pazienti in menopausa da meno di 10 anni (non isterectomizzate) nelle quali l'utilizzo di progestinici appare inappropriato o con un rapporto rischio-beneficio sfavorevole.

Progesterone e Sistema Nervoso Centrale

Alla luce di quanto esposto, è importante conoscere nella gestione della terapia ormonale sostitutiva la risposta biologica dei tessuti extragonadici alla somministrazione di steroidi sessuali, tema che risulta molto dibattuto attualmente dalla comunità scientifica. Se si utilizza una terapia estroprogestinica, ciò è particolarmente importante per la scelta del progestinico in virtù delle loro caratteristiche specifiche a seconda del tessuto con cui interagiscono. Questa specificità d'azione è importante anche nel sistema nervoso centrale (SNC) a livello del quale il Progesterone regola moltissime funzioni neuropsicologiche e neuroprotettive, oltre alla vita riproduttiva e sessuale della donna (Figura 1). L'azione del Progesterone è mediata sia da recettori nucleari (PR), sia da recettori di membrana [25], e i recettori nucleari esistono in diverse isoforme, di cui PR-A e PR-B sono le forme più rappresentate. Nel SNC sono presenti entrambe le isoforme, e sono localizzate soprattutto a livello di corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, cervelletto, locus coeruleus e cellule gliali, sottolineando il coinvolgimento del Progesterone nei processi che regolano le funzioni cognitive, il tono dell'umore e la memoria [25].

Oltre al classico meccanismo genomico, il Progesterone induce una più lenta azione a lungo termine sui neuroni attivando specifici recettori intracellulari che hanno la funzione di modulare la trascrizione genica e la sintesi di proteine, regolando quindi la produzione, il rilascio ed il metabolismo di molti neurotrasmettitori e dei loro recettori [26]. Inoltre molti studi hanno dimostrato come il Progesterone sia capace anche di interagire con recettori di membrana che regolano il tono oppioidergico, catecolaminergico, serotoninergico e GABAergico.

Ad esempio è stato rilevato un effetto inibitorio del Progesterone sul recettore Sigma 1, coinvolto nel potenziamento della risposta NMDA dei neuroni ippocampali e nel rilascio di Noradrenalina NMDA-mediato [27, 28]. Anche i recettori nicotinici per l'Acetilcolina sono inibiti dal Progesterone [29]. Inoltre, il suo metabolita principale, l'Allopregnenolone, agisce come agonista dei recettori GABA-A, avendo quindi un ruolo modulatore sul tono dell'umore, sullo stress, e sul comportamento agendo come ansiolitico, sedativo ed antiepilettico [30]. Per cui è assai probabile che nelle donne in menopausa la riduzione di Allopregnenolone sia coinvolta nell'insorgenza della sintomatologia climaterica e che la somministrazione di Progesterone abbia una funzione positiva sul tono dell'umore. È ben noto invece il ruolo del Progesterone sulla regolazione degli oppioidi endogeni, i quali esercitano segnali inibitori o eccitatori sui neuroni ipotalamici coinvolti nella secrezione del GnRH nel nucleo preottico. In particolare è stato ipotizzato che il Progesterone abbia un ruolo di controllo della sintesi e secrezione della β -endorfina, la quale svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema autonomo, endocrino e somatico, come la regolazione del ritmo sonno-veglia, della temperatura corporea, dei meccanismi di eccitamento sessuale e di piacere [31, 32, 33]. Inoltre la β -endorfina agisce inibendo la secrezione di LH-RH, diminuendo quindi il rilascio ipofisario di LH. La riduzione dei livelli circolanti di

β -endorfina nelle donne in postmenopausa gioca quindi un ruolo importante nella genesi della disregolazione vasomotoria e l'insorgenza delle vampate di calore [34], ma anche nella patogenesi dei disturbi del tono dell'umore e delle disregolazioni nocicettive del periodo menopausale [35].

Sia i neuroni che le cellule gliali posseggono gli enzimi necessari per la sintesi di Progesterone e degli altri steroidi a partire dal colesterolo. Questi ormoni prodotti dal SNC prendono il nome di "neurosteroidi" ed esercitano importanti azioni regolatorie sui neuroni e sulla glia [36, 37]. È stato dimostrato che il Progesterone possiede importanti azioni neuroprotettive e neurotrofiche in risposta a danni neurotossici e ischemici soprattutto sulle cellule neuronali più a rischio come le cellule piramidali, le cellule del Purkinje e le cellule dopaminergiche del mesencefalo [38, 39].

In particolare, in uno studio condotto su femmine di ratto la somministrazione a lungo termine di Progesterone incrementava l'attività della Superossido-dismutasi (un enzima antiossidante) e riduceva la perossidazione lipidica [40]. Inoltre, il Progesterone aumenta l'espressione di proteine anti-apoptotiche come la Bcl-2 [41], modula il processo di infiammazione riducendo l'attivazione della microglia e inibendo la produzione di citochine proinfiammatorie [42], e stimola l'espressione di neurotrofine come il BDNF [43].

Il Progesterone inoltre è coinvolto nei processi di mielinizzazione, sintetizzato dalle cellule di Schwann e dalle cellule della glia in seguito ad un evento lesivo, e questa attività è di particolare importanza anche nei processi di invecchiamento neuronale, caratterizzato dalla perdita di mielina [44].

Il ruolo dei progestinici di sintesi a livello cerebrale

Durante la menopausa e ancor prima con il fenomeno dell'aging, i neurosteroidi subiscono importanti cambiamenti come conseguenza della ridotta produzione degli ormoni gonadici. Le alterazioni a livello dell'assetto estrogenico ed androgenico determinano modificazioni 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.

Nello stesso tempo anche altre funzioni del SNC vanno incontro a deterioramento, in particolar modo quelle associate all'ippocampo come la memoria, l'attenzione, la cognizione e il controllo autonomo [46]. In particolare, la transizione verso la menopausa è associata con una diminuzione dei livelli di Allopregnenolone, dovuto soprattutto alla riduzione della sintesi ovarica di Progesterone, e ciò supporta il suo ruolo nella fisiopatologia dei disturbi del tono dell'umore tipica del climaterio [47].

La terapia ormonale sostitutiva in menopausa è in grado di modificare i livelli circolanti di neurosteroidi, in particolare determina un aumento dei livelli di Allopregnenolone, mediando probabilmente gli effetti ansiolitici e sedativi della TOS, tramite l'attività sui recettori GABA-A. In particolare è stato dimostrato che l'Allopregnenolone possiede un effetto bifasico sulla modulazione del recettore GABAergico: a basse concentrazioni crea una reazione avversa ansiogenica, mentre ad alte concentrazioni si è rivelato avere un effetto positivo sul tono dell'umore [48].

Tuttavia, i progestinici sintetici disponibili oggi hanno effetti differenti sulla neurosteroidogenesi, alimentando l'ipotesi che queste molecole abbiano un'attività diversificata sulla biologia cerebrale. Ad esempio, i derivati del 19-Nortestosterone hanno un potere più basso nell'aumentare i livelli di Allopregnenolone rispetto ad altri progestinici come il Diidrogesterone o il Medrossiprogesterone acetato. È stato dimostrato che una terapia di 3 mesi con Estradiolo transdermico più Diidrogesterone nelle donne in menopausa ha mostrato livelli più alti di Allopregnenolone rispetto alla somministrazione di Estradiolo transdermico da solo o associato a Noretisterone acetato. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che o i 19nor-derivati come il Noretisterone o il Levonorgestrel non vengono metabolizzati completamente in Progesterone e conseguentemente in Allopregnenolone [25]. Tuttavia studi condotti su animali hanno dimostrato che il Noretisterone acetato e il Medrossiprogesterone acetato producono effetti ansiolitici sostenendo l'ipotesi che possano essere convertiti comunque in metaboliti neuroattivi [49].

Altri studi su ratti ovariectomizzati hanno mostrato come la somministrazione di progestinici differenti abbia effetti differenti sulla concentrazione di Allopregnenolone nelle diverse aree cerebrali prese in considerazione (corteccia frontale e parietale, ippocampo, ipotalamo, ipofisi). Risulta che il Progesterone sia attivo in tutte le aree cerebrali somministrato sia singolarmente che in associazione con Estradiolo. La stessa cosa vale per il Medrossiprogesterone acetato, aumentando la concentrazione di Allopregnenolone in tutte le aree cerebrali, soprattutto se associato ad Estradiolo [50]. Il Diidrogesterone incrementa la concentrazione di Allopregnenolone in modo dose-dipendente nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo, e anche per questa molecola l'azione risulta potenziata se somministrata unitamente all'Estradiolo. Ciò sembra essere dovuto alla stretta somiglianza del Diidrogesterone con il Progesterone, rendendolo un valido substrato per la cascata enzimatica responsabile della sintesi di Allopregnenolone [51]. Invece il Drospirenone sembra non avere effetto sulla produzione di Allopregnenolone, né a livello cerebrale né a livello sierico, mostrando un'azione neurometabolica neutrale [52]. Il Nomegestrolo acetato si è visto avere un effetto positivo sulla sintesi di Allopregnenolone solo a livello dell'ippocampo, ma se associato ad Estradiolo, potenzia l'azione anche a livello dell'ipotalamo e dell'adenoipofisi [53]. Questi studi quindi suggeriscono la combinazione con l'Estradiolo incrementa la risposta di alcune aree cerebrali coinvolte nella sintesi e secrezione di Allopregnenolone.

IL DHEA COME FONTE DI NEUROSTEROIDI IN MENOPAUSA

Una menzione a parte merita un'altra molecola importante per la sintesi di neurometaboliti soprattutto in post menopausa: il DHEA. Con il fenomeno dell'aging si assiste ad un progressivo cambiamento funzionale a livello cerebrale e ipofisario, in particolare la diminuzione della sintesi dell'ACTH riduce la produzione del DHEA da parte della corteccia surrenalica.

Questa molecola agisce come una sorta di pre-ormone per la sintesi degli ormoni steroidei, e soprattutto in menopausa diventa una delle fonti principali per la produzione di androgeni, estrogeni e progesterone. Nel SNC il DHEA viene convertito a livello dei neuroni e delle cellule della glia in Testosterone tramite l'azione di due enzimi, la 3 β -OHdeidrogenasi e la 17 β -idrossisteroide ossidoreduttasi, quindi viene convertito in estradiolo dall'aromatasi, ubiquitaria a livello encefalico [54]. Tramite queste cascate enzimatiche, il DHEA risulta uno dei precursori principali per la sintesi di Allopregnenolone nell'encefalo. Inoltre è stato dimostrato che il DHEA incrementa anche i livelli centrali e sierici di β -endorfina [55]. La somministrazione di DHEA in menopausa si associa quindi a molti effetti positivi mediati da questi neurosteroidi: miglioramento delle funzioni cognitive, aumento della memoria e dei processi di apprendimento, riduzione dell'ansietà, effetto neurotrofico e neuroprotettivo, miglioramento della libido e del tono dell'umore [56]. Oltre alle azioni a livello centrale, la trasformazione del DHEA in estrogeni provoca un effetto positivo anche a livello della sintomatologia vasomotoria, del profilo lipidico [57], e conferisce effetti protettivi nei confronti del rischio cardiovascolare e nella prevenzione dell'osteoporosi [58]. Alla luce degli effetti positivi sul tono estrogenico e androgenico nella donna, l'utilizzo del DHEA sta prendendo sempre più piede come alternativa e/o integrazione alla terapia ormonale sostitutiva, grazie anche al suo effetto neutrale sull'endometrio e alla sua tollerabilità dal punto di vista metabolico.

CONCLUSIONI

Il mondo della terapia ormonale sostitutiva è in costante e progressiva evoluzione, basandosi sempre di più sulla possibilità di rendere questa terapia il più personalizzata possibile, aumentando il profilo di sicurezza sul suo utilizzo, e orientandosi come un'arma di prevenzione oltre che di cura. In particolare abbiamo visto come i progestinici di sintesi possano influenzare moltissime funzioni cerebrali oltre a quelle riproduttive, regolando i processi cognitivi, l'affettività, il tono dell'umore, che condizionano la qualità di vita della donna specialmente in post-menopausa. È fondamentale conoscere quindi gli aspetti molecolari, l'attività recettoriale e il metabolismo dei singoli progestinici e quindi della specifica risposta biologica d'organo, per un utilizzo più consapevole delle terapie a disposizione, e in futuro per sviluppare molecole che si adattino sempre di più alle specifiche problematiche che interessano la donna in menopausa.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Davis SR, Panjari M, Stankzyc FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1642-53.
2. Pinkerton JV, Stovall DW. Bazedoxifene when paired with conjugated estrogens is a new paradigm for treatment of postmenopausal women. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19: 1613-21.
3. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2014; 142: 48-51.
4. Stanczyk F-Z. All progestins are not created equal *Steroid.* 2003; 68: 879-890.
5. Nilsen J, Brinton R-D. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10506-10511.
6. Modificata da: Table 2:
7. Santagni A. Rattighieri E. Prati A. Cheirchia E. Campedelli A. Despini G. Ricchieri F. Genazzani AD. Dienogest per la terapia medica dell'endometriosi. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologia.* 2013. Vol 7:20 24.
8. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth V.B Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104(23): 2826-2831
9. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1,2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 108(1):21-25.
10. 16. McCormack P.L. Dienogest, A review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs* 2010; 70(16):2073-2088.
11. Endrikat J. Graeser T. Mellinger U. Ertan K. Holz C. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1mg estradiol valerate/2 mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. *Maturitas.* 2007; 58: 201-207
12. Endricat J. Lange E. Kunz M. Schmidt W. Graeser S. A one-year randomized double-blind, multicentre study to evaluate the effects of an oestrogen-reduced, continuous combined hormone replacement therapy preparation containing 1 mg oestradiol valerate and 2 mg dienogest on metabolism in postmenopausal women. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* 2007;12(3):229-239.
13. Rudolph I. Palombo-Kinne E. Kirsch B. Mellinger U. Breitbarth H. Graeser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric.* 2004; 7: 301-311.
14. E. Boschitsch, S. Mayerhofer, D. Magonetschnigg, Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone, *Climacteric* 13 (2010) 307-313.
15. A.E. Schindler, Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenization and hormonal contraception, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 112 (2004) 136-141.
16. R.A. Preston, W.B. White, B. Pitt, U. Bakris, P.M. Norris, V. Hanes, Effects of drospirenone/17 β -estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women, *Am. J. Hypertens.* 18 (2005) 797-804.
17. Schurmann et al. *Climacteric* 2004;7:189-196
18. M. Mallareddy, V. Hanes, W.B. White, Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension, *Drugs Aging* 4 (2007) 453-466.
19. M. Gambacciani, C. Rosano, B. Cappagli, A. Pepe, C. Vitale, A.R. Genazzani, Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study, *Climacteric* 14 (2011) 18-24.
20. J. Knnuti, R. Kalliokoski, T. JanaTuinen, J. Hannukainen, K.K. Kalliokoski, J. Koskenouo, S.T. Lundt, Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris, *Am. J. Cardiol.* 99 (2007) 1648-1652.
21. Mirkin S. Archer DF. Taylor HS. Pickar JH. Komm BS. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause.* 2012; 21: 899-908.
22. Pinkerton JV. Pickar JH. Racketa J. Mirkin S. Bazedoxifene/Conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. *Climacteric.* 2012; 15: 411-8.
23. Smith CL. Santen RJ. Komm B. Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 212.
24. Palacios S. Currie H. Mikkola TS. Dragon E. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. *Maturitas.* 2015; 80: 435-40.
25. Tsai M-J and O'Malley B-W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
26. Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliuomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.
27. Monnet F-P, Mahe V, Robel P and Baulieu E-E. Neurosteroids, via receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3774-3778.
28. Debonnel G, Bergeron R, Monnet F-P, de Montigny C. Differential effects of ligands on the N-methyl-D aspartate response in the CA1 and CA3 regions of the dorsal hippocampus: effect of mossy fiber lesioning. *Neuroscience* 1996; 71:977-987.

29. Lena C and Changeux J-P. Allosteric modulations of the nicotinic acetyl-choline receptor. *Trends Neurosci* 1993; 16: 181-186.
30. M. Schumacher, H. Coirini, B.S. McEwen, Regulation of high affinity GABAA receptors in the dorsal hippocampus by estradiol and progesterone, *Brain Res.* 487 (1989) 178-184
31. S. Valera, M. Ballivet, D. Bertrand, Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89 (1992) 9949-9953.
32. K.A. Miczek, E.W. Fish, J.F. De Bold, Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior, *Horm. Behav.* 44 (2003) 242-257.
33. M.H. Beauchamp, B.K. Ormerod, K. Jhamandas, R.J. Boegman, R.J. Beninger, Neurosteroids and reward: allopregnanolone produces a conditioned place aversion in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67 (2000) 29-35.
34. S.L. Lightman, H.S. Jacobs, A.K. Maguire, et al., Climateric flushing: clinical and endocrine response to infusion of naloxone, *Br. J. Obstet. Gynecol.* 88 (1981) 919-924.
35. B. Sherwin, M.M. Gelfand, A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women; effects on clinical symptoms and lipoprotein lipids, *Obstet. Gynecol.* 73 (1989) 759-766.
36. Baulieu E-E. Neurosteroids: a new function in the brain. *Biol Cell* 1991; 71: 3-10.
37. Baulieu E-E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52:1-32.
38. Gonzales-Vidal M-D, Cervera-Gaviria M, Ruelas R, Escobar A, Morali G, Cervantes M. Progesterone: protective effects on the rat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. *Arch Med Res* 1998; 29: 117-124.
39. Xu L, Sapolsky R-M, Giffard R-G. Differential sensitivity of murine astrocytes and neurons from different brain regions to injury. *Exp Neurol* 2001; 169: 416-424.
40. Moorthy K, Yadav U-C, Siddiqui M-R, Mantha A-K, Basir S-F, Sharma D, Cowsik S-M, Baquer N-Z. Effect of hormone replacement therapy in normalizing age-related neuronal markers in different age groups of naturally menopausal rats. *Biogerontology* 2005; 6:345-356.
41. Alkayed N-J, Goto S, Sugo N, Joh H-D, Klaus J, Crain B-J, Bernard O, Traystman R-J, Hurn P-D. Estrogen and Bcl-2: gene induction and effect of transgene in experimental stroke. *J Neurosci* 2001; 21:7543-7550.
42. Pettus E-H, Wright D-W, Stein D-G, Hoffman S-W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res* 2005; 1049:112-119.
43. Gonzalez S-L, Labombarda F, Deniselle M-C, Mougel A, Guennoun R, Schumacher 44. M, De Nicola A-F. Progesterone neuroprotection in spinal cord trauma involves up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in motoneurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94:143-149.
44. Peters A. Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates. *Prog Brain Res* 2002; 136: 455-465.
45. Modificata da: Fig.3: Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.
46. Parker CR, Favor JK, Carden LG, Brown CH. Effects of intrapartum stress on fetal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1407-11.
47. Pluchino N, Bucci F, Cela V, Cubeddu A, Genazzani AR. Menopause and mental well-being: timing of symptoms and timing of hormone treatment. *Women's Health.* 2011. 7(1), 71-80.
48. Bernardi F, Pieri M, Stomati M et al.: Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.* 17(1), 65-77 (2003).
49. Winneker R-C, Bitran D, Zhang Z. The preclinical biology of a new potent and selective progestin: trimegestone. *Steroids* 2003; 68:915-920.
50. Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliomini S, Lenzi E, Puccetti S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani A-R Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology* 2006; 83 (5-6):348-59.
51. Pluchino N, Lenzi E, Casarosa E, Cela V, Begliomini S, Ninni F, Freschi L, Luisi S, Genazzani A-R. Dihydroprogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats. *Fertil Steril* May. 2008; 89(5 Suppl):1384-9.
52. Genazzani A-R, Pluchino N, Begliomini S, Pieri M, Centofanti M, Freschi L, Casarosa E, Luisi M. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007; 14(1):63-73.
53. Lenzi E, Pluchino N, Begliomini S, Ninni F, Freschi L, Centofanti M, Casarosa E, Luisi S, Valentino V, Luisi M, Genazzani A-R. Effects of norgestrel acetate administration on central and peripheral beta-endorphin and allopregnanolone in ovx rats. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2008; 110: 67-75.
54. 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.
55. Genazzani AD, Stomati S, Bernardi F, Pieri M, Rovati L, Genazzani AR. Long term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003;80(6):1495-501.
56. Prati A, Santagni S, Rattighieri E, Campedelli A, Ricchieri F, Chierchia E, Bosco G, Despini G, Genazzani AR, Genazzani AD. L'uso del DHEA in menopausa. *Bollettino di ginecologia Endocrinologica.* Vol 365-41. 2012.

57. 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.
58. 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.