

## **MENOPAUSA E DISTURBO DA RIDOTTO DESIDERIO SESSUALE: POSSIBILE APPLICAZIONE TERAPEUTICA DEL TESTOSTERONE NEL SESSO FEMMINILE**

Responsabile Editoriale AME:  
**Vincenzo Toscano**

### **INTRODUZIONE**

La sessualità femminile rappresenta certamente il prodotto di un delicato equilibrio che coinvolge fattori sociali, culturali, relazionali ed ormonali, anche se il ruolo di questi ultimi è ancora oggetto di numerose controversie.

Tale difficoltà è stata originata fino ad ora da problematiche di ordine metodologico rappresentate, da un lato, dalla mancata disponibilità di strumenti validati che potessero definire un concetto di normalità e di disfunzione della sessualità femminile, dall'altro dalla scarsa sensibilità delle metodiche attualmente disponibili per i bassi livelli di androgeni normalmente presenti nella donna.

La difficoltà maggiore è certamente rappresentata dai diversi pattern ormonali che la donna può presentare nell'ambito del ciclo mestruale e nelle diverse fasi della vita (gravidanza post-partum, menopausa) e dall'oggettiva difficoltà di discriminare se la sessualità sia maggiormente influenzata dall'età o dalla fase riproduttiva.

Nell'ultima decade si è assistito tuttavia ad un rinnovato interesse dei ricercatori e dei clinici per i diversi aspetti della sessualità femminile nel tentativo sia di operare una classificazione che di identificarne un possibile correlato biologico.

### **LA MENOPAUSA: ASPETTI SESSUALI ED ORMONALI**

Il DSM-IV definisce il disturbo da ridotto desiderio sessuale (HSDD) come il persistente o ricorrente deficit di fantasie, eccitamento, pensieri, desiderio o recettività per l'attività sessuale, accompagnato da disagio o malessere personale (personal distress) (1)

La riduzione della libido può interessare donne in ogni fascia d'età, ma poiché la funzione sessuale sembra diminuire con il tempo (2), le donne in menopausa saranno le più colpite da questo disturbo (3-4). Il Melbourne Women's Midlife Health Project ha infatti osservato, in questo particolare gruppo di donne, una riduzione del desiderio, dell'orgasmo e della frequenza delle attività sessuali (5).

La menopausa chirurgica sembra gravata da una maggiore incidenza di problematiche, infatti una percentuale variabile dal 30% al 50% di pazienti riferisce riduzione della libido (6), che non sembra migliorare dopo somministrazione di estrogeni (7)

Lo studio WISHeS ha analizzato 4517 donne di età compresa tra i 20 e i 70 anni, provenienti dall'Europa e dagli Stati Uniti: riduzione della libido e HSDD sono stati identificati in tutti i gruppi, ma le donne in menopausa chirurgica hanno presentato una prevalenza maggiore di basso desiderio sessuale associato a disagio (8).

Allo stesso modo, tutte le pazienti in menopausa chirurgica coinvolte negli studi Intimate 1 e Intimate 2 presentavano un disturbo da ridotto desiderio sessuale (9-10).

Ma è possibile identificare un correlato ormonale di queste osservazioni cliniche? La menopausa rappresenta certamente molto di più della semplice cessazione dell'attività ovarica e della modulazione della produzione ormonale, ma è la risultante di modificazioni fisiologiche, psicologiche, sociali e relazionali fortemente embricate tra loro.

Dal punto di vista strettamente endocrinologico, il dato più evidente è costituito dal progressivo declino dei livelli di estrogeni e di inibina e dal contestuale incremento delle gonadotropine (11).

I livelli circolanti di testosterone non subiscono invece drammatiche variazioni con la menopausa fisiologica (11), anche se le donne in post menopausa mostrano livelli di questo ormone, sia totale che libero, più bassi delle donne in premenopausa (12). Questa modificazione è l'espressione del naturale declino dell'attività androgenetica ovarica e surrenalica che si osserva con l'età, in assenza di un significativo mutamento della clearance (12).

L'ovaio quindi continua a sintetizzare testosterone anche dopo la menopausa e poiché è responsabile, direttamente ed indirettamente, del 50% del testosterone circolante, l'ovariectomia, anche dopo la cessazione dell'attività riproduttiva, induce un brusco ed importante declino di quest'ormone. Laughlin et al hanno osservato in donne ovariectomizzate livelli di testosterone più bassi rispetto a donne della stessa età in menopausa fisiologica o solo isterectomizzate (13).

Tuttavia è necessario sottolineare che, sebbene gli studi sembrino suggerirlo, ad oggi non è possibile correlare con assoluta certezza i livelli di testosterone endogeno, totale e libero, con la funzione sessuale femminile (14-15).

Gli studi osservazionali riportano risultati contrastanti: da un lato, Dennerstein et al (16), in uno studio che ha coinvolto 1423 donne di età compresa tra i 18 e i 75 anni, non hanno trovato una relazione tra livelli di testosterone e riduzione dell'attività sessuale, dall'altro Braunstein et al (17) hanno invece dimostrato una significativa e diretta correlazione tra desiderio sessuale e testosterone totale.

Questa difficoltà nella riproducibilità dei dati è verosimilmente il prodotto di più fattori dei quali il più importante sembra essere la scarsa sensibilità delle metodiche attualmente disponibili per i bassi livelli di testosterone femminile, (14-18), che non consentono neanche di identificare un cut-off per la diagnosi di insufficienza androgenica, entità riconosciuta clinicamente in caso di insufficienza surrenalica, ipopituitarismo, ovariectomia o terapia estrogenica, ma non caratterizzabile dal punto di vista biochimico.

## **TERAPIA CON TESTOSTERONE NEL DISTURBO DA RIDOTTO DESIDERIO SESSUALE**

Ma se è al momento impossibile stabilire una relazione tra testosterone endogeno e riduzione del desiderio sessuale, sono numerose le evidenze cliniche che testimoniano

un benefico effetto del testosterone esogeno, in varie formulazioni, sulla funzione sessuale delle donne in menopausa, soprattutto chirurgica (19-20).

La North American Menopause Society ha effettuato una review di trials controllati e randomizzati pubblicati tra il 1983 e il 2005, concludendo che le donne in menopausa che presentino HSDD e siano in contemporaneo trattamento estrogenico o estroprogestinico, dopo avere escluso altre possibili cause di riduzione della libido, possono essere candidate al trattamento con testosterone, preferibilmente somministrato per via trans dermica, per un periodo non superiore ai 6 mesi (21). Gli studi INTIMATE SM 1 e 2 (Investigation of Natural Testosterone in Menopausal women Also Taking Estrogen in Surgically Menopausal women) hanno valutato efficacia e sicurezza del trattamento con testosterone in cerotto (300 µg die) in donne in menopausa chirurgica e HSDD, dimostrando nelle donne trattate un miglioramento della libido e un numero di gravi eventi avversi non significativamente superiore rispetto al gruppo trattato con placebo (9-10).

Kingsberg et al hanno osservato gli stessi risultati in 132 donne ovariectomizzate trattate con testosterone somministrato per via trans dermica al dosaggio di 300 µg die per 24 settimane (22).

La Cochrane Reviews ha concluso che la somministrazione di testosterone, associato alla terapia estro-progestinica, può essere indicata per migliorare le funzioni sessuali delle donne in menopausa. La terapia con testosterone deve essere tuttavia somministrata con cautela, la durata ideale del trattamento non è ancora chiara e i possibili effetti collaterali a breve e lungo termine necessitano di ulteriori indagini (23).

L'Endocrine Society ha tuttavia stilato delle linee guida nelle quali si esprime contro un possibile uso indiscriminato del testosterone nelle donne in menopausa, sebbene vi siano delle evidenze che dimostrino una sua efficacia nelle pazienti sottoposte ad ovariectomia. Le ragioni di tale cautela sono rappresentate dalla necessità di definire parametri clinici e laboratoristici che possano identificare le pazienti che realmente necessitano di tale terapia e dalla mancanza di studi a lungo termine sui possibili effetti collaterali (24).

### **EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON TESTOSTERONE**

Durante la terapia con testosterone è necessario monitorare la comparsa di irsutismo ed acne, la cui incidenza dipende prevalentemente dalla dose e dalla durata della terapia e non dalla via di somministrazione. Gli studi più recenti che hanno utilizzato testosterone ad un dosaggio in grado di mantenere i livelli di testosterone libero nel range di normalità o vicino ad esso (300 µg die per via trans dermica), non hanno evidenziato una maggiore incidenza di irsutismo, acne o effetti virilizzanti (9-10-17-25), anche se tutte queste osservazioni hanno una durata inferiore ad 1 anno.

Anche gli effetti sui lipidi dipendono dalle via di somministrazione e dalla concomitante terapia con estrogeni da soli o associati al progestinico. La somministrazione di metiltestosterone per os è associata ad una riduzione delle HDL e dei trigliceridi nelle donne sottoposte a concomitante terapia con estrogeni (19-23), mentre trials che hanno utilizzato il testosterone per via trans dermica non hanno osservato questo effetto (10-17) .

Non vi sono al momento studi di adeguate dimensioni e durata in grado di fornire dati su possibili effetti della terapia con testosterone sul sistema cardiovascolare, mentre la pressione sistolica o diastolica non sembrano influenzate dal trattamento, quale che sia la via di somministrazione (26).

La via trans dermica non sembra associata con alterazioni della funzione epatica (12-21), né con eventi avversi a carico dell'utero (27), mentre non ci sono dati sufficienti sulla sicurezza degli androgeni aromatizzabili (26).

Non vi sono al momento dati sufficienti per poter valutare l'effetto del testosterone sul cancro della mammella, con dati della letteratura anche contrastanti (28-29)

## CONCLUSIONI

La terapia con testosterone nella donne in menopausa è al momento oggetto di numerose controversie, legate principalmente alla mancanza di studi osservazionali di lunga durata.

Tuttavia le evidenze cliniche attualmente disponibili sembrano indicare **l'efficacia e sicurezza del testosterone trans dermico nel trattamento del disturbo da ridotto desiderio sessuale nella donna in menopausa chirurgica, in contemporaneo trattamento con estrogeni.**

La selezione delle pazienti candidate alla terapia dovrebbe prevedere come primo step l'esclusione di altre possibili cause alla base della riduzione della libido, il **dosaggio del testosterone dovrebbe essere utilizzato solo per monitorarne i livelli plasmatici durante la terapia e non per formulare la diagnosi di insufficienza androgenica. per questa valutazione è rappresentato dal testosterone libero che non va però dosato, ma può essere calcolato tramite rapporto tra testosterone totale e SHBG.** La terapia dovrebbe essere somministrata al più basso dosaggio e per il più breve tempo utile al raggiungimento dell'effetto terapeutico, ricordando che ad oggi la maggior parte degli studi in letteratura ha una durata media di 24 settimane.

## *Bibliografia Essenziale*

- 1) American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, D.C. Author
- 2) Hayes R., Donnerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of the population-based studies. *J Sex Med* 2005; 2: 317-330
- 3) Richters J., Grulich A.E. et al Sex in Australia: sexual and emotional satisfaction in regular relationship and preferred frequency of sex among a representative sample of adult. *Aust. NZ. J. Public Health* 2003; 27 (2): 171-179
- 4) Dennerstein L., Alexander J, Kotz K. The menopause and sexual functioning: a review of population-based studies. *Ann Rev Sex Res* 2003; 14: 64-82
- 5) Dennerstein L., Lehert p., Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456-60
- 6) Nathorst-Boos J., von Schoultz B. Psychological reaction and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 97-101
- 7) Simon J., Klaiber E., Wiita B., Bowen A., Yang HM. Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 138-146
- 8) Dennerstein L. Koochaki P., Barton I., Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of western European women. *J Sex Med* 2006; 3: 212-222
- 9) Simon J., Braunstein G., Nachtigall L., Utian W., Katz M. et al Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *JCEM* 2005; 90: 5226-5233
- 10) Buster J.E., Kingsberg S.A., Aguirre O., Brown C. et al Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5): 944-952
- 11) Dennerstein L., Lehert P., Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril* 2005; 84: 174-80
- 12) Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 3847-3853
- 13) Laughlin G.A., Barret-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: 645-651
- 14) Burger H.G., Dudley E.C., Cui J., Dennerstein L., Hopper J.L. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-2838

- 15) Davis S.R., Davison S.L., Donath S., Bell R. Relationship between circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91-96
- 16) Dennerstein L., Randolph J., Taffe J., Dudley E., Burger H. Hormones, mood, sexuality and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002; 77 (suppl): 42-48
- 17) Braunstein G.D., Sundwall D.A., Katz M., Shifren J.L. et al Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopause women: a randomized placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1582-1589
- 18) Santoro N., Torrens J. et al Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (8): 4836-4845
- 19) Lobo R.A., Rosen R.C., Yang H.M., Block B., Van Der Hoop R.G. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimension of sexual function in post menopausal women with hypoactive sexual desire: *Fertil Steril* 2003; 79: 1341-1352
- 20) Shifren J.L., Braunstein G.D., Simon J.A., Casson P.R. et al Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *NEJM* 2000; 21: 227-236
- 21) The North American Menopause Society The role of testosterone therapy in post menopausal women: position statement of The North American Menopause Society 2005; 12 (5): 497-511
- 22) Kingsberg S., Shifren J., Wekselman K., Rodenberg C. et al. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2007; 4: 1001-1008
- 23) Somboonporn W., Davis S., Seif M.W., Bell R. Testosterone for peri and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005, issue 4
- 24) The Endocrine Society's Clinical Guidelines Androgen Therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *JCEM* 2006; 91 (10): 3697-3716
- 25) Davis S.R., van der Mooren M.J., van Lunsen R.H., Lopes P et al Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopause women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 387-396
- 26) Braunstein G.D. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issue and controversies. *J Sex Med* 2007; 4: 859-866
- 27) Shifren J.L., Davis S.R., Moreau M., Waldbaum A., Bouchard C. et al testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopause women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause* 2006; 13: 770-779
- 28) Tamini R.M., Hankinson S.E., Cheng W.Y., Rosner B. et al Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1483-1489
- 29) Hofling M., Hirschberg A.L., Skoog L., Tani E. et al Testosterone inhibits estrogen/progesterone-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14: 183-190.