

SESSUALITÀ E TERAPIE ORMONALI

Rossella E. Nappi, Francesca Albani, Ileana Abbiati, Claudia Vercesi, Carla Pisani, Franco Polatti*

SESSUALITÀ E TERAPIE ORMONALI

Sommario:

Gli ormoni sessuali, il benessere psico-fisico ed, in particolare, i sentimenti per il partner sono di fondamentale importanza per la sessualità della donna in menopausa. E' di fondamentale importanza che il ginecologo adotti strategie terapeutiche adeguate a ristabilire l'equilibrio ormonale che modula la risposta sessuale al fine di migliorare la qualità di vita, escludendo la presenza di altri fattori che possono influenzare il senso di femminilità e la relazione di coppia.

Parole chiave: androgeni, estrogeni, HRT, libido, menopausa.

SEXUALITY AND HORMONAL THERAPY

Summary:

The sex hormones, psycho-physical well being, and in particular feelings for the partner are of fundamental importance for womens sexuality in menopause. Of fundamental importance is that the gynecologist adopts adequate therapeutic strategies to restore the hormonal equilibrium which modulates the sexual response that in order to improve the quality of life, excluding the presence of other factors which can influence the sense of femininity and the couples relation.

Key words: androgens, estrogens, HRT, libido, menopause

* Clinica Ostetrica e Ginecologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

Introduzione

La salute sessuale è sempre più considerata un indice di benessere e di qualità di vita della donna e del partner durante l'intero arco della vita riproduttiva.

La sessualità femminile è multidimensionale: componenti biologiche, psicologiche e socio-culturali concorrono nell'insieme a garantire l'espressione della sessualità, soprattutto in relazione agli eventi critici riproduttivi, quale per esempio la menopausa [12].

La risposta sessuale è la risultante dell'attivazione di un circuito che può iniziare indifferentemente dal corpo, dall'emozione e dal sentimento e si articola in tre fasi successive: desiderio, eccitamento e orgasmo. Le disfunzioni sessuali femminili (DSF) sono state recentemente classificate in persistente o ricorrente riduzione del desiderio sessuale fino all'avversione per l'attività sessuale, in difficoltà dell'eccitazione, in inability a raggiungere l'orgasmo e in dolore durante l'attività sessuale [3,20]. Stante la complessa natura delle DSF è spesso assai difficile, soprattutto in menopausa, porre una diagnosi precisa identificando il sintomo dominante e le strategie terapeutiche più utili a risolvere il problema, in considerazione del fatto che la carenza ormonale interferisce con tutte le componenti somatiche, emotive e cognitive che motivano il comportamento sessuale e che ne condizionano l'efficienza sia a livello centrale che periferico [9,10]. Gli steroidi sessuali controllano, infatti, in modo determinante l'integrità anatomico-funzionale delle strutture coinvolte: il sistema nervoso centrale (SNC) e periferico, la circolazione genitale, le componenti muscolari e il trofismo cutaneo e mucoso degli organi sessuali. A questo si deve poi aggiungere il significato profondo dell'evento menopausa, dal punto di vista psicologico e relazionale, che assume valenze diverse nella vita di ogni donna a seconda dell'ideale di femminilità e delle risorse disponibili a ristrutturare l'identità sessuale in una nuova stagione della vita riproduttiva [11]. Se le donne elaborano positivamente il momento della menopausa, sono in buona salute, non hanno eccessive preoccupazioni e vivono una buona relazione di coppia con un partner sano, la funzione sessuale e il benessere psicofisico possono essere mantenuti a lungo [4]. D'altra parte però, il ruolo importante della terapia ormonale sostitutiva nel preservare il substrato biologico della funzione sessuale non deve essere trascurato. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che, quando la terapia ormonale riduce la secchezza e l'atrofia vaginale, nella donna si ristabilisce la motivazione e il sesso torna ad essere un aspetto piacevole della vita di coppia. Le difficoltà nel quantificare in modo oggettivo le modificazioni della risposta sessuale, unite alla comorbilità dei disturbi sessuali con la sintomatologia climaterica, hanno reso, però, complesso lo studio degli effetti selettivi della terapia ormonale e l'azione positiva sulla sessualità potrebbe essere legata a un più ampio e generale effetto degli ormoni sulla qualità di vita [2,5,16]. La transizione menopausale è un periodo di importanti cambiamenti biologici, psicologici e socio-relazionali per la maggior parte delle donne, che possono dimostrare una maggiore vulnerabilità a sviluppare sintomi sessuali a causa di un complesso gioco di fattori individuali peculiari che influenzano in misura variabile il senso di benessere [10]. In questo capitolo riassumeremo brevemente le attuali conoscenze su sessualità e menopausa e cercheremo di fornire gli strumenti diagnostici e terapeutici più rilevanti nella pratica clinica.

Modificazioni ormonali e sintomi sessuali

Gli steroidi gonadici esercitano effetti, sia organizzativi sia attivazionali, rilevanti per la funzione sessuale, e le loro azioni sono mediate da effetti non genomici e da effetti genomici diretti e indiretti.

Gli estrogeni rappresentano l'elemento determinante per la femminilità e svolgono un ruolo critico nel mantenere la funzione fisiologica di molti tessuti, incluso il sistema nervoso e l'apparato genitale, e di organi fondamentali per la salute generale.

Gli androgeni sono essenziali per lo sviluppo della funzione riproduttiva e per lo sviluppo e il mantenimento dei caratteri sessuali secondari, direttamente o mediante la conversione in estrogeni; modulano, inoltre, le funzioni fisiologiche di numerosi tessuti ed organi anche nel corpo femminile. Gli steroidi sessuali influenzano i centri corticali che coordinano e controllano la percezione degli stimoli sessuali, e che inviano di conseguenza comandi appropriati ad altre strutture nervose. Inoltre, gli steroidi sessuali influenzano la sensibilità degli organi genitali e non-genitali e delle strutture ipotalamo-limbiche ove, modulando il rilascio di specifici neurotrasmettitori e neuromodulatori, favoriscono la percezione consapevole delle reazioni fisiche di piacere [13,17,19].

Gestione dei sintomi sessuali in menopausa

La gestione dei sintomi sessuali della menopausa deve essere individualizzata e fatta su misura in base alla storia e alle presenti necessità della donna. "Le pillole" non sono tutto in materia di DSF e offrire aspettative spesso non realistiche può essere estremamente frustrante per le donne e per i loro partners, costituendo talvolta un vero e proprio "boomerang" per il ginecologo. Comunque, una visione equilibrata delle componenti biologiche che condizionano i più comuni disturbi, come la secchezza vaginale, la mancanza di lubrificazione e lo scarso piacere sessuale, e degli aspetti psico-relazionali che amplificano o innescano alcuni di questi sintomi, è sempre molto utile, e quelle donne che sono effettivamente afflitte da DSF possono trarne grandi benefici.

L'importanza di adeguati livelli di estrogeni per preservare la recettività vaginale e per prevenire la dispareunia, soprattutto in donne che mantenevano una attività sessuale regolare dopo la menopausa, è stata dimostrata da tempo. Livelli di estradiolo (E_2) inferiori a 50 pg/ml si associano, infatti, a secchezza vaginale, aumento della frequenza e dell'intensità della dispareunia, dolore alla penetrazione superficiale e profonda, e bruciore a livello vestibolare. Donne con valori superiori a 50 pg/ml E_2 non sembrano mostrare sintomi correlati a calo della libido, a soddisfazione sessuale e alterazioni in generale della risposta sessuale, mentre donne con valori di E_2 inferiori a 35 pg/ml riportano più frequentemente una riduzione dell'attività coitale ed il declino dei livelli plasmatici di E_2 si correla direttamente ad una diminuzione del numero dei rapporti e ad un impoverimento della funzione sessuale [21].

La dispareunia conseguente alla secchezza vaginale è responsiva alla terapia estrogenica sostitutiva (ERT), che ripristina il trofismo della mucosa vaginale, il pH e l'irrorazione tessutale. I progestinici utilizzati nella HRT possono antagonizzare questi effetti e comportare una ricorrenza della secchezza vaginale e del dolore nei rapporti sessuali in dipendenza dalle loro caratteristiche farmacologiche [22]. L'analisi dei dati della letteratura suggerisce di investigare le possibili differenze esistenti tra i diversi schemi in termine di molecole, dosaggio, vie di somministrazione, meccanismi di azione e metabolismo per la scelta del regime di HRT convenzionale in un'ottica sessuologia. Infatti, l'ampio universo terapeutico disponibile può differenziarsi per i livelli plasmatici di ormoni sessuali, soprattutto di E_2 , per le differenti proprietà androgeniche dei progestinici e per il peculiare impatto sui livelli circolanti della *sex hormone binding globulin* (SHBG).

La SHBG, la proteina che lega il testosterone circolante, influenza in modo significativo l'indice degli androgeni liberi sia in condizioni fisiologiche, sia in corso di terapia estrogenica (soprattutto orale), e un suo aumento può produrre DSF, riducendo le frazioni steroidee libere responsabili degli effetti biologici degli ormoni circolanti. Infatti, l'utilizzo di estrogeni di

differente natura, così come di vari progestinici con caratteristiche più o meno androgeniche, insieme all'analisi di altri aspetti della salute della donna (peso, funzionalità tiroidea, abitudini di vita, ecc.) gioca un ruolo importante nella capacità del medico di personalizzare la terapia estrogeno-progestinica sostitutiva più adeguata ai sintomi riferiti dalla donna, soprattutto sul versante della sessualità [1,14].

Anche se ERT/HRT possono rappresentare una terapia efficace per l'atrofia vaginale, migliorando l'entità della lubrificazione vaginale e riducendo la dispareunia, non sembrano aumentare significativamente il desiderio e l'attività sessuale e molte donne con DSF rimangono non responsive. C'è un sottogruppo significativo di donne con disturbi sessuali che inizialmente rispondono alla ERT/HRT, ma in seguito ritornano ai loro problemi iniziali, soprattutto quando i sintomi includono il calo della libido, in particolar modo nella menopausa chirurgica. In questi casi, l'aggiunta degli androgeni (ART) ha un effetto vantaggioso, anche se i dati sono a breve termine. Un recente studio condotto in donne in menopausa chirurgica trattate con ERT e testosterone (T) transdermico (150 mcg e 300 mcg/die) verso placebo ha evidenziato un significativo miglioramento della funzione sessuale, ma ha sottolineato anche l'importanza dell'effetto placebo e la presenza di effetti collaterali connessi all'utilizzo della terapia androgenica [23]. Comunque, è necessario valutare i risultati relativi alla ERT/HRT tenendo in considerazione le differenze esistenti tra i diversi schemi di terapie ormonali convenzionali, in termini di tipo di molecole, modalità di somministrazione, meccanismo d'azione e metabolismo, soprattutto sui livelli plasmatici degli steroidi sessuali e dell'SHBG. Per quanto riguarda la ERT/ART, molti dati, ottenuti con varie combinazioni di estrogeni ed androgeni esogeni somministrati per via sistemica, anche per via genitale, supportano un significativo incremento di libido, soddisfazione, abilità ad ottenere l'orgasmo e iniziativa sessuale. In maniera simile alla ERT/HRT, il tipo e la via di somministrazione di ART sembra cruciale, stante l'evidenza di effetti peculiari sulla biodisponibilità dei livelli plasmatici degli steroidi sessuali, in combinazione con differenti tipi di ERT. Pertanto, nonostante l'efficacia delle ERT/ART nel trattamento delle DSF in postmenopausa, allo stato attuale delle conoscenze, l'uso degli androgeni nella gestione clinica della menopausa attende ulteriori conferme e necessita di un certo grado di cautela, soprattutto perché gli effetti a lungo termine di questi preparati sulla salute generale della donna sono ancora in parte inesplorati [7].

Stante l'inadeguatezza della terapia ERT/HRT convenzionale e l'evidenza dell'entità clinica corrispondente alla sindrome da deficienza/insufficienza androgenica, pur in assenza di valori soglia di riferimento, una recente "Consensus Conference" sull'argomento ha proposto un algoritmo pratico per la diagnosi e il trattamento di tale quadro clinico [19].

Il ruolo chiave degli androgeni nel mantenimento di una risposta sessuale adeguata in menopausa coinvolge l'effetto diretto di riduzione dei livelli plasmatici dell'SHBG. Dati recenti suggeriscono che nella postmenopausa quasi il 100% degli steroidi sessuali attivi derivano dalla conversione periferica di steroidi precursori, soprattutto il deidroepiandrosterone (DHEA) e il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), in estrogeni ed androgeni. Questo concetto supporta l'ipotesi che gli organi bersaglio possano essere sede della sintesi di T ed E₂, localmente, a partire dai precursori ovarici e surrenalici circolanti che, se maggiormente disponibili, sono, pertanto, una riserva importante di ormoni sessuali.

La supplementazione con DHEA è stata proposta nel trattamento del calo della libido e del benessere mentale in pre e postmenopausa con risultati incoraggianti, ma sono necessari studi ben controllati [15].

Il tibolone è uno steroide sintetico con attività tessuto-specifica, definito STEAR per la sua capacità di regolatore selettivo tissutale dell'attività estrogenica. Ha anche proprietà di tipo progestinico ed androgenico, correlate all'attività del metabolita Δ 4-isomero. È stato utilizzato con successo per il trattamento di sintomi climaterici e nella prevenzione dell'osteoporosi e non stimola il tessuto endometriale e la ghiandola mammaria. In particolare, il tibolone ha un effetto positivo sulla funzione sessuale nella donna in menopausa mediante un'azione estrogenica ed

androgenica sui circuiti neuroendocrini centrali che stimolano la libido, l'orgasmo ed il benessere mentale e sui tessuti vaginali e clitoridei con un miglioramento delle sensazioni sessuali, della congestione genitale e della lubrificazione. Inoltre il tibolone ha un effetto sulla sessualità grazie alla sua capacità di aumentare l'indice degli androgeni liberi (FAI), probabilmente attraverso una significativa riduzione dei livelli plasmatici di SHBG, e i livelli circolanti di DHEA-S di circa il 20% dopo un anno di terapia, con un effetto significativamente superiore rispetto all'HRT convenzionale.

In studi randomizzati verso placebo e verso HRT, il tibolone allevia la secchezza vaginale e la dispareunia, migliorando considerevolmente la libido, l'eccitazione e la soddisfazione sessuale in donne in postmenopausa, mentre ha un effetto positivo sulla funzione sessuale che è sovrapponibile a quello osservato con HRT/ART [6,8,18].

Conclusioni

La salute sessuale è importante per il benessere fisico e mentale durante la menopausa ed oltre. A parte preservare il substrato biologico della risposta sessuale, è fondamentale esplorare l'universo relazionale delle donne di mezza età ed oltre, per disegnare interventi terapeutici efficaci.

Bibliografia

Alexander JL, Kotz K, Dennerstein L, Kutner SJ, Wallen K, Notelovitz M. (2004): The effects of postmenopausal hormone therapies on female sexual functioning: a review of double-blind, randomized controlled trials. *Menopause* 11, 749-765.

Bachmann GA, Leiblum SR. (2004): The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 11, 120-130.

Basson R, Berman J, Burnett A, et al. (2000): Report of the International Consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 163, 888-93.

Basson R, Leiblum SL, Brotto L, et al. (2003): *Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision*. *J Psychosom Obstet Gynecol* 24, 221-229.

Berman JR, Adhikari SP, Goldstein I. (2000): Anatomy and physiology of female sexual function and dysfunction: classification, evaluation and treatment options. *Eur Urol* 38, 20-29.

Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F et al. (2000): Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 34, 161-8.

Davis S, Tran J. (2001): *Testosterone influences libido and well-being in women*. *Trends Endocrinol Metab* 12, 33-37.

Davis SR. (2002): *The effect of tibolone on mood and libido*. *Menopause* 9,162-70.

Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. (2000): *A prospective population-based study of menopausal symptoms*. *Obstet Gynecol* 96: 351-358.

Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. (2002): *Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition*. *Fertil Steril* 77, S42-S48.

Levine SB. (2003): *The nature of sexual desire: a clinician's perspective*. *Arch Sexual Behav* 32, 279-285.

Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F eds. (2004): *Sexual Medicine – Sexual dysfunctions in men and women*. Edition Paris, Editions 21.

Meston CM, Frohlich PF. (2000): The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1012-1030.

Modelska K, Cummings S. (2003): Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 188, 286-293.

Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. (1994): *Effects of a replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advanced age*. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 1360-7.

Nappi RE, Baldaro Verde J, Polatti F, Genazzani AR, Zara C. (2002): *Self-reported sexual symptoms in women attending menopause clinics*. *J Obstet Gynecol Invest* 53, 181-187.

Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. (2003): *Role of testosterone in feminine sexuality*. J Endocrinol Invest 26, 97-101.

Nathorst-Boos J, Hammer M. (1997): Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas 1997, 26, 15-20.

Rosen R, et al eds. (2002): Androgen Insufficiency in women: the Princeton Conference. Fertil Steril 77, Suppl 4.

Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, et al. (2004): *Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review*. BJU Int 93, 1156-1164.

Sarrel PM. (1990): Sexuality and menopause. Obstet Gynecol 75, 26S-35S.

Sarrel PM. (2000): Effect of hormone replacement therapy on sexual ppsychophysiology and behaviour in postmenopause. J Womens Health Gend Based Med 9, S25-32.

Shifren J, Braunstein G, Siman J, et al. (2000): *Transdermal Testosterone Treatment in Women With Impaired Sexual Function After Oophorectomy*. N Engl J Med 343, 682-8.