




# ESTROGEN, PROGESTERON și DEPRESIE

DR. IOANA NECHIFOR – MEDIC REZIDENT AN. III



Faptul ca una dintre tintele majore ale hormonilor ovarieni (estrogen si progesteron) este chiar creierul uman, reprezinta un subiect important de cercetare in ultimii ani.

Numeroase zone prezinta o densitate inalta pentru receptorii acestor hormoni: hipocamp ( plasticitate neuronală ), amigdala, hipotalamus, fiind strans interconectate cu sistemele serotoninerpic, dopaminergic si GABAergic. Nu e de mirare importanta lor in anumite mecanisme ( sinaptogeneza , ramificare dendritica si mielinizare).

De asemenea, destul de recent, s-a constatat faptul ca progesteronul sau progestinul ar putea inhiba sau accelera neuroplasticitatea prin preventia microgliei de a elimina radicali liberi sau prin stimularea producerii de mielina(1).



Ambii hormoni sexuali actioneaza pe doua cai:

- o cale genomica, cu timp indelungat (minute-ore) clasica, receptorii acestor hormoni (ERa/b si PRa/b) fiind intalniti in zone unde sunt reglate emotiile si cognitia (hipocamp si amigdala);
- o cale non-genomica, scurta (milisecunde-secunde), independenta de transcriptia genica/sinteza proteica -> efecte rapide asupra fiziologiei sinaptice / la nivelul receptorilor presinaptici D1, NMDA (efectul procognitiv! ) si GABAa / activarea cailor MAPK(mitogen-activated protein kinase)/ERK (extracellular regulated kinase) -> efect vasodilatator si anti-inflamator(2).

In ambele cai sunt implicate sistemele serotonergic, dopaminergic, GABAergic si  $\gamma$ -aminobutiric.

## 1. Ca si efecte asupra structurii creierului ale hormonilor sexuali:

Cunoscutul BDNF ( brain-derived neurotrophic factor) joaca un rol foarte important in anumite mecanisme neuronale ( modularea sistemului de neurotransmisie, regenerare neuronală după traumatisme etc ).

Tratamentele cu estrogen au crescut expresia BDNF-ului in anumite regiuni ( hipocamp, amigdala si cortex ) si ar fi avut un rol neuroprotectiv in boala Parkinson si Alzheimer(3).

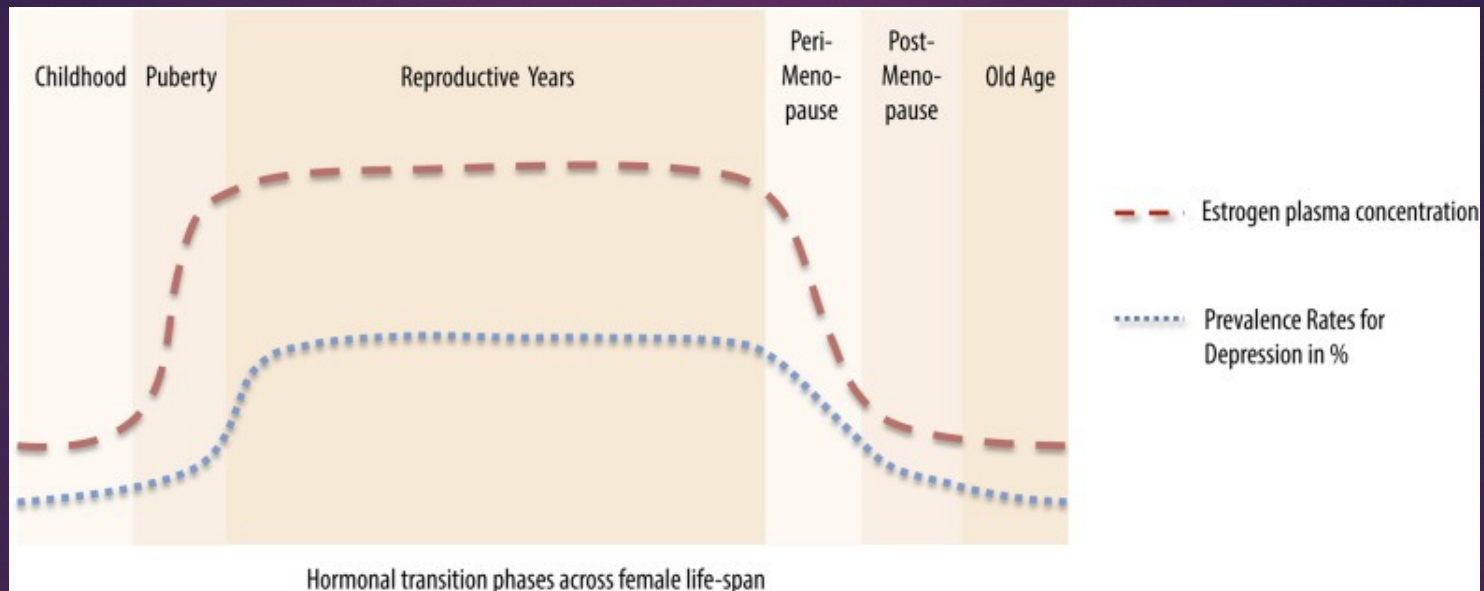
De asemenea, in anul 2008, un studiu demonstreaza faptul ca femeile ce au folosit Terapie de substitutie hormonală prezinta un volum mai mare al hipocampului(4).

## 2. Efecte functionale ale hormonilor sexuali:

Femeile prezinta numeroase fluctuatii hormonale de-a lungul vietii: nivele mari de estrogen pe timpul sarcinii care scad rapid post-partum, nivele scazute in perioada de menopauza.

Hormonii ovarieni, detinand efecte modulatorii asupra neurotransmisiei, au un impact asupra raspunsului post-sinaptic dar si asupra eliberarii pre-sinaptice de neurotransmitatori.

Tot aici putem integra Sindromul Premenstrual , care, mai nou, nu este legat de nivelul hormonal, cum se considera, ci de o vulnerabilitate aparte al sistemului nervos central la schimbarile hormonale fiziologice (susceptibilitate genetica) (5).




Fluctuatiile hormonale de-a lungul vietii unei femei si rata depresiei



Anumite functii ale sistemului serotoninergic sunt strans legate de hormonii ovarieni.

O multitudine de factori sunt implicati in neurotransmisia serotoninergica ( nivelul endogen de serotonina, subtipurile de receptori si expresia lor individuala, polimorfismul transporter-ului 5HTT , nivelul proteinelor intracelulare, dimorfism sexual).

5-HTT transporta si aduce 5-HT in neuronul pre-sinaptic unde este metabolizat de MonoaminoOxidazaA, actiuni ce vor fi tinta citokinelor, neuropeptidelor si hormonilor.



Estrogenul are efecte importante in modularea sistemului serotonergic de la sinteza neurotransmitatorilor pana la actiuni asupra TriptofanHidroxilazei.


Administrarea de estrogen creste activitatea TriptofanHidroxilazei (enzima ce sintetizeaza serotonina), insa o descreste pe cea a MonoaminoOxidazeiA si 5-HTT.

Estrogenul administrat cu progesteronul scad expresia receptorilor 5-HT1A si 5-HT2C(2).


Tot in context serotonergic, rezultatele unui studiu subliniaza faptul ca trebuie luat in calcul hipogonadismul in cazul administrarii de SSRI.

Deficitul de hormoni ovarieni poate scadea raspunsul la acest tip de antidepresive(6).





Numeroase sunt interactiunile cu sistemul dopaminergic si GABAergic, mult prea multe pentru a putea fi rezumate mai ales in contextul depresiei, cert e ca hormonii ovarieni au numeroase efecte excitatorii, supresive sau inhibitorii asupra neurotransmisiei ( ex: progesteronul ar suprima raspunsul excitator al glutamatului, pe cand estrogenul faciliteaza transmisia glutamatului si induce eliminarea dopaminei in striatum).



In septembrie 2016 apare un studiu (7) ce prezinta o relatie directa intre consumul de anticonceptionale si depresie. Acesta a urmarit femei intre 15-34 ani din Danemarca, fara antecedente psihiatrice sau consum de antidepresive, intre anii 2000-2013, urmand ca datele sa fie prelucrate pana in 2016.

Pe parcursul studiului, femeile, si in special adolescentele, din lotul ce au consumat anticonceptionale au avut un risc relativ mai mare de a lua antidepresive pentru prima data. Acest risc a depins mult de tipul de anticonceptional.

Pe parcursul studiului, femeile, si in special adolescentele, din lotul ce au consumat anticonceptionale au avut un risc relativ mai mare de a lua antidepresive pentru prima data. Acest risc a depins mult de tipul de anticonceptional.

**Table. Risk for First Use of Antidepressant by Hormonal Contraception**

Type of Contraception	Relative Risk	95% CI
Combined oral contraceptive pills	1.2	1.22 - 1.25
Progestin-only pills	1.3	1.27 - 1.40
Patch (norgestrolmin)	2.0	1.76 - 2.18
Vaginal ring (etonogestrel)	1.6	1.55 - 1.69
Levonorgestrel intrauterine system	1.4	1.31 - 1.42

95% CI, 95% confidence interval.

## Referinte:

- (1) - Muller E., Kerschbaum H. H. (2006). Progesterone and its metabolites 5-dihydroprogesterone and 5-3-tetrahydroprogesterone decrease LPS-induced NO release in the murine microglial cell line, BV-2. *Neuro Endocrinol. Lett.* 27, 675–678.
- (2) - Claudia Barth, Arno Villring, and Julia Sache. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods *Front Neurosci.* 2015; 9: 37.
- (3)- Zhou J, Zhang H, Cohen RS, Pandey SC. Effects of estrogen treatment on expression of brain-derived neurotrophic factor and cAMP response element-binding protein expression and phosphorylation in rat amygdaloid and hippocampal structures. *Neuroendocrinology.* 2005; 81(5):294-310.
- (4)- Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC. Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging.* 2008 Jan; 29(1):95-101
- (5)- Huo L, Straub RE, Roca C, Schmidt PJ, Shi K, Vakkalanka R. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry.* 2007 Oct 15; 62(8):925-33.
- (6)- Vasiliki Michopoulos BA, Sarah L. Berga MD. Estradiol and progesterone modify the effects of the serotonin reuptake transporter polymorphism on serotonergic responsivity to citalopram.
- (7) - Charlotte Wessel Skovlund, MSc1; Lina Steinrud Mørch, PhD1; Lars Vedel Kessing, MD, DMSc2; Øjvind Lidgaard, MD, DMSc1, Association of Hormonal Contraception With Depression, *JAMA Psychiatry.* Published online September 28, 2016. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387