

LA TERAPIA CON TESTOSTERONE IN MENOPAUSA: UNA REALTÀ EMERGENTE.

Rossella E. Nappi

Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Morfologiche, Eidologiche e Cliniche & Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa, Unità Operativa di Medicina Interna e Endocrinologia, IRCCS Fondazione "S Maugeri", Università degli Studi di Pavia.

Introduzione

Da sempre il ginecologo è abituato a pensare agli androgeni quali gli "ormoni maschili" responsabili di una serie di segni e sintomi negativi per la donna. Questo è indubbiamente vero e quando gli androgeni sono prodotti in eccesso è necessario approntare strategie terapeutiche idonee a normalizzarne i livelli e a modularne l'azione sugli organi bersaglio. Evidenze recenti, però, suggeriscono che soprattutto a partire dai 40 anni di età alcune donne possano riferire segni e sintomi riconducibili ad una carenza androgenica che dovremmo imparare a correggere (1). Infatti, al di là dell'ormai consolidata nozione che gli estrogeni prodotti dalle gonadi svolgono un'azione determinante su molteplici organi e apparati nel preservare il benessere psicofisico e nel condizionare una vulnerabilità di genere per una serie di patologie croniche, è di estremo interesse sottolineare il ruolo emergente della secrezione degli androgeni in differenti aree della salute e della qualità della vita, in particolare nella sfera sessuale (2).

Un progressivo depauperamento del milieu androgenico fa' parte dei normali fenomeni di invecchiamento del sistema cortico-surrenalico,

ma è notevolmente amplificato dalla menopausa, soprattutto se precoce rispetto alla "tabella di marcia" stabilita dalla genetica e dallo stile di vita di ciascuna donna come nel caso della castrazione chirurgica o chemioterapica (3). Fino ad ora, l'utilizzo di terapie androgeniche è stato piuttosto limitato a causa della scarsa disponibilità di preparati specificatamente disegnati per la donna, ma negli anni a venire sembrano aprirsi nuovi orizzonti terapeutici per la cura della sindrome da insufficienza androgenica nella menopausa.

Androgeni nella donna

I più importanti androgeni nella donna sono il deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), il deidroepiandrosterone (DHEA), l'androstenedione (A), il testosterone (T) e il diidrotestosterone (DHT). DHEAS, DHEA e A sono considerati pro-androgeni, in quanto devono essere convertiti in T a livello ovarico, surrenalico e degli organi bersaglio, tessuto adiposo, osseo, muscolare, mammario, cerebrale, cutaneo ed epatico. Il T è 10 volte più potente dell'A e 100 volte più potente del DHEA; nella vita fertile viene secreto dalla zona fascicolata della ghiandola surrenale

(25%) e dallo stroma ovarico (25%), mentre la restante parte deriva dalla conversione periferica dell'A circolante. Il T viene convertito in DHT, ma può anche essere aromatizzato ad estradiolo (E_2) nei tessuti bersaglio; il DHT è il principale ligando dei recettori per gli androgeni. Pertanto, gli androgeni, altamente rappresentati in termini quantitativi nell'organismo femminile, agiscono, mediante meccanismi genomici e non genomici, sia direttamente sia comportandosi come pro-ormoni rispetto agli estrogeni e sono essenziali per lo sviluppo delle funzioni riproduttive e per la crescita e il mantenimento dei caratteri sessuali secondari. L'enzima chiave, tessuto-specifico, responsabile della conversione periferica è rappresentato dalle diverse isoforme della 17- β -HSD e pertanto i livelli circolanti possono anche non riflettere l'azione degli steroidi nei differenti distretti corporei. Infine, è opportuno ricordare che soltanto l'1-2% del T circola liberamente nel plasma e la biodisponibilità del T deriva dai livelli della proteina legante gli steroidi sessuali (SHBG) sintetizzata a livello epatico, a loro volta influenzati dalle concentrazioni di steroidi sessuali circolanti, oltre che da una serie di fattori quali la massa grassa, l'attività fisica, la funzionalità tiroidea, i livelli di insulina, l'utilizzo di ormoni esogeni, ecc (1,3).

La secrezione del T ha un ritmo circadiano, con un picco nelle prime ore del mattino e con significative variazioni correlate alla fase del ciclo mestruale: i livelli massimi vengono raggiunti in prossimità del picco ovulatorio, quelli minimi nella fase follicolare iniziale, mentre valori intermedi vengono raggiunti nella fase luteale. Inoltre, sia il T che l'A sono prodotti in minor quanti-

tà nel periodo ovulatorio in donne fertili di età avanzata e pertanto è possibile affermare che già a 40 anni si è verificata una drastica riduzione dei livelli di androgeni rispetto ai valori dei 20 anni (1,4).

Mentre i livelli di E_2 calano rapidamente dopo la menopausa, il declino dei livelli plasmatici di T si verifica poi lentamente durante la transizione menopausale. Al momento della menopausa fisiologica, la produzione ovarica dell'A declina maggiormente rispetto a quella del T e la progressiva diminuzione dei livelli di T circolante è dunque da attribuirsi non tanto ad una riduzione della sua produzione ovarica, ma piuttosto alla ridotta conversione periferica del suo maggior precursore (A), oltre che del DHEA e del DHEAS i cui livelli sono età-dipendenti. Questo rende ragione del fatto che i livelli plasmatici di A e T in una donna di 60 anni sono circa la metà di quelli di una donna di 40 anni (4).

Dati recenti suggeriscono, inoltre, che nella postmenopausa quasi il 100% degli steroidi sessuali attivi derivano dalla conversione periferica di steroidi precursori, soprattutto il DHEA e il DHEA-S, in estrogeni ed androgeni. Questo concetto supporta l'ipotesi che gli organi bersaglio possano essere sede della sintesi di T ed E_2 , localmente, a partire dai precursori ovarici e surrenalici circolanti (5). Mentre nella menopausa fisiologica i livelli di T sono ridotti rispetto alla vita fertile di circa il 50%, nella menopausa chirurgica l'ovariectomia bilaterale determina una ulteriore riduzione dei livelli di androgeni (fino al 75%) sia prima che dopo la menopausa (6). E' interessante sottolineare che anche la sola isterectomia può ridurre significativamente i livelli

circolanti di testosterone (7) e può associarsi ad una menopausa anticipata (fino a 3.7 anni e fino a 4.4 anni se associate ad ovariectomia bilaterale) (8).

La Tabella 1 riporta i livelli plasmatici pre- e post-menopausali (naturale e chirurgica) dei principali androgeni e dell'estradiolo nel sesso femminile (6).

Tabella 1

	Donne in età riproduttiva	Menopausa naturale		Menopausa chirurgica (per ovariectomia)	
Estradiolo (pg/ml)	40 ± 3	< 20		< 20	
Testosterone (pg/ml)**	400 ± 30	200 ± 20	(↓50%)	100 ± 20	(↓75%)
DHEA (pg/ml)**	4200 ± 210	1970 ± 430	(↓53%)	1260 ± 360	(↓70%)

Bassi livelli di androgeni si associano ad un significativo calo del desiderio nelle donne in pre e postmenopausa, tuttavia non è stato ancora identificato un valore di "cutoff" al di sopra del quale i livelli di T possono essere definiti normali. Il metodo più pratico per calcolare il testosterone libero (FTI) è quello espresso dalla formula dell'indice degli androgeni liberi (FAI) = testosterone totale (nmol)/SHBG (nmol/L) x 100. La mancanza di consenso sulla definizione di bassi livelli di androgeni è dovuta alla scarsa sensibilità delle metodiche nel determinare i livelli di T totale e di T libero nel sesso femminile e alle fluttuazioni che si verificano durante il ciclo me-

struale o nelle diverse fasce di età (9). E' per questo che è estremamente difficile correlare in modo significativo la funzione sessuale e i livelli di androgeni in studi trasversali di coorte (10). Allo stato attuale delle conoscenze, i livelli plasmatici di T che si collocano al di sotto dell'ultimo quartile per fasce di età autorizzano a sospettare un'insufficienza androgenica in presenza di adeguati livelli di estrogeni (11). Quindi la cosiddetta "sindrome da insufficienza andro-

genica" è un'entità puramente clinica che comprende sintomi specifici come riduzione del desiderio sessuale, affaticabilità persistente e inspiegata, ridotta motivazione e senso di malessere. L'insieme dei sintomi sessuali associati al calo del desiderio, quali ad esempio minor numero di fantasie sessuali, riduzione del piacere, bassi livelli di eccitazione e scarsa vasocongestione genitale, assumono una notevole rilevanza clinica nella menopausa chirurgica. Tali donne hanno una probabilità significativamente superiore di sperimentare un basso desiderio sessuale associato a disagio personale di coppia, il cosiddetto disturbo del desiderio ipoattivo

(HSDD), rispetto a un gruppo di pari età in menopausa naturale (11). Altri segni della carenza androgenica includono riduzione del pelo pubico, perdita della massa ossea e muscolare, cattiva qualità di vita, maggiore frequenza di sintomi vasomotori, insonnia, depressione e cefalea (12,13).

Da ultimo, non devono essere trascurati i potenziali effetti sulle funzioni cognitive, cardiovascolari, immunitarie, ecc. (1).

La Tabella 2 riporta i sintomi e i segni tipici dell'insufficienza androgenica (1).

Tabella 2

INSUFFICIENZA ANDROGENICA
<p><u>RIDUZIONE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Desiderio Sessuale • Fantasie Sessuali • Piacere Sessuale • Eccitazione Sessuale • Vasocongestione Genitale ❖ Pelo Pubico ❖ Massa Ossea ❖ Massa Muscolare ❖ Qualità di Vita (Umore, Energia ecc.)
<p><u>MAGGIOR FREQUENZA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi Vasomotori • Depressione • Insonnia • Cefalea

Oltre alla menopausa chirurgica, altre cause di insufficienza androgenica sono rappresentate dall'invecchiamento (donne in menopausa fisiologica che non traggono sufficiente beneficio dalla terapia ormonale sostitutiva convenzionale

e donne in premenopausa che presentano una riduzione della libido e livelli di T ai limiti inferiori), insufficienza ovarica (ovariectomia monolaterale, isterectomia, menopausa precoce, chemio e radioterapia, amenorrea ipotalamica), insufficienza surrenalica (spontanea o chirurgica), fattori combinati (ipopituitarismo, insufficienza ovarica o surrenalica su base autoimmune), cause iatrogene (terapia con estrogeni esogeni soprattutto per via orale, antiandrogeni, contraccettivi orali, agonisti del GnRH, somministrazione cronica di corticosteroidi) (1).

La terapia androgenica

Dati sull'uso terapeutico degli androgeni in donne in menopausa, comunque sintomatiche nonostante l'utilizzo di una terapia estrogenica, risalgono a più di 50 anni fa e negli ultimi 30 anni varie formulazioni di androgeni (per via iniettiva, sottocutanea, orale, sublinguale, cutanea in cerotti e in gel per uso topico e vaginale) sono state utilizzate, in assenza di una specifica indicazione per i disturbi sessuali, per migliorare desiderio, soddisfazione, abilità ad ottenere l'orgasmo e iniziativa sessuale. Anche se la terapia ormonale convenzionale a base di estrogeni (ERT) può dimostrarsi efficace per l'atrofia vaginale, aumentando la lubrificazione vaginale e riducendo la dispareunia, non sembra aumentare significativamente il desiderio o l'attività sessuale e molte donne con sintomi sessuali risultano non responsive. Lo stesso può verificarsi in donne con menopausa naturale altamente sintomatiche e non responsive alla terapia ormonale sostitutiva con estrogeni (HRT) (14). In un'ottica sessuologi-

ca la scelta terapeutica deve essere personalizzata e tenere conto delle differenze sostanziali tra i diversi schemi di terapie ormonali, in termini di molecole, dosaggio, modalità di somministrazione, meccanismo d'azione e metabolismo, al fine di ottenere una adeguata estrogenizzazione e di non indurre un deficit androgenico. Il tipo di ERT/HRT influenza, infatti, la quota degli steroidi sessuali biodisponibili a livello degli organi bersaglio e il milieu androgenico ovarico e surrenalico (15,16). Nonostante le difficoltà metodologiche nel porre una diagnosi di insufficienza androgenica, i dati della letteratura dimostrano che la sintomatologia sessuale è responsiva alle terapie androgeniche (17). Pertanto, la North American Menopause Society, pur in assenza di terapie androgeniche approvate dalla FDA con l'indicazione specifica per i disturbi sessuali, ha recentemente affermato che le donne in postmenopausa in terapia estrogenica che lamentano un disturbo del desiderio ipoattivo associato a disagio (HSDD) sono candidate per una terapia sostitutiva a base di testosterone, preferibilmente per via transdermica al fine di evitare il primo passaggio epatico, al dosaggio più basso possibile e per il periodo necessario al fine terapeutico (18). Per contro, l'Endocrine Society ha pubblicato recentemente delle linee guida che, pur riconoscendo l'efficacia del testosterone nella menopausa chirurgica, suggeriscono delle cautele sul piano diagnostico e terapeutico a lungo termine (19). Allo stato attuale, però, i dati di sicurezza che derivano dal monitoraggio delle donne che hanno preso parte ad una serie di studi clinici multicentrici randomizzati e controllati verso placebo condotti nella menopausa

chirurgica in terapia estrogenica sono rassicuranti. Tali studi hanno chiaramente dimostrato come l'aggiunta di testosterone per via transdermica (300 mcg) per 24 settimane migliora significativamente rispetto al placebo l'attività sessuale soddisfacente e il desiderio sessuale, oltre che l'eccitazione, l'orgasmo, il piacere, la responsività e l'immagine di sé, riducendo significativamente il disagio e la preoccupazione delle donne in menopausa chirurgica con HSDD. Inoltre, 300 mcg di testosterone per via transdermica per 24 settimane hanno dimostrato un buon profilo di tollerabilità, dal momento che il numero di eventi avversi è stato sovrapponibile a quello riscontrato nelle donne che assumevano placebo. Infine, con questo schema di trattamento non si sono rilevate alterazioni significative del profilo metabolico, pur ripristinando i livelli di testosterone circolanti a livelli simili a quelli della perimenopausa (20-22). Risultati analoghi sulla funzione sessuale sono stati recentemente ottenuti in uno studio multicentrico randomizzato e controllato verso placebo condotto nella menopausa naturale in terapia con estrogeni e progestinici (23).

Conclusioni

La salute sessuale è un importante aspetto dell'approccio clinico alla donna in età menopausale. Le donne possono anche non iniziare una conversazione sul tema in modo spontaneo, ma apprezzano quasi sempre di essere interrogate sulla loro vita sessuale. Alcune semplici domande possono aiutare il ginecologo a stabilire una relazione tra l'insorgenza dei sintomi sessuali e l'evento menopausa, mentre può essere necessaria una formazione specifica per

determinare in che modo fattori diversi dai cambiamenti ormonali condizionino il quadro complessivo della salute sessuale.

Mentre gli estrogeni influenzano la recettività sessuale sia a livello centrale (consapevolezza) che periferico (lubrificazione), il testosterone direttamente o attraverso l'aromatizzazione in estradiolo a livello del sistema nervoso centrale contribuisce alla motivazione all'attività sessuale (desiderio) e costituisce un fattore iniziante il ciclo di risposta sessuale. Pertanto, il suo utilizzo in donne in postmenopausa che riferiscono un disturbo del desiderio sessuale ipoattivo (HSDD) rappresenta una nuova frontiera nella cura dei sintomi sessuali aprendo, comunque, anche nuove prospettive in altre aree della salute della donna.

BIBLIOGRAFIA

1. Androgen Insufficiency in women: the Princeton Conference. Rosen R et al (Eds.). Fertil. Steril. 2002, 77(4).
2. Nappi RE, Abbiati I, Ferdeghini F, et al. Androgen-insufficiency syndrome and women's sexuality. In: Genazzani A.R. (Ed.), Hormone replacement therapy and the brain. Parthenon Publishing Group Inc., London, UK, 2003, pp. 107-14.
3. Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. Role of testosterone in feminine sexuality. J Endocrinol Invest 2003;26:97-101.
4. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3847-53.
5. Labrie F, Luu-The V, Belanger A, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? J Endocrinol 2005;187:169-96.
6. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv 2001;56:361-76.
7. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:645-51.
8. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. Br J Obstet Gynecol 2005;112:956-62.
9. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:405-13.
10. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA 2005;294:91-6.
11. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2006;22:318-23.
12. Guay A, Davis SR Testosterone insufficiency in women: fact or fiction? World J Urol 2002;20: 106-10.
13. Davis S. Androgen replacement therapy: a commentary. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1886-91.
14. Alexander JL, Kotz K, Dennerstein L, Kutner SJ, Wallen K, Notelovitz M. The effects of postmenopausal hormone therapies on female sexual functioning: a review of double-blind, randomized controlled trials. Menopause 2004; 11: 749-765.

15. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004;11:120-30.
16. Nappi RE. Sexuality and Menopause. In: Erkkola R (ed). *The menopause*. Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2006; pp. 143-54.
17. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004;10:421-32.
18. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005;12:496-511.
19. Wierman ME, Basson R, Davis SR et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3697-710.
20. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-9.
21. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-33.
22. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944-52.
23. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006;13:770-9.