

ANDROGENI E SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA

Perché, quando e per chi sono indicati

ANDROGENS AND GENITOURINARY SYNDROME OF THE MENOPAUSE

Why, when and for whom they could be indicated

DOI: [10.53146/Iriog120212](https://doi.org/10.53146/Iriog120212)

ABSTRACT

Why androgens – testosterone and dehydroepiandrosterone (DHEA) – can play a role in the treatment of the Genitourinary Syndrome of the Menopause? What evidence supports this? Androgens are essential sex hormones for women's health. Biological evidence ("bio-evidence") indicates the following: androgens reach high plasma levels in childbearing age; have cell receptors in major organs; the hormone-receptor interaction mediates androgen-mediated, somatic (brain, muscle, bone), sexual and reproductive functions; their deficiency causes symptoms of androgenic insufficiency. They have a trophic, sexual, anti-inflammatory, and reconstructive functions. DHEA launches puberty (adrenarche). Androgens reach their plasma peak at twenty years of age, then they undergo an age-dependent gradual fall. At the age of fifty, women have lost about 50% of testosterone and 60-70% of DHEA. Bilateral ovariectomy reduces testosterone by 80%. Their age-dependent reduction, worsened by estrogen deficiency, contributes to systemic and genital aging and to the "low grade inflammation" typical of post-menopause. Genitourinary Syndrome of the Menopause includes vulvo-vaginal symptoms (dryness, burning, itching, leucorrhea); sexual (vaginal dryness, coital pain/dyspareunia, sexual dysfunction) and urinary (urgency, dysuria, cystitis). GSM symptoms are caused by a chronic and destructive inflammatory process that involves the full thickness of genitourinary structures. The aim of the work is to analyze why androgens can optimize therapeutic choices for the genitourinary syndrome of menopause and the genital health of women. Special focus will be devoted to the advantages of local therapies, with testosterone creams (propionate or vegetal origin) and/or with prasterone vaginal ovules, which combine efficacy, safety, and ease of use.

KEYWORDS: androgens; prasterone; testosterone; genitourinary syndrome of the menopause (GSM).

Alessandra Graziottin

Direttrice del
Centro di Ginecologia e
Sessuologia Medica,
H. San Raffaele Resnati,
Milano

Fondazione Alessandra
Graziottin per la cura del
dolore nella donna Onlus

direzione@studiograziottin.it

Lista delle abbreviazioni

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIS	Androgen Insufficiency Syndrome (Sindrome da Insufficienza Androgenica)
AR	Androgen Receptor (Recettore Androgenico)
DHEA	Deidroepiandrosterone
DHT	Diidrotestosterone
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practice
GSM	Genitourinary Syndrome of the Menopause (Sindrome Genitourinaria della Menopausa)
HSDD	Hypoactive Sexual Desire Disorder (Disturbo Ipoattivo del Desiderio Sessuale)
LPS	Lipopolisaccaride
NBP	Norme di Buona Preparazione (dei Medicinali in Farmacia)
VVA	Vulvar and Vaginal Atrophy (Atrofia vulvo-vaginale)

INTRODUZIONE

Perché gli **androgeni** – testosterone e deidroepiandrosterone (DHEA), in primis – possono costituire un formidabile aiuto per la terapia della Sindrome Genitourinaria della Menopausa (GSM)? Quali evidenze biologiche (“bio-evidenze”) sostengono questa opzione terapeutica? Perché il/la ginecologo/a clinico dovrebbe considerarli nella sua pratica ambulatoriale quotidiana?

Gli androgeni sono ormoni sessuali essenziali per la salute della donna. Purtroppo sono ancora poco apprezzati nel loro potenziale ruolo terapeutico, in particolare dopo la menopausa [1, 2].

La **Sindrome Genitourinaria della Menopausa** (Genitourinary Syndrome of the Menopause, GSM) [3] include sintomi vulvo-vaginali (secchezza, bruciore, prurito, leucorrea); sessuali (secchezza vaginale, dolore coitale/dispareunia, disfunzioni sessuali) e urinari (urgenza, disuria, cistiti) (Fig.1). Questa comorbilità sintomatologica è sottesa da un processo infiammatorio cronico e distruttivo che coinvolge a tutto spessore le strutture anatomiche genitourinarie. Attualmente la GSM include l’atrofia vulvo-vaginale (VVA) e la parallela involuzione delle strutture ure-

trali, vescicali e dei corpi cavernosi, oltre che delle strutture muscolo-connettivali del pavimento pelvico [4].

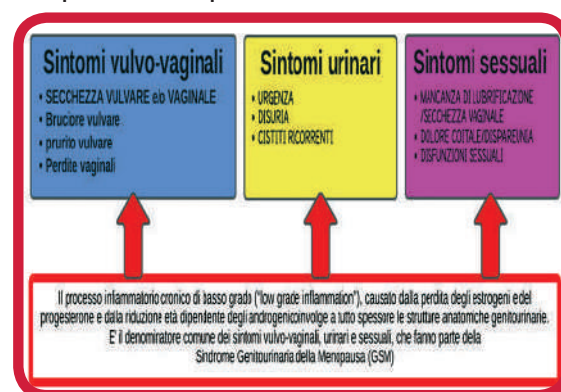


Fig.1. Sindrome Genitourinaria della Menopausa (GSM). Implicazioni anatomiche e funzionali [59].

Obiettivo del lavoro è analizzare perché gli androgeni possano avere un ruolo cardinale nella terapia della GSM, grazie alla loro azione trofica, antinfiammatoria, sessuale e ricostruttiva. Speciale focus verrà dedicato ai vantaggi delle terapie locali, con creme a base di testosterone (propionato, oppure di estrazione vegetale) e con ovuli vaginali di prasterone, che uniscono efficacia, sicurezza e semplicità d’uso.

La prospettiva clinica è privilegiata affinché l’evidenza scientifica di riferimento sia valorizzata al servizio di un più appropriato iter diagnostico e terapeutico, finalizzato a un’ottimizzazione della soddisfazione di risultato percepita dalla donna e dalla coppia.

ANDROGENI E SALUTE DELLA DONNA

La evidenza biologica (“bio-evidenza” o “bio-evidence”) anatomica, fisiologica, endocrinologica e anatomopatologica indica che:

- gli androgeni raggiungono alti livelli plasmatici in età fertile, superiori ai livelli dell’estradiolo (Tab.1), con l’eccezione della gravidanza, in cui a termine gli estrogeni raggiungono livelli altissimi, tra i 30.000 e i 40.000 pg/mL;
- hanno recettori cellulari nei principali organi [5];
- l’interazione ormone-recettore induce funzioni androgeno-mediate, somatiche (tra cui spiccano le funzioni cerebrali, muscolari, ossee), sessuali e riproduttive [6, 7]. Studi recenti indicano

come l'azione immunomodulante del testosterone durante il ciclo mestruale sia strettamente correlata al contesto riproduttivo [8, 9];

- la carenza di androgeni causa sintomi precisi da carenza androgenica (sindrome da insufficienza androgenica o Androgen Insufficiency Syndrome - AIS) [10].

Ormone	Concentrazione (pg/mL)		
	In età fertile	Nella menopausa naturale	Nella menopausa indotta
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

Tab.1. Livelli ormonali medi nella donna.

Valori convertiti in pg/mL. Gli androgeni sono molto più rappresentati nel corpo femminile rispetto agli estrogeni, con l'eccezione della gravidanza. Cortesia del Professor Rogerio Lobo, 1999.

Il DHEA lancia la pubertà (adrenarca). Gli androgeni raggiungono il picco plasmatico a vent'anni. Gli androgeni si riducono per effetto dell'età: a cinquant'anni la donna ha perso circa il 50% del testosterone e il 60-70% del DHEA. L'ovariectomia bilaterale riduce il testosterone dell'80%.

Gli androgeni hanno quattro funzioni principali: trofica, sessuale, antinfiammatoria e ricostruttiva.

Il testosterone ha un ruolo di pro-ormone. Assieme al suo metabolita diidrotestosterone (DHT) è il più potente ligando endogeno del recettore per androgeni (AR) [11]. Viene prodotto, nella donna in età fertile, per circa un quarto dall'ovario, un quarto dalla ghiandola surrenale e la rimanente parte nei tessuti periferici a partire da vari precursori [12]. Durante la menopausa, il declino dell'attività ovarica comporta una riduzione dell'attività endocrina che interessa anche le cellule del Leydig, presenti nell'ilo ovarico e produttrici di testosterone. Il conseguente calo della concentrazione plasmatica di testosterone è stato dimostrato con metodiche analitiche cromatografiche e spettrometriche [13-18].

Il testosterone agisce con tre modalità:

- come **testosterone**, su muscolo, osso e sulle vie dopaminergiche cerebrali,

mediando estroversione, vie appetitive e del piacere ("seeking-appetitive-lust system"), competenze motorie e trofismo muscolare; ha un peculiare ruolo a livello ovarico, nella modulazione dell'ovulazione, con effetti diversi a seconda dei livelli plasmatici e intraovarici [8, 9];

- convertito a **estradiolo**, grazie all'enzima aromatasi, agisce anche sul sistema

nervoso centrale, su neuroni e glia; favorisce la costruzione di tessuto osseo;

- attivato a **diidrotestosterone** (DHT) dall'enzima 5-alfa-reduttasi, ha un ruolo di peculiare interesse per il/la ginecologo/a, grazie alla potente azione antinfiammatoria, ben dimostrata

a livello vaginale [19], oltre alle azioni trofica, sessuale e ricostruttiva a livello vaginale, vulvare, dei corpi cavernosi e delle strutture muscolari del pavimento pelvico.

Il DHEA è ugualmente un **pro-ormone**. Ha azioni trofiche, sessuali, antinfiammatorie e ricostruttive, soprattutto attraverso i suoi metaboliti attivi, testosterone, diidrotestosterone, estradiolo [20-22] la cui via metabolica principale è illustrata in Fig.2. Gli ormoni sessuali derivati dal DHEA sono molteplici:

- estrogeni: estradiolo, estrone;
- androgeni: testosterone, diidrotestosterone, il più potente agonista del recettore androgenico, anche nella donna, e l'androstenedione;
- progesterone e allopregnenolone.

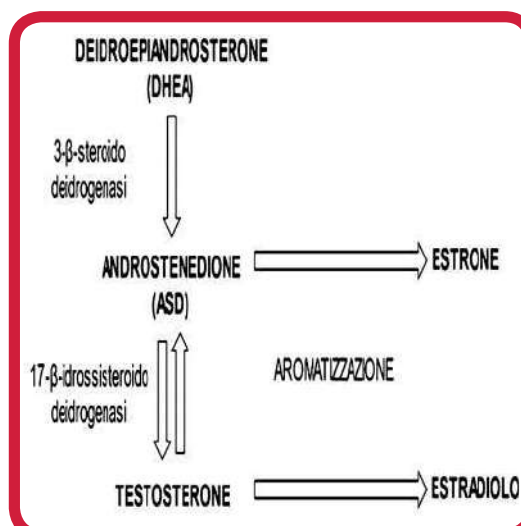


Fig.2. Deidroepiandrosterone (DHEA): vie metaboliche di attivazione a testosterone ed estradiolo. Modificato da [22].

Gli ormoni sessuali derivati dal DHEA mediano funzioni complesse, più evidenti a livello cerebrale [23, 24], osseo, muscolare, genitale e sessuale [6, 7]. Contribuiscono alla crescita puberale. Aumentano i livelli di energia vitale, il desiderio e la voglia sessuale. Modulano aspetti critici della riproduzione, specialmente in fase ovulatoria. Aumentano la resilienza a stressor biologici e/o psichici. Hanno effetto ansiolitico e antidepressivo, ben documentato nell'animale da esperimento. Modulano l'efficacia e l'appropriatezza della risposta immunitaria [9, 25, 26]. In particolare, gli androgeni riducono la produzione degli anticorpi, riducono il numero delle cellule T e stimolano la produzione di citochine antinfiammatorie [26].

Il DHEA è attualmente studiato in associazione alla terapia contraccettiva orale per ottimizzare i livelli plasmatici di testosterone e la funzione sessuale [23, 27].

La progressiva riduzione età-dipendente degli androgeni contribuisce all'invecchiamento sistemico e genitale. La caduta dei livelli degli androgeni, parallela alla carenza estrogenica post-esaurimento ovarico, contribuisce all'infiammazione sistemica di basso grado ("low grade inflammation") tipica della post-menopausa, e alla parallela involuzione degli organi urogenitali e dei muscoli del pavimento pelvico [28].

L'ovariectomia bilaterale causa serie ripercussioni sistemiche, cerebrali, con aumentato rischio di ansia e depressione [29], di malattia di Parkinson [30], cardiovascolari e ossee, con aumentato rischio di osteoporosi, fratture anticipate e morte prematura [31]. Ben documentate anche le conseguenze dell'ovariectomia sul fronte sessuale [25].

La parola alle donne: implicazioni cliniche della carenza androgenica

Con quali parole/sintomi la donna ci chiede aiuto dopo la menopausa? Quali sintomi chiave causati dalla carenza androgenica dovrebbero indurre il ginecologo a ipotizzare e diagnosticare questo fattore causale, per considerare poi una terapia androgenica almeno locale? I sintomi genitali ed extragenitali più frequentemente riferiti nell'abituale consultazione ginecologica includono:

Sintomi sottili da modificazioni anatomiche e funzionali delle strutture urogenitali

• Desiderio sessuale ipoattivo generalizzato, nella componente sottesa dalla sindrome genito-urinaria della menopausa: «Il sesso non mi interessa più, con nessuno, non ho più voglia», «Anzi mi dà fastidio, anche fisicamente», indicando bene come l'atrofia urogenitale comporti un feed-back negativo in grado di frenare tutto il circuito sessuale (Fig.3).

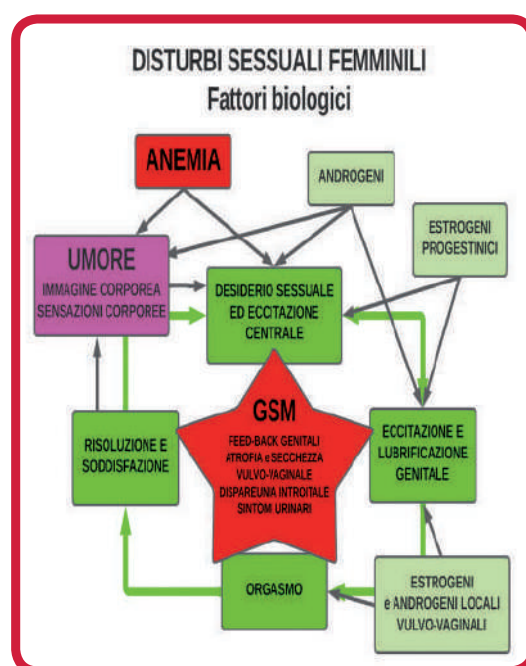


Fig.3. Il circuito sessuale femminile: principali aspetti biologici. Effetti favorevoli delle terapie locali, vulvovaginali, con androgeni, per ridurre l'infiammazione cronica tissutale associata alla Sindrome Genitourinaria della Menopausa, agendo poi favorevolmente sull'intera risposta fisica sessuale.

- Minore eccitabilità: «Ci vogliono ore perché mi ecciti, è diventato un lavoro invece che un piacere».
- Minore responsività sessuale: «Mio marito ha sempre preso l'iniziativa, ma bastava un secondo e io rispondevo benissimo, bagnata e contenta. Adesso resto fredda e lui si sente respinto».
- Secchezza vaginale: «Se non uso un lubrificante sono secca da morire. Una tristezza anche perché lui detesta questa "patetica finzione", come la chiama».
- Dolore coitale/dispareunia: «Secondo me mi sono anche ristretta. Non ho

avuto rapporti per due anni, perché mi ero separata; ora ho un nuovo compagno, ma i rapporti sono impossibili: ho un male tremendo, mi taglio e sanguino anche. Impossibile continuare».

- Disturbi dell'orgasmo, con difficoltà a raggiungerlo: «Ci vogliono ere geologiche per arrivare, una fatica!». Molte donne lamentano anche una progressiva riduzione dell'intensità fino a dire: «Il mio clitoride è morto... ma può resuscitare?».
- Cistiti dopo rapporto: «Ci mancava anche questa. Mai avuto cistiti prima e adesso mi arrivano 24-72 ore dopo ogni rapporto. A volte anche emorragiche. Una catastrofe. Non posso prendere antibiotici a vita! E mi passa anche la voglia, se ogni volta poi devo stare così male!».

Sintomi sistemici

- Astenia: «Sono sempre stanca».
- Ridotta energia, ridotta assertività: «Non sono più io. Anche al lavoro sono l'ombra di quella che ero. Adesso mi lascio mettere i piedi in testa da tutti...».
- Ansia e depressione: «Tutto mi mette in ansia. E poi vedo tutto nero, non riesco più a vedere il lato buono delle cose o delle persone».
- Perdita di forza, massa e competenza muscolare, sottesi da infiammazione e distruzione del tessuto muscolare (sarcopenia): «Non ho più la forza di fare niente»; «Ero tonica, ora sono pelle e ossa: ho perso tutti i muscoli»; «Per tenere la stessa forma fisica devo allenarmi tre volte di più. I muscoli rispondono molto meno».
- Infiammazione e dolore: «Ho dolori muscolari dappertutto. Mi hanno detto che potrei avere la fibromialgia... ma è peggiorato tutto con la menopausa».

Quali elementi anamnestici sono da indagare?

Nell'anamnesi familiare indagare presenza di:

- menopausa precoce, che anticipa anche la caduta dei livelli di testosterone e di DHEA, ancor più se iatrogena, determinando un profilo di rischio per la salute nettamente più serio e anticipato rispetto alla menopausa naturale^[32];

- malattie autoimmuni, fra cui celiachia, tiroidite di Hashimoto, sclerosi multipla, artrite reumatoide, perché aumentano il rischio di ovarite autoimmune con menopausa precoce e perché spesso si associano a bassi livelli di testosterone e/o di DHEA già in età fertile.

Nell'anamnesi personale indagare presenza di^[33]:

- sindrome di Turner o mosaicismo XO;
- pregressa ovariectomia mono o bilaterale;
- pregresse asportazioni di cisti ovariche per endometriosi, con riduzione del patrimonio di cellule di Leydig, oltre che i follicoli, più rilevante se la donna ha avuto più interventi;
- pregressa chemio- o radioterapia pelvica o total body: le ovaie sono ancora in sede, ma le cellule di Leydig, poste nell'ilo ovarico e che producono il testosterone, sono state completamente distrutte o quasi, in parallelo alla distruzione dei follicoli ("ovariectomia endocrina");
- depressione e astenia;
- minore assertività, difficoltà di attenzione e concentrazione.

Esame obiettivo: quali segni suggeriscono uno specifico contributo della carenza androgenica?

L'ascolto attento e l'occhio clinico del medico possono cogliere molti sintomi e segni con cui la donna e il suo corpo esprimono gli effetti della carenza androgenica:

• Segni sistemici:

- scarsa energia generale, scarsa vitalità;
- postura ipotonica, o "accasciata";
- massa muscolare poco rappresentata e/o ipotonica.

• Segni genitali

Vulvari:

- distrofia vulvare;
- ipotrofia clitoridea e/o vulvare;
- lichen sclerosus vulvare.

• Relativi al muscolo elevatore:

- ipotono del muscolo elevatore, con impoverimento della componente muscolare, più accentuato nelle donne che hanno avuto parti vaginali;

• Segni vaginali, in sinergia etiologica con la carenza estrogenica:

- alto pH vaginale (pH 6,5-7);
- segni di distrofia/atrofia vaginale:

colore pallido, spessore della mucosa molto ridotto con facilità alle petecchie, distrofia della mucosa vaginale.

Quali esami è appropriato fare?

Secondo la Consensus 2019 approvata dalle maggiori Società Scientifiche mondiali, è appropriato misurare il testosterone totale plasmatico, con grande accuratezza e riproducibilità, usando cromatografia liquida/gas o spettrometria di massa (grado B) ^[34]. Dosare il testosterone è appropriato sia prima del trattamento, per escludere livelli elevati al tempo basale, sia per escludere livelli sopra-fisiologici durante il trattamento (Expert opinion). Il testosterone totale è correntemente considerato il principale indicatore biologico ("main biomarker") ^[34]. Il dosaggio plasmatico del DHEA resta indicato prima di iniziare qualsiasi trattamento, in base ai principi della buona pratica clinica. L'opportunità di un controllo successivo, in corso di terapia, è valutata dal/la ginecologo/a curante.

Per la GSM, il pH vaginale costituisce un facile elemento di valutazione, misurabile e ripetibile, per valutare sia lo stato basale del trofismo, sia l'andamento della terapia sul trofismo stesso. La sua misurazione è operatore indipendente. L'esame colpocitologico, basale e nel follow-up, può valutare la percentuale di cellule basali, parabasali e superficiali, al tempo zero e a 6 mesi dall'inizio della terapia.

Il Female Sexual Function Index ^[35] è il test più riconosciuto a livello mondiale per valutare la funzione sessuale al tempo zero, in cui è diagnosticata la GSM; da ripetere, a giudizio del clinico, dopo 3-6 mesi di terapia con androgeni su vulva e vagina.

Prospettive terapeutiche: quando e per chi è indicato usarlo

Sempre secondo la Global Consensus 2019 ^[34] l'indicazione principe per la terapia con testosterone per **via sistemica** resta il **desiderio sessuale ipoattivo** (Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD) quando causi forte disagio personale ("personal distress"). Le dosi raccomandate sono quelle che si avvicinano alle concentrazioni plasmatiche di testosterone fisiologiche nelle donne in pre-

menopausa, come era stato dimostrato con il cerotto a base di testosterone, dato il comprovato effetto positivo non solo sul desiderio, ma anche su tutti gli altri aspetti della funzione sessuale ^[34].

Tuttavia, la GSM è il fattore anatomico che più contribuisce alla frenata del desiderio, a causa dei feed-back negativi genitali (Fig.3), e alla deludente risposta sessuale che molte donne lamentano dopo la menopausa. Questo perché la GSM stessa compromette tutta la componente biologica genitale della risposta sessuale. Date queste premesse di bio-evidenza, secondo l'Autrice (AG) è allora appropriato considerare la GSM come indicazione principe alla terapia con androgeni (testosterone e DHEA sintetico, ossia prasterone) almeno locali, a livello vulvare e/o vaginale.

L'uso del testosterone vaginale è brillantemente considerato anche da Elisa Maseroli e collaboratori, dell'Università di Firenze, in un ottimo studio, ben pubblicato ^[19]. Gli autori sottolineano come la GSM sia sottesa da un'inflammatione tissutale cronica. Hanno valutato in vitro l'effetto antinfiammatorio e immunomodulatore del DHT (forma attivata del testosterone), il più potente agonista del recettore androgenico, su cellule muscolari lisce vaginali. Il DHT, quando applicato in vitro su cellule muscolari lisce vaginali, pretrattate con un potente stimolo flogogeno, il lipopolisaccaride (LPS), si è dimostrato capace di ridurre significativamente la sintesi sia di RNA messaggeri sia dei relativi biomarker dell'inflammatione, tra cui IL-1RA, IL-2, IL-5, IL-15, FGF, VEGF and TNF α , e di aumentare la sintesi di citochine antinfiammatorie, dando così impeccabile evidenza del ruolo antinfiammatorio tissutale del testosterone nella donna. Un'evidenza di laboratorio che correla perfettamente con l'esperienza clinica di oltre quarant'anni d'uso del testosterone locale a livello genitale per curare la VVA e i sintomi correlati (prima VVA, ora GSM) in post-menopausa, da parte dell'Autrice (AG) e, prima, del Maestro, Professor Antonio Onnis, Direttore della Clinica Ostetrica e Ginecologica di Padova, che lo prescriveva con sicurezza e convinzione nelle donne in post-menopausa con atrofia vulvo-vaginale e sintomi correla-

ti, con l'eccezione delle pazienti che avevano avuto tumori ormono-dipendenti. I feed-back positivi, che le signore riferivano alle visite di controllo, erano ancora più sorprendenti data l'epoca.

Il miglioramento della GSM, meglio ancora se potenziato dall'uso del prasterone vaginale, potrebbe allora contribuire al miglioramento dei feed-back genitali, essenziali per rilanciare la componente biologica, psicoemotiva e relazionale del desiderio^[36] (Fig.3).

Quali donne possono trarre il maggiore beneficio dalla terapia con androgeni?

In generale, tutte le donne affette da GSM, che segnalino sintomi sessuali genitali (secchezza vulvare e vaginale, dolore ai rapporti, difficoltà orgasmiche, cistiti post-coitali, e caduta del desiderio ad essi correlata) come una componente particolarmente rilevante della distrofia urogenitale post-menopausale, a livello personale e di coppia. Ne possono trarre un beneficio ancora più significativo le donne con menopausa precoce, spontanea o iatrogena, da ovariectomia bilaterale, per esempio per endometriosi, o dopo chemioterapia o radioterapia (pelvica o total body) per neoplasie non-ormono-dipendenti, quali leucemie o linfomi, o carcinomi squamosi cervicali da papillomavirus^[37].

Terapie con testosterone: efficacia e sicurezza

Le evidenze sull'efficacia degli androgeni, e del testosterone in particolare, per la salute della donna, soprattutto dopo la menopausa, si stanno accumulando dal 1946^[1, 38, 39]. Sul fronte sicurezza, la Global Consensus del 2019^[34] afferma che la terapia sistemica con il testosterone, in dosi che si avvicinino a quelle fisiologiche in premenopausa:

- non aumenta la densità mammografica (Livello 1, grado A);
- non impatta sul rischio di cancro mammario (valutazione su terapia con cerotti di testosterone transdermico a breve termine (Livello 1, grado A);
- non è associata ad eventi avversi maggiori (Livello 1, grado A), con valutazioni di sicurezza disponibili fino a 24 mesi d'uso (Livello 1, grado A)^[34].

Se le terapie sistemiche con testostero-

ne hanno ottimi profili di sicurezza fino a 24 mesi, è ragionevole e appropriato pensare che una terapia solo locale e a minimi dosaggi sia ancora più sicura.

È appropriato usare preparati galenici di testosterone?

La Global Consensus del 2019^[34] mostra un sostanziale cambiamento rispetto alla consensus del 2014^[40] nella quale gli esperti si erano dichiarati contrari ("against") sia alla terapia con il testosterone, sia, e ancor più, contro le formulazioni galeniche per mancanza di dati di sicurezza.

L'attuale scelta linguistica ("wording") precisa che «la terapia con composti galenici di testosterone "biodentico" non può essere raccomandata per la terapia della HSDD, ossia per la caduta del desiderio, a causa della mancanza di dati di sicurezza e di efficacia, "unless an authorized equivalent preparation is not available", ossia a meno che una preparazione equivalente autorizzata non sia disponibile» (Expert opinion). In tal caso il galenico dovrà essere preparato dal farmacista secondo la Good Manufacturing Practice (GMP). In Italia, questa affermazione va intesa secondo le Norme di Buona Preparazione (NBP) dei Medicinali in Farmacia. «I dosaggi devono essere limitati al raggiungimento di livelli plasmatici nei limiti fisiologici per la premenopausa»^[34].

Risulta quindi appropriato e coerente con la Global Consensus 2019, la più recente, usare le preparazioni galeniche di testosterone, ancor più se finalizzate alla terapia della GSM, per ridurre la componente biologica genitale che costituisce un importante fattore etiologico della caduta del desiderio sessuale (HSDD), dopo la menopausa. Una scelta terapeutica che può dare risultati ancora più significativi e apprezzati dalla donna se usata in sinergia con la terapia ormonale sostitutiva sistemica, in modo personalizzato.

Perché l'uso del testosterone è controverso, nonostante la solida bio-evidenza?

Gli studi sugli effetti favorevoli del testosterone nella donna si accumulano dal 1946^[1], oltre alla pluriennale esperienza clinica di chi lo usa e prescrive con

convinzione da decenni, con ottimi feedback da parte delle donne ed eccellente profilo di sicurezza. È ampiamente usato in forma galenica, in particolare negli USA, ma trova forti resistenze nell'ambito accademico e nelle Società Scientifiche, con la massima negatività espressa nel documento della Endocrine Society del 2014 [40], dove la parola chiave era "against", contro ogni uso.

Date queste evidenze di efficacia e sicurezza, perché allora non esiste ancora un farmaco a base di testosterone approvato per le donne (con l'eccezione del cerotto al testosterone, Intrinsa®, poi ritirato per scarsità di prescrizioni e d'uso)? Perché dobbiamo ancora ricorrere ai farmaci galenici? Due i fattori limitanti, secondo un autorevole lavoro molto ben pubblicato [41]:

- "unproven concerns" ossia preoccupazioni non documentate, figlie della ormonofobia e non di una rigorosa e pacata valutazione;
- "inconsistent regulatory barriers and challenges", inconsistenti barriere regolatorie che hanno enormemente ostacolato lo sviluppo e la valutazione adeguata di trial clinici appropriati sul testosterone.

Il costo di questo ritardo diagnostico e terapeutico sul peso specifico della perdita degli androgeni per la salute della donna è il mancato trattamento con testosterone (e DHEA) di milioni di donne con chiari sintomi, sistemici e genitali, di carenza androgenica. Sintomi ben espressi anche dalle parole con cui le donne riferiscono il loro disagio e il loro dolore, restando inascoltate.

Indicazioni terapeutiche sull'uso degli androgeni nella GSM

La GSM può essere curata anche con androgeni usati a livello vulvare e genitale: il prasterone (in-label) [21, 40-42] e pomate galeniche di testosterone (off-label).

Prasterone

L'unico farmaco androgenico attualmente approvato per la terapia della GSM è il prasterone, un deidroepiandrosterone sintetico messo a punto dal Professor Fernand Labrie [42, 43], che ne ha documentato l'efficacia e la sicurezza in numerosi studi clinici. Questi hanno portato all'ap-

provazione all'uso nella donna da parte della severa Food and Drug Administration (FDA) americana. Le principali peculiarità del prasterone includono:

- **intracrinologia:** il meccanismo d'azione intracellulare, che porta alla sintesi degli ormoni "figli" attivi, estradiolo e testosterone, all'interno della cellula, con eliminazione nel torrente circolatorio di cataboliti inattivi, garantendo quindi un formidabile profilo di sicurezza [22, 42, 44, 45];
- **azione terapeutica su GSM efficace da solo o in sinergia con terapie ormonali sistemiche;**
- **efficacia clinica obiettiva valutata dai medici con:**
 - riduzione del pH vaginale;
 - aumento delle cellule superficiali vaginali;
 - ridotta percentuale di cellule basali;
 - miglioramento del trofismo vaginale: colore, spessore e integrità della mucosa vaginale;
- **efficacia clinica soggettiva, valutata dalle pazienti con:**
 - riduzione del dolore ai rapporti (disspareunia introitale);
 - riduzione della secchezza vulvovaginale.

Gli studi clinici sul prasterone, condotti su 1552 donne, hanno portato all'approvazione del prasterone ovuli vaginali (6,5 mg) per il trattamento della VVA/GSM, da parte della FDA, senza limiti di tempo e senza black box. Il prasterone ovuli vaginali è stato poi approvato anche dalla European Medicines Agency (EMA) e dall'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA).

La posologia consigliata è di 1 ovulo in vagina alla sera. Il clinico valuterà poi con quali dosi continuare la terapia di mantenimento nella singola paziente. Restano controindicazioni attive anche per il prasterone l'aver avuto tumori ormono-dipendenti (alla mammella o adenocarcinomi dell'utero o dell'ovaio), perché non sono stati ancora condotti studi controllati in questi gruppi di pazienti.

L'effetto collaterale più riportato riguarda un incremento delle "perdite" vaginali, che tuttavia raramente induce alla sospensione del farmaco. È il/la ginecologo/a curante a valutare la tera-

pia più appropriata per la singola donna, per il trattamento della VVA/GSM, scegliendo tra le diverse opzioni disponibili che includono anche il prasterone [46].

Pomate galeniche a base di testosterone propionato o di testosterone di origine vegetale

Viene dedicata qui maggiore attenzione alla formulazione della pomata galenica a base di testosterone, molto usata da decenni a livello clinico ambulatoriale con notevole soddisfazione della donna e della coppia, ma ancora poco considerata nella letteratura scientifica.

Solo recentemente una nuova attenzione è dedicata anche al ruolo del testosterone per la salute genitale della donna, in particolare dopo la menopausa [47].

Differenze tra estere di testosterone e testosterone di origine vegetale

Il testosterone viene somministrato a scopo terapeutico in forma sia di estere, sia bioidentica:

- gli esteriferi del testosterone sono considerati profarmaci dell'ormone stesso, ma presentano caratteristiche chimiche e farmacocinetiche differenti. Vengono prodotti per via sintetica e la loro somministrazione ha lo scopo di allungare l'emivita plasmatica del testosterone, riducendo la frequenza posologica. L'emivita aumenterà proporzionalmente alla lunghezza della catena carboniosa dell'acido utilizzato per l'esterificazione. L'estere propionato ha un'emivita di circa 20 ore e ha un tempo di eliminazione superiore ai 4 giorni, l'emivita dell'enantato è di 108 ore e quella dell'undecanoato di più di 500 ore [48].
- Il Testosterone Vegetal Origin è testosterone bioidentico ottenuto per semisintesi da una matrice vegetale contenente molecole a base steroidea (es. Diosgenina da *Dioscorea villosa*); ha un'emivita inferiore alle 12 ore e viene completamente eliminato dall'organismo entro le 24 ore.

Circadianità del bioritmo del testosterone

La produzione fisiologica del testosterone avviene nella donna, così come nell'uomo, con ritmo circadiano. Decresce con l'età, dai vent'anni in poi. Secon-

do lo US National Institutes of Health, il livello basale di testosterone totale della donna oltre i 60 anni corrisponde a 35 ng/dL.

La curva plasmatica del testosterone nella donna presenta un'unica acrofase nelle primissime ore del mattino per conservare un livello basale durante tutto il resto della giornata [49]. Un dato che potrebbe far considerare come ottimale una somministrazione mattutina, valida per entrambi i tipi di preparazione.

Generalità sulle creme a base di testosterone e dosi

Attualmente, in assenza di specialità medicinali in crema a base di testosterone prescrivibili nella donna, l'unica modalità per il loro approvvigionamento è la preparazione galenica magistrale la cui prescrizione è limitata all'endocrinologo, all'urologo, all'andrologo, al ginecologo e all'oncologo. La Determina AIFA n. 199 del 5 febbraio 2016 definisce il regime di fornitura e dei prescrittori per i medicinali a base di testosterone e sancisce, per la donna, la possibilità di prescrizioni di 2 sole specialità medicinali a base di testosterone: Testovis® e Testo Enant®. Entrambe le specialità sono in fiale iniettabili ad uso intramuscolare e le indicazioni d'uso per la donna riportano: alcune malattie dell'utero (metropatie, emorragie causate da fibromiomas uterina); il tumore al seno, insieme ad altre terapie; alcune malattie renali (nefropatie prevalentemente di tipo glomerulare); difficoltà di guarigione di fratture delle ossa (fratture ossee con ritardo nella formazione del callo); difficoltà nella prestazione sessuale (turbe della potenza sessuale).

La prescrizione della crema di testosterone è legittimata proprio da queste due specialità medicinali sulla base dell'articolo 5 della legge n. 94, 8 aprile 1998, secondo il quale, al comma 1, i medici possono prescrivere preparazioni magistrali esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea. Lo stesso articolo definisce, al comma 5, che le disposizioni relative ai commi 3 e

4, tra cui l'obbligo di consenso informato, l'indicazione in ricetta delle esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea e la denominazione del paziente attraverso codice alfa-numerico, non si applicano quando il medicinale è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.

In Italia, le preparazioni galeniche del testosterone per uso vulvovaginale attualmente più usate sono due:

- **Testosterone propionato**, all'1% o 2%, in vaselina filante quanto basta a grammi cento (quindi 10 o 20 mg per grammo di crema). Questa formulazione è consolidata nella pratica delle formulazioni galeniche di uso clinico in ginecologia da più di 50 anni.

- Data la lunga emivita del testosterone nella sua forma di estere, questo tipo di pomata dovrebbe usualmente essere applicato in minima quantità, per minimizzare assorbimento e possibili effetti sistemici. La pomata dovrebbe essere prelevata dal vasetto della preparazione galenica, nella quantità di circa un centimetro di larghezza per un millimetro di spessore, col polpastrello del dito indice, da applicare poi sulla vulva e sul vestibolo.

- Poiché il giudizio sulla "minima quantità" è soggettivo, è molto ampia la variabilità sulla quantità di pomata effettivamente somministrata al giorno e sulla quantità assorbita.

Dopo tre mesi di terapia, la paziente va rivalutata. La dose di mantenimento è di un'applicazione due volte la settimana, per esempio il lunedì e il giovedì, da variare secondo il giudizio del/la ginecologo/a curante.

- **Il Testosterone di origine vegetale** viene invece comunemente formulato in crema transdermica Pentravan® al dosaggio di 2,8 mg al giorno, che è il dosaggio del cerotto Intrinsa® di Procter & Gamble con indicazione per il disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (HSDD). Il cerotto conteneva 8,4 mg di testosterone e veniva sostituito ogni tre giorni rilasciando 300 mcg di testosterone in 24 ore. L'apporto di testosterone somministrato in crema

Pentravan® alla dose di 3 mg al giorno a un campione di donne in menopausa per via vulvo-vaginale verrà completamente eliminato entro le 24 ore ^[18]. Il dosaggio di applicazione giornaliera del testosterone in crema potrà essere ridotto fino a 10 volte, per arrivare all'applicazione di 300 mcg di testosterone al giorno annullando la quota di assorbimento sistemico dell'ormone ^[50].

- L'ottimizzazione e la standardizzazione del farmaco galenico sono resi possibili attraverso l'utilizzo di una base in crema (Pentravan®) che favorisce la penetrazione transdermica del testosterone attraverso liposomi mono- e double-layer ^[51]. Pentravan® è un'emulsione olio in acqua. È priva di fragranze e di derivati del petrolio, quali la vaselina e altre sostanze comunemente ritenute sensibilizzanti tra cui i parabeni.

- Dispositivo: per la corretta somministrazione di un farmaco in crema è importante utilizzare un dispositivo che ne garantisca la corretta conservazione e allo stesso tempo ne permetta l'utilizzo in unità posologiche standardizzate. Il Topi-CLICK® è un dispositivo multidose approvato dall'FDA in grado di dispensare dosi unitarie di crema.

Indicazioni

La preparazione galenica a base di testosterone, propionato o di origine vegetale, può essere indicata per la terapia della GSM, soprattutto quando la paziente lamenta una dominante componente sessuale, che colpisce l'identità sessuale, nella sua dimensione genitale («Con questa secchezza, con questo dolore e questa impossibilità ai rapporti, non mi sento più donna»), l'intero circuito della funzione sessuale (Fig.3) («Questo dolore ai rapporti, e le cistiti dopo, m'hanno fatto morire il desiderio: non ho più voglia, zero!») e la stessa relazione sessuale di coppia («Mio marito adesso si sente rifiutato, siamo molto in crisi. Gli voglio bene e mi dispiace tanto. Non c'è una buona cura che funzioni, almeno locale?»).

La seguente parte di testo viene ora focalizzata sul testosterone di origine vegetale in Topi-CLICK®, in quanto la

maggiore possibilità di dosare il farmaco consente anche di valutarne molto meglio sia la personalizzazione d'uso, sia gli effetti a breve e lungo termine.

- Benefici d'uso del testosterone vegetale origin: il testosterone nella sua forma libera è, assieme al suo metabolita DHT, il più potente ligando endogeno al recettore per androgeni (AR) ^[15] e questo gli consente di essere efficace a bassi dosaggi; il tempo di eliminazione entro le 24 ore consente una somministrazione pulsata giornaliera senza rischi di sovradosaggio; il picco di concentrazione massima, ottenuto a 3 ore dalla somministrazione, consente di riprodurre la curva circadiana fisiologica dell'ormone la cui acrofase si rileva solo nelle prime ore del mattino ^[12]; l'interruzione della terapia coincide con l'interruzione della somministrazione del farmaco; l'origine vegetale è garanzia di bioidenticità da un punto di vista energetico, essendo il carbonio delle strutture steroidee nei vegetali lo stesso che introduciamo nel nostro organismo attraverso la dieta ^[52, 53].

Il razionale sull'efficacia d'uso, con incremento significativo delle citochine antinfiammatorie, e riduzione delle proinfiammatorie, da parte di cellule muscolari lisce vaginali è stato ben descritto ^[17]. Il possibile uso clinico del testosterone locale per la GSM è stato recentemente ben considerato ^[47].

L'uso del testosterone vulvovaginale è crescentemente considerato nella letteratura scientifica più recente, al seguito di un uso clinico sempre più diffuso, seppure con posizioni ancora molto diverse. L'applicazione topica del testosterone trova riferimenti nell'ambito del miglioramento del desiderio, in particolare quando la riduzione dello stesso sia dovuta a un'importante feed-back negativo da caduta del desiderio ^[48, 49] accentuata da atrofia vulvovaginale [VVA/GSM]. Sui vantaggi del testosterone locale, vulvovaginale, per la cura della GSM, sono in corso ricerche anche nelle donne con tumore al seno in terapia con inibitori della aromatasi ^[54]. Tuttavia, l'aver avuto un tumore al seno resta attualmente una controindicazione.

Modalità d'uso

Nella buona pratica clinica, è bene suggerire alla paziente di testare il farmaco, applicando la crema (un click) con il dito a livello del pube, una volta al giorno, per una settimana. Se non compaiono reazioni avverse, continuerà applicando un primo click sulle labbra, mezzo per lato (non su clitoride, a meno di non dover curare una grave atrofia, per evitare aumenti di volume non desiderati), e un secondo click all'entrata vaginale e, con il dito, sulla parete vaginale anteriore, per ottimizzare l'efficacia anche a livello uretrale.

L'applicazione vestibolo-vaginale dell'ormone permetterà di valorizzare una potente azione locale, antinfiammatoria e ricostruttiva, mediata dall'attivazione dei recettori per androgeni (AR) massimamente espressi in area vestibolare e nelle piccole labbra ^[5, 55].

La somministrazione del testosterone per via vulvare e vaginale può essere utile, infine, per l'eventuale rilascio sistemico del principio attivo, sempre in relazione alla dose usata, che va quindi accuratamente valutata. Le condizioni anatomiche che ne favoriscono l'assorbimento includono un'ampia area di contatto con il farmaco, una ricca rete vasale arteriosa e venosa e una superficie molto permeabile per l'assenza di strato corneo nella mucosa ^[56].

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali che possono indurre a sospensione del farmaco, in circa l'1% delle pazienti, riguardano il senso di "gonfiore eccessivo", di "fastidio", di eccitabilità non desiderata («Mio marito adesso ha problemi lui, ormai ha raggiunto la pace dei sensi, mi basta sentirmi normale, non di più»), a volte di bruciore. In caso di dosi eccessive e/o di elevato assorbimento, la donna può segnalare acne, seborrea, assottigliamento/caduta dei capelli, irsutismo.

Controindicazioni

Il testosterone in pomata, vulvare e/o vaginale, resta controindicato in caso di tumori ormono-dipendenti (mammella e adenocarcinoma dell'utero e/o dell'ovaio). Prudenzialmente, è controindicato anche in caso di alopecia androgenetica,

o altri segni di pregresso iperandrogenismo, per esempio acne severa con “priming” del recettore cutaneo androgenico in età fertile.

Follow-up

In linea generale, la pomata al testosterone bioidentico (più maneggevole e con azione più morbida, rispetto all’esteri) presenta un eccellente gradimento, sia da parte della donna, sia del partner, anche grazie alla sua invisibilità e discrezione.

Al follow-up clinico, la maggioranza delle signore riferisce un apprezzato miglioramento della morbidezza dei tessuti a livello sia della vulva, sia della vagina, della qualità e quantità della lubrificazione, della qualità dell’orgasmo, e un ritorno del desiderio, purché non preesistessero problemi di coppia dovuti ad altri fattori e purché il ritrovare una buona intimità fisica fosse un desiderio personale della donna, oltre che della coppia. Alcune fisioterapiste hanno segnalato una migliore risposta alla terapia riabilitativa dei muscoli del pavimento pelvico, probabilmente per l’azione trofica sulla muscolatura striata dell’elevatore dell’ano mediate dalla grande ricchezza di recettori androgenici contenuti in quel muscolo [57, 58].

I partner più attenti segnalano anche un graditissimo e inatteso ritorno del “profumo di donna” genitale, per la probabile riattivazione della produzione di feromoni da parte delle ghiandole sebacee vulvari. La terapia vulvovaginale con androgeni – testosterone in crema e/o prasterone – dà quindi al/la ginecologo/a un’ulteriore possibilità di personalizzare la terapia della GSM.

Conclusioni

La evidenza biologica – anatomica, fisiopatologica ed endocrinologica – conferma che: gli androgeni raggiungono alti

livelli plasmatici in età fertile, superiori ai livelli dell’estradiolo; hanno recettori cellulari nei principali organi; l’interazione ormone-recettore media funzioni androgeno-mediate, somatiche (in particolare cerebrali, muscolari, ossee), sessuali e riproduttive; la loro carenza causa sintomi precisi da carenza androgenica. Crescenti evidenze scientifiche ne descrivono quattro azioni principali: trofica, sessuale, antinfiammatoria e ricostruttiva. Queste azioni sono ben confermate per gli ovuli vaginali di prasterone grazie a importanti studi controllati. L’FDA ha approvato l’uso degli ovuli vaginali di prasterone senza limiti di tempo e senza “black box”. L’uso clinico ne conferma l’efficacia e l’ottimo profilo di sicurezza, oltre alla grande semplicità d’uso. Possono essere usati anche nelle grandi anziane, a cui danno enormi benefici sulla GSM, e possono essere iniziati anche dopo anni dalla menopausa.

La pomata galenica di testosterone (propionato o di estrazione vegetale) offre un ulteriore vantaggio terapeutico su altri aspetti della GSM. Un efficace e articolato effetto trofico, a tutto spessore, su tutte le componenti tessutali della vulva e della vagina, bene evidenti anche a occhio nudo dopo 3-6 mesi di terapia locale; sull’uretra e sulla vescica, con miglioramento della incontinenza da urgenza; sui muscoli del pavimento pelvico, con potenziamento dei benefici ottenibili con la fisioterapia. E un pregevole miglioramento della funzione sessuale, in primis nella sua dimensione vulvovaginale. Piccoli interventi farmacologici e grandi risultati terapeutici, sempre più apprezzati in ambito clinico. Per questo meritano di essere sostanziate in modo definitivo in studi controllati, affinché possano essere prescritti con convinzione, per la loro efficacia e sicurezza, con piena serenità e soddisfazione della donna e della coppia.

Conflitti di interesse - L'autrice ha collaborato con Alfasigma, Bayer, Fagron, Gedeon-Richter, Lolipharm, Shionogi, Theramex, in qualità di relatore e/o consulente, nel biennio 2019-2020.

Finanziamenti - L'autrice certifica che non esistono finanziamenti relativamente a quanto discusso nell'articolo.

Contributo degli autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Alla dottoressa Elena Boero per l'editing accurato dell'articolo. Al dottor Giulio Della Morte per la lettura critica del testo.

BIBLIOGRAFIA (segnalate con ** le voci consigliate)

1. Davis S.R. Androgen therapy in women, beyond libido. *Climacteric*. 2013. 16. p.18–24. DOI:10.3109/13697137.2013.801736
2. Graziottin A. Vaginal biological and sexual health – the unmet needs. *Climacteric*. 2015. 18. p.9–12. DOI:10.3109/13697137.2015.1079408
3. ** Portman D.J., Gass M.L.S., Kingsberg S., et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014. 21. p.1063–1068. DOI:10.1097/gme.0000000000000329
4. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H., et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015. 82. p.308–313. DOI:10.1016/j.maturitas.2015.07.020
5. ** Palacios S. Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause*. 2020. 27(11). p.1336–1342. DOI:10.1097/GME.0000000000001587
6. Tapper J., Huang G., Pencina K.M., et al. The effects of testosterone administration on muscle areas of the trunk and pelvic floor in hysterectomized women with low testosterone levels: Proof-of-concept study. *Menopause*. 2019. 26(12). p.1405–1414. DOI:10.1097/GME.0000000000001410
7. Duffy D.M., Ko C., Jo M., et al. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. *Endocrine Reviews*. 2019. 40(2). p.369–416. DOI:10.1210/er.2018-00075
8. Lebbe M., Woodruff T.K. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol. Hum. Reprod*. 2013. 19(12). p.828–837. DOI:10.1093/molehr/gat065
9. Lorenz T.K., Heiman J.R., Demas G.E. Testosterone and immune-reproductive tradeoffs in healthy women. *Horm. Behav*. 2017. 88. p.122–130. DOI:10.1016/j.yhbeh.2016.11.009
10. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G., et al. Female androgen insufficiency: The princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil. Steril*. 2002. 77(4). p.660–665. DOI:10.1016/S0015-0282(02)02969-2
11. Nieschlag S., Behre H.M., Wang C., et al. Pharmacology of testosterone preparations. *Testosterone*. 2004. p.405–444. DOI:10.1017/CBO9780511545221.015
12. Z. Ostrowska, K. Zwirski-Korczala, M. Pardela, et al. Circadian variations of androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone in obese women with menstrual disturbances. *Endocr. Regul*. 1998. 32. p.169–176.
13. Parker C.R., Slayden S.M., Azziz R., et al. Effects of aging on adrenal function in the human: Responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropic in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000. 85(1). p.48–54. DOI:10.1210/jcem.85.1.6265
14. Guay A., Davis S. Testosterone insufficiency in women: fact or fiction? *World J. Urol*. 2002. 20. p.106–110. DOI:10.1007/s00345-002-0267-2
15. Gao W., Bohl C.E., Dalton J.T. Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor. *Chem. Rev*. 2005. 105(9). p.3352–3370. DOI: 10.1021/cr020456u
16. Bonferoni M.C., Sandri G., Rossi S., et al. Chitosan citrate as multifunctional polymer for vaginal delivery. Evaluation of penetration enhancement and peptidase inhibition properties. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2008. 33(2). p.166–176. DOI:10.1016/j.ejps.2007.11.004
17. Rothman M.S., Carlson N.E., Xu M., et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*. 2011. 76(1-2). p.177–182. DOI:10.1016/j.steroids.2010.10.010
18. Maia H., Haddad C., Maia R., et al. Pulsatile administration of testosterone by the vaginal route using Pentravan®. In: 17Th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (Cogi). 2013. p.181–184.
19. ** Maseroli E., Cellai I., Filippi S., et al. Anti-inflammatory effects of androgens in the human vagina. *J. Mol. Endocrinol*. 2020. 65(3). p.109–124. DOI:10.1530/JME-20-0147
20. Samaras N., Samaras D., Frangos E., et al. A Review of Age-Related Dehydroepiandrosterone Decline and Its Association with Well-Known Geriatric Syndromes: Is Treatment Beneficial? *Rejuvenation Res*. 2013. 16(4). p.285–294. DOI:10.1089/rej.2013.1425
21. Turcu A., Smith J.M., Auchus R., Rainey W.E. Adrenal androgens and androgen precursors-definition, synthesis, regulation and physiologic actions. *Compr. Physiol*. 2014. 4(4). p.1369–1381. DOI:10.1002/cphy.c140006
22. ** Labrie F., Martel C., Bélanger A., Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017. 168. p.9–18. DOI:10.1016/j.jsbmb.2016.12.007
23. Van Lunsen R.H.W., Zimmerman Y., Coelingh Bennink H.J.T., et al. Maintaining physiologic testosterone levels during combined oral contraceptives by adding dehydroepiandrosterone: II. Effects on sexual function. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Contraception*. 2018. 98(1). p.56–62. DOI:10.1016/j.contraception.2018.02.014
24. Abi-Ghanem C., Robison L.S., Zuloaga K.L. Androgens' effects on cerebrovascular function in health and disease. *Biol. of Sex Differ*. 2020. 11(35). DOI:10.1186/s13293-020-00309-4
25. ** Graziottin A., Koochaki P.E., Rodenberg C.A., Dennerstein L. The prevalence of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: An epidemiological study of women in four European countries. *J. Sex. Med*. 2009. 6(8). p.2143–2153. DOI:10.1111/j.1743-6109.2009.01319.x
26. Ben-Batalla I., Vargas-Delgado M.E., von Amsberg G., et al. Influence of Androgens on Immunity to Self and Foreign: Effects on Immunity and Cancer. *Front. Immunol*. 2020 11:1184. DOI:10.3389/fimmu.2020.01184
27. ** Coelingh Bennink H.J.T., Zimmerman Y., Laan E., et al. Maintaining physiological testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to combined oral contraceptives: I. Endocrine effects. *Contraception*. 2017. 96(5). p.322–329. DOI:10.1016/j.contraception.2016.06.022
28. Castelán F., Cuevas-Romero E., Martínez-Gómez M. The Expression of Hormone Receptors as a Gateway toward Understanding Endocrine Actions in Female Pelvic Floor Muscles. *Endocrine Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020. 20(3). p.305–320. DOI:10.2174/1871530319666191009154751
29. ** Rocca W.A., Grossardt B.R., Geda Y.E., et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2018. 15(6). p.1050–1059. DOI:10.1097/gme.0b013e318174f155

30. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M., et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008. 70(3). p.200–209. DOI:10.1212/01.wnl.0000280573.30975.6a
31. Shuster L.T., Gostout B.S., Grossardt B.R., Rocca W.A. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int*. 2008. 14(3). p.111–116. DOI:10.1258/mi.2008.008016
32. Edwards H., Duchesne A., Au A.S., Einstein G. The many menopauses: searching the cognitive research literature for menopause types. *Menopause*. 2019. 26(1). p.45–65. DOI:10.1097/GME.0000000000001171
33. Bolour S., Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J. Impot. Res*. 2005. 17(5). p.399–408. DOI:10.1038/sj.ijir.3901334
34. Davis S.R., Baber R., Panay N., et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *The J. of Clin. Endocrinol. & Metab*. 2019. 104(10). p.4660–4666. DOI:10.1210/jc.2019-01603
35. Wiegel M., Meston C., Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J. Sex Marital. Ther*. 2005. 31(1). p.1–20. DOI:10.1080/00926230590475206
36. Graziottin A., Giovannini N. Menopause and Pathophysiology of Sexual Function in Women. *Ital. J. Sex Reprod. Med*. 2006. 13. p.10–18
37. Graziottin A., Lukasiewicz M., Serafini A. Sexual Rehabilitation After Gynaecological Cancers. In: *Cancer, Intimacy and Sexuality*. Springer International Publishing. 2017. p.205–222
38. Krapf J.M., Simon J.A. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009. 63(3). p.213–219. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.04.008
39. Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women - the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. 3(12). p.980–992. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00284-3
40. Wierman M.E., Arlt W., Basson R., et al. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014. 99(10). p.3489–3510. DOI:10.1210/jc.2014-2260
41. Rowen T.S., Davis S.R., Parish S., et al. Methodological Challenges in Studying Testosterone Therapies for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *The J. of Sex. Med*. 2020. 17(4). p.585–594. DOI:10.1016/j.jsxm.2019.12.013
42. Labrie F., Bélanger A., Cusan L., Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: *Intracrinology*. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997. 82(8). p.2403–2409. DOI:10.1210/jcem.82.8.4161
43. Labrie F., Luu-The V., Labrie C., et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr. Rev*. 2003. 24(2). p.152–182. DOI: 10.1210/er.2001-0031
44. Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2015. 145. p.133–138. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.06.001
45. Schiffer L., Arlt W., Storbeck K.-H. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Mol. Cell Endocrinol*. 2018. 465. p.4–26. DOI:10.1016/j.mce.2017.08.016
46. Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 2019. 36(10). p.897–908. DOI:10.1007/s40266-019-00700-w
47. Scavellio I., Maseroli E., Di Stasi V., Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019. 55(9). p.559. DOI:10.3390/medicina55090559
48. Takeda H., Chodak G., Mutchnik S., et al. Immunohistochemical localization of androgen receptors with mono- and polyclonal antibodies to androgen receptor. *J. Endocrinol*. 1999. 126(1). p.17–25. DOI:10.1677/joe.0.1260017
49. Traish A.M., Kim N., Min K., et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Androgen prod. and mech*. 2002. 77(4). p.11–18. DOI:10.1016/S0015-0282(02)02978-3
50. Fernandes T., Pedro A.O., Baccaro L.F., Costa-Paiva L.H. Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2018. 25(6). p.641–647. DOI:10.1097/GME.0000000000001059
51. Lehman P.A., Raney S.G. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. pentravan cream. *Int. J. Pharm. Compd*. 2012. 16(3). p.248–252.
52. O'Leary M.H. Carbon isotope fractionation in plants. *Phytochemistry*. 1981. 20(4). p.553–567. DOI:10.1016/0031-9422(81)85134-5
53. The "Marker degradation" and creation of the mexican steroid hormone industry 1938–1945. *American Chemical Society*.1999.
54. Witherby S., Johnson J., Demers L., et al. Topical Testosterone for Breast Cancer Patients with Vaginal Atrophy Related to Aromatase Inhibitors: A Phase I/II Study. *Oncologist*. 2011. 16(4). p.424–431. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0435
55. Melisko M.E., Goldman M.E., Hwang J., et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017. 3(3). p.313–319. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3904
56. Basson R., Brotto L.A., Petkau A.J., Labrie F. Role of Androgens in Women's sexual dysfunction. *Menopause*. 2010. 17(5). p.962–971. DOI:10.1097/gme.0b013e3181d59765
57. Palacios S. Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause*. 2020. 27(11). p. 1336-1342. DOI:10.1097/GME.0000000000001587
58. Castelán F., Cuevas-Romero E., Martínez-Gómez M. The Expression of Hormone Receptors as a Gateway toward Understanding Endocrine Actions in Female Pelvic Floor Muscles. *Endocrine, Metab. & Immune Disord*. 2020. 20(3). DOI:10.2174/1871530319666191009154751
59. Portman D.J., Gass M.L.S., Kingsberg S., et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014. 21(10). p.1063–1068. DOI:10.1097/gme.0000000000000329