

DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce

Tommaso Simoncini

Divisione di Ostetricia e Ginecologia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Pisa

Introduzione

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 (E2)** nei tessuti bersaglio; il **DHT** è il principale **ligando dei recettori per gli androgeni**. Gli androgeni, nell'organismo femminile, agiscono mediante meccanismi genomici e non genomici, sia direttamente sia comportandosi come pro-ormoni rispetto agli estrogeni. 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 (idrossisteroidodredidogenasi)**.

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 fattori quali la massa grassa, l'attività fisica, la funzionalità tiroidea, i livelli di insulina, l'utilizzo di ormoni esogeni, ecc. (Princeton Conference 2002).

Il T ha un ritmo circadiano, mostrando valori più alti nelle prime ore del mattino; inoltre presenta variazioni plasmatiche correlate con le fasi del ciclo mestruale, mostrando livelli massimi in prossimità del picco ovulatorio, livelli minimi nella fase follicolare iniziale e livelli intermedi in fase luteale.

Menopausa e modificazioni degli ormoni androgeni

Se i livelli di **E2** calano rapidamente dopo la menopausa, il declino dei livelli plasmatici di **T** si verifica 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 pertanto da attribuirsi non a una riduzione della sua produzione ovarica, ma piuttosto alla **ridotta conversione periferica del suo maggior precursore (A)**, oltre che del DHEA e del DHEA-S i cui livelli sono età-dipendenti (Bachmann 2002).

Dati recenti suggeriscono, inoltre, che **nella postmenopausa quasi il 100% degli steroidi sessuali attivi derivino 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 E2, localmente, a partire dai precursori ovarici e surrenalici circolanti**. Mentre nella menopausa fisiologica i livelli di T sono ridotti rispetto alla vita fertile di circa il 50%, nella **menopausa chirurgica per ovariectomia bilaterale** o, in misura minore, nella condizione di **menopausa precoce (POF)**, si determina un'ulteriore riduzione dei livelli di androgeni (fino al 75%) sia prima che dopo la menopausa (Labrie 2005).

Analogamente accade per il DHEA che viene prodotto dal surrene con modalità secrete che variano nel corso della vita: con l'età adulta si raggiungono i massimi livelli ematici di DHEA e del suo analogo solfato (DHEAS), dopodiché (circa attorno ai 35 anni) inizia un lento **declino** delle quantità secrete, che all'età di **70-80 anni** porterà **tali livelli a ridursi fino al 10-20%**. DHEA e DHEAS rappresentano i prodotti di maggior produzione della corteccia surrenalica e raggiungono quantità superiori rispetto ad ogni altro ormone steroideo circolante (Davison 2005).

Questa caratteristica **riduzione dei livelli ormonali di molti steroidi** della sfera sessuale-riproduttiva è un evento fisiologico nella specie umana, e prende il nome di **"aging"**: tuttavia **rappresenta una grande problematica per le giovani donne che presentano un'insufficienza ovarica prematura (POF)**. Questi eventi accompagnano la donna nella fisiologica transizione verso la menopausa e rappresentano un meccanismo di adattamento a profondi cambiamenti biochimici che coinvolgono molti organi e apparati femminili.

Il processo di **aging**, infatti, si innesca già a **partire dai trent'anni**, in un ventennio porta progressivamente ad una **riduzione del 50% circa dei livelli degli androgeni**, a causa della **riduzione della capacità funzionale della ghiandola surrenale**, nonostante siano presenti nell'organismo adeguate quantità di estrogeni (Labrie 2005).

Con l'esordio della menopausa si assiste poi alla comparsa di tutta una serie di meccanismi estrogeno-mediati, che comportano la comparsa della fastidiosa sintomatologia climaterica e delle alterazioni del tono dell'umore, causata appunto dalle **alterazioni neuroendocrine** a livello centrale indotte dall'**ipoestrogenismo**, con **alterazione dei livelli di β -endorfine, dopamina, noradrenalina**, determinando un modificato assetto non solo di tutto il mondo ormonale, ma anche neurotrasmettitoriale.

Infatti, le **alterazioni a livello dell'assetto estrogenico e androgenico** determinano **alterazioni funzionali** e disturbi correlati al **sistema limbico**, come **ansia ed insonnia, alterazioni del tono dell'umore, emicrania e cefalea, stato depressivo, astenia, riduzione della libido, progressiva perdita della memoria fino alle vere e proprie demenze di tipo Alzheimer**.

La donna, infatti, soffre della carenza di estrogeni per la menopausa, mentre a causa dell'aging si riducono i livelli di DHEA, degli androgeni e dell'allopregnanolone (ALLO, il più potente neurosteroido endogeno).

Aumentano invece i livelli del cortisolo, che complessivamente determinano il corredo sintomatologico dovuto alle numerose alterazioni funzionali a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), tra cui ansietà, depressione, alterazione delle funzioni cognitive, alterazione dell'umore, riduzione della libido.

Questo concetto appare più chiaro analizzando la via biosintetica degli ormoni steroidei surrenalici. Si osserva che con l'inizio dell'aging si riducono progressivamente i livelli del DHEA, probabilmente a causa di modificazioni dell'espressione e/o funzioni enzimatiche, di conseguenza aumenta la sintesi di un altro prodotto di questa via, che è appunto il cortisolo: infatti con l'invecchiamento la via sintetica preferita e sempre più privilegiata a livello surrenalico è quella che porta alla sintesi del cortisolo.

Alti livelli di cortisolo, oltre ad essere neurotossici, sono anche responsabili dell'aumento dei processi gluconeogenetici e dei livelli di insulinemia, incrementando tutti i processi catabolici e riducendo il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, condizione che influisce sul metabolismo globale dell'organismo (Genazzani AD 2001).

Impatto delle modificazioni endocrine androgeniche dopo menopausa precoce

Se tutti questi sintomi e queste modificazioni ormonali rappresentano un meccanismo adattativo per la donna in perimenopausa ed in menopausa, nelle pazienti con POF, essi rappresentano una grande sfida dal punto di vista della prevenzione, della cura e della gestione delle complicanze a lungo termine, legate al deficit ormonale.

Le donne con menopausa precoce, presentando per un tempo più lungo bassi livelli di estrogeni, hanno un aumentato rischio di sviluppare osteoporosi, malattie metaboliche e cardiovascolari e possono presentare più precocemente sintomi correlati all'ipoandrogenismo.

E' importante sottolineare che i caratteristici effetti dell'ipoandrogenismo nella donna giovane sono non solo la compromissione della sfera sessuale, vale a dire la riduzione della motivazione, della fantasia, del divertimento e dell'eccitamento sessuale, ma anche della qualità di vita a causa delle alterazioni del tono dell'umore, dell'irritabilità e della riduzione delle energie in generale (Davis 2008).

Nelle pazienti con POF si rende ancora più evidente la necessità di una terapia ormonale sostitutiva (TOS) non solo per i sintomi legati all'ipoestrogenismo ma anche per quelli correlati all'ipoandrogenismo. Attualmente l'uso di androgeni in donne con menopausa precoce deve essere preso in considerazione nelle pazienti che lamentino sintomi da deficit androgenici e che rispondano poco alle terapie ormonali tradizionali (Lobo 2001).

Sintomi da ipoandrogenismo dopo POF: orientamenti terapeutici

I dati sull'uso terapeutico degli androgeni in donne in menopausa precoce, comunque sintomatiche nonostante l'utilizzo di una terapia estrogenica, sono molto limitati e risalgono a più di 50 anni fa. 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, ma anche per un miglioramento della qualità di vita in termini di prevenzione dei disturbi del tono dell'umore, dei deficit cognitivi e in generale delle patologie neurodegenerative.

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 estro-progestinici (HRT).

In un recentissimo passato la North American Menopause Society (NAMS), pur in assenza di terapie androgeniche approvate dalla FDA con l'indicazione specifica per i disturbi sessuali, ha 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** con lo scopo di evitare il primo passaggio epatico, al dosaggio più basso possibile e per il periodo necessario al fine terapeutico.

L'Endocrine Society ha pubblicato recentemente delle linee guida che, pur riconoscendo l'efficacia del testosterone nella menopausa chirurgica in pazienti giovani (di circa 40 anni), consigliano cautela sul piano diagnostico e terapeutico a lungo termine. Maggior cautela è necessaria nel trattamento delle pazienti con POF dove i trial e gli studi risultano ancora più limitati e dove, trattandosi di pazienti giovani che saranno esposte per maggior tempo a deficit estrogenico, il trattamento con androgeni risulta solo un completamento e un'integrazione alla vera e propria terapia sostitutiva (HRT).

Alcuni studi hanno dimostrato come la co-somministrazione 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**, diminuendo significativamente il fastidio 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 rilevato nelle donne che assumevano placebo, senza rilevare alterazioni significative del profilo metabolico. Questo regime si è quindi dimostrato **efficace in pazienti relativamente giovani in menopausa chirurgica**: occorre pertanto ulteriore cautela nel caso di pazienti con menopausa precoce.

Maggiormente studiato è il profilo terapeutico del DHEA in menopausa o nella programmazione di percorsi di procreazione medicalmente assistita; tuttavia, anche in questo caso i dati riguardanti le pazienti con POF risultano estremamente limitati e **privi di linee guida di riferimento condivise**.

Il **DHEA** modifica significativamente numerose funzioni endocrine nelle donne in post-menopausa indipendentemente dal BMI, agendo in modo simile alla terapia ormonale sostitutiva e suggerendone l'utilizzo non come supplemento alla dieta o come un prodotto anti-età, ma piuttosto come una **vera e propria HRT**: infatti l'uso del **DHEA nelle donne in post-menopausa si è dimostrato in grado di aumentare i livelli plasmatici del DHEA stesso, del DHEAS, dell'A, del T, del DHT, dell'E2, del P, del β EP, dell'ALLO e di diminuire quelli del cortisolo** (Bernardi 2003).

A.R. Genazzani e collaboratori hanno dimostrato che **qualunque tipo di HRT**, sia essa ciclica, ciclica continua o continua combinata, **eccetto il tibolone, non è in grado di prevenire o arrestare la riduzione dei livelli di DHEA indotta dal fenomeno dell'aging**. Questo fatto supporta l'ipotesi che, nonostante la HRT sia in grado di risolvere la quasi totalità dei classici sintomi climaterici, non sia invece in grado di influire in modo completo sull'ansia, sulla depressione e sull'alterazione del tono dell'umore, proprio per gli effetti sul DHEA e sui suoi metaboliti neuroattivi.

Ecco perché, considerando le controindicazioni che insorgono per alcune donne all'HRT, oltre ai suoi effetti collaterali, la somministrazione del **DHEA** potrebbe essere una valida soluzione per molte donne che entrano in menopausa, o una **componente terapeutica integrante**, soprattutto per le **pazienti con POF** che risultano non completamente coperte dalla terapia estroprogestinica (Nappi 2003).

La capacità del DHEA di influenzare i livelli ormonali di numerosi steroidi, e di ridurre i livelli di cortisolo, avviene in modo dose-dipendente. Il **dosaggio** forse più **ottimale** è quelli di **25 mg/die**, perché pare consentire adeguati livelli di **androgeni** e di **estradiolo** (Genazzani AR 2001).

Dati recenti suggerirebbero anche che **10 mg/die** siano sufficienti per ripristinare **valori ormonali ottimali** nelle donne in post-menopausa: sono infatti sufficienti per aumentare i livelli plasmatici di E2 e P, di ALLO e per ridurre la produzione surrenalica di cortisolo, confermando ancora una volta **un'azione diretta del DHEA sulla modulazione della funzione della ghiandola surrenale** (Genazzani AR et al 2011).

Tutto ciò appare molto più velatamente evidente nelle pazienti con menopausa precoce in cui questi schemi terapeutici appaiono utili, ma la mancanza pressoché totale di linee guida e di follow-up a lungo termine ne rende l'uso ancora limitato e in fase di valutazione. La molecola, oggi, è disponibile anche sotto forma di preparato transdermico o somministrabile per via vaginale.

Conclusioni

Se in passato l'utilizzo di terapie androgeniche è stato piuttosto limitato a causa della scarsa disponibilità di preparati specificatamente disegnati per la donna, oggi **sembrano aprirsi nuovi orizzonti terapeutici per la cura del deficit androgenico nella donna in menopausa** – fenomeno che appare maggiormente grave e rilevante nelle **giovani pazienti con POF** – al fine di migliorare la qualità della vita ed in particolare la sintomatologia sessuale che appare responsiva alle terapie androgeniche (Nappi 2003).

Bibliografia

- Androgen Insufficiency in women: the Princeton Conference. Rosen R et al (Eds.). Fertil. Steril. 2002, 77(4).
- Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiologic overview. Fertil Steril. 77 Suppl 4:S72-6, 2002.
- Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, Ceccarelli C, Genazzani AR. Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 17(1):65-77, 2003.
- Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Associated with More Favorable Cognitive Function in Women. J Clin Endocrinol Metab 93: 801-808, 2008.
- 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.
- Genazzani AD, Stomati M, Strucchi C, Puccetti S, Luisi S, Genazzani AR. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone induced growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. Fertil Steril. 76:241-8, 2001.
- Genazzani AR, Monteleone P, Stomati M, Bernardi F, Cobellis L, Casarosa E, Luisi M, Luisi S, Petraglia F. Clinical implications of circulating neurosteroids. Int Rev Neurobiol. 46:399-419, 2001.
- Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Pot E, Casarosa E, Merlini S, Giannini A, Luisi M. Effect of 1-year, low dose DHEA therapy on climateric symptoms and female sexuality. Climateric. 14:661-668, 2011
- Labrie F, Luu-The V, Belanger A, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? J Endocrinol 2005;187:169-96.
- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv 2001;56:361-76.
- 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.
- 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.

Alessandra Graziottin
(a cura di)

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

**MENOPAUSA
PRECOCE:**
dal dolore alla salute

MILANO - 27 MARZO 2015

CORSO ECM



Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus
www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45 Registrazione dei partecipanti

08.45 - 09.00 **Introduzione e obiettivi del corso**
Alessandra Graziottin (Milano)
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

09.00 - 09.30 **Lettura inaugurale**
La menopausa precoce nell'adolescente
Vincenzina Bruni (Firenze)

09.30 - 11.00 **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA
Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni

09.30 - 09.50 **Menopausa precoce iatrogena e comorbidità, sessuali e non**
Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 - 10.10 **Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile**
Giovanni Biggio (Cagliari)

10.10 - 10.30 **Menopausa precoce, insonnia, ansia e depressione**
Claudio Mencacci (Milano)

10.30 - 11.00 **Discussione**

11.00 - 11.30 **Coffee break**

11.30 - 12.30 **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ
Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu

11.30 - 11.50 **Menopausa precoce e salute vulvovaginale**
Filippo Murina (Milano)

11.50 - 12.10 **Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione**
Eleonora Porcu (Bologna)

12.10 - 12.30 **Discussione**

12.30 - 13.45 **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE
Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina

12.30 - 12.50 **Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12.50 - 13.10 **Menopausa precoce e artrosi aggressiva**
Alessandra Graziottin (Milano)

13.10 - 13.30 **Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo**
Marco Gambacciani (Pisa)

13.30 - 13.45 **Discussione**

13.45 - 14.30 **Lunch**

14.30 - 16.10	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI <i>Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini</i>
14.30 - 14.50	Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce <i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i>
14.50 - 15.10	Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche <i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i>
15.10 - 15.30	Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
15.30 - 15.50	Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio) <i>Daniele Grassi (Modena)</i>
15.50 - 16.10	Discussione
16.10 - 16.30	Coffee break
16.30 - 18.30	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE <i>Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini</i>
16.30 - 16.50	Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché <i>Franca Fruzzetti (Pisa)</i>
16.50 - 17.10	DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce <i>Tommaso Simoncini (Pisa)</i>
17.10 - 17.30	Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia <i>Chiara Micheletti (Milano)</i>
17.30 - 17.45	Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna <i>Claudio Gustavino (Genova)</i>
17.45 - 18.00	Ruolo degli integratori in post menopausa precoce <i>Dania Gambini (Milano)</i>
18.00 - 18.30	Discussione
18.30	Conclusioni e Valutazioni ECM

INDICE

La menopausa precoce nell'adolescente	pag. 05
Menopausa precoce iatrogena e comorbidità, sessuali e non	pag. 09
Steroidi e neurobiologia del cervello femminile	pag. 17
Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno	pag. 19
Menopausa precoce e salute vulvovaginale	pag. 23
Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche	pag. 29
Menopausa precoce e artrosi aggressiva	pag. 37
Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo	pag. 47
Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce	pag. 55
Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche	pag. 65
Menopausa precoce e rischio cardiovascolare	pag. 73
Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio	pag. 77
Estroprogestinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	pag. 85
DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce	pag. 87
Ruolo della psicoterapia nella menopausa precoce	pag. 93
Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna	pag. 101
Ruolo degli integratori in post menopausa precoce	pag. 107