

GENAZZANI PROF. ANDREA RICCARDO *

coautori :

Valentino V.*,

Nanini C.*,

Donati E.*.

Dipartimento di Medicina della Riproduzione e dell'Età Evolutiva.

Divisione di Ginecologia ed Ostetricia.

Università di Pisa

Via Roma 35, 56100 Pisa - Italia

Tel: +39.50.593315

Fax: +39.50.553410

e-mail: argenazzani@obgyn.med.unipi.it

INSUFFICIENZA ANDROGENICA E DISTURBO DEL DESIDERIO SESSUALE IPOATTIVO: IMPORTANZA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

SOMMARIO

Gli androgeni sono fondamentali nell' influenzare la funzione sessuale femminile, la massa ossea, la massa muscolare, il tono dell'umore e in generale il benessere psico-fisico. La sindrome da insufficienza androgenica nelle donne include diversi disturbi, tra cui i più frequenti sono fatica, alterato tono dell'umore, diminuito senso di benessere e disturbo del desiderio sessuale ipoattivo che comporta ridotta libido, o diminuito piacere e conseguente ridotta disponibilità ad interagire sessualmente con un partner. Questo causa un notevole disagio e insoddisfazione nella donna che lo presenta. Tali disturbi sono presenti anche nel disturbo da desiderio sessuale ipoattivo. I dati della letteratura supportano la correlazione esistente tra ridotti livelli plasmatici di androgeni, questa sintomatologia e un miglioramento di tali disturbi in seguito alla somministrazione di testosterone o, in alcuni casi, di deidroepiandrosterone (DHEA).

Parole chiave: disturbo da desiderio sessuale ipoattivo, sessualità femminile, sintomi menopausali, terapia androgenica, testosterone

INTRODUZIONE

L'importanza dei diversi steroidi sessuali (estrogeni ed androgeni) sulla funzione sessuale femminile è tuttora controversa. Una ridotta libido, un diminuito senso di benessere, una scarsa motivazione e un senso inspiegato di fatica sono considerati i disturbi più frequentemente riferiti da donne che soffrono di sindrome da insufficienza androgenica (1;2). Definire correttamente questa sindrome è alquanto complesso in quanto presenta spesso disturbi sovrapponibili ad altre patologie soprattutto di interesse psichiatrico, ad esempio un disturbo da depressione maggiore. Inoltre non esiste ancora un consenso unanime sulla definizione di bassi livelli di testosterone, dovuto alla reale difficoltà (per la metodica di dosaggio) a definire i normali range di androgeni circolanti nelle diverse fasi della vita femminile. Infatti i livelli di testosterone (T) presentano un picco nella fase riproduttiva iniziale di una donna (fino alla terza decade di vita) per poi diminuire progressivamente con l'avanzare dell'età. Le donne a quarant'anni hanno approssimativamente la metà dei livelli circolanti di T in confronto a donne di vent'anni (3). A anche il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) mostra lo stesso andamento descritto per il T (4). Oltre a modificazioni nelle diverse fasi delle età della donna, per gli androgeni possiamo anche riconoscere una ciclicità circadiana e mestruale. Il T e l' androstenedione (A) presentano livelli più alti al mattino prima delle 10.00 a.m. e nella fase follicolare media. Interessante è notare come questo incremento dei livelli di freeT non è più presente nelle donne dai 43 ai 47 anni (5).

Diversi studi hanno valutato le modificazioni che la transizione menopausale comporta al pool androgenico. Una significativa riduzione dei livelli di T circolante si verifica nelle donne in premenopausa se confrontate con donne in età fertile. Per quanto riguarda la postmenopausa, è stata riportata sia una lieve diminuzione (ma significativa) dei livelli di T, A e Sex Hormone Binding-Globulin (SHBG) nei primi 6 mesi dopo la menopausa, sia livelli pressoché sovrapponibili (6;7). E' meglio precisare che dopo menopausa spontanea il rapporto T/SHBG non mostra alcuna variazione (8). Dopo menopausa chirurgica, invece, sia il T che l'A diminuiscono bruscamente (di circa il 50%), suggerendo un ruolo fondamentale delle ovaie nella produzione postmenopausale del T. Inoltre, in postmenopausa la principale fonte di T circolante deriva dalla conversione periferica di A e DHEAS (9).

Negli ultimi dieci anni l'attenzione di numerosi gruppi di ricerca internazionali è stata rivolta proprio allo studio del Δ -5-androgeni, il deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo estere solfato (DHEA-S). Entrambi gli steroidi sono di origine surrenalica ed hanno suscitato notevole interesse nell'ambito scientifico, in quanto sono gli steroidi più diffusi in circolo. Il DHEA-S è sintetizzato a partire dalla conversione del DHEA libero, che è prevalentemente secreto dal surrene (70-80%) e solo in quota modesta (20%) dalle ovaie nella donna in età fertile. Entrambi i Δ -5-androgeni sono convertiti a livello periferico in A, T, DHT ed estrogeni, ed agiscono anche a livello centrale sia mediante il passaggio della barriera emato-encefalica, sia direttamente tramite la metabolizzazione in altri steroidi.

RUOLO DEGLI ANDROGENI NELLA SESSUALITA' FEMMINILE

Il ruolo predominante degli estrogeni o degli androgeni nella sessualità femminile è tuttora molto controverso.

Gli estrogeni infatti sono fondamentali per il benessere della mucosa vaginale e di tutto il pavimento pelvico che costituisce la piattaforma orgasmica. La carenza estrogenica si manifesta prima di tutto con disturbi periferici dovuti alla ridotta vasocongestione vaginale e ad una riduzione della vascolarizzazione anche clitoridea. Tutto questo si riflette immediatamente sulla funzione sessuale. La carenza androgenica invece impatta sulla funzione sessuale essenzialmente riducendo la motivazione, la spinta ad agire la sessualità, la libido che è stato dimostrato essere strettamente correlata con il picco androgenico in fase ovulatoria (10).

Numerosi studi cross-section effettuati su donne in età adulta hanno mostrato una correlazione positiva tra i livelli androgenici (in particolare i livelli di testosterone) ed il desiderio sessuale, l'arousal, l'iniziativa sessuale, la recettività e la frequenza dell'orgasmo (11; 12). In uno studio longitudinale (12), che ha valutato donne in fase pre- e peri-menopausale, è stata dimostrata una ridotta frequenza dell'attività sessuale e delle fantasie sessuali, un aumento dei disturbi da dolore sessuale e, complessivamente, un' aumentata insoddisfazione della vita sessuale e di conseguenza di relazione. In questo studio, i livelli di estradiolo e di T erano entrambi significativamente ridotti ($P < .002$). Al contrario, altri lavori in letteratura non hanno descritto alcuna correlazione significativa tra livelli di androgeni e funzione sessuale (13; 14; 15). Come già sottolineato precedentemente, la difficoltà nel correlare significativamente i livelli di androgeni con la funzione sessuale è data dall'estrema difficoltà nella sensibilità della metodica di dosaggio dei livelli di androgeni, associata anche alle tante variabili che possono influenzare la sfera sessuale, quali disturbi della sfera affettiva, depressione, uso di alcuni farmaci e, in generale, lo stato di salute di entrambi i partner.

SINDROME DA INSUFFICIENZA ANDROGENICA (SIA) E DISTURBO DA DESIDERIO SESSUALE IPOATTIVO

La SIA è una sindrome che si verifica in caso di ipopituitarismo, insufficienza surrealianca, ooforectomia o esaurimento ovarico precoce, e in seguito all'uso di terapia ormonale sostitutiva orale per aumento delle SHBG.

La sintomatologia comprende senso di fatica inspiegato, calo di energia, diminuito o assente desiderio sessuale, e in generale diminuito senso di benessere. È interessante notare come tali sintomi siano presenti anche nella sindrome da desiderio sessuale ipoattivo (Hypoactive Sexual Desire Disorder – HSDD) che è da considerarsi come la persistente o ricorrente deficienza o assenza di pensieri, fantasie e/o desiderio sessuale o disponibilità all'attività sessuale, che causa distress personale o difficoltà relazionali.

In base alla Consensus Conference del 2002, noi possiamo definire una donna affetta da sindrome da insufficienza androgenica se presenta tale sintomatologia associata a bassi livelli di androgeni circolanti (freeT e FAI) (16).

Criticamente bisogna osservare che se la sensibilità della metodica di dosaggio non è elevata, bisognerebbe valutare quale parametro significativamente correla con tale sintomatologia, con l'HSDD e se tale sintomatologia è dovuta esclusivamente ad un calo androgenico. Recentemente l'attenzione si è spostata sul dosaggio del DHEA-S, tale misurazione infatti è facilmente ripetibile e non è soggetto a ritmo circadiano, tale ormone è stato dimostrato essere fortemente ridotto nella SIA e in tutte quelle situazioni di ridotto benessere psico-fisico. Già dalla terza decade di vita, osserviamo che i livelli circolanti di Δ -5-androgeni si riducono progressivamente, inoltre al momento della menopausa, in seguito alla cessazione dell'attività follicolare ovarica, si assiste ad una ridotta produzione di androstenedione, diminuendo pertanto le due fonti principali di T si osserva una progressiva caduta del T plasmatico. Come esito di tale processo fisiologico si osserva che i livelli plasmatici di testosterone e di androstenedione nella donna over 60 sono circa la metà di quelli di una donna quarantenne. Dipendendo dall'età di insorgenza dell'adrenopausa quindi un parametro utile per distinguere la gravità della deficienza androgenica nella nostra paziente potrebbe essere il dosaggio del DHEA-S, i cui livelli plasmatici in postmenopausa evidenziano la gravità della SIA.

Per completare la diagnosi bisognerà poi non solo effettuare indagini laboratoristiche che prevedono il profilo androgenico, i livelli di estradiolo e i livelli di SHBG, ma bisognerà anche escludere altre cause che si associano a ridotto benessere psicofisico, quali depressione, anemia sideropenica, uso/abuso di alcuni farmaci (soprattutto corticosteroidi e SSRI). È fondamentale,

inoltre, assicurarsi un' adeguata estrogenizzazione della donna, in modo da eliminare la dispareunia quale causa primaria di ridotto desiderio sessuale.

QUALITA' DELLA VITA E SESSUALITA' IL RUOLO DELLA TERAPIA ANDROGENICA

Terapia con testosterone

Molti studi hanno dimostrato che la somministrazione di androgeni migliora diversi parametri della funzione sessuale (frequenza coitale, desiderio, libido, arousal, piacere, orgasmo, pensieri o fantasie sessuali), oltre al tono dell'umore, al senso di benessere, così come la massa ossea, la massa muscolare in donne con sintomatologia da insufficienza androgenica. Esiste una miriade di variabili che rende difficile la standardizzazione di tali studi, ad esempio le differenze nel disegno dello studio, la durata di somministrazione della terapia con androgeni, così come quale livello di androgeni considerare fisiologico o sopraffisiologico, il tipo di menopausa (spontanea o chirurgica), i criteri di inclusione per le pazienti (presenza di disfunzioni sessuali, bassa libido, sintomi menopausali), strumenti validati per misurare la funzione sessuale, tipo di attività sessuale valutata e numerosità dei soggetti in studio (17).

Shifren e coll. (2000) hanno valutato l'effetto del patch trasdermico al testosterone in 65 donne ooforectomizzate che assumevano una terapia estrogenica sostitutiva (ERT) (0,625 mg di estrogeni coniugati equini – CEE- ogni giorno) per almeno i 2 mesi precedenti allo studio. In questo studio cross-over in doppio cieco, le donne erano state randomizzate in 3 gruppi di trattamento per 12 settimane: il primo gruppo assumeva CEE + 150 µg/die di T, il secondo CEE + 300 µg/die di T, ed il terzo CEE + placebo. Shifren e coll. hanno valutato la funzione sessuale all'inizio e al termine del periodo di studio, osservando che il gruppo trattato con CEE + 300 µg/die di T manifestava un' aumentata frequenza dell'attività sessuale (P=.03) e del piacere e dell'orgasmo (P=.03). Un effetto dose dipendente era inoltre dimostrato confrontando l'aumento delle fantasie sessuali, della masturbazione e della frequenza coitale tra il gruppo trattato con CEE +300 µg/die di T e il gruppo trattato con CEE + 150 µg/die di T. Il senso di benessere (P=.04) e il tono dell'umore (P=.03) aumentavano significativamente nel gruppo con 300 µg di T in confronto al gruppo placebo (17). Un altro studio condotto da Goldstat (18), ha valutato invece l'impatto dell'uso della crema al T in donne in fase premenopausale, età media 40 anni, con ridotta libido, dimostrando non solo un aumento della funzione sessuale, ma un miglioramento anche del tono dell'umore e del benessere psico-fisico. I livelli di T in queste donne erano vicini al più basso quartile del range di normalità per donne in età riproduttiva. I livelli sierici di T totale aumentavano fino al limite del range di normalità, mentre il FAI (Ttot/SHBG x 100) aumentava al di sopra dei range fisiologici.

Braunstein ha valutato un gruppo più ampio di donne (n=447) in menopausa chirurgica trattate con patch al testosterone per un periodo di 6 mesi e che presentavano ridotta libido sotto trattamento con ERT (19). Sono stati utilizzati tre dosaggi diversi di T: 150 µg, 300 µg e 450 µg/die di T, la dose ottimale trasdermica è risultata essere 300 µg/die, dimostrando i migliori benefici sulla funzione sessuale senza alcun effetto collaterale. Infatti si è osservato un aumento del 30% (P<.05) sulla soddisfazione sessuale complessiva dopo 6 mesi di trattamento con 300 µg/die rispetto al placebo e un 81% di aumento della frequenza di rapporti rispetto all'inizio del trattamento (P<.05). Anche il desiderio sessuale incrementava di circa il 18% (P<.05), mentre era interessante notare che non si evidenziava alcun effetto collaterale tra gruppi in terapia con T e gruppo placebo.

Per sottolineare l'importanza della somministrazione di testosterone in donne in trattamento con ERT riportiamo uno dei più ampi studi effettuati recentemente che ha valutato 218 donne in postmenopausa che erano trattate con ERT+T (0.625 mg EE + 1.25 mg MT) o ERT da sola (0.625 mg EE) per un periodo di 4 mesi (20). La funzione sessuale è stata valutata dopo 1, 2, 3, e 4 mesi di trattamento ed entrambi i gruppi mostravano un aumentato interesse sessuale dopo il primo mese di

trattamento, ma solo il gruppo con terapia combinata (ERT+T) mostravano un aumentato interesse e desiderio sessuale per tutti e 4 i mesi di trattamento.

Terapia con DHEA

Dato che il DHEA è convertito in A e successivamente in T, diversi studi hanno valutato la supplementazione con DHEA in donne che presentavano livelli $<1 \mu\text{g/mL}$ e ridotto desiderio sessuale. Morales ha valutato per 6 mesi, in uno studio randomizzato cross-over, placebo-controllato, la supplementazione con 50 mg di DHEA in 17 donne tra i 40 e i 70 anni (21). Già solo dopo 2 settimane di trattamento i livelli di DHEA e DHEA-S ritornavano nel range della normalità e c'era un aumento doppio dei valori di A, T e DHT. Circa l'84% delle donne riferiva un aumentato senso di benessere, ma non si osservava un aumento statisticamente significativo della libido e del desiderio sessuale.

Il gruppo di Baulieu ha invece ampliato lo studio coinvolgendo 140 donne in postmenopausa che per un periodo di 1 anno erano trattate con 50 mg/die di DHEA (22). I livelli di androgeni aumentavano al di sopra del range di normalità dopo 6 mesi di trattamento, per poi assestarsi a valori fisiologici dopo 12 mesi di terapia, anche i livelli di estradiolo aumentavano significativamente ($P<.001$). La funzione sessuale, la libido, l'attività sessuale e la soddisfazione erano valutate tramite un questionario all'inizio del trattamento, dopo 6 mesi e dopo 12 mesi. Gli autori hanno evidenziato un significativo miglioramento complessivo della funzione sessuale soprattutto nelle donne al di sopra dei 70 anni, non inferiore era il miglioramento anche nelle donne più giovani. Infatti si poteva osservare un aumento della libido rispetto all'inizio del trattamento con aumentata attività sessuale ($P<.03$) e soprattutto aumentata soddisfazione sessuale ($P<.01$) al termine dei 12 mesi di terapia.

Terapia con Tibolone

Il tibolone è uno steroide che possiede proprietà estrogeniche, progestiniche e androgeniche. Numerosi studi hanno valutato la somministrazione orale quotidiana di tibolone e i suoi effetti sulla sessualità (23; 24; 25). Risulta difficile però interpretare i risultati proprio per la non selettività androgenica del tibolone e per le differenze tra la molecola e gli altri preparati utilizzati nei diversi studi. Inoltre, poiché il tibolone diminuisce i livelli di SHBG, mentre gli estrogeni aumentano tali proteine, questa differenza di azione si potrebbe rispecchiare in un'alterazione dei livelli androgenici endogeni, tale da diminuire l'attività propriamente androgenica del tibolone.

CONCLUSIONI

Il meccanismo fisiopatologico della sindrome da insufficienza androgenica non è tuttora chiaramente dimostrato. La riduzione progressiva della produzione androgenica è ben dimostrato essere causata da un effetto età-dipendente sia a livello ovarico ma soprattutto a livello surrenalico. E' chiaro che le donne con ipopituitarismo, insufficienza surrenalica o sottoposte a chirurgia ovarica sono coloro che più frequentemente manifestano i disturbi propri della carenza androgenica. Ma il motivo perché alcune donne siano sintomatiche e altre no, indipendentemente dai livelli di androgeni circolanti, non è ancora chiaramente dimostrato. E' fondamentale, a nostro giudizio, sottolineare che attualmente le donne trascorrono circa un terzo della loro vita in menopausa, e sarebbe opportuno considerare la terapia di supporto androgenico non solo per le donne con patologie che causano SIA, ma anche per tutte quelle donne in menopausa naturale che manifestano gli stessi disturbi e soprattutto manifestano un disagio della loro vita sessuale e di relazione. Inoltre i partner delle nostre pazienti hanno sempre più una spettanza di vita maggiore ed hanno a disposizione diverse soluzioni farmacologiche per migliorare le loro performance e la loro vita sessuale, per tale motivo sarebbe necessario abituarsi a supportare anche la funzione sessuale femminile con terapie mirate ad aumentare la percezione che la donna ha di sé stessa e di conseguenza migliorare la sua relazione affettiva e sessuale.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis S.R., Burger H.G. (1996): Androgens and the postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 2759-2764.
2. Davis S.R. (1999): Androgen treatment in women. *Med J Aust*, 170, 545-549.
3. Zumoff B., Strain G.W., Miller L.K., Rosner W. (1995): Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1429-1430.
4. Carlstrom K., Brody S., Lunell N.O., Lagrelus G., Mollerstrom A., Pousette G. et al. (1988): Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas*, 10, 297-306.
5. Mushayandebvu T., Castracane V.D., Gimpel T., Adel T., Santoro N. (1996): Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil. Steril.*, 65, 721-723.
6. Longscope C., Franz C., Morello C., Baker K., Johnston Jr. C.C. (1986): Steroid and gonadotropin levels in women during the perimenopausal years. *Maturitas*, 8, 189-196.
7. Rannevik G., Jeppsson S., Johnell O. (1995): A longitudinal study of perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 21, 103-110.
8. Burger H.G., Dudley E.C., Hopper D.L.(2002): The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3537-3545.
9. Simon J.A. (2002): Estrogen replacement therapy: effects on the endogenous androgen milieu. *Fertil. Steril.*, 2002, 77 – Suppl. 4, 77-82.
10. Van Goozen S.H.M., Wiegant V.M., Endert E., Helmond F.A., Van de Poll N.E. (1997): Psychoendocrinological assessment of the menstrual cycle: the relationship between hormones, sexuality, and mood. *Arch. Sex Behav.* , 26, 359-382.
11. Persky H., Dreisbach L., Miller W.R., O'Brien C.P., Khan M.A., Lief H.I. et al. (1982): The relation of plasma androgen levels to sexual behaviours and attitudes of women. *Psychosom. Med.*, 44, 305-319.
12. McCoy N.L., Davidson J.M. (1985): A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas*, 7, 203-210.
13. Dennerstein L., Randolph J., Taffe J., Dudley E., Burger H. (2002): Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril*, 77, S42-S48.
14. Schreiner-Engel P., Schiavi R.C., White D., Ghizzani A. (1989): Low sexual desire in women: the role of reproductive hormones. *Horm Behav*, 23, 221-234.
15. Bancroft J., Sherwin B., Alexander G.M., Davidson D.W., Walker A. (1991): oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women. II. The role of androgens. *Arch Sex Behav*, 20, 121-135.
16. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G.D., Burger H., Davis S., Dennerstein L., et al. (2002): Female androgen insufficiency: the Princeton Consensus Statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*, 77, 660-665.
17. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000, 343, 682-688.

18. Goldstat R., Briganti E., Tran J., Wolfe R., Davis S.R. (2003): Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause*, Ps. Oct 10 (5), 383-384.
19. Braunstein G.D., Sundwall D.A., Katz M., Shifren J.L., Buster J.E., Simon J.A., Bachman G., Aguirre O.A., Lucas J.D., Rodenberg C., Buch A., Watts N.B. (2005): Safety and efficacy of a testosterone patch for a treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, Jul 25, 165 (14), 1582-1589.
20. Lobo R.A., Rosen R.C., Yang H.M., Block B., Van der Hoop R.G. (2003): comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril*, 2003, Jun, 79 (6), 1341-1352.
21. Morales A.J., Haubrich R.H., Hwang J.Y., Asakura H., Yen S.S. (1998): The effect of six month treatment with a 50 mg daily dose of DHEA on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin. Endocrinol.*, 49, 421-432.
22. Baulieu E., Thomas G., Legrain S., Lahlou N., Roger N., Debuire B. (2000): DHEA, DHEA sulphate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 4279-4284.
23. Palacios S., Menendez C., Jurado A.R., Castano R., Vargas J.C. (1995): Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas*, 22, 155-161.
24. Laan E., van Lunsen R.H., Everaerd W. (2001): The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric*, 4, 28-41.
25. Pluchino N, Genazzani A.R., Bernardi F., Casarosa E., Pieri M. et al. (2005): Tibolone, transdermal estradiol or oral estrogen-progestin therapies: effects on circulating allopregnanolone, cortisol and dehydroepiandrosterone levels. *Gynecol Endocrinol*, 20, 144-149.