RUOLO DEGLI ORMONI MASCHILI IN TERAPIA SOSTITUTIVA: QUANDO, A CHI E PERCHÉ

Alessandra Graziottin
Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H San Raffaele Renati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

INTRODUZIONE

Nella donna in età fertile, gli ormoni maschili – testosterone, androstenedione, deidroepiandrosterone (DHEA) e deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) – sono molto più elevati degli estrogeni, a livello sia plasmatico sia tissutale. Unica eccezione è la gravidanza, in cui l'estradiolo può raggiungere i 35-40.000 picogrammi/ml a termine.
Purtroppo il fatto di utilizzare per decenni unità di misura diverse (picogrammi per gli estrogeni, nanogrammi per il testosterone e microgrammi per il DHEA-S) ha portato erroneamente a ritenere, guardando i numeri assoluti e non le unità di misura, che gli estrogeni fossero non solo gli ormoni "femminili" per eccellenza ma anche i più rappresentati nel corpo femminile. Nell'ormai lontano 1999 Rogerio Lobo ha fatto le equivalenze, dimostrando in modo lampante il vero assetto endocrino quantitativo della donna (**Tabella 1**). Purtroppo, a distanza di vent'anni, il messaggio non è ancora condiviso dalla comunità medica, né conosciuto a livello dei media e delle donne. Nel lontano 2002 una *consensus* aveva definito i criteri della *"Androgen Deficiency Syndrome"* (sindrome da deficit di androgeni nella donna) (Bachmann et Al, 2002), che tuttavia non ha portato a una conoscenza condivisa dalla comunità medica, ad eccezione di un ridotto numero di cultori della materia.

LIVELLI STEROIDEI MEDI NELLE DONNE
(in pg/mL)

STEROIDE	ETÀ FERTILE	MENOPAUSA NATURALE	MENOPAUSA IATROGENA
ESTRADIOLO	100-150	10-15	10
TESTOSTERONE	400	290	110
ANDROSTENEDIONE	1900	1000	700
DHEA	5000	2000	1800
DHEAS	3.000.000	1.000.000	1.000.000

Lobo R. 1999

Tabella 1 - Livelli steroidei medi nella donna, in picogrammi per millilitro

È essenziale quindi approfondire le conoscenze sul ruolo di testosterone e DHEA nella donna, per poter diagnosticare tempestivamente carenze, o eccessi, e instaurare poi le terapie personalizzate più adeguate anche dal punto di vista androgenico.

GLI ANDROGENI NELLA DONNA

Nella donna gli androgeni possono essere divisi in tre gruppi:

- **precursori:**
  - deidroepiandrosterone (DHEA);
  - deidroepiandrosterone solfato (DHEAS);
  - androstenedione;
- **testosterone:**
  - aromatizzato in estradiolo;
  - convertito in deidrotestosterone (DHT) dall'enzima 5-alfa-reduttasi;
- **metaboliti degli androgeni,** incluso il DHT.

Il DHEA può essere considerato il progenitore di tutti gli ormoni sessuali. Lo schema di Fernand Labrie (Labrie et Al, 2017a) è utile per cogliere le tre principali dinamiche di "parentela endocrina" degli steroidi sessuali endogeni, governate da specifiche attività enzimatiche (**Figura 1**). L'androstenedione è il primo "discendente", grazie all'attività della 3-beta-steroido-deidrogenasi. L'aromatasi, massimamente rappresentata nel tessuto adiposo, lo converte a estrone. Questo estrogeno ha massima affinità per i recettori estrogenici di tipo alfa, che mediano le azioni riproduttive ma anche proliferative. Ecco perché le donne obese, in cui l'aromatizzazione a estrone è tanto più elevata quanto più è alto l'indice di massa corporea, hanno un rischio da tre a cinque volte più alto di carcinoma della mammella e dell'endometrio.

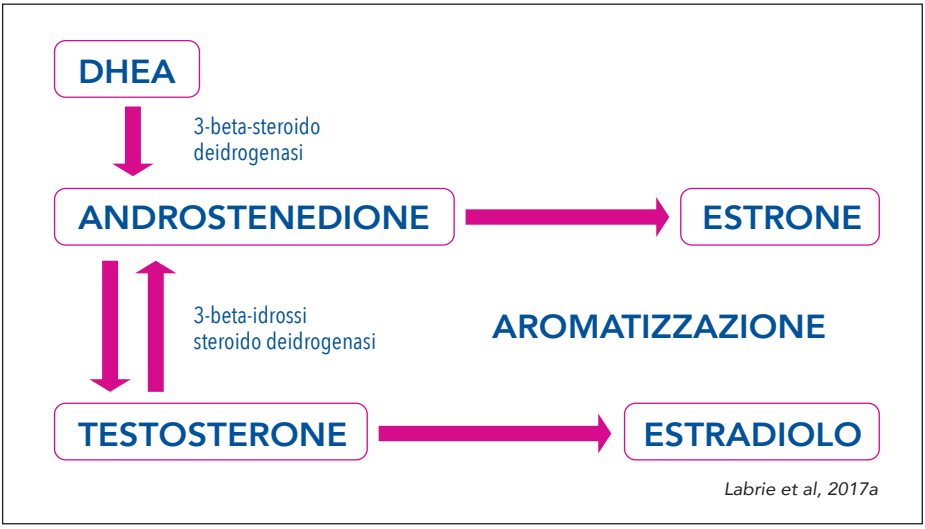

Figura 1 - Principali vie metaboliche di sintesi degli ormoni sessuali a partire dal DHEA

L'androstenedione viene convertito in testosterone, "nipote" quindi del DHEA, grazie all'azione della 17-beta-idrossisteroido-deidrogenasi. Dal testosterone si arriva all'estradiolo, attraverso un'ultima aromatizzazione, processo massimamente rappresentato nel cervello.
Dal punto di vista endocrinologico, le principali **sedi di produzione degli androgeni** sono:

- **ovaie;**
- **ghiandole surrenali;**
- **tessuto adiposo periferico;**
- **endocellulari: "intracrinologia"**. Questo termine, *"intracrinology"*, coniato da Fernand Labrie (Labrie et Al, 2017a, 2017b; Labrie 2019), indica la capacità delle cellule di alcuni organi come la vagina, il muscolo o il cervello, di:
  - **attivare le vie enzimatiche** (3-beta-steroido-deidrogenasi, 17-beta-idrossisteroido-deidrogenasi, aromatasi) che a partire dal DHEA consentono di ottenere gli ormoni sessuali all'interno della cellula, utilizzarli, e
  - **catabolizzarli**, sempre all'interno della cellula, grazie a enzimi appropriati, immettendo nel circolo solo cataboliti inattivi dal punto di vista ormonale.

Il metabolismo avviene principalmente a livello di:

- **fegato**, con immissione poi dei diversi ormoni nel torrente circolatorio (la vera **endocrinologia**);
- **alcuni tessuti** (con meccanismo di **intracrinologia**) in cui, come anticipato sopra, gli ormoni vengono sia attivati, sia catabolizzati all'interno della cellula che li forma e li utilizza, a partire dal DHEA.

Questi due meccanismi aiutano a capire il diverso comportamento endocrino che il **DHEA esogeno** può avere a seconda della via di somministrazione.
Quando il DHEA è **somministrato per via orale**, viene metabolizzato nel fegato, con produzione di androstenedione, estrone, testosterone, estradiolo e così via, ormoni che vengono poi riversati nel torrente circolatorio in quantità proporzionali alla dose assunta.
Quando il DHEA è **somministrato per via vaginale** nella sua forma sintetica (Prasterone), studiata da Labrie e collaboratori (2017a, 2017b), agisce a livello di tutti i tessuti della parete vaginale (mucosa, sottomucosa, lamina propria, muscolaris mucosa, vasi e nervi), all'interno delle cellule, senza quindi determinare alcuna variazione dei livelli plasmatici né del DHEA, né degli ormoni figli (androstenedione) e nipoti (estrone, testosterone, estradiolo).
L'escrezione è soprattutto renale.

IL DHEA: CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE E CLINICHE

Il DHEA è prodotto per l'80% dal surrene e per il 20% dall'ovaio. Il DHEA "lancia" la pubertà in entrambi sessi, con un'attivazione sistemica definita "**adrenarca**": inizia lo scatto di crescita delle ossa lunghe, grazie all'aumentato stimolo alle cartilagini di coniugazione, aumenta la crescita di massa, forza e performance muscolare, si sviluppano le strutture articolari, cominciano a comparire i primi segni di peluria e i primi segni di caratteri sessuali secondari, come il telarca e l'iniziale aumento di volume della vulva, oltre che dei genitali interni nella donna, e dei genitali esterni e interni, nel maschio. I molteplici effetti del

DHEA sono ben esaminati in una monografia pubblicata nel 2018 da *"Vitamins and Hormones"* (Klinge et Al, 2018; Clark et Al, 2018; Mannella et Al, 2018).
Il DHEA raggiunge il picco a circa 18-20 anni, poi inizia una graduale riduzione per cui a 50 anni la donna ne ha già perso mediamente il 60-70%, come riassunto in **Tabella 1**, con importanti conseguenze su tutto il benessere fisico e mentale.
Dal punto di vista clinico, meritano di essere segnalate alcune evidenze più recenti:

- **sull'unità feto-placentare**: disturbi nella sintesi/disponibilità del DHEA in gravidanza colpiscono lo sviluppo fetale e il funzionamento placentare, la possibilità della madre di affrontare lo stress e il livello di neuropatologie postnatali nell'animale da esperimento (Quinn et Al, 2016);
- **sulla protezione cardiovascolare**: il DHEA e il DHEA-S hanno azioni protettive sul sistema cardiovascolare:
  - **dirette**, attraverso l'azione sulle cellule endoteliali, sulle cellule muscolari lisce e sui cardiomiociti;
  - **indirette**, grazie all'azione antinfiammatoria, antitrombotica e di vasodilatazione (Mannella et Al, 2018).
    Di converso, nell'anziano, bassi livelli di DHEA e di DHEA-S endogeno correlano con un aumentato rischio di disfunzione autonomica cardiaca, in termini di attenuata varianza della variabilità della frequenza cardiaca ($p=0.03$) e di ridotta modulazione parasimpatica della variabilità stessa ($p=0.01$) (Lemos et Al, 2019);
- **sulla protezione muscolare**, in funzione antisarcopenica: il tessuto muscolare è in grado di sintetizzare androgeni ed estrogeni a partire dal DHEA con:
  - **miglioramento della sintesi proteica e dell'anabolismo**, e incremento della massa magra;
  - **riduzione dell'iperglicemia**, attraverso un'attivazione delle vie metaboliche del glucosio a livello dei muscoli e un migliore utilizzo energetico a livello muscolare;
  - **accelerazione del metabolismo lipidico a livello muscolare**;
- **sulla protezione ossea e muscolare**: quattro *trial* clinici indicano un effetto benefico nei confronti sia della densità ossea sia della massa e performance muscolare. Sono da valutare in modo prospettico:
  - quanto a lungo e di quanto il DHEA possa attenuare la perdita di osso e muscolo nelle donne dopo la menopausa;
  - se il DHEA abbia un rapporto benefici/rischi più favorevole rispetto agli estrogeni (Jankowski et Al, 2019);
- **sulla protezione dai danni da chemioterapia**: alti livelli endogeni prechemioterapia proteggono in modo significativo la donna affetta da cancro al seno dagli effetti deleteri della chemioterapia sulle funzioni cognitive. In particolare, risultano più protette la fluidità verbale (*verbal fluency*, con un ottimo OR di 0.27) e l'acuità mentale (con un OR di 0.25) (Toh et Al, 2019).

IL TESTOSTERONE: CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE E CLINICHE

In condizioni fisiologiche, i livelli plasmatici di testosterone sono più alti dell'estradiolo sia in fase follicolare, sia in fase luteale (**Figura 2**). Il testosterone

raggiunge il picco di produzione (ovarica e dal tessuto adiposo, con minima partecipazione surrenalica) intorno ai 20 anni. Subisce poi una riduzione fisiologica età dipendente, per cui a 50 anni la donna ha già perso mediamente il 50% del testosterone disponibile. La quota sale all'80% dopo ovariectomia bilaterale. Chemioterapia sistemica e radioterapia pelvica o *total body* deter-

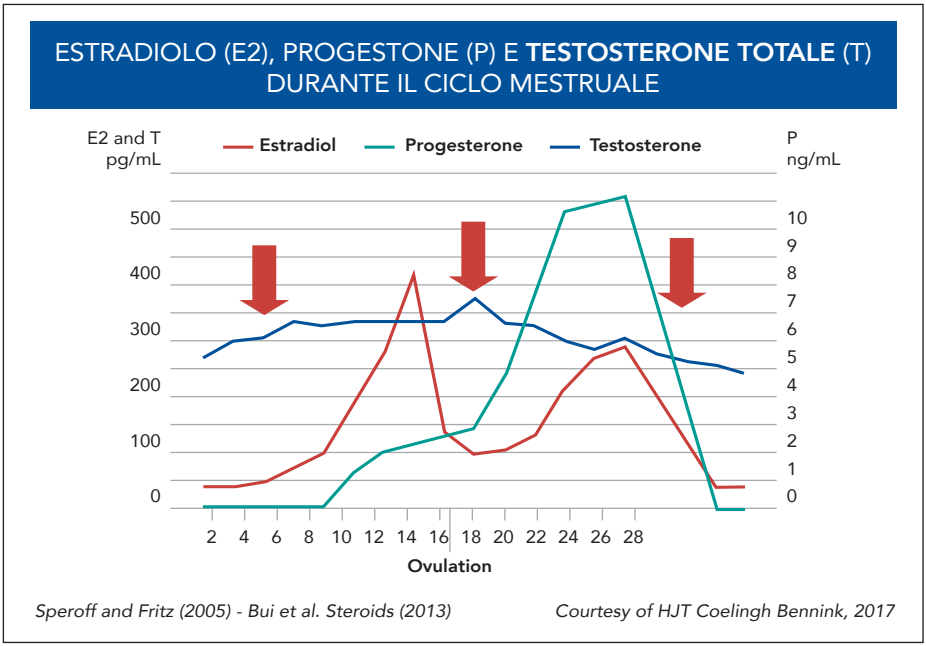

Figura 2 - Estradiolo, progesterone e testosterone totale durante il ciclo mestruale.

minano una caduta iatrogena della stessa entità. In questi casi le ovaie sono in sede, ma vi sono state distrutte le cellule di Leydig, che in condizioni fisiologiche si trovano nell'ilo ovarico e sono le produttrici del testosterone anche nella donna.

A livello plasmatico meno del 2% del testosterone è libero e biodisponibile; il 66-85% del testosterone è fortemente legato alla *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), i cui livelli condizionano quindi la quota di testosterone libero, mentre il 13-30% è legato all'albumina con un legame più debole (Demers, 1995).

Il testosterone svolge **molteplici funzioni**, dal punto di vista:

- **sessuale**, in quanto aumenta il desiderio, l'eccitazione centrale e la recettività sessuale della donna, soprattutto in fase ovulatoria (Goldstein et Al, 2017). Il testosterone inoltre aumenta il flusso sanguigno e i recettori di androgeni ed estrogeni nella parete vaginale negli animali da esperimento (Traish et Al, 2007). Enzimi che sintetizzano androgeni sono stati dimostrati nella parete vaginale (Bertin et Al, 2014) e correlano con il livello di trofismo;
- **riproduttivo**, in quanto induce l'atresia dei follicoli non dominanti, favorendo la maturazione di un solo follicolo leader in condizioni fisiologiche.

In particolare svolge poi cardinali funzioni sistemiche (Davis e Wahlin-Jacobsen, 2015):

- come **testosterone**, ha un ruolo trofico formidabile sul cervello, in particolare sul sistema dopaminergico, con una modulazione rilevante, insieme al DHEA, dei quattro principali sistemi neurobiologici (**Figura 3**). Ottimizza la plasticità sinaptica, la differenziazione neuronale, la sintesi dei neurotrasmettitori e l'espressione genica. Riduce la neuroinfiammazione centrale, agendo sulla microglia. Agisce inoltre sul tessuto muscolare, dove attiva i mioblasti e aumenta la sintesi di proteine muscolari, contrastando la tendenza alla sarcopenia. Agisce sugli osteoblasti, contribuisce a un bilancio osseo positivo e contrasta la tendenza all'osteopenia che altrimenti aumenta con l'età, l'inattività fisica e la carenza di vitamina D. Modula in senso favorevole il sistema immunitario, con un'azione peraltro molto duttile, che varia nel corso del ciclo mestruale, anche in relazione all'attività sessuale, mostrando quindi una forte sensibilità al contesto endocrino riproduttivo e sessuale (Lorentz et Al, 2017);
- **aromatizzato a estradiolo**, rallenta il riassorbimento osseo, modula in senso favorevole i lipidi plasmatici, contribuisce alla soppressione delle gonadotropine e agisce in senso trofico sia sui neuroni sia sulla glia;
- **attivato a deidrotestosterone** dalla 5-alfa-reduttasi, agisce a livello della cute e degli annessi cutanei (capelli e peli), e a livello di prostata nel maschio; nella donna agisce a livello del punto G (residuo embrionale prostatico, collocato sulla parete vaginale anteriore) e, in sinergia col testosterone, a livello dei corpi cavernosi.

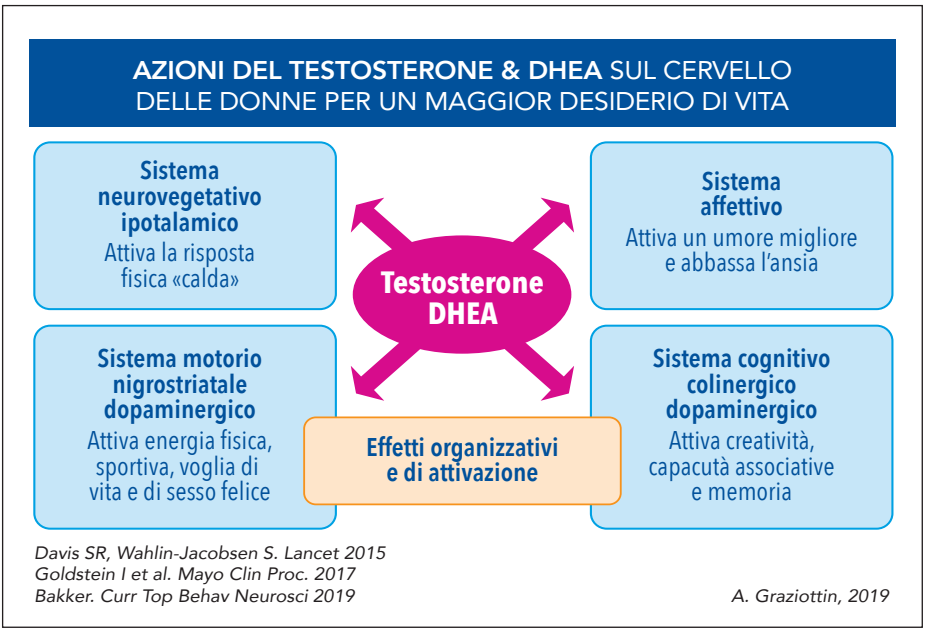

Figura 3 - Azioni del DHEA e del testosterone sui quattro principali sistemi cerebrali

Il testosterone aumenta a livelli patologici, per la donna, in caso di sindrome da policistosi ovarica (PCOS), o di patologia surrenalica, con tutti i sintomi correlati: acne, ipertricosi, irsutismo, alopecia androgenetica.

CONDIZIONI ASSOCIATE A RIDUZIONE DEGLI ANDROGENI, NELLA DONNA

Molteplici condizioni cliniche sono associate a una riduzione dei livelli di testosterone nella donna. Le principali includono:

- **assunzione di contraccettivi ormonali**, che riduce la produzione di testosterone da parte delle cellule del Leydig ovariche, abolendo il picco ovulatorio;
- **ovariectomia iatrogena:**
  - chirurgica;
  - radioterapica (RT);
  - chemioterapica (ChT).

  In caso di radioterapia *total body*, pre trapianto di midollo, o pelvica, per carcinoma anale, cervicale o vescicale, o di chemioterapia sistemica, le ovaie restano in sede ma il contenuto sia di follicoli ovarici sia di cellule di Leydig viene ridotto o distrutto, a seconda del tipo e della durata del trattamento, e del numero di sedute di RT o di cicli di ChT, col risultato di provocare di fatto una "ovariectomia endocrina";
- **menopausa precoce** (*Premature Ovarian Failure*, POF, o *Premature Ovarian Insufficiency*, POI) che si associa a riduzione anticipata di tutti gli ormoni sessuali, androgeni inclusi;
- **invecchiamento**, con effetto età dipendente sia per il testosterone sia per il DHEA;
- **malattie autoimmuni croniche**: un ambito ancora poco studiato. Nell'esperienza clinica dell'Autrice, testosterone e DHEA sono spesso più bassi del normale nelle donne con malattie autoimmuni. La somministrazione esogena (*off label*, con consenso scritto) migliora le condizioni di benessere percepito e rallenta la progressione della malattia, in sinergia con sani stili di vita;
- **insufficienza surrenale**;
- **panipopituitarismo**;
- **terapia glucocorticoide**;
- **malattie croniche come infezione da HIV** (Laan et Al, 2019).

INDICAZIONI ATTUALI ALLA TERAPIA CON ANDROGENI

Attualmente le indicazioni principali (peraltro *off-label*) includono:

- menopausa (spontanea, iatrogena, precoce);
- invecchiamento;
- malattie infiammatorie e autoimmuni;
- disfunzioni sessuali femminili, con buoni dati sulla sindrome genitourinaria della menopausa (Labrie et Al, 2017a, 2017b, 2016; Simon et Al, 2018);
- contraccezione ormonale (dati clinici preliminari) (Coelingh Bennink et Al, 2017).

ANDROGENI: PROSPETTIVE TERAPEUTICHE E LIMITI

Dopo il ritiro degli ottimi cerotti al testosterone, purtroppo di fatto non prescritti dai medici, non solo italiani, attualmente non sono disponibili nel nostro Paese farmaci androgeni approvati e disponibili per la donna. Il testosterone in pomata e il DHEA (in capsule da 10, 25 o 50 mg) vengono preparati da farmacisti preparatori certificati su prescrizione medica (preparazione galenica "sic volo"). L'efficacia degli androgeni per la cura della sindrome genitourinaria della menopausa (GSM) è stata rivista in una recente *consensus* (Simon et Al, 2018).
Nonostante l'uso crescente, mancano tuttavia studi controllati su benefici, ma anche effetti collaterali (acne, alopecia androgenetica, irsutismo) e potenziali rischi a lungo termine (Islam et Al, 2019). Rischi che aumentano quando le dosi siano sovrafisiologiche. Motivo questo di preoccupazione, dato che il DHEA può essere acquistato al supermercato, con i più vari dosaggi, in Paesi come gli Stati Uniti, e può essere acquistato via internet, spesso su "autoprescrizione" da parte della donna stessa, senza conoscenza dei rischi da sovradosaggio, ancor più se usato per lunghi periodi di tempo.

IL DHEA SINTETICO (PRASTERONE) VAGINALE

Una corposa mole di studi preclinici e clinici ha dimostrato **l'efficacia del DHEA sintetico (Prasterone) vaginale**, messo a punto da Fernand Labrie (Labrie et Al, 2016). La sicurezza si basa sul principio dell'**intracrinologia**, secondo il quale alcuni tessuti possiedono la caratteristica di avere all'interno delle proprie cellule le linee enzimatiche in grado sia di attivare gli ormoni sessuali "nipoti", testosterone ed estradiolo, sia di utilizzarli e poi catabolizzarli, sempre all'interno della cellula, come già sopramenzionato, riversando poi nel torrente circolatorio solo metaboliti inattivi e **lasciando quindi invariato il livello plasmatico di steroidi sessuali.**
Il Prasterone vaginale (DHEA sintetico), in cps vaginali da 6,5 mg al giorno, dovrebbe diventare prescrivibile anche il Italia dal maggio 2019. È stato approvato in USA dalla *Food and Drug Administration* (FDA), senza *black box* e senza limiti di uso nel tempo.

BENEFICI DELLA TERAPIA CON ANDROGENI NELLA DONNA

I benefici clinici, che necessitano di essere meglio definiti in studi prospettici, includono:

- **aumento dell'energia vitale, fisica e mentale**;
- **accrescimento del senso di benessere**;
- **intensificazione del desiderio, dell'eccitazione e dell'orgasmo**, come sostanziato dai molti studi sui cerotti di testosterone, poi tolti dal mercato perché di fatto poco prescritti. Il Prasterone vaginale, in particolare, si è dimostrato molto efficace nel trattamento della sindrome genitourinaria della menopausa e dei sintomi correlati (Labrie et Al, 2016; Simon et Al, 2018);
- **potenziamento delle funzioni cognitive e motorie**;
- **miglioramento della sindrome premestruale**;

- **miglioramento della densità minerale ossea**;
- **miglioramento della massa e della funzione muscolari**;
- **miglioramento delle malattie autoimmuni (SLE, RA)**;
- **miglioramento della sindrome dell'occhio secco**.

La somministrazione orale di DHEA, a dosi di 0,25 o 50 mg/die, aumenta i livelli plasmatici di tutti gli ormoni sessuali derivati, ma abbassa il cortisolo, unico ormone che altrimenti aumenta con l'età e che è indicatore, quando elevato, di invecchiamento patologico.

CONCLUSIONI

Gli studi scientifici sul ruolo degli androgeni sul cervello e sulla salute globale delle donne sono molto incoraggianti. La terapia sostitutiva con testosterone e DHEA, in donne con bassi livelli di androgeni, migliora il senso di benessere, l'energia vitale, la funzione sessuale e le funzioni cognitive e cardiovascolari, oltre al trofismo muscolare e osseo.
L'esperienza clinica con DHEA orale e testosterone topico è molto più positiva di quanto i dati di letteratura facciano pensare.
La somministrazione vaginale di 6,5 mg al giorno di DHEA sintetico (Prasterone) ha dimostrato di migliorare in modo significativo il trofismo della mucosa e di tutte le strutture dalla parete vaginale, di ridurre il pH, di migliorare significativamente la lubrificazione vaginale e di ridurre il dolore alla penetrazione.

Bibliografia

- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A; Princeton. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 (4): 660-5
- Bertin J, Dury AY, Ouellet J, Pelletier G, Labrie F. Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. J Sex Med. 2014 Aug; 11 (8): 1949-61
- Clark BJ, Prough RA, Klinge CM. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. Vitam Horm. 2018; 108: 29-73
- Coelingh Bennink HJT, Zimmerman Y, Laan E, Termeer HMM, Appels N, Albert A, Fauser BCJM, Thijssen JHH, van Lunsen RHW. Maintaining physiological testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to combined oral contraceptives: I. Endocrine effects. Contraception. 2017 Nov; 96 (5): 322-329
- Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women - the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Dec; 3 (12): 980-92
- Demers LM. Androgenic Disorders. G Redmond, Raven Press, New York, 1995, p. 21-34
- Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, Parish SJ, Pfaus J, Simon JA, Kingsberg SA, Meston C, Stahl SM, Wallen K, Worsley R. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. Mayo Clin Proc. 2017 Jan; 92 (1): 114-128
- Islam RM, Bell RJ, Green S, Davis SR. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. Syst Rev. 2019 Jan 11; 8 (1): 19
- Jankowski CM, Wolfe P, Schmiege SJ, Nair KS, Khosla S, et Al. Sex-specific effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on bone mineral density and body composition: a pooled analysis of four clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Feb; 90 (2): 293-300
- Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. Vitam Horm. 2018; 108: 1-28
- Laan ETM, Prins JM, van Lunsen RHW, Nieuwkerk PT, Nievaard-Boon MAF. Testosterone Insufficiency in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: A Cross-Sectional Study. J Sex Med. 2019 Mar; 7 (1): 72-79
- Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. Menopause 2017a. Nov; 24 (11): 1246-1256
- Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, Martel C, Archer DF, Utian WH. Science of intracrinology in postmenopausal women. Menopause 2017b. Jun; 24 (6): 702-712
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beauregard A, Martel C, Vaillancourt M, Balser J, Moyneur É; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary

syndrome of menopause. Menopause. 2016 Mar; 23 (3): 243-56
- Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. Menopause. 2019 Feb; 26 (2): 220-224
- Lemos MP, Miranda MT, Marocolo M, Resende EAMR, Chriguer RS, Sordi CC, Barbosa Neto O. Low levels of dehydroepiandrosterone sulfate are associated with the risk of developing cardiac autonomic dysfunction in elderly subjects. Arch Endocrinol Metab. 2019 Feb; 63 (1): 62-69
- Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Testosterone and immune-reproductive tradeoffs in healthy women. Horm Behav. 2017 Feb; 88: 122-130
- Mannella P, Simoncini T, Caretto M, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone and Cardiovascular Disease. Vitam Horm. 2018; 108: 333-353
- Quinn TA, Ratnayake U, Dickinson H, Castillo-Melendez M, Walker DW. The feto-placental unit, and potential roles of dehydroepiandrosterone (DHEA) in prenatal and postnatal brain development: A re-examination using the spiny mouse. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 Jun; 160: 204-13
- Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, Pinkerton JV, Stuenkel CA, Traish AM, Archer DF, Bachmann G, Goldstein AT, Nappi RE, Vignozzi L. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. Menopause. 2018 Jul; 25 (7): 837-847
- Toh YL, Shariq Mujtaba J, Bansal S, Yeo A, Shwe M, Lau AJ, Chan A. Prechemotherapy Levels of Plasma Dehydroepiandrosterone and Its Sulfated Form as Predictors of Cancer-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer Receiving Chemotherapy. Pharmacotherapy. 2019 Mar 20. [Epub ahead of print]
- Traish AM, Kim SW, Stankovic M, Goldstein I, Kim NN. Testosterone increases blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. J Sex Med. 2007 May; 4 (3): 609-19

Fondazione
Alessandra Graziottin onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

Progetti di salute e strategie terapeutiche

MILANO
24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 Introduzione del corso
Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Sirito (Genova)

09.00 • 09.30 Lettura inaugurale
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini
Giovanni Biggio (Cagliari)
Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 Tavola Rotonda
Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine
Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Sirito (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbilità, dopo i 40 anni**
Alessandra Graziottin (Milano)
09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**
Eleonora Porcu (Bologna)
10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**
Stefano Luisi (Siena)
10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**
Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 Coffee break

11.30 • 12.00 Lettura magistrale
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici
Vincenzo Stanghellini (Bologna)
Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 Tavola Rotonda
Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche
Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**
Alessandra Graziottin (Milano)
12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**
Rodolfo Sirito (Genova)
12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**
Mario Meroni (Milano)
13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**
Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 Lunch

14.15 • 14.45 Lettura magistrale

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 Tavola rotonda

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**
Linda Vignozzl (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**
Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**
Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**
Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**
Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 Tavola rotonda

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**
Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 Tavola rotonda

***"Back on track"*: il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori**
Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**
Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**
Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**
Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 Discussione generale e conclusioni

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 Questionario ECM

INDICE

Introduzione *Pag. 06*

Ringraziamenti *Pag. 07*

Introduzione alla lettura inaugurale *Pag. 08*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini *Pag. 12*

Mestruazione, infiammazione e comorbilità, dopo i 40 anni *Pag. 15*

La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità *Pag. 34*

Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali *Pag. 40*

Introduzione alla lettura magistrale *Pag. 46*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici *Pag. 47*

La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica *Pag. 54*

Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso *Pag. 59*

Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché? *Pag. 61*

L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche *Pag. 64*

Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere *Pag. 68*

La vagina come organo endocrino *Pag. 70*

Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni *Pag. 77*

Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia *Pag. 82*

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare *Pag. 86*

La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie *Pag. 90*

Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna *Pag. 96*

Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche *Pag. 100*

Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché *Pag. 110*

Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché *Pag. 112*

Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici *Pag. 122*