Znaczenie DHEA w zdrowiu seksualnym w okresie przekwitania

Grażyna Jarząbek-Bielecka¹, Katarzyna Plagens-Rotman², Witold Kędzia¹, Urszula Religioni^{3,4}, Piotr Merks⁵

¹ Pracownia Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii Kliniki Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

² Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Hipolita Cegielskiego w Gnieźnie, Polska

³ Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Polska

⁴ Kolegium Nauk o Przedsiębiorstwie, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Polska

⁵ Wydział Medyczny. Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Piotr Merks, Wydział Medyczny, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa, Polska, e-mail: p.merks@uksw.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.15

Zaakceptowano: 2020.10.15

Opublikowano on-line: 2020.10.21

DOI

10.32383/farmpol/128526

ORCID

Grażyna Jarząbek-Bielecka

(ORCID id:0000-0003-1385-5641)

Katarzyna Plagens-Rotman

(ORCID id:0000-0001-7646-7430)

Witold Kędzia (ORCID id:0000-0001-9905-0857)

Urszula Religioni (ORCID id:0000-0002-1434-2138)

Piotr Merks (ORCID id:0000-0001-8966-3799)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The importance of DHEA in sexual health during menopause

The cause of psychosexual problems among men and women during menopause are changes in not only the hypothalamic-pituitary-gonadal axis but also the deficiency of the endogenous steroid hormone DHEA (dehydroepiandrosterone), which increases with age. DHEA deficiency causes mental, physical and psychosexual ailments related to men and women with menopause. Although sexual reactions are strongly modified by psychogenic factors (emotional attitude towards a partner, attitude towards one's own body and body, general mood, feeling of happiness, satisfaction with life), hormonal and neuroendocrine factors also have a significant influence here.

DHEA significantly affects the concentration of sex hormones. Optimal high estrogen concentration in women affects, among others on vascularization and blood flow within the vagina, and progesterone affects, among others on the regulation of sexual function in the central nervous system (CNS). At the same time, more than half of menopausal women observe signs related to vaginal epithelial atrophy manifested by a feeling of dryness, pain during sexual intercourse or recurrent infections in the genital area. In turn, during andropause, i.e. male menopause, there is a gradual physiological decrease in the level of testosterone in the blood, which results in a reduction of sex drive, the occurrence of erection problems, decreased sexual activity, and decreased satisfaction with intercourse. This article aims to review issues related to sexual health, along with an indication of the complexity of regulatory mechanisms that control sexual responses. The article highlights, in particular, the supportive effect of DHEAS in the treatment of age-related sexual dysfunction in both sexes. In the care of patients, the importance of cooperation between the doctor and the pharmacist and the role of pharmacy counseling were emphasized. The implementation of new pharmaceutical services in the field of developing a sexual health education model, such as the Erectile Dysfunction Program, carried out in many countries around the world, may be an important element of the strategy of patient support at national and local levels.

Keywords: DHEA, sexuality, menopause.

© Farm Pol, 2020, 76 (9): 537–540

Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zdrowie seksualne powiązane jest z biologicznymi, emocjonalnymi, intelektualnymi i społecznymi aspektami życia seksualnego, które są ważne w prawidłowym rozwoju osobowości, komunikacji międzyludzkiej i miłości [1]. Wielowymiarowość przestrzeni czynników sterujących funkcjonowaniem w sferze psychoseksualnej zarówno mężczyzn, jak i kobiet stanowi istotny problem seksuologii, endokrynologii, andrologii i ginekologii [2–10].

Przyczyną problemów natury psychoseksualnej u obu płci w okresie przekwitania są zmiany dotyczące nie tylko osi podwzgórze-przysadka-gonady, ale i nasilający się z wiekiem niedobór endogennego hormonu steroidowego DHEA (dehydroepiandrosteronu) (jego największe stężenie w organizmie występuje między 20. a 30. rokiem życia) [11–18], którego niski poziom jest źródłem dolegliwości psychicznych, fizycznych, psychoseksualnych, związanych z okresem przekwitania kobiet i mężczyzn [19–22]. Oczywiście reakcje seksualne są silnie modyfikowane przez czynniki psychogenne (wzajemne nastawienie emocjonalne partnerów, stosunek do własnego ciała i ciała partnera, ogólny nastrój, poczucie szczęścia, zadowolenie z życia), ale istotny wpływ mają także czynniki hormonalne, neuroendokrynne [23–24].

Optymalne u kobiet wysokie stężenie estrogenów przyczynia się do prawidłowego unaczynienia i przepływu krwi w obrębie pochwy, a progesteron wpływa m.in. na regulację funkcji seksualnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), wpływając na struktury podwzgórza. U kobiet prawidłowe stężenia androgenów mają również duże znaczenie w osiąganiu orgazmu (niskie stężenie testosteronu jest przyczyną niskiej pobudliwości seksualnej i obniżenia pożądania). Na stężenie hormonów płciowych wpływa wspomniany dehydroepiandrosteron, będący ich prekursorem (tzw. prasteron), którego spadek stężenia u mężczyzn jest przyczyną zaburzenia erekcji i obniżenia sprawności seksualnej [4, 17–18].

U kobiet dehydroepiandrosteron w czasie reakcji enzymatycznej przez androstendion i testosteron ulega konwersji do estrogenów, m.in. estradiolu, natomiast u płci męskiej wskutek przemian dehydroepiandrosteronu następuje synteza testosteronu i innych silnie działających androgenów. Dehydroepiandrosteron dzięki możliwości konwersji stanowi zatem pulę nieaktywnego pro-hormonu. Należy podkreślić, że konwersja ta zależy od płci i wieku.

Możliwość wiązania DHEA z białkami osocza jest słaba – 10–20%. Inaczej jest w przypadku postaci sprzężonej – DHEA-S, która z białkami osocza wiąże się silnie – 80–90%. Z tego wynika dłuższy okres półtrwania tej postaci. Siarczan dehydroepiandrosteronu

docierając do tkanek docelowych ulega desulfatacji do wolnego dehydroepiandrosteronu. DHEA przekształcany jest w androstendion, następnie testosteron, a u płci żeńskiej następuje dalsza aromatyzacja do estradiolu. Warto dodać, że proces wydalania DHEA następuje w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem i kałem.

Podczas andropauzy – męskiego przekwitania, dochodzi do stopniowego fizjologicznego spadku poziomu testosteronu we krwi, co skutkuje zmniejszeniem popędu płciowego, występowaniem problemów z erekcją, spadkiem aktywności seksualnej, obniżeniem satysfakcji ze współżycia.

DHEA wspomaga leczenie zaburzeń seksualnych u obu płci i wpływa na zwiększenie satysfakcji ze współżycia [25].

W związku z powyższym, w terapii zarówno mężczyzn, jak i kobiet w okresie przekwitania, rozważyć warto suplementację (DHEA) – zaleca się stosowanie tego preparatu drogą doustną 10 mg/dobę, rano, w trakcie posiłku. Dawkowanie dobiera się indywidualnie, dostosowując dawkę zależnie od płci i wieku, stężenia DHEA w surowicy. W przypadku pacjentek zaleca się początkowo 5 mg raz/dobę (dawka maks. – 25 mg/dobę), natomiast u pacjentów (mężczyzn) początkowo zaleca się 10 mg raz/dobę (dawka maks. – 50 mg/dobę). Zwiększanie początkowej dawki powinno następować stopniowo o 5–10 mg co 2 tygodnie, co pozwala na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych. Lek przeznaczony jest do przewlekłego stosowania, lecz w przypadku konieczności długotrwałego stosowania dawek >25 mg/dobę u kobiet i >50 mg/dobę u mężczyzn, należy regularnie oznaczać stężenie DHEA w osoczu.

Zachowania seksualne mężczyzn i kobiet sterowane przez OUN

Prowadzone dotąd badania (głównie na zwierzętach) wykazały, że neuropeptydy gonadoliberyny (GnRH), hormon adrenokortykotropowy (ACTH), melatonina, oksytocyna, peptydy opioidowe, neuropeptyd Y, galanina, substancja P, cholecystokina (CCK), wazoaktywny peptyd jelitowy mają wpływ na przebieg reakcji seksualnych. Wykazano, że peptydy opiatowe, ACTH, CCK hamują reakcje seksualne, a pozostałe substancje wywierają efekt modulujący [26–28].

Synteza gonadoliberyny odbywa się w głównej sieci komórek GnRH, która mieści się w jądrze łukowatym podwzgórza [20], przy czym wypustki neuronów GnRH mogą występować też w tylnej części podwzgórza i stąd zstępować do tylnego płata przysadki mózgowej oraz pola podwzgórzowego przedniego, dalej biegnąc do miejsc w układzie limbicznym [22]. Wskutek samego uszkodzenia jądra łukowatego dochodzi do atrofii gonad i braku miesiączki. Stąd

wnioskowanie, że neurony GnRH powodują także reakcje behawioralne [24].

Możliwe są wzajemne interakcje pomiędzy neuronami. Neurony GnRH łączą się ze sobą wypustkami i tworzą funkcjonalną sieć wraz z innymi neuronami, a neurohormon, który jest neuromediator, pełnić może funkcję neurotransmitera lub neuromodulatora. Taki zespół neuronów razem z czynnikami wzrostowymi może wpływać na wydzielanie GnRH, a modyfikowanie to dokonuje się głównie przez neurohormony takie jak: dopamina, adrenalina, endorfiny, serotonina czy melatonina [8].

Neurony katecholaminergiczne wytwarzają noradrenalinę i adrenalinę i uważa się, że mają one stymulujące działanie na wydzielanie GnRH. Natomiast hamująco działają neurony, które wydzielają dopaminę. Inaczej jest w przypadku neuronów wydzielających peptydy opioidowe – funkcja modulująca wydzielanie gonadoliberyny zależy od ich stężenia we krwi [8].

Zgodnie z powszechnie przyjętym poglądem, pulsacyjne wydzielanie GnRH z określoną częstotliwością i amplitudą warunkuje prawidłowy przebieg cyklu płciowego [21]. Ta pulsacyjna, rytmiczna czynność stanowi wewnątrzpochodną właściwość neuronów GnRH [29].

Podkreśla się tu modulujący wpływ różnych hormonów i neurotransmiterów, które podobnie jak neuromodulatory, wydzielane są także w obszarach kory mózgowej, w układzie limbicznym, śródmózgowiu, pniu mózgu, szyszynce, tworze siatkowatym. Drogą synaps, sygnały pochodzenia zewnętrznego i wewnętrznego przekazywane są do neuronów podwzgórzowych. Te zaś przetwarzają bodźce nerwowe na impulsy neurowydzielnicze o charakterze hormonalnym. Ważny jest również udział mechanizmów autokrynych i parakrynych w procesach regulacji ośrodkowej. Wiążą się one z wydzielaniem przez neurony katecholamin (noradrenaliny i adrenaliny), indoloamin (serotoniny i melatoniny), aminokwasów (kwas gamma-aminomasłowy – GABA), opioidów (β -endorfiny), a niektóre neurohormony uwalniające mogą wywoływać efekty behawioralne. Wykazano, że u ludzi podwzgórzowe TRH (tyreoliberyna), może działać antydepresyjnie [19].

Na przebieg reakcji seksualnej wpływ mają bodźce i sygnały odbierane zarówno ze środowiska zewnętrznego, jak i wewnętrznego i są one przejmowane przede wszystkim przez ośrodki, które znajdują się w części przedwzrokowej podwzgórza. Do stanu napięcia seksualnego dochodzi głównie przez bodźce, które pochodzą z narządów zmysłów. W postaci tzw. stref erogenicznych, nie tylko w obrębie narządów płciowych, rozlokowane są receptory seksualne i np. mechaniczne bodźce dotykowe. Przy odpowiednim nastawieniu emocjonalnym, zostają one przekształcone w bodźce seksualne [30].

Badania wielu autorów dowiodły również, że noradrenalina i adrenalina mają znaczenie stymulujące seksualność. Z kolei serotonina i melatonina mają działanie inhibicyjne na pulsacyjne wydzielanie GnRH, jak również na reakcje seksualne [6].

Zwiększoną aktywność neuronów opioidowych wykazano w sytuacji stresu zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego. Wpływa to na obniżenie częstotliwości pulsów GnRH, braku owulacji i zaburzeń miesiączkowania, jak i obniżenia libido.

Rolę sterującą w stosunku do ośrodków seksualnych rdzenia kręgowego, odpowiedzialnych za odruchy seksualne, pełnią ośrodki zachowań seksualnych podwzgórza [29].

Ośrodki seksualne podwzgórza mają większą autonomię w zakresie neurohormonalnej regulacji aktywności seksualnej typu żeńskiego niż męskiego. Niezależnie od znacznej autonomiczności układu podwzgórze-przysadka-jajnik w zakresie regulacji neurohormonalnej sterowania seksualnością, podlega on wpływom zewnętrznym i wewnętrznym z receptorów, np. receptorów skóry, błon śluzowych narządów płciowych, receptorów narządów zmysłów, szyszynki, układu limbicznego i kory mózgowej.

Ośrodki OUN, które sterują reakcjami seksualnymi odbierają bodźce z receptorów. Nadają im one odpowiedni ładunek emocjonalny. Następnie przekazywane są do kory mózgowej, która wyhamowuje lub zezwala na wyzwolenie określonych stanów emocjonalnych, pełniąc funkcję kontrolującą oraz regulującą emocje i reakcje seksualne. Mechanizmy korowe rozpoznają charakter bodźców wewnętrznych, zmieniając je na specyficzne dla człowieka odczuwanie. Następnie scalają one wszelkie emocje z reakcjami seksualnymi. To właśnie decyduje o powstawaniu, przebiegu i wygasaniu wszelkich emocji i reakcji seksualnych [8, 24].

Niedobór DHEA i jego wpływ na seksualność kobiety

Ponad połowa kobiet po menopauzie obserwuje oznaki związane z atrofią nabłonka pochwy objawiające się uczuciem suchości, dolegliwościami bólowymi podczas współżycia płciowego czy nawracającymi infekcjami. W przypadku kobiet, u których występują tylko ww. objawy zaleca się terapię miejscową, np. dopochwowe zastosowanie DHEA, mającą na celu zwiększenie stężenia androgenów i estrogenów syntetyzowanych miejscowo w tkance poprzez mechanizmy intrakryne, przy niewielkim działaniu ogólnoustrojowym. Związane jest to ze zmniejszeniem stężenia estradiolu oraz estronu w osoczu, prowadząc do zmian anatomicznych i histologicznych w tkankach docelowych. Pochwa zwęża się i skraca, zanikają marszczki, a wyścielający pochwę nabłonek staje się cienki i bardziej podatny na stany

zapalne [31, 32]. Pojawia się hialinizacja włókien kolagenowych oraz pofragmentowanie włókien elastyny. Ponadto niedobór hormonów płciowych przyczynia się do wzrostu pH pochwy, a tym samym zaniku fizjologicznej flory bakteryjnej, zwiększając ryzyko infekcji bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolicy odbytu. Dlatego warto zastanowić się nad odpowiednią metodą leczenia pacjentki dopochwowymi preparatami zawierającymi estrogeny, pamiętając przy tym, że terapia hormonalna niesie za sobą działania niepożądane [29, 30].

Podawanie DHEA dopochwowo w badaniach Labrie'ego i wsp. wywierało korzystny wpływ na libido w przeżywaniu orgazmu, pożądania, pobudzenia i obecności dyspareunii, w przeciwieństwie do doustnego podawania preparatów z DHEA [33]. Prawdopodobnie związane jest to z silnym wpływem DHEA na zwiększenie gęstości włókien nerwowych w ścianie pochwy. Ponadto autorzy zauważyli korzystne działanie dopochwowej terapii z DHEA na zmniejszenie objawów atrofi pochwy, prowadzącej do obniżenia pH, zmniejszenia liczby komórek parabazalnych i zwiększenia liczby komórek warstwy powierzchniowej w rozmazach komórkowych oraz zmniejszeniem dolegliwości obserwowanych wśród pacjentek [34].

Podsumowanie

Przeprowadzona analiza zagadnień związanych ze zdrowiem seksualnym wskazuje na złożoność regulacyjnych mechanizmów sterujących reakcjami seksualnymi. W terapii zaburzeń seksualnych związanych z wiekiem, u obu płci warto rozważyć wspomagające działanie DHEAS. W tym względzie ważna jest współpraca lekarza i aptekarza z podkreśleniem roli poradnictwa farmaceutycznego oraz rozwój nowych usług farmaceutycznych w zakresie wypracowania modelu edukacji w kwestii zdrowia seksualnego, takiego jak np. *Erectile Disfunction Programme*, prowadzonego w wielu krajach [35].

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Developing sexual health programmes: a framework for action. Geneva: WHO; 2010.
2. Cutler WB, Garcia CR, McCoy N. Perimenopausal sexuality. *Arch Sex Behav* 1987; 16: 225–234.
3. Davis SR. Testosterone deficiency in women. *J Reprod Med* 2001; 46: 291–296.
4. Davis SR. The clinical use of androgens in female sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 1998; 24: 153–163.
5. Grio R, Cellura A, Porpiglia M, Geranio R, Piacentino R. Sexuality in menopause. Importance of adequate replacement therapy. *Minerva Ginecol* 1999; 51: 59–62.
6. Jarząbek G. Wybrane zagadnienia z seksuologii ginekologicznej. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej w Poznaniu; 2005.
7. Jarząbek G, Bielecka G, Warchol-Biedermann K, Sowińska-Przepiera E, Wachowiak-Ochmańska K. Przedwczesne dojrzewanie płciowe. *Ginekologia Polska* 2011; 82(4): 281–286.
8. Sowińska-Przepiera E, Jarząbek G. Zdrowie seksualne w aspekcie ginekologii wieku rozwojowego. *Gin Prakt* 2007; 2: 39–42.
9. World Health Organization. Milestones in Health Promotion. Statements from Global Conferences. Geneva: WHO; 2009. Lalonde M. A New Perspective on the Canadians. Ontario; Minister of National Health and Welfare; 1974.
10. World Health Organization. Concepts of sexual health: Report of a working group. Geneva: WHO Regional Office for Europe; 1987.
11. Bancroft J. Sexual effects of androgens in women: some theoretical considerations. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): 55–59.
12. Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, Hyman G. Hormones and sexuality: effect of estrogen and progestogen. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 316–322.
13. Goldfien A. Jajniki. Endokrynologia ogólna i kliniczna. [w:] Endokrynologia ogólna i kliniczna. Greenspan FS, Gardnery DG (red.). Lublin: Czelej; 2004.
14. Halpern CJT, Udry JR, Suchindran C. Testosterone predicts initiation of coitus in adolescent females. *Psychosomatic Medicine* 1997; 59: 161–171.
15. Hedricks CA. Female sexual activity across the human menstrual cycle: a biopsychosocial approach. *Ann Rev Sex Res* 1994; 5: 122–172.
16. Imieliński K. Seksuologia biologiczna. Warszawa: PWN; 1980.
17. Riley A, Riley E. Controlled studies on women presenting with sexual drive disorder-I. Endocrine status. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 269–283.
18. Tuiten A, Van Honk J, Koppeschaar H, Thijssen J, Verbaten R, et al. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 149–153.
19. Dixson A. The evolution of neuroendocrine mechanisms regulating sexual behaviour in female primates. *Reprod Fertil Dev* 2001; 13: 599–607.
20. Goldsmith PC, Song T. The gonadotropin-releasing hormone containing ventral hypothalamic tract in the fetal rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Comp Neurol* 1987; 257: 130–139.
21. Reame N, Sauder SE, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 328–337.
22. Silverman AJ, Asarian L, Khalil M, Silver R. GnRH, brain mast cells and behavior. *Prog Brain Res* 2002; 141: 315–325.
23. Pedersen CA, Boccia ML. Vasopressin interactions with oxytocin in the control of female sexual behavior. *Neuroscience* 2006; 139: 843–851.
24. Temple JL, Millar RP, Rissman EF. An evolutionarily conserved form of gonadotropin-releasing hormone coordinates energy and reproductive behavior. *Endocrinology* 2003; 144: 13–19.
25. Gałczyński K, Poleszak E, Kasperek R, Romanek-Piva K, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. New perspectives of the treatment of urogenital atrophy in women: intravaginal DHEA therapy. *Przegląd Menopauzalny* 2013; 2: 111–114.
26. Dunne MP, Martin NG, Statham DJ, Slutsk WS, Dinwiddie SH, Buchholz KK, et al. Genetic and environmental contributions to variance in age at first sexual intercourse. *Psychological Science* 1997; 8: 211–216.
27. Krsmanovic LZ, Martinez-Fuentes AJ, Arora KK, Moris M, Tomic M, Stojilkovic SS, Catt KJ. Local regulation of gonadotroph function by pituitary gonadotropin releasing hormone. *Endocrinol* 2000; 141: 1187–1195.
28. Taylor JA, Goubillon ML, Broad KD, Robinson JE. Steroid control of gonadotropin-releasing hormone secretion: associated changes in pro-opiomelanocortin and preproenkephalin messenger RNA expression in the ovine hypothalamus. *Biol Reprod* 2007; 76: 524–531.
29. Labrie F, Archer D, Bouchard C. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011; 14: 282–288.
30. Panjari M, Davis S. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 2011; 70: 22–25.
31. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012; 19: 109–117.
32. Plagens-Rotman K, Przybylska R, Adamski Z, Czarnecka-Operacz M. Skin and mucous membranes' manifestations of dermatological diseases within the genital area in females. *Post. Derm. Alerg.* 2018; 2: 199–203.
33. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 923–931.
34. Pelletier G, Ouellet J, Martel C, Labrie F. Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation. *J Sex Med* 2012; 9: 2525–2533.
35. Merks P. The scope and quality of pharmaceutical services from the point of view of patients in Poland and England (Doctoral Thesis, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus University in Torun, Poland); 2017.