

EFECTOS DEL DEFICIT DE ANDROGENOS



Santiago Palacios

Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer

ipalacios@institutopalacios.com

www.institutopalacios.com

Madrid, Spain

Instituto Palacios

@instituto_palacios

@IP_Palacios

AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

Distribución de la producción de androgenos en la mujer

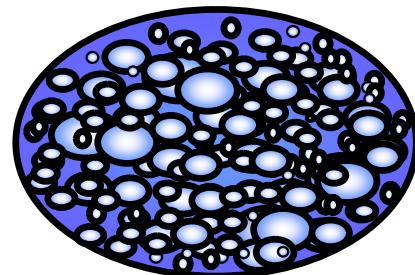
Pre-menopausica	Secreción ovarica	Secreción adrenal	Conversión periferica(tejido adiposo y muscular)
Testosterona	25%	25%	50%
Androstenediona	40%	50%	10%
DHEA	10%	60%	30%
DHEA-S		90%	10%

Post-menopausica

Testosterona	<u>50%</u> ↑	<u>10%</u> ↓	<u>40%</u> ↓
Androstenediona	<u>20%</u> ↓	<u>70%</u> ↑	10%
DHEA	10%	60%	30%
DHEA-S		90%	10%

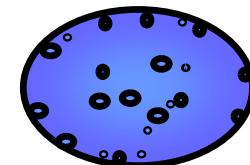
Contribution of the ovary to the testosterone production

Premenopause



25%

Postmenopause

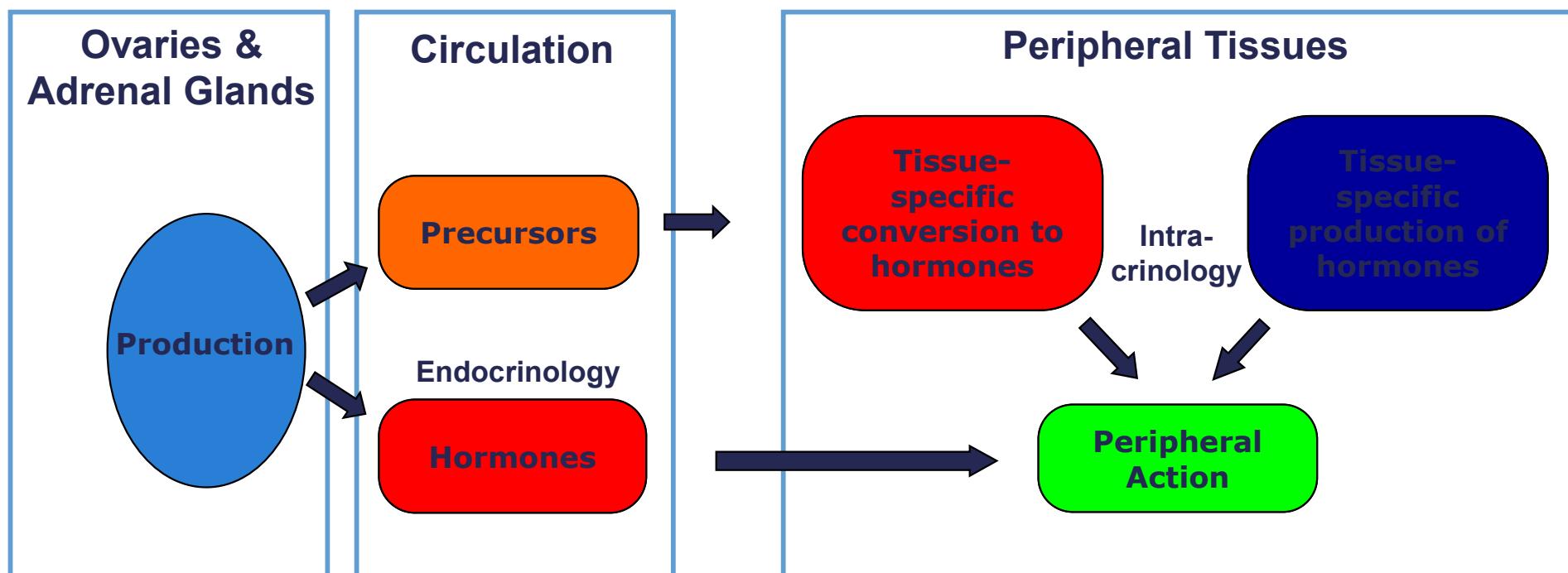


50%

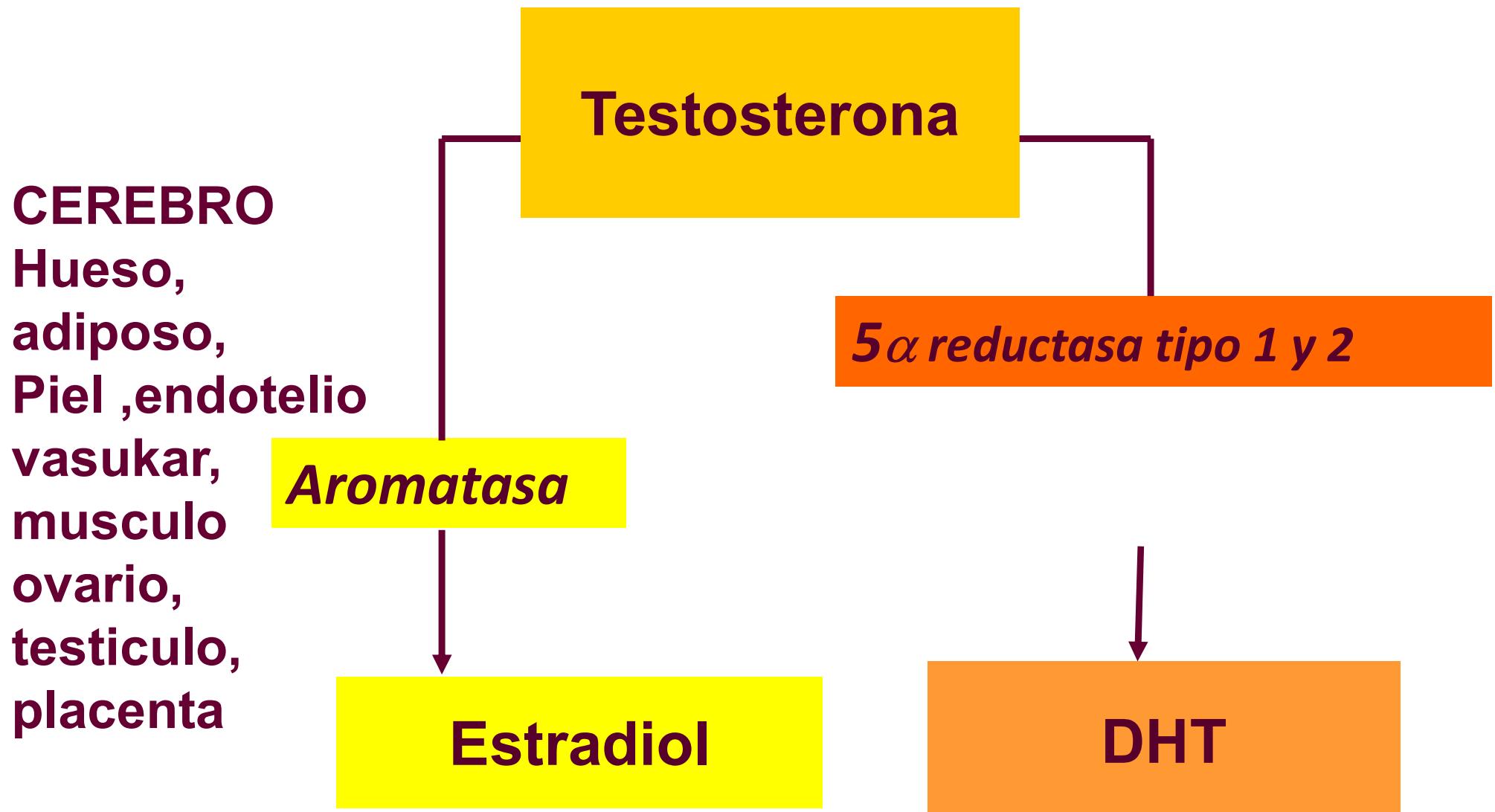
- Cessation of estrogen production in the ovaries leads to an increase of LH production (reduced negative feedback) during menopause and early post-menopause
- This increases the production of testosterone in the ovaries

Androgen Production

- Androgens are also produced in specific tissues themselves, either from circulating “precursors” (e.g. DHEA, DHEAS, Androstenedione, T, DHT) or de-novo (just in certain tissues)
- The tissue-specific hormone production is called “Introcrinology”



Los androgenos pueden actuar directamente o tras la conversión a estrogenos

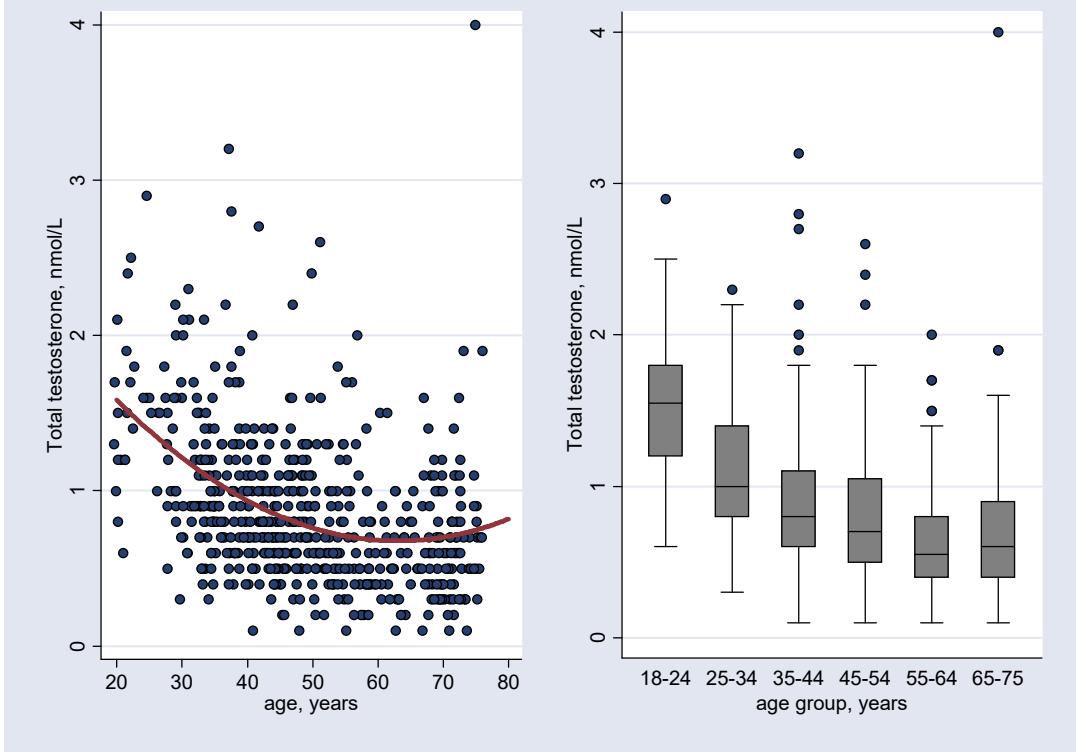


NIVELES MEDIOS HORMONALES EN PLASMA EN MUJERES PRE Y POSTMENOPAUSICAS

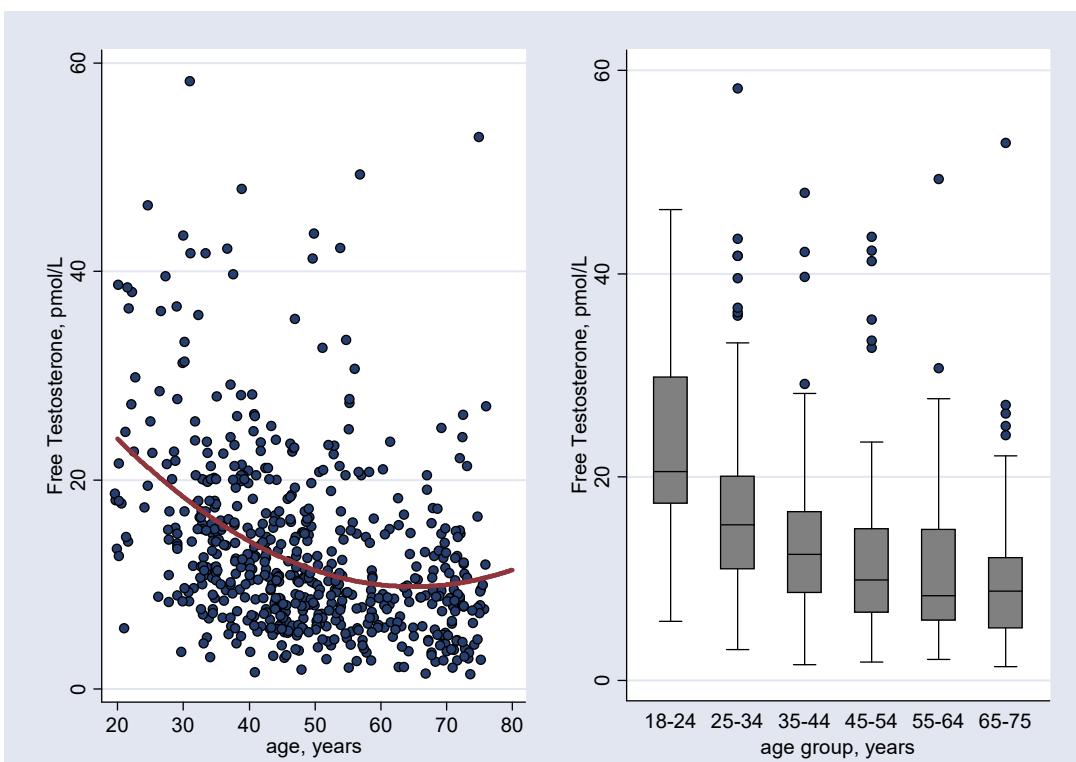
	Edad reproductiva	Menopausia natural	Menopausia quirurgica		
Estradiol (pg/ml)	40 ± 3	<i>indetectable</i>	<i>indetectable</i>		
Testosterona (pg/ml)	400 ± 30	200 ± 20	(↓ 50%)	100 ± 20	(↓ 75%)
DHEA (pg/ml)	4200 ± 210	1970 ± 430	(↓ 53%)	1260 ± 360	(↓ 70%)

- ✓ Androgenos estan presentes en mayores niveles que estrogenos
- ✓ Los niveles de androgenos caen más bruscamente en la mujer con ooforectomia bilateral
- ✓ Los niveles de androgenos caen un 50% en la mujer postmenopausica

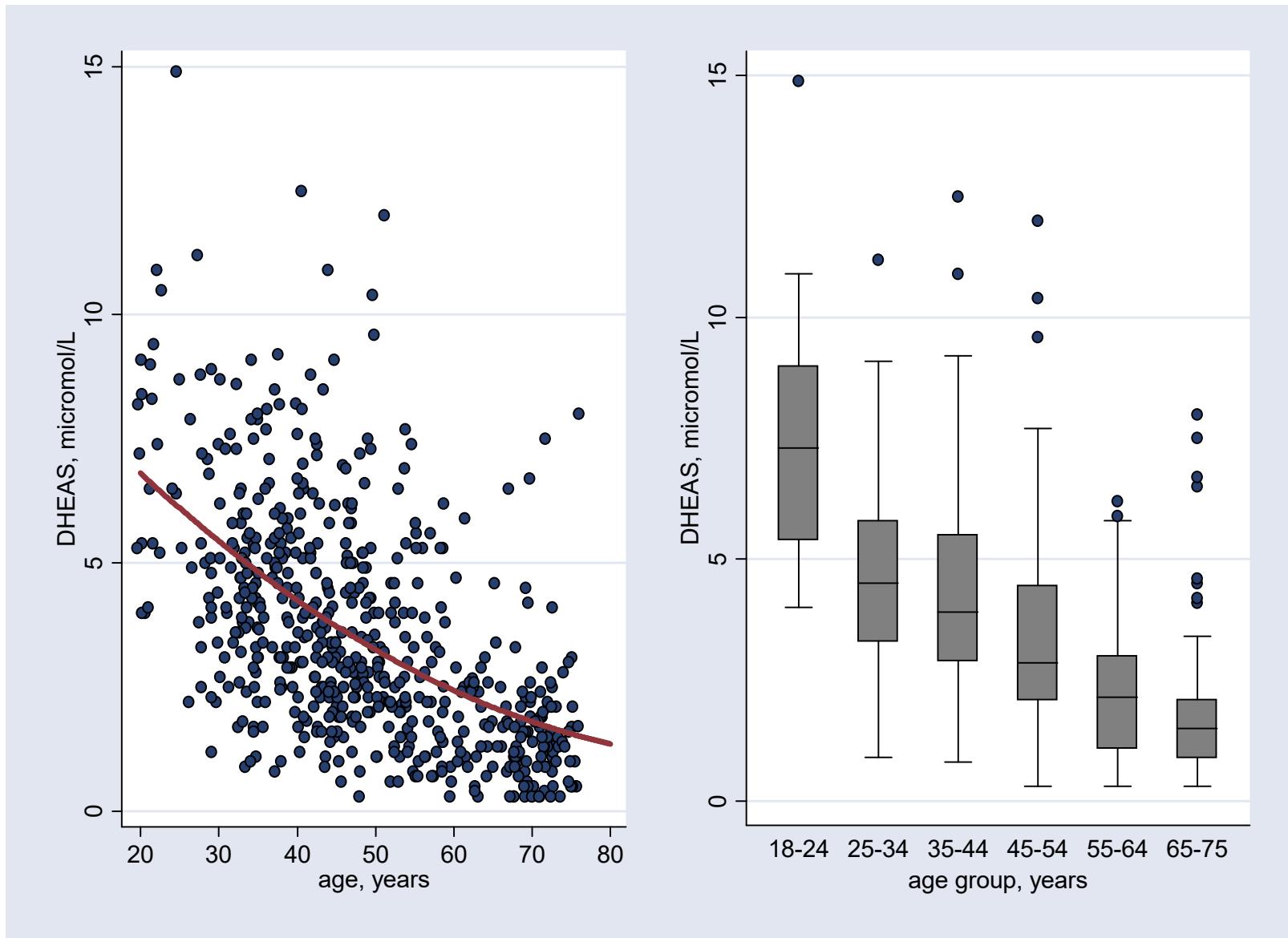
Testosterona total



Testosterona libre

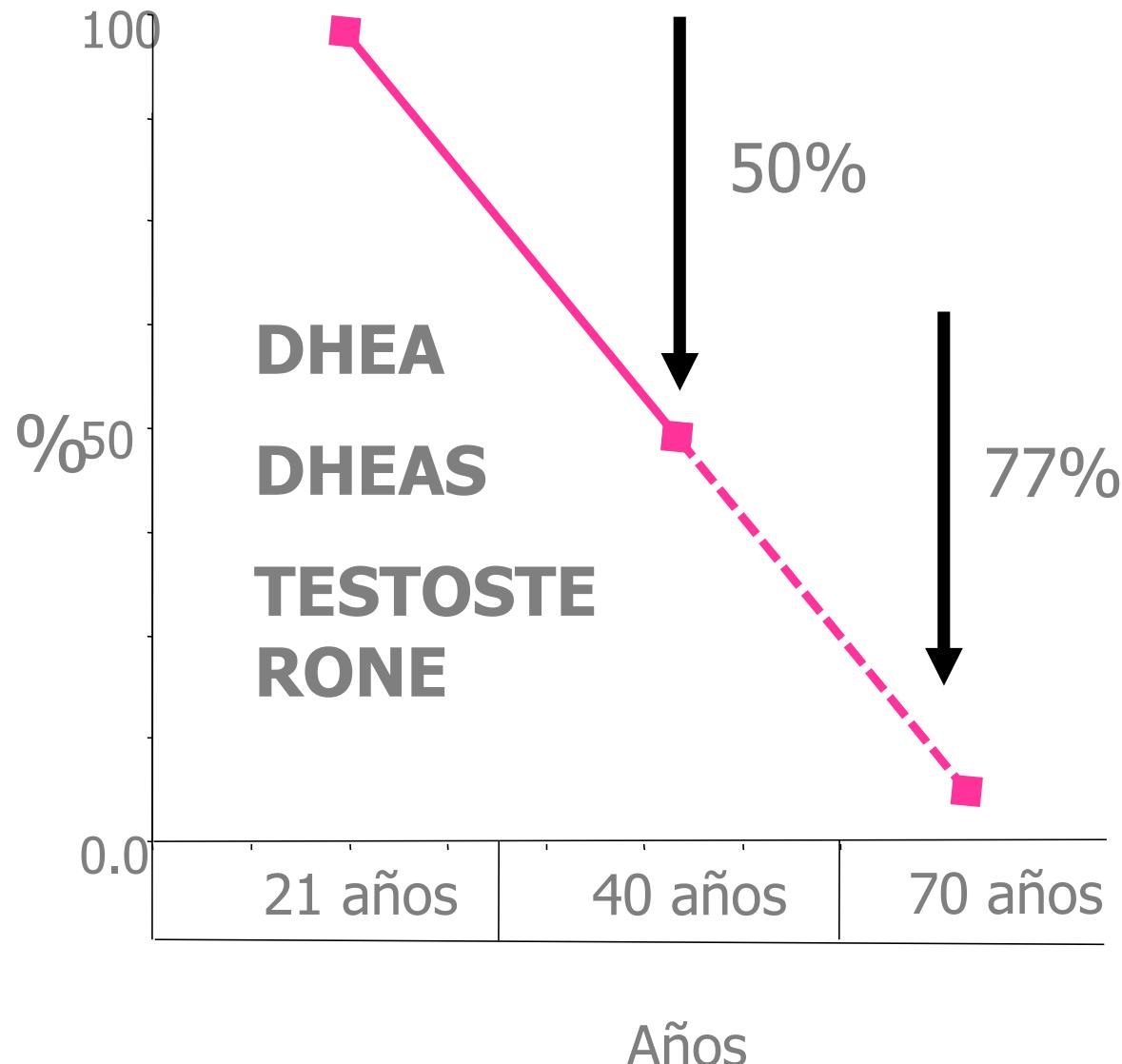


Niveles de DHEAS y edad



ANDROGENOS Y EDAD

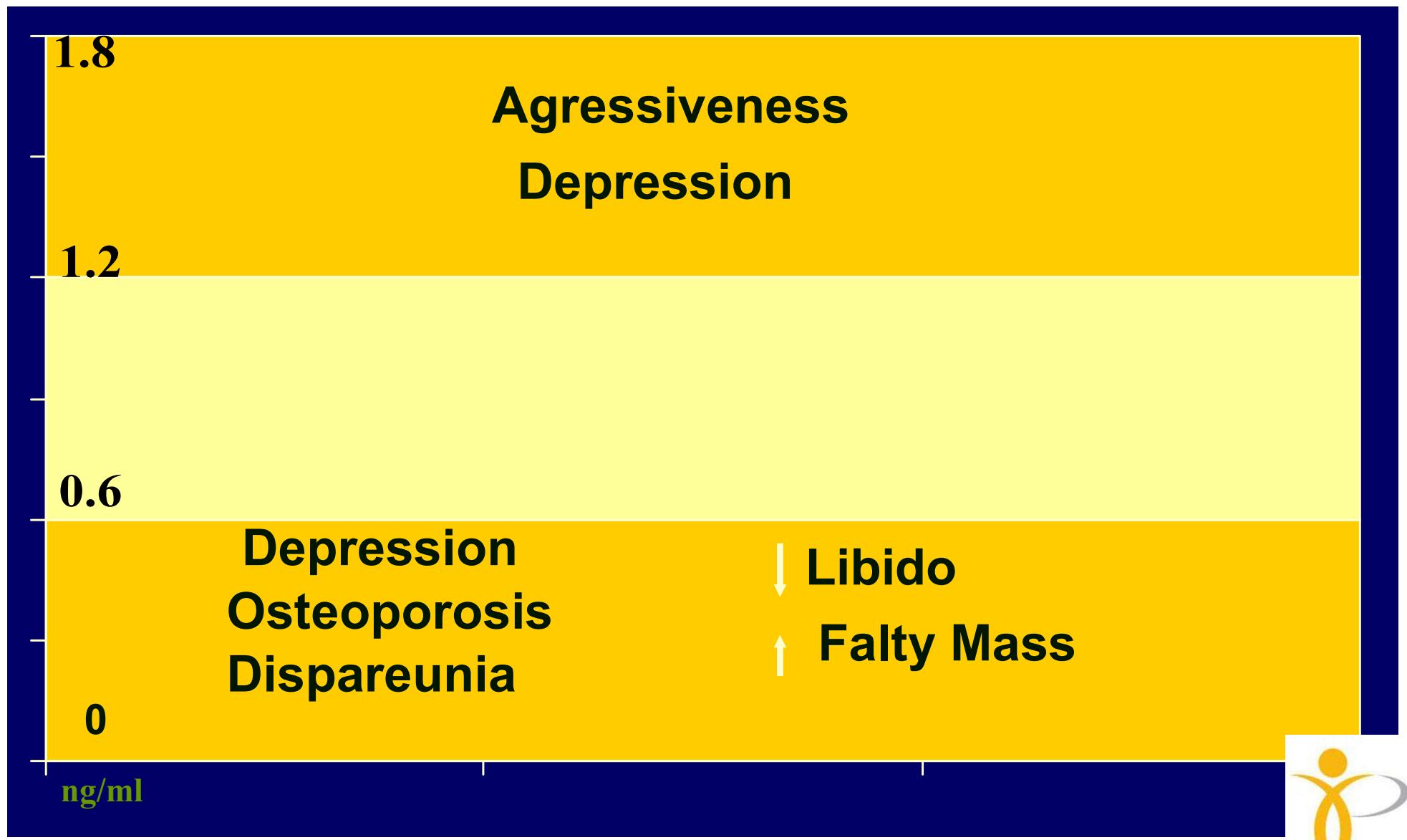
Después de la menopausia, la DHEA, la única fuente de estrogenos y androgenos en la mujer, continua disminuyendo con la edad.



AGENDA

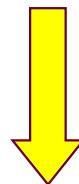
1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. **Sindrome de deficit androgenico en la mujer**
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

Free Testosterone levels in plasma and consequences



SINDROME DE DEFICIT ANDROGENICO

NO



- No correlacion entre niveles de T. y DSF.
- No correlación entre T y bienestar

SI



- ↑ el deseo y la respuesta sexual ante el tratamiento con T
- Añadir T a los E, mejora la función sexual

SINDROME DE DEFICIT ANDROGENICO

1. Insuficiente sensibilidad del radioinmunoensayo a niveles de T
2. Variación de la T (ritmos, diurna, estacional, coito)
3. Producción intracelular

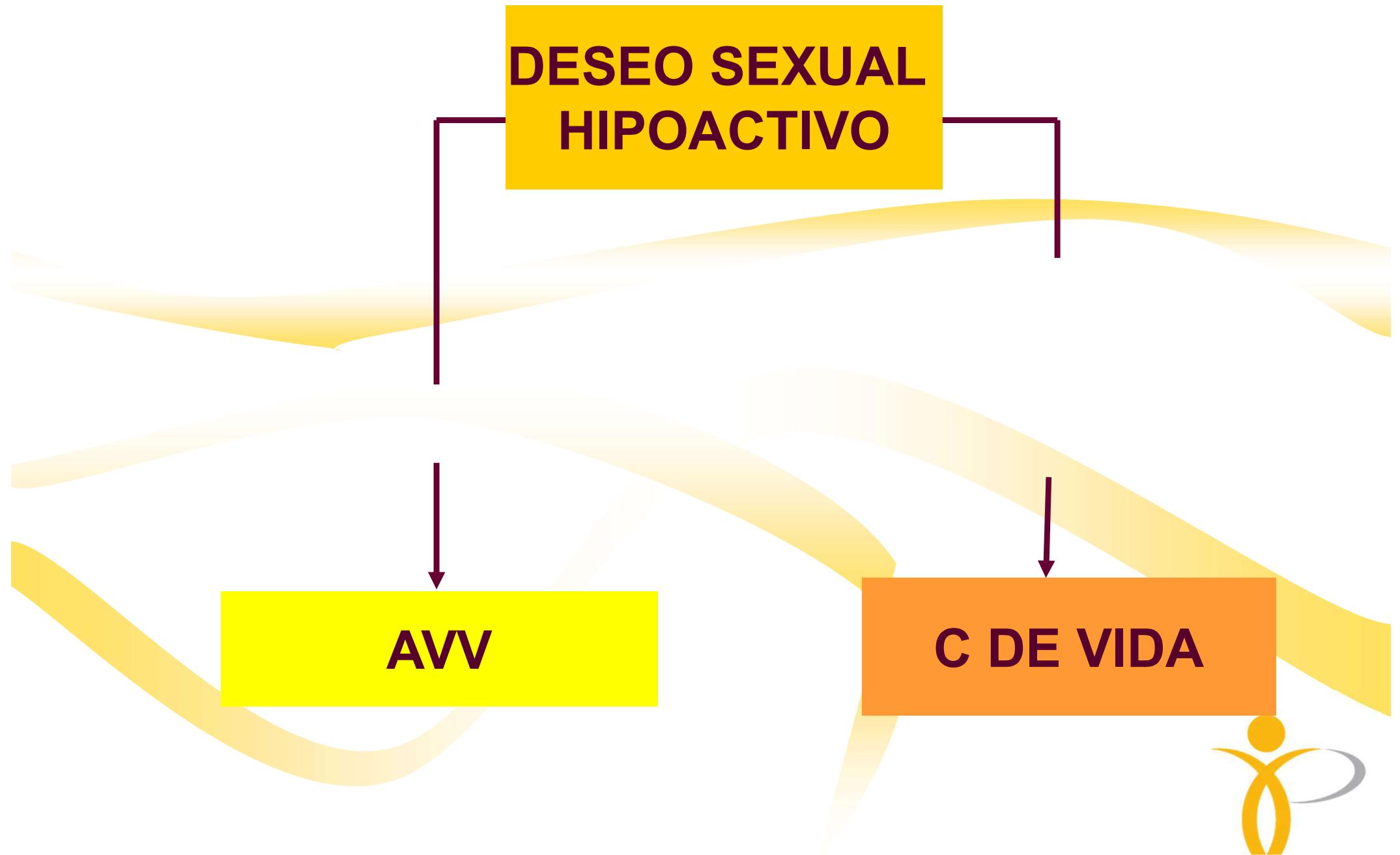
¿Qué MEDIR?

1. Testosterona
2. Glucuronatos de androstenodiona o algunos de sus metabolitos
3. RA, algunos proteínas co-reguladoras

AGENDA

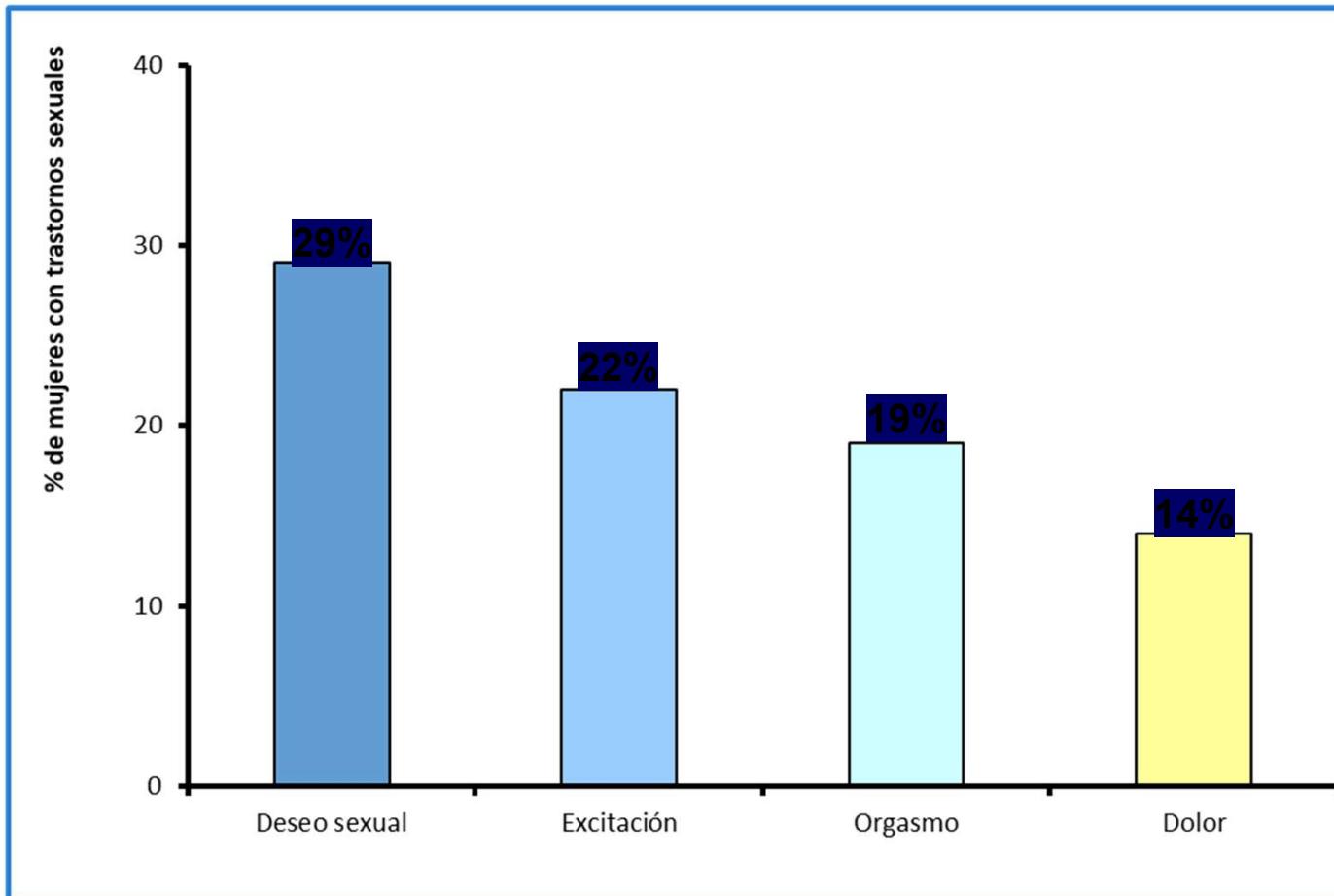
- 1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia**
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
- 3. Tratamientos androgenicos para la DSF**
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

INDICACIONES DE LOS ANDROGENOS



Prevalencia de trastornos sexuales en mujeres europeas

- Datos obtenidos en una encuesta por correo (Estudio “Women’s International Sexuality and Health Survey” (WISHeS)) de 1.356 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 70 años de Alemania, el Reino Unido, Francia e Italia
- *El bajo interés sexual es el trastorno sexual notificado más comúnmente*



DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA (FSDs)

Alteraciones durante cualquiera de las fases de la respuesta sexual:
deseo, excitación, orgasmo o resolución



Influye significativamente en la calidad de vida y en las Relaciones interpersonales

La reducción del deseo sexual
Es la más común de las disfunciones sexuales



DEFINICION DE DSF

DSM IV-R

Desordenes del deseo sexual hipoactivo
Desordenes de la excitación sexual

Desordenes del orgasmo femenino

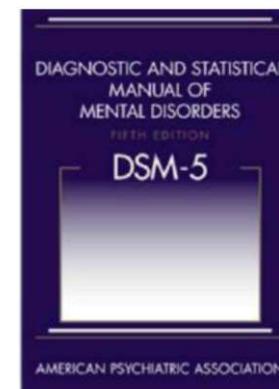
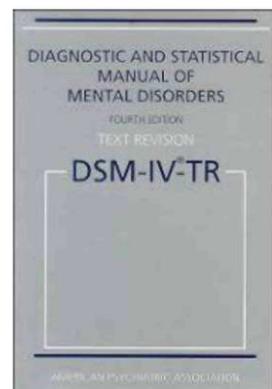
Dispaurenia (dolor en las relaciones)
Vaginismo (contracción del tercio externo de la vagina que interfiere con la relación)

DSM V

Desordenes del Interés sexual femenino/excitación

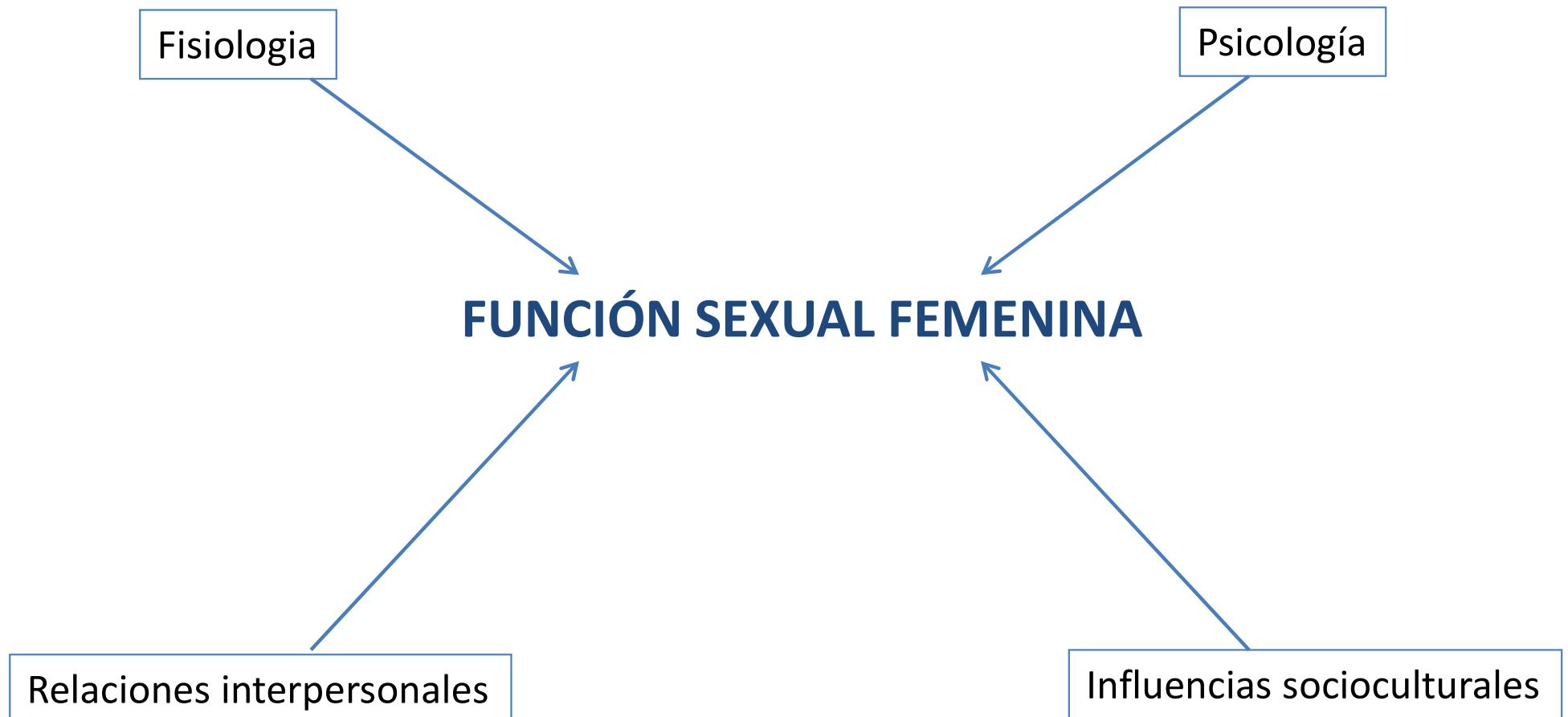
Desordenes del orgasmo femenino

Desordenes del dolor genito-pelvico /Penetración



CAUSAS DE DSF

Que factores juegan un papel prominente en la función sexual femenina?



CAUSAS DE LAS DSFs

FACTORES BIOLOGICOS

- Sistema neuroendocrino: neurotrasmisores y hormonas (hipogonadismo, medicamentos,...)
- Alteraciones de la función vascular y neuronal (DM, EM,...)
- Patología genital y pelvica (tracto urinario, vagina, dispaurenia,...)

FACTORES PSICOSEXUALES

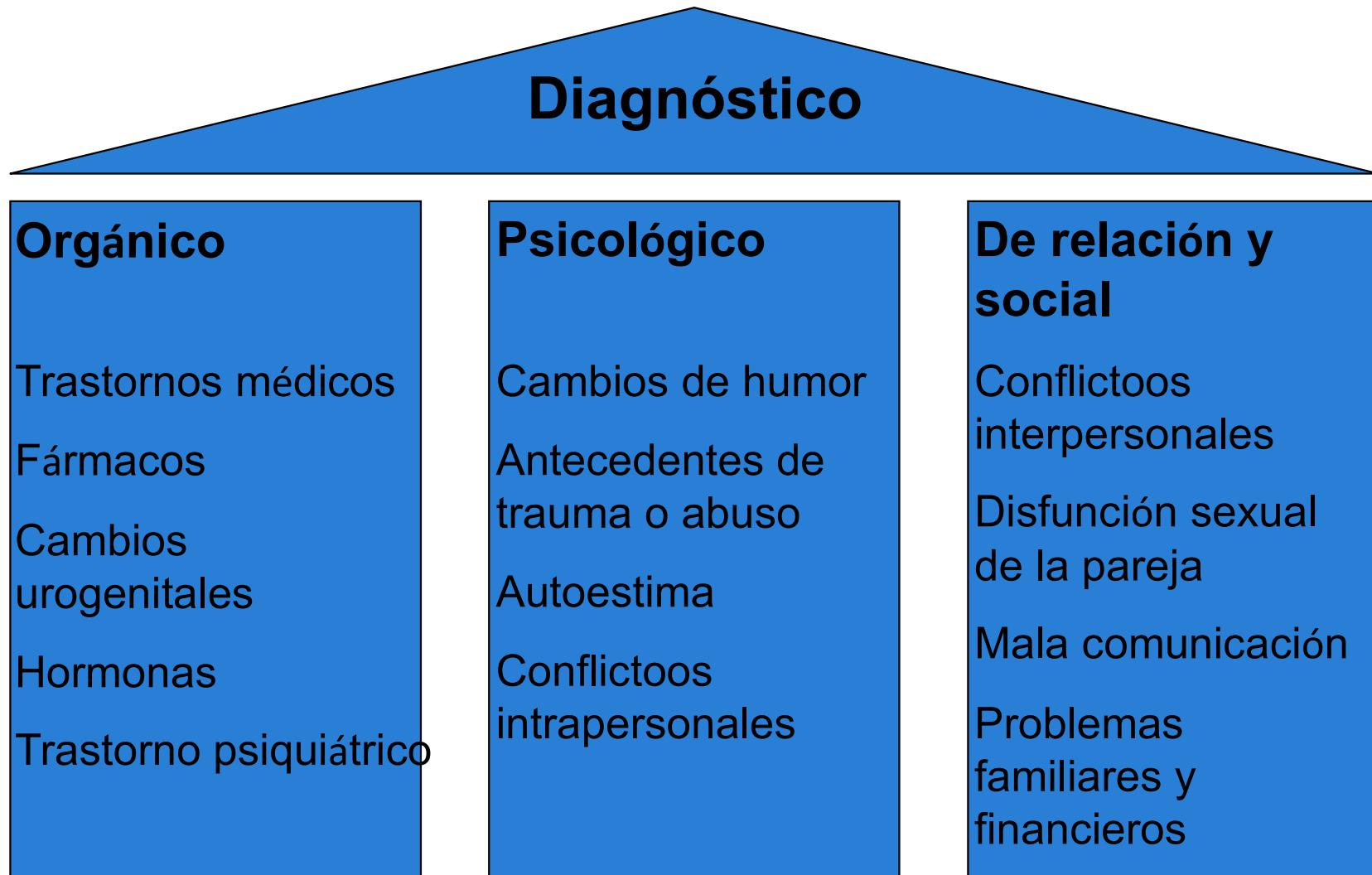
- Personalidad, actitudes negativas
- Relación con el propio cuerpo
- Experiencias sexuales negativas
- Stress
- Distracción /excesiva atención durante el coito
- Depresión/anxiedad

FACTORES SOCIALES

- Realación de calidad
- Sexual disfunción en la pareja
- Factores socio-culturales



Causas de los trastornos sexuales femeninos



Ejemplos de preguntas de detección de trastornos sexuales

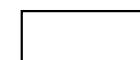
- **Trastorno de deseo sexual:**
“¿Ha notado algún cambio en su deseo de practicar el sexo?”
- **Trastorno de excitación sexual:**
“¿Ha notado algún cambio en su capacidad para excitarse sexualmente?”
- **Trastorno orgásmico:**
“¿Qué hay de sus experiencias en cuanto a los orgasmos?”
- **Trastorno de dolor sexual:**
“¿Le duele algo al practicar el sexo?”

Todas estas preguntas deben ir seguidas de la pregunta:
“¿Está angustiada/preocupada por ello?”

Cuestionario validado: Breve perfil de la función sexual en la mujer

Lea atentamente cada frase y rodee con un círculo el número que mejor se corresponda con su experiencia durante los últimos 2-3 meses. A continuación, sume todos los números para obtener la puntuación total y escriba la puntuación en la casilla que aparece más abajo.

		Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Muy a menudo	Siempre
1.	He tenido ganas de tener relaciones sexuales	0	1	2	3	4	5
2.	Me he sentido descontenta por mi poco interés en el sexo	5	4	3	2	1	0
3.	Tardaba muchísimo en excitarme	5	4	3	2	1	0
4.	Me he sentido totalmente indiferente con respecto al sexo	5	4	3	2	1	0
5.	He sentido poco deseo sexual	5	4	3	2	1	0
6.	Me he sentido decepcionada por mi poco interés en el sexo	5	4	3	2	1	0
7.	He llegado al orgasmo con facilidad	0	1	2	3	4	5



Cuestionario validado: Preocupación sexual femenina

Este cuestionario consta de 12 preguntas cuyas respuestas nos permiten analizar el grado de preocupación de la mujer por su vida sexual en el último mes.

Es necesario un resultado > a 15 puntos para considerar la existencia de un trastorno sexual

	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Con frecuencia	Siempre
1. Angustiada por su vida sexual	0	1	2	3	4
2. Infeliz con respecto a sus relaciones sexuales	0	1	2	3	4
3. Culpable por sus problemas sexuales	0	1	2	3	4
4. Frustrada por sus problemas sexuales	0	1	2	3	4
5. Estresada por sexuales	0	1	2	3	4
6. Inferior por sus problemas sexuales	0	1	2	3	4
7. Preocupada por el sexo	0	1	2	3	4
8. Sexualmente inadaptada	0	1	2	3	4
9. Con remordimientos por su vida sexual	0	1	2	3	4
10. Avergonzada por sus problemas sexuales	0	1	2	3	4
11. Insatisfecha por su vida sexual	0	1	2	3	4
12. Enfadada por su vida sexual	0	1	2	3	4

TRATAMIENTOS ANDROGENICOS

- TRATAMIENTO PROHORMONAL
DHEA/ Prasterona
- TRATAMIENTO HORMONAL
Metiltestosterona/Testosterona
Tibolona

TRATAMIENTO NATURAL

Trigonella

Damiana

AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

¿ Mejora la DHEA el bienestar,la función sexual y la función cognitiva?

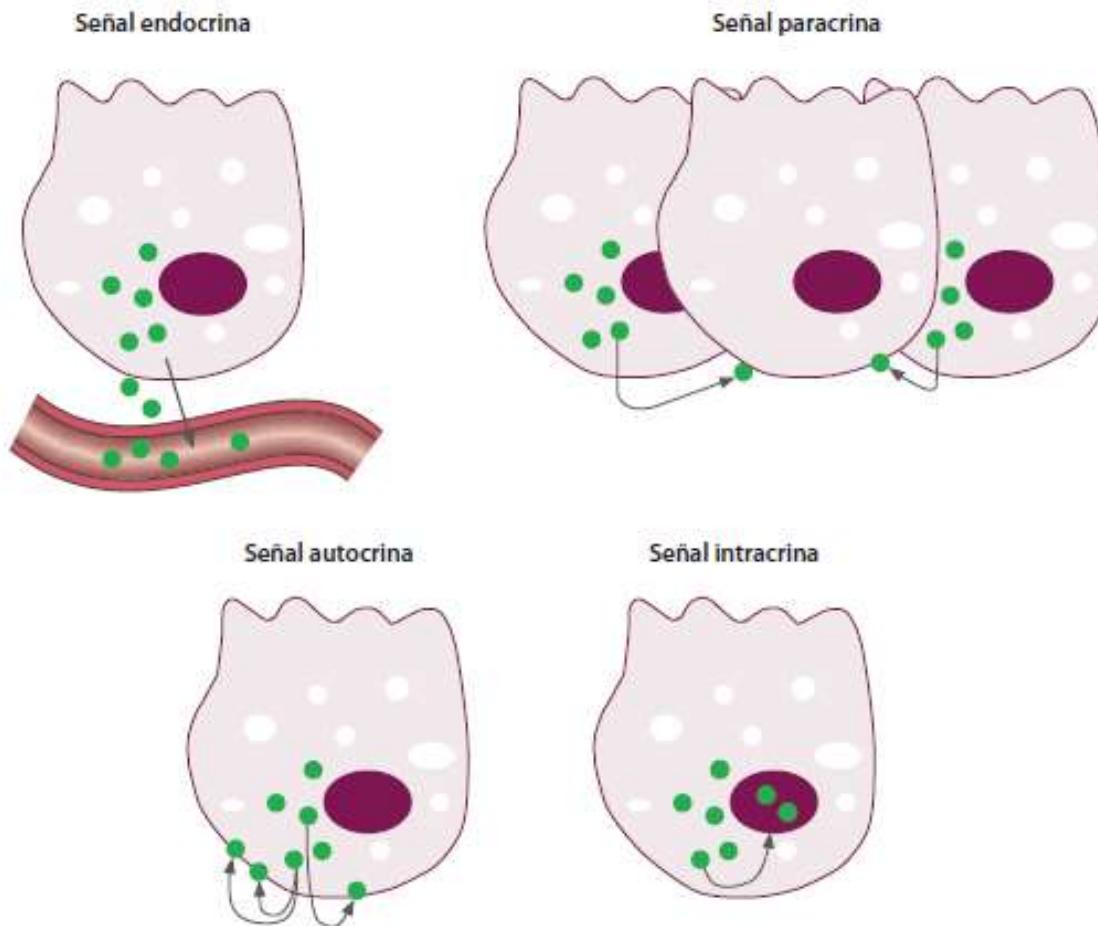
- Estudios pequeños y de corta duración
- 8 estudios sobre la función sexual en la mujer
 - 5 no beneficios
 - 3 efectos positivos

Hackbert and Heiman

Munarriz et al 200

Schmidt et al 2005

DIFERENTES CRINOLOGÍAS

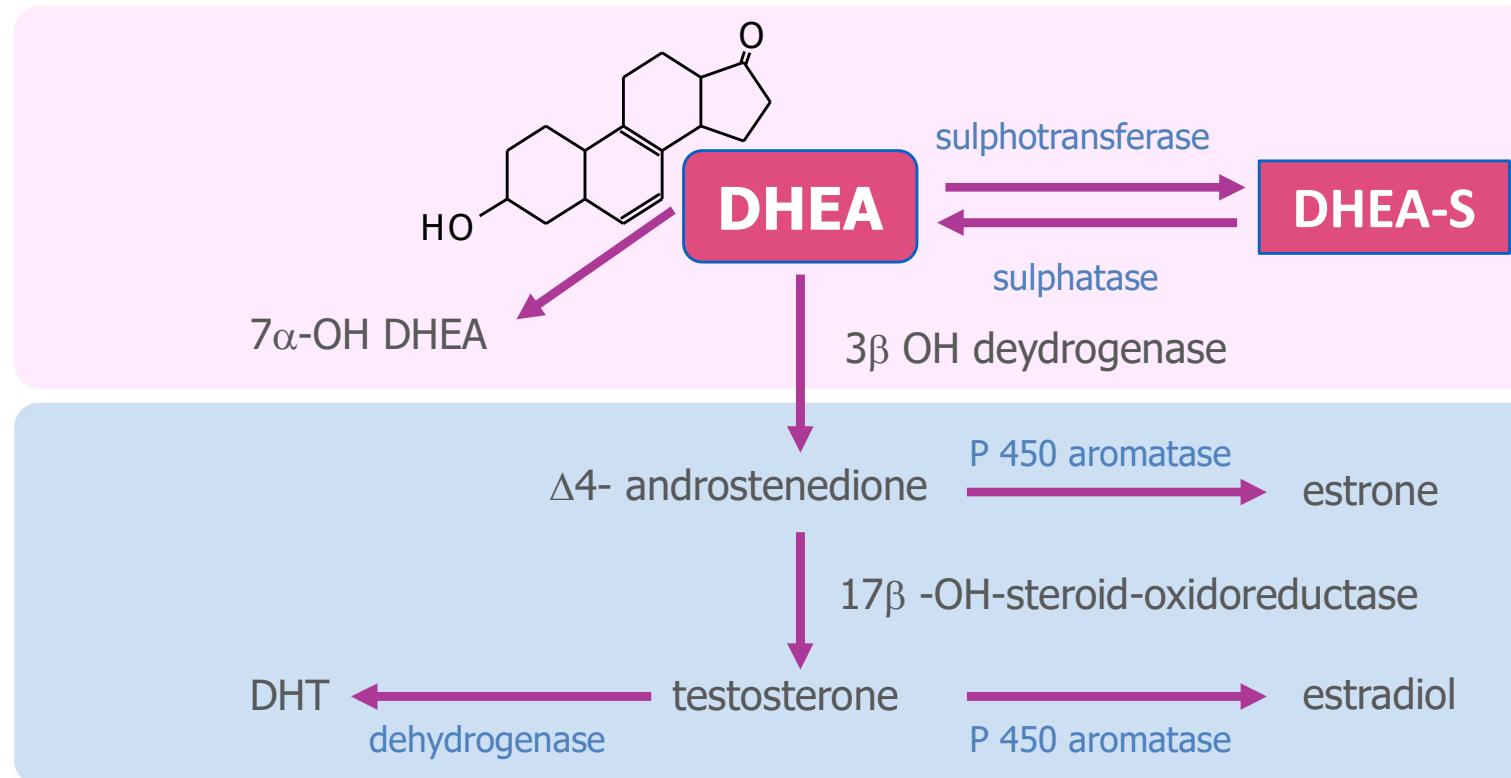


Introcrinología: es la transformación del precursor inactivo DHEA en esteroides sexuales activos que actúan en las mismas células donde se sintetizan y posteriormente se inactivan, sin liberación significativa de hormonas a la circulación.

Tomada de Labrie et al. Introcrinology: role of the family of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. J Mol Endocrinol 2000;25(1):1-16. Adaptada por Dr Joaquim Calaf. Ilustrador: Manuel Romera.



DHEA and DHEA-S



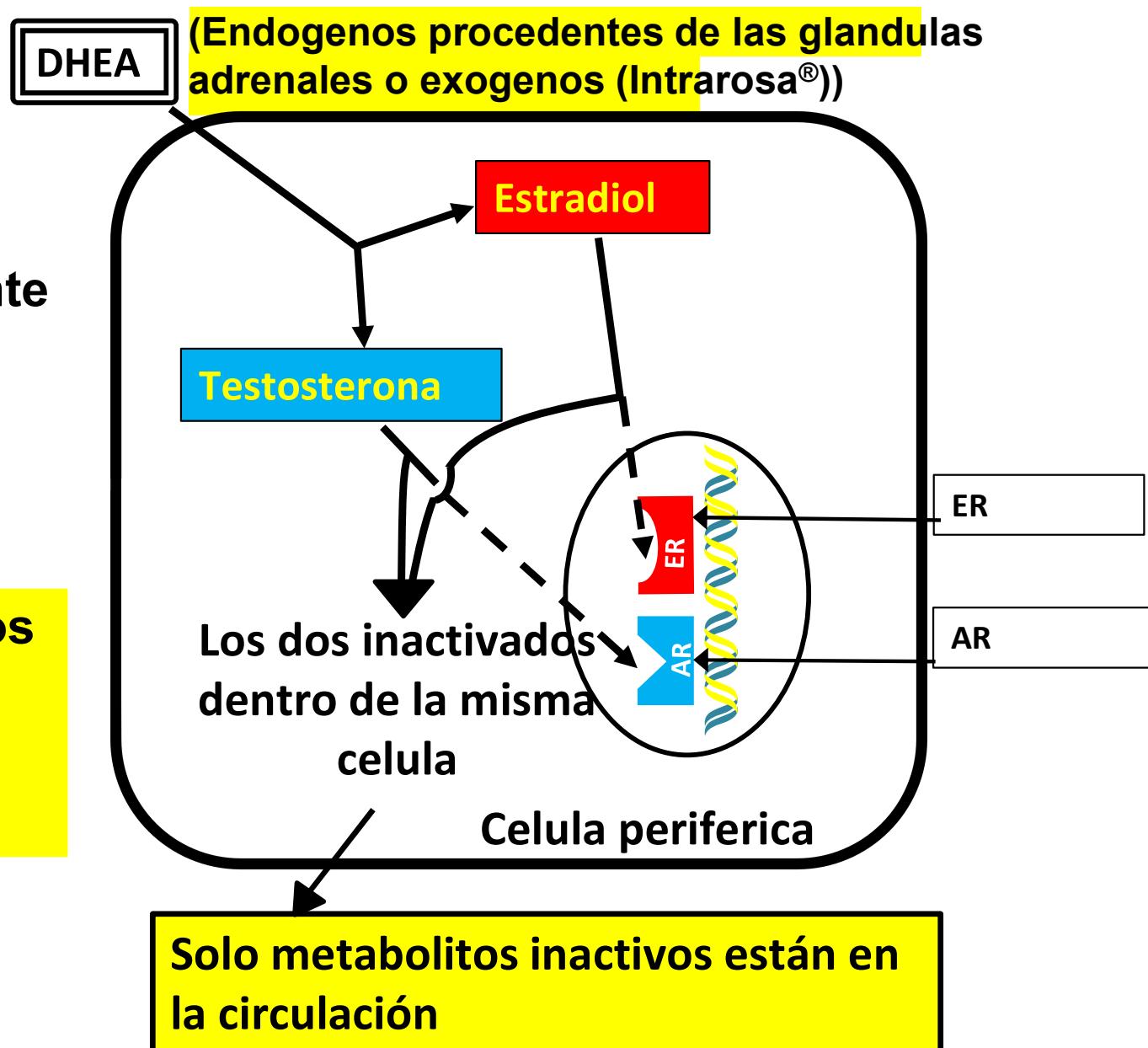
DHEA PRECURSOR for estrogens and androgens



MECANISMO DE ACCIÓN

2. Los E y los A se inactivan intracelularmente en la misma celula por enzimas inactivadoras-esteroideas¹

Consecuencia:
Solo metabolitos inactivos aparecen en la sangre²⁻⁴, por lo que se evitan acciones en otros tejidos



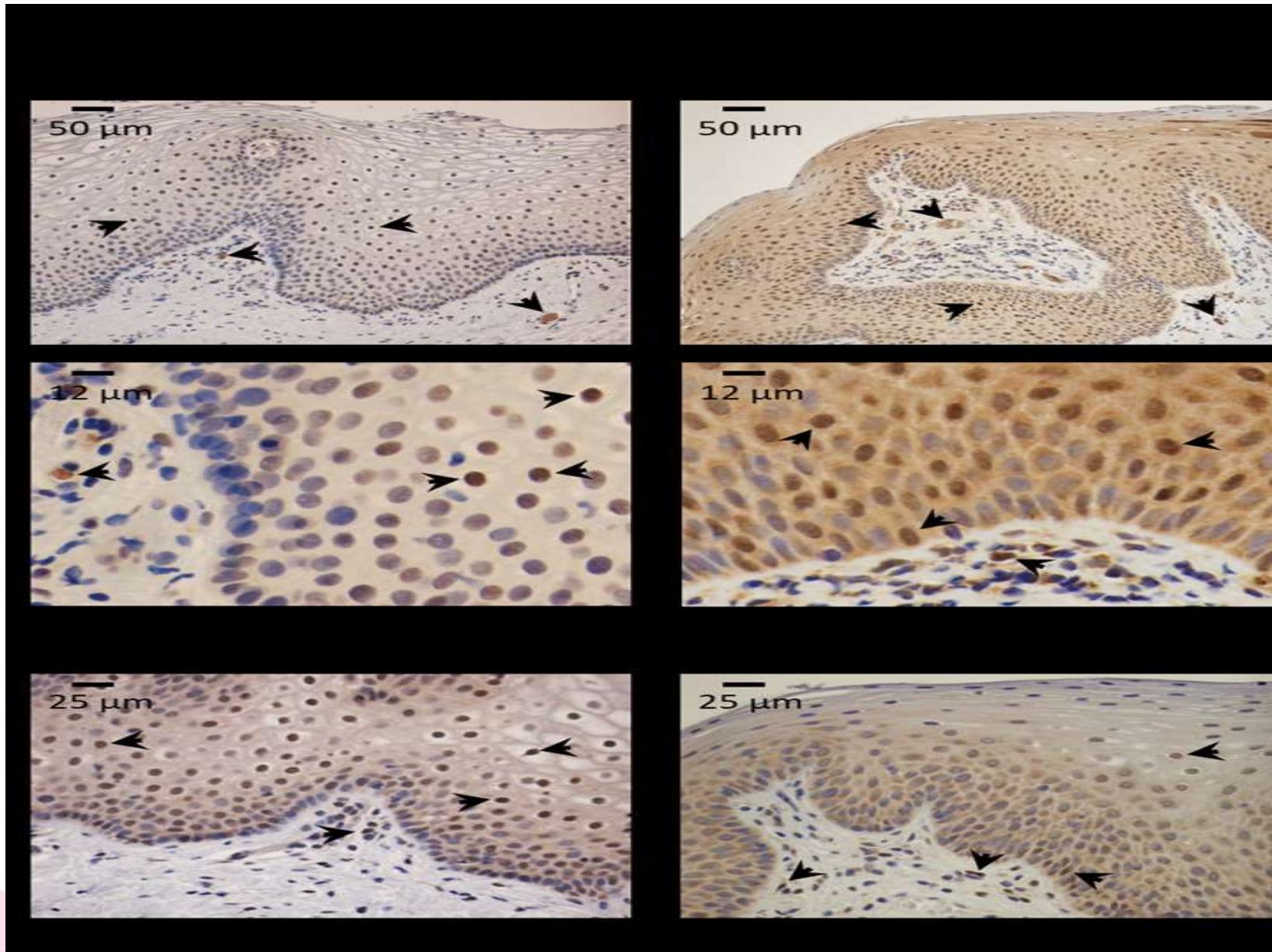
1- Bélanger et al, Trends Endocrinol Metab 14, 473-9, 2003; 2- Ke et al, Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 24, 117-29, 2015;

3- Labrie et al, Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 29, 39-60, 2017; 4- Martel et al, J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 159, 142-53, 2016.

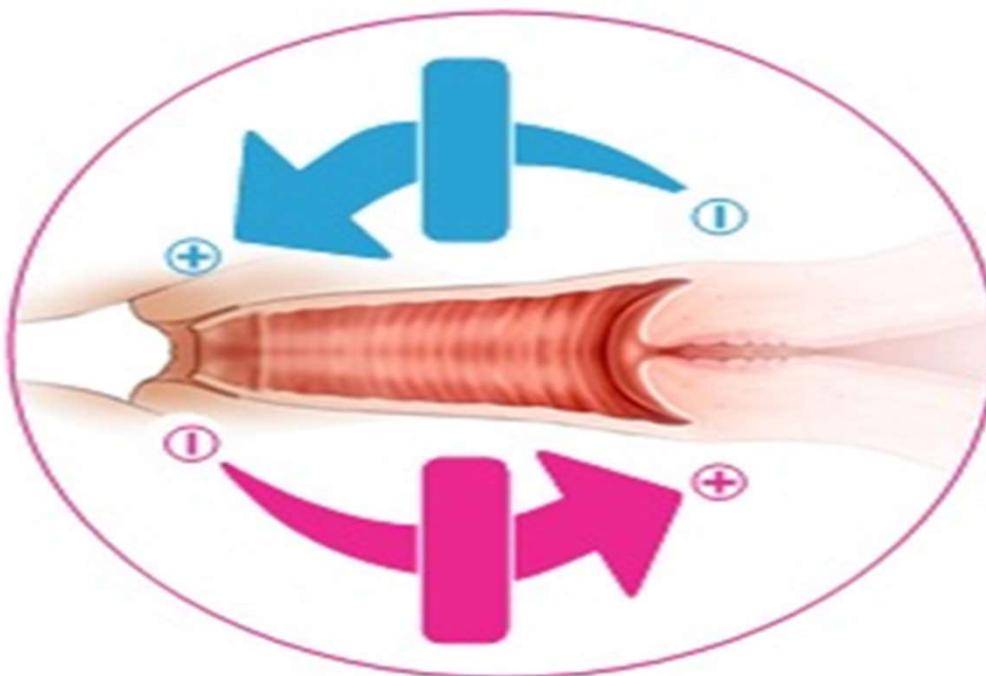


RECEPTORES ANDROGENICOS

Y ESTROGENICOS EN VAGINA Y VESTIBULO VULVAR
ISGE conference Dr Bouchard (2020)



Conclusiones



1. Los datos apuntan que tan importantes son los receptores de estrógenos como los de andrógenos en la zona vulvo vaginal . Mientras que la cantidad de receptores estrogenicos parece mayor en la vagina , la cantidad de receptores androgénicos es mayor en vestivulo, labios menores y mayores⁽¹⁾

Palacios S. Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. Menopause. 2020 Nov;27(11):1336-1342

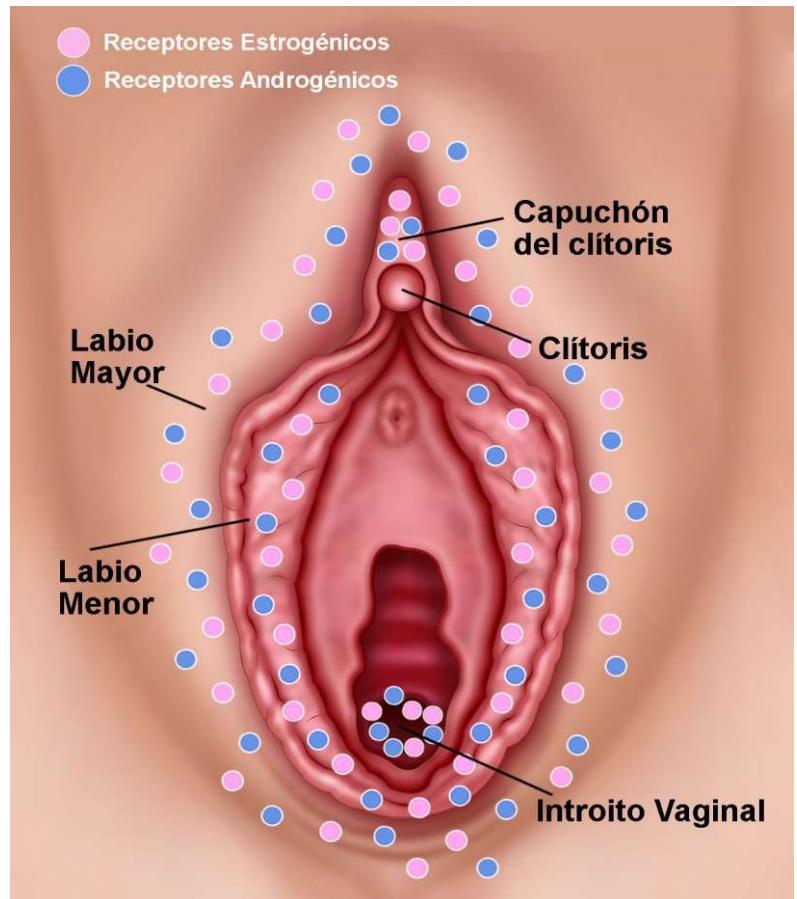


Mis investigaciones

Receptores androgénicos

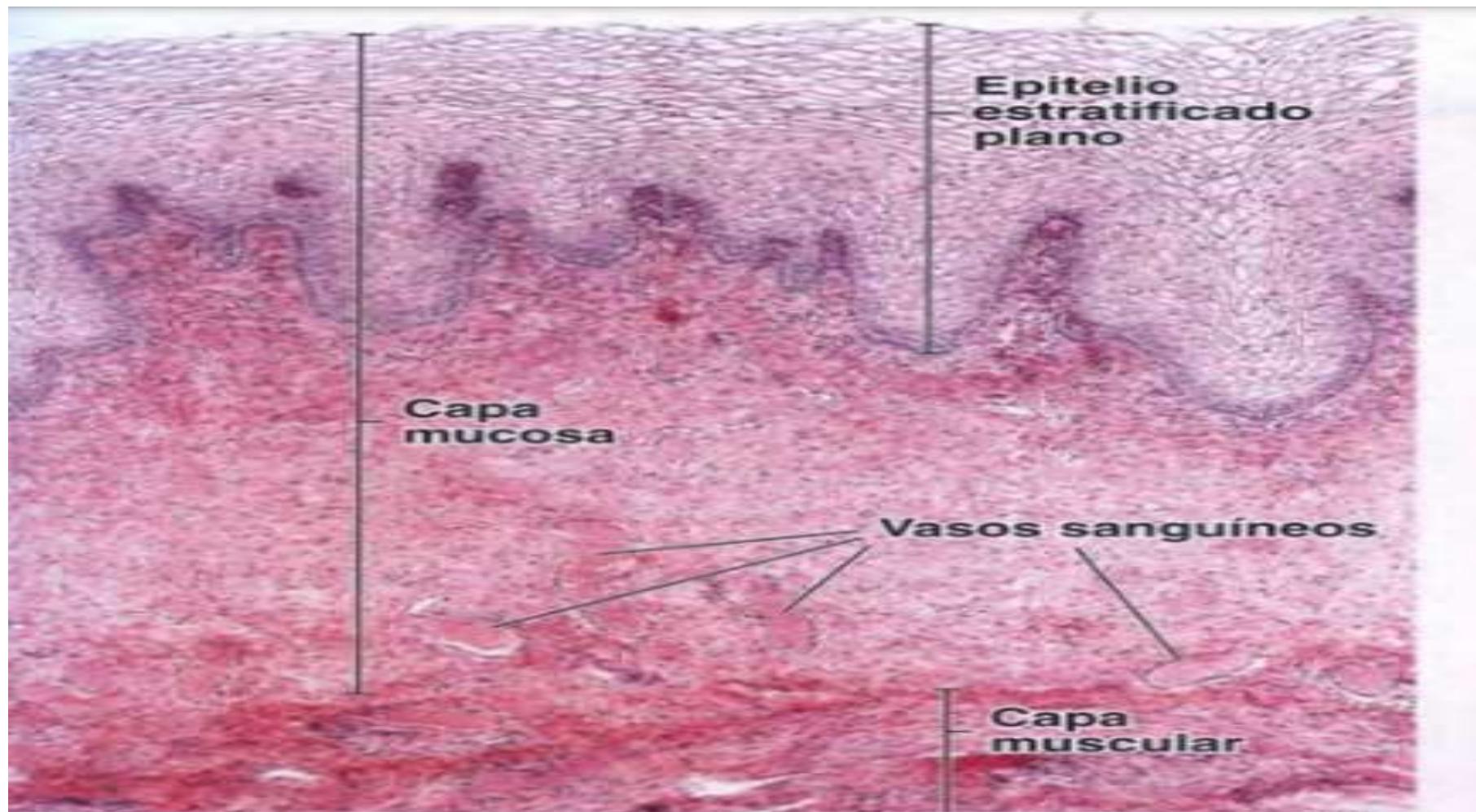
Se han detectado receptores de andrógenos en todo el sistema genitourinario mediante análisis inmunohistoquímicos, transferencia de Western, unión de ligando y expresión génica, habiéndose observado en:

- **Labios mayores**
- **Labios menores**
- **Vestíbulo**
- **Clítoris**
- **Vagina, en las tres capas de la mucosa vaginal (epitelio, lamina propia y muscular)**



1. Onnis A, et al. Eur J Gynaecol Oncol 1985; 6:125–
2. Hodgins MB, et al Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:216–22.
3. Baldassarre M, et al. Int J Impot Res. 2013 Jan;25(1):7-11





EFICACIA DE LA PRASTERONA SOBRE EL DOLOR VULVAR Y VAGINAL EN LA AVV

Dr Palcios et al 2021



EFICACIA DE LA PRASTERONA SOBRE EL DOLOR VULVAR Y VAGINAL EN LA AVV

Dr Palcios et al 2021



AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

No hay indicaciones claras de T.T. en la mujer

Se usa fuera de indicación con compuestos *ex profeso* o de hombres con modificación de dosis

CONSENSO GLOBAL

J Clin Endocrinol Metab.2019 Oct;104 (10):4660-4666

Única evidencia es para tratar el trastorno del deseo sexual hipoactivo

Hay insuficientes datos para apoyar otras indicaciones

No existen eventos adversos severos

No hay datos en mujeres con alto riesgo cardiovascular

Análisis de testosterona no debe usarse para el diagnóstico

Los niveles de testosterona en sangre no deben superar cifras normales de mujeres premenopáusicas

Efectos de los E versus E+T sobre el cerebro de la mujer

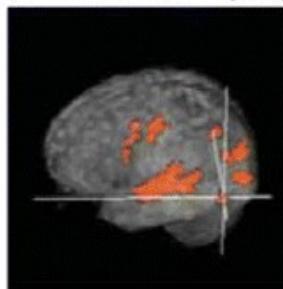
- 6 mujeres viendo peliculas normales y eroticas mientras se les realiza una resonancia magnética:
 - Sin tratamientos,
 - Con estrogenos,
 - Con estrogenos y testosterona.

EFEKTOS DE LOS E Y E+T SOBRE EL CEREBRO

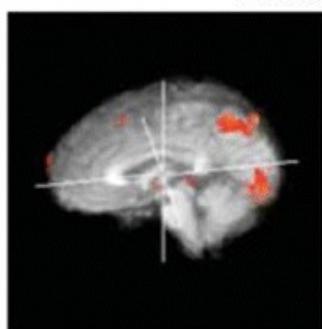
Baseline

N = 6

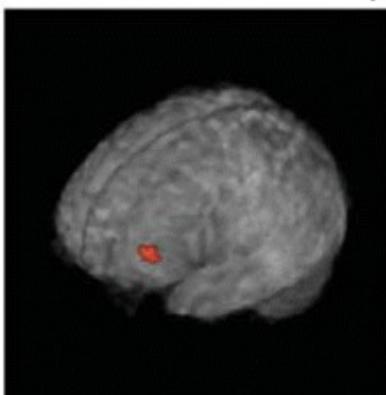
Neutral Stimuli T = 3.185



Erotic Stimuli T = 2.946



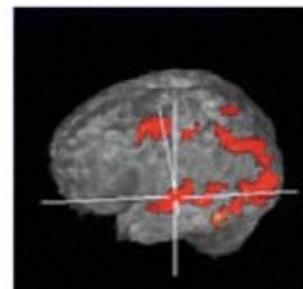
Erotic minus Neutral T = 3.289



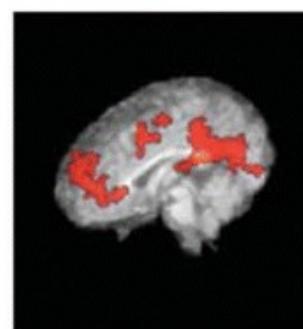
E_2 (6 weeks)

N = 5

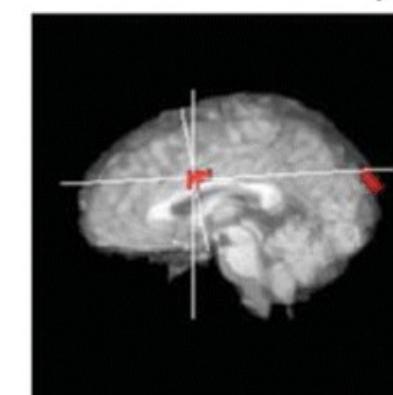
Neutral Stimuli T = 3.070



Erotic Stimuli T = 2.602



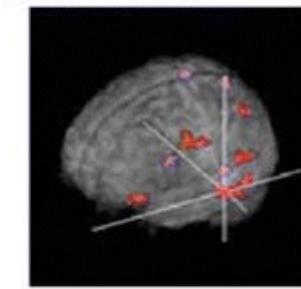
Erotic minus Neutral T = 4.135



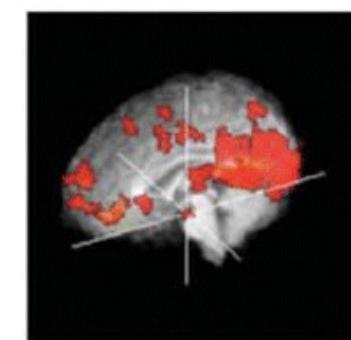
$E_2 + T$ (12 weeks)

N = 4

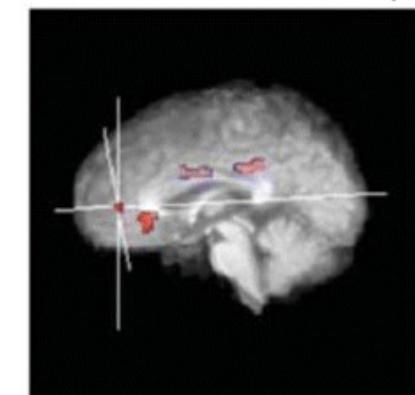
Neutral Stimuli T = 2.828



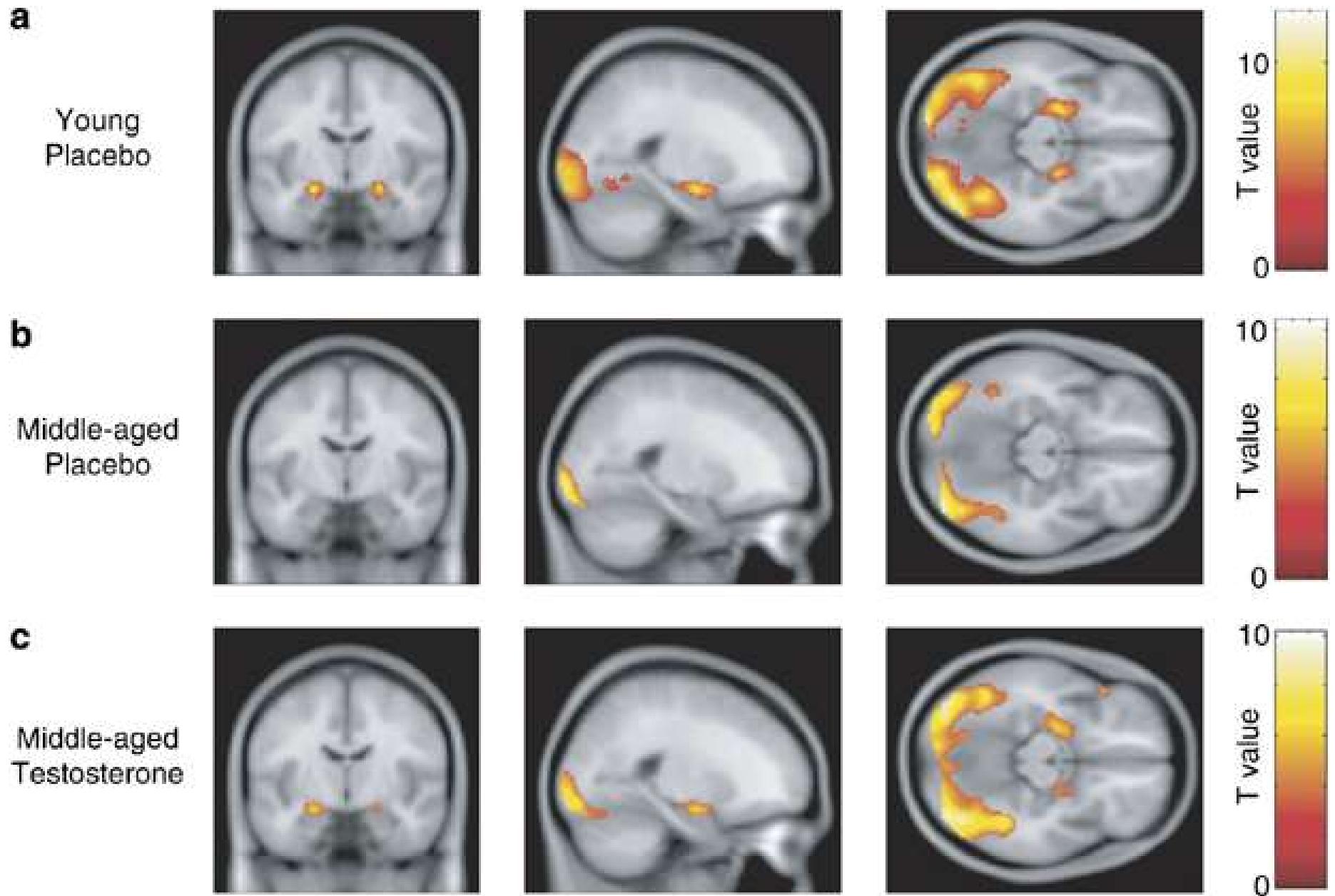
Erotic Stimuli T = 2.83



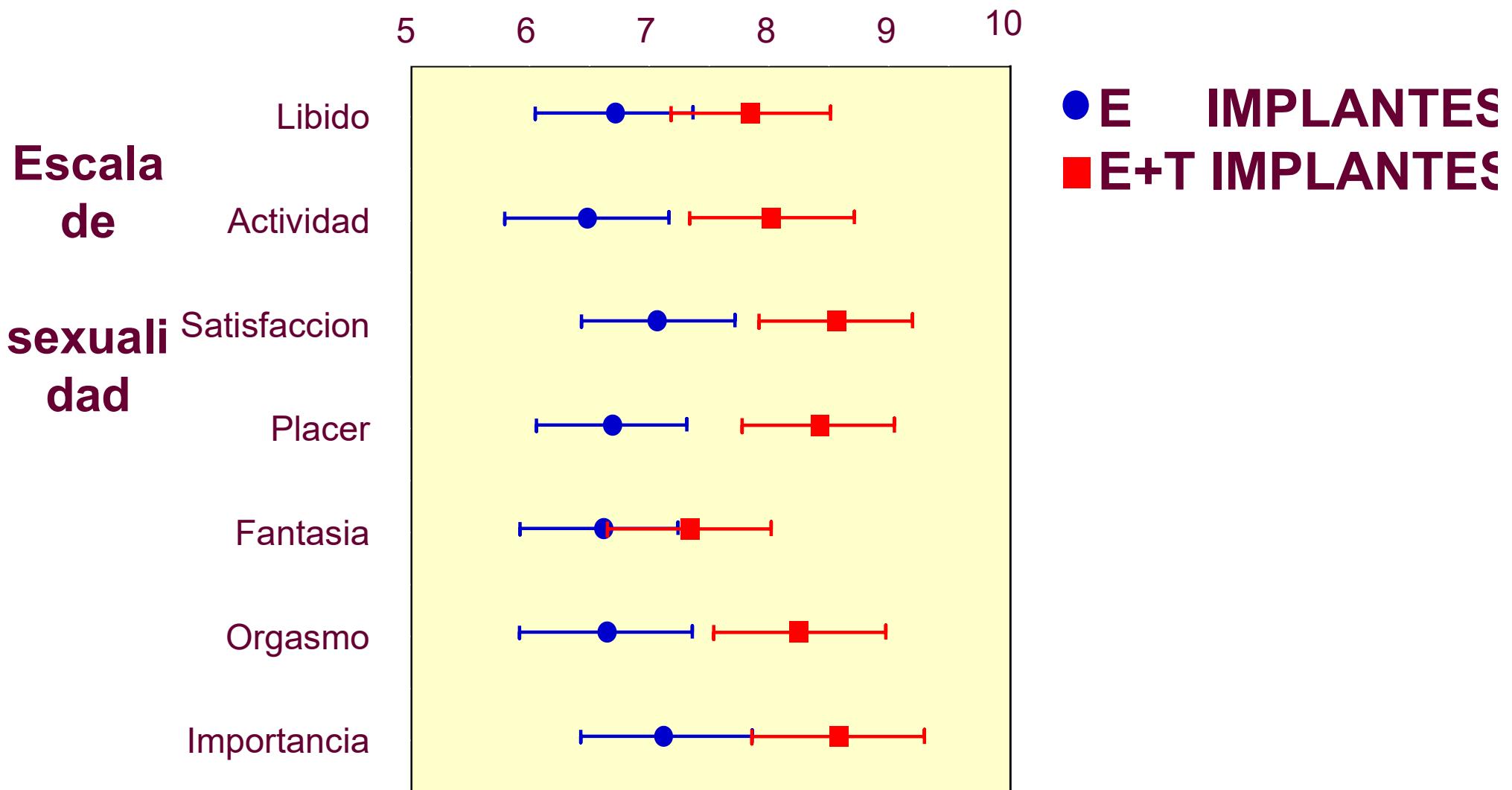
Erotic minus Neutral T = 3.651



Amygdala activity in middle-aged women restored to that of younger women after a single nasal administration of testosterone.
Neuropsychopharmacol. van Wingen et al 2008



Efectos de los E+T vs T sola en la función sexual tras dos años



ESTUDIOS CLINICOS CON TESTOSTERONA

MENOPAUSICA HISTERECTOMIZADA CON ESTROGENOS

MENOPAUSICA NATURAL CON ESTROGENOS

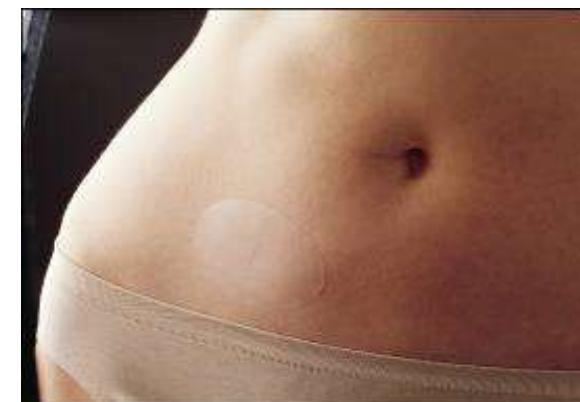
MENOPAUSIA NATURAL SIN ESTROGENOS

MUJER PREMENOPAUSICA



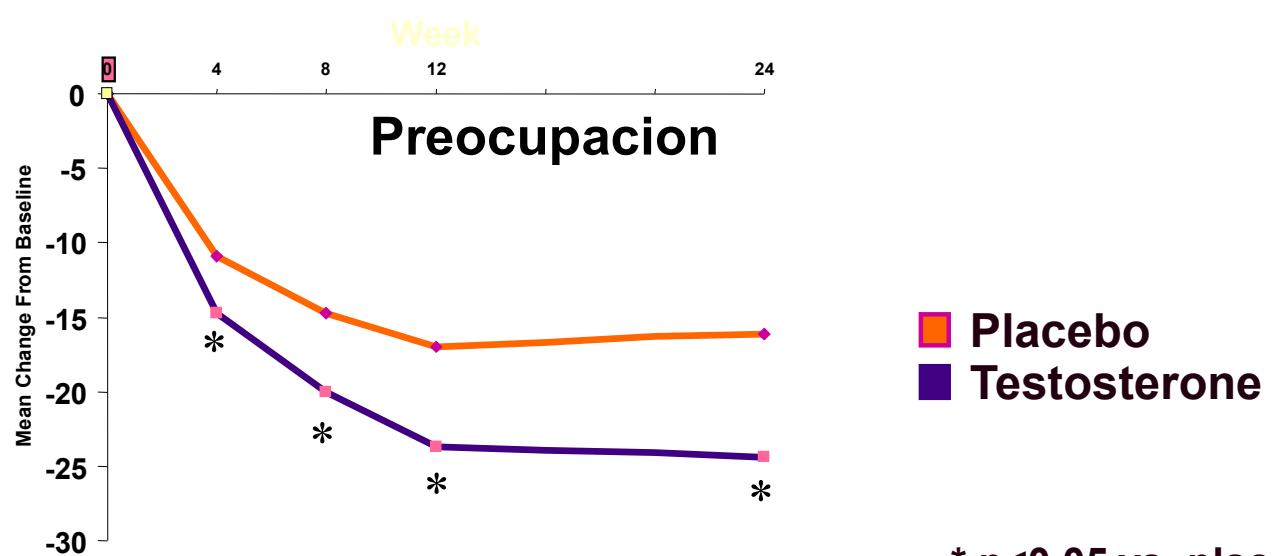
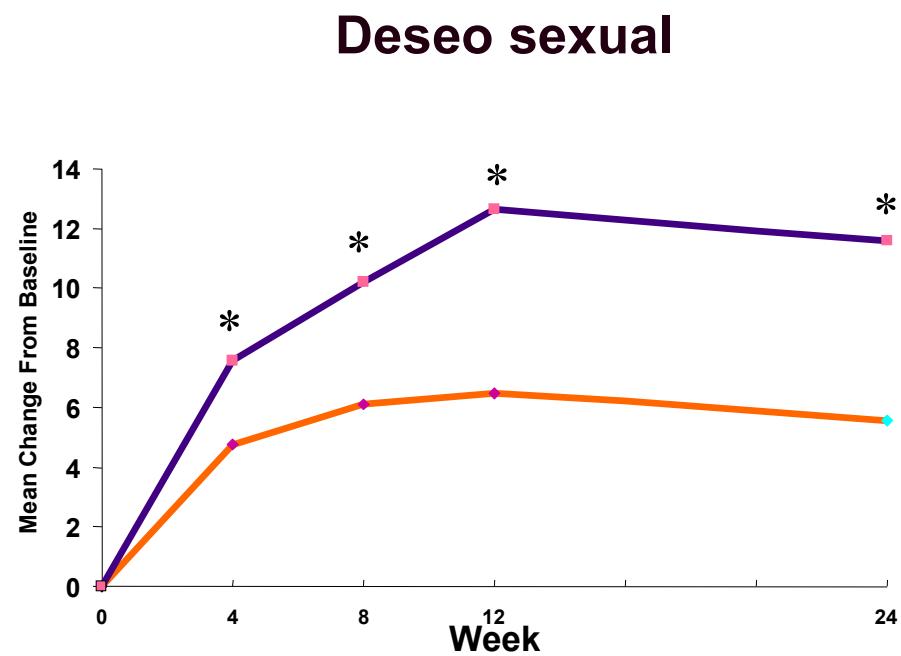
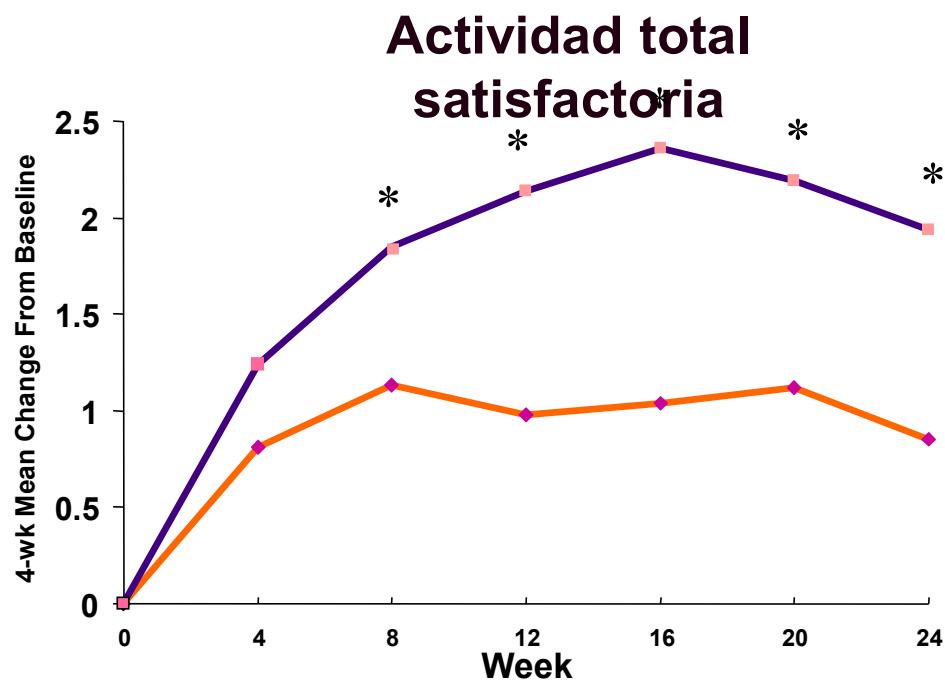
ESTUDIOS FASE III CON INTRINSA EN MUJERES CON MENOPAUSIA QUIRURGICA Y ESTROGENOS

- **Two Separate Phase III Clinical Trials:**
 - Surgical menopause 1 (**INTIMATE SM 1**), n=562 women
 - Surgical menopause 2 (**INTIMATE SM 2**), n=532 women
- **Objective:**
 - Assess efficacy / safety of transdermal testosterone in surgically menopausal women with Hypoactive Sexual Desire Disorder
- **Design:**
 - 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational trial
 - **Placebo or transdermal testosterone patch 300 µg/day**
 - All patients on oral or transdermal oestrogen
 - Inclusion / Exclusion criteria similar
- **Female testosterone patch:**
 - Alcohol-free, translucent, matrix patch
 - Twice-a-week application to abdomen
 - Contains 8.4 mg testosterone
 - Delivers 300 µg/day testosterone



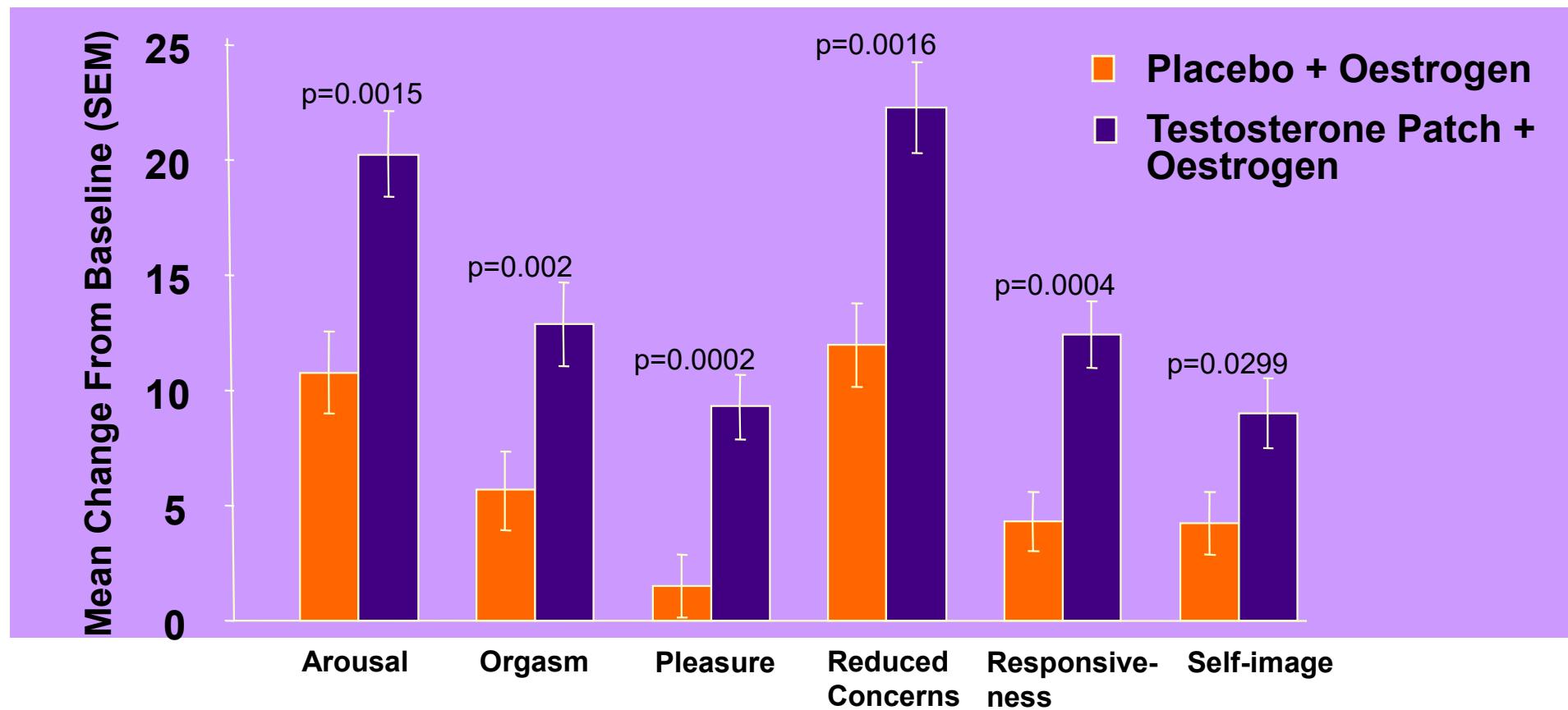
Simon JA, et al. (2005) *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 5226–5233
Buster JE et al. (2005) *Obstet Gynecol* **105**: 944–952

Onset of Effect: Intimate SM 1 & SM 2



Kingsberg S, et al.
ACOG abstract. 2006

Testosterone Patch Phase III Results (INTIMATE-SM) at 24 Weeks: MEJORIAS POR DOMINIOS – SM2

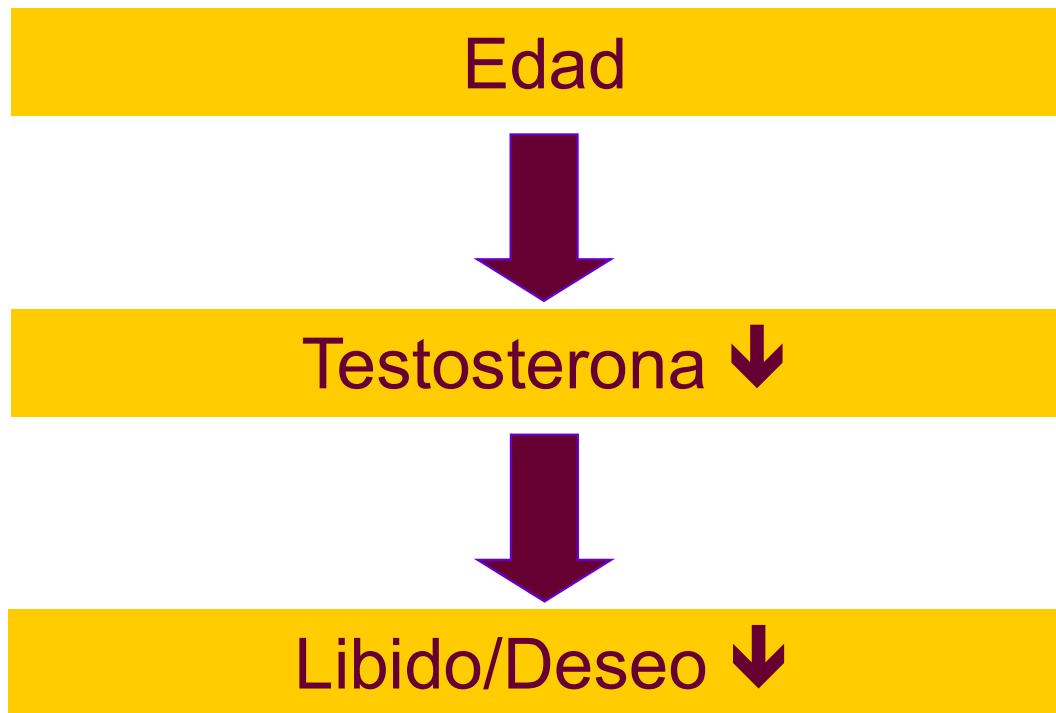


PFSF - Profile of Female Sexual Function

Buster JE et al. (2005) *Obstet Gynecol* 105: 944–952

Source: FSDeducation.eu

Y EN LA MENOPAUSIA NATURAL?



**Podria el uso de testosterona ayudar
SI**

Transdermal Testosterone Plus Oestrogen

Phase III testosterone patch studies

en menopausia natural

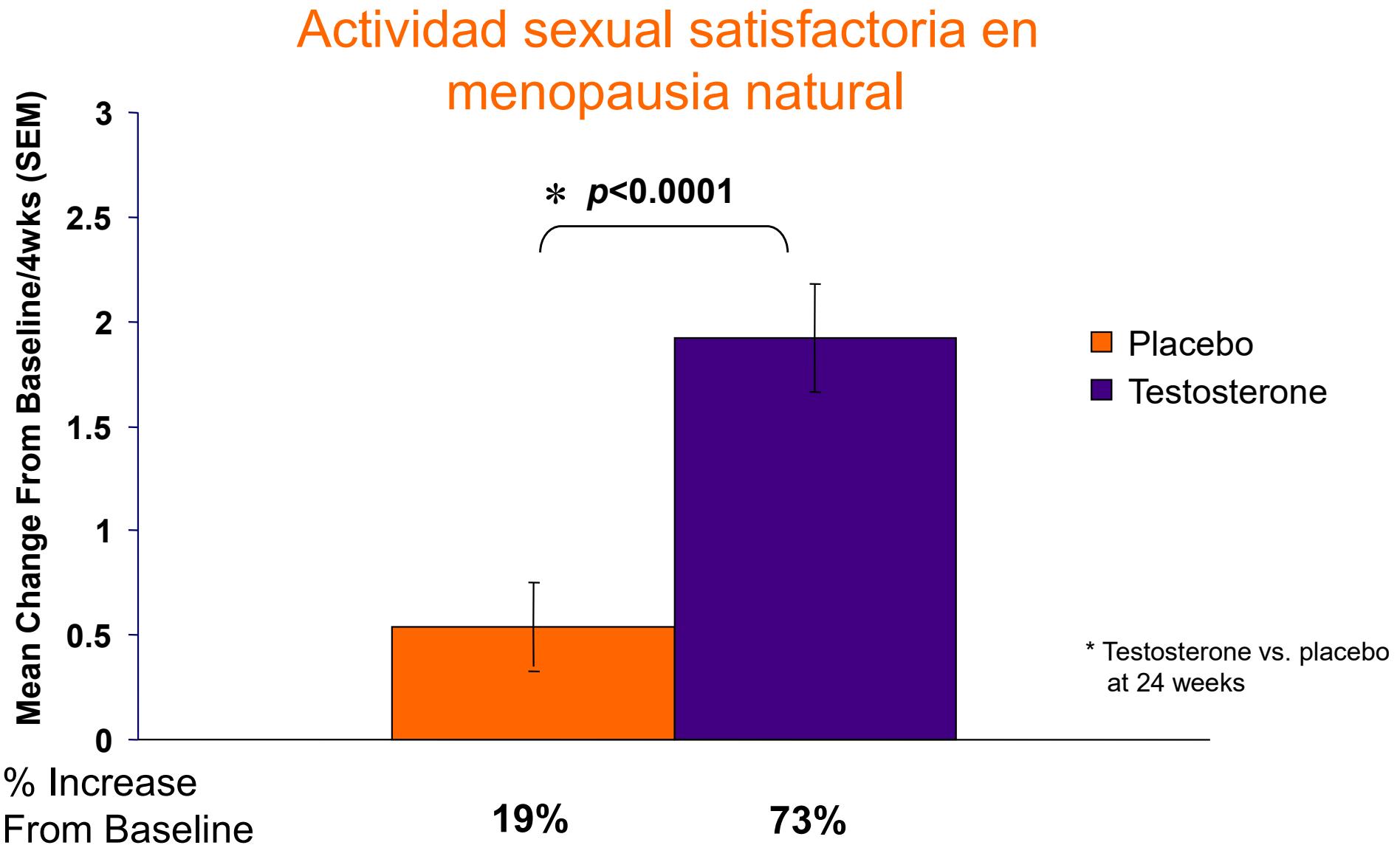
**Is testosterone effective & safe in NATURALLY
menopausal women?**

Intimate NM 1 study:

- 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial
- Testosterone 300 mcg/d vs. Placebo
- 483 Naturally menopausal women with HSDD
- all patients on concurrent estrogen/progestin therapy

Testosterone Patch Phase III (INTIMATE-NM)

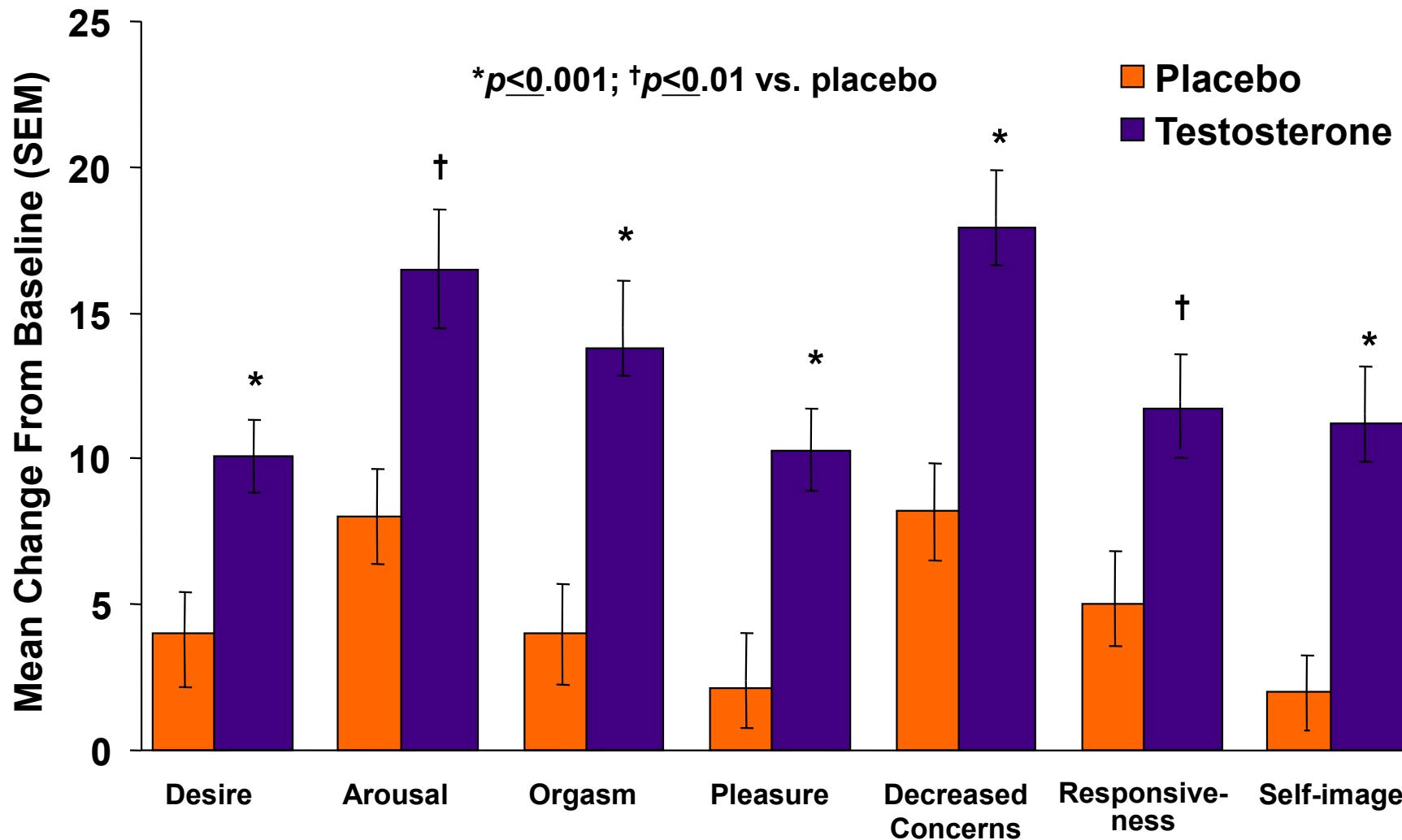
Results at 24 weeks:



Testosterone Patch Phase III (INTIMATE-NM)

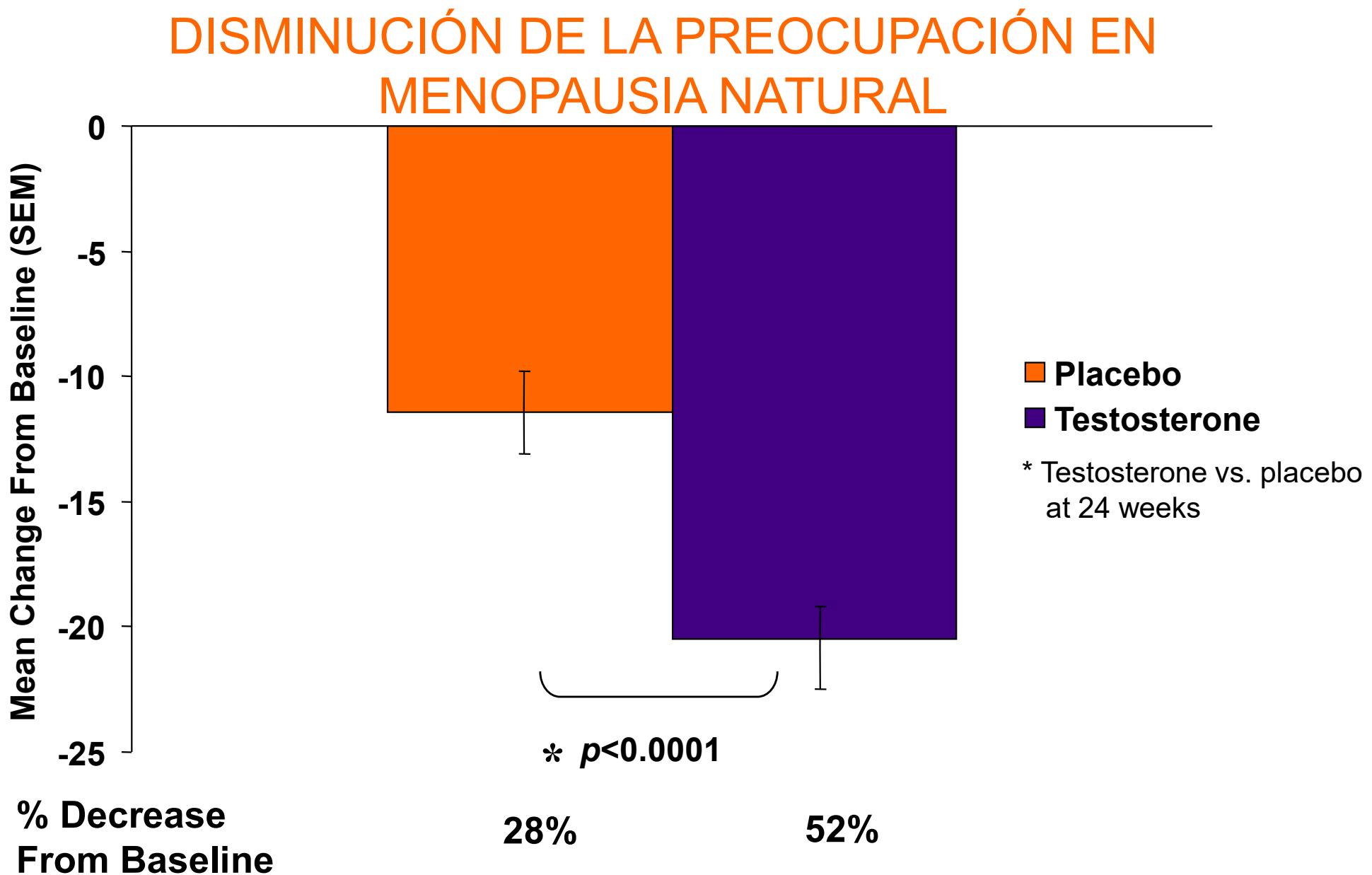
Results at 24 weeks:

MEJORIA EN TODOS LOS DOMINIOS
CON MENOPAUSIA NATURAL



Testosterone Patch Phase III (INTIMATE-NM)

Results at 24 weeks:



¿Y SOLO LA TESTOSTERONA?

Transdermal Testosterone only

APHRODITE - Phase III

Transdermal testosterone patch trial in menopausal women

**ES LA T SOLA EFECTIVA EN MUJERES CON
MENOPAUSIA NATURAL Y TDS**

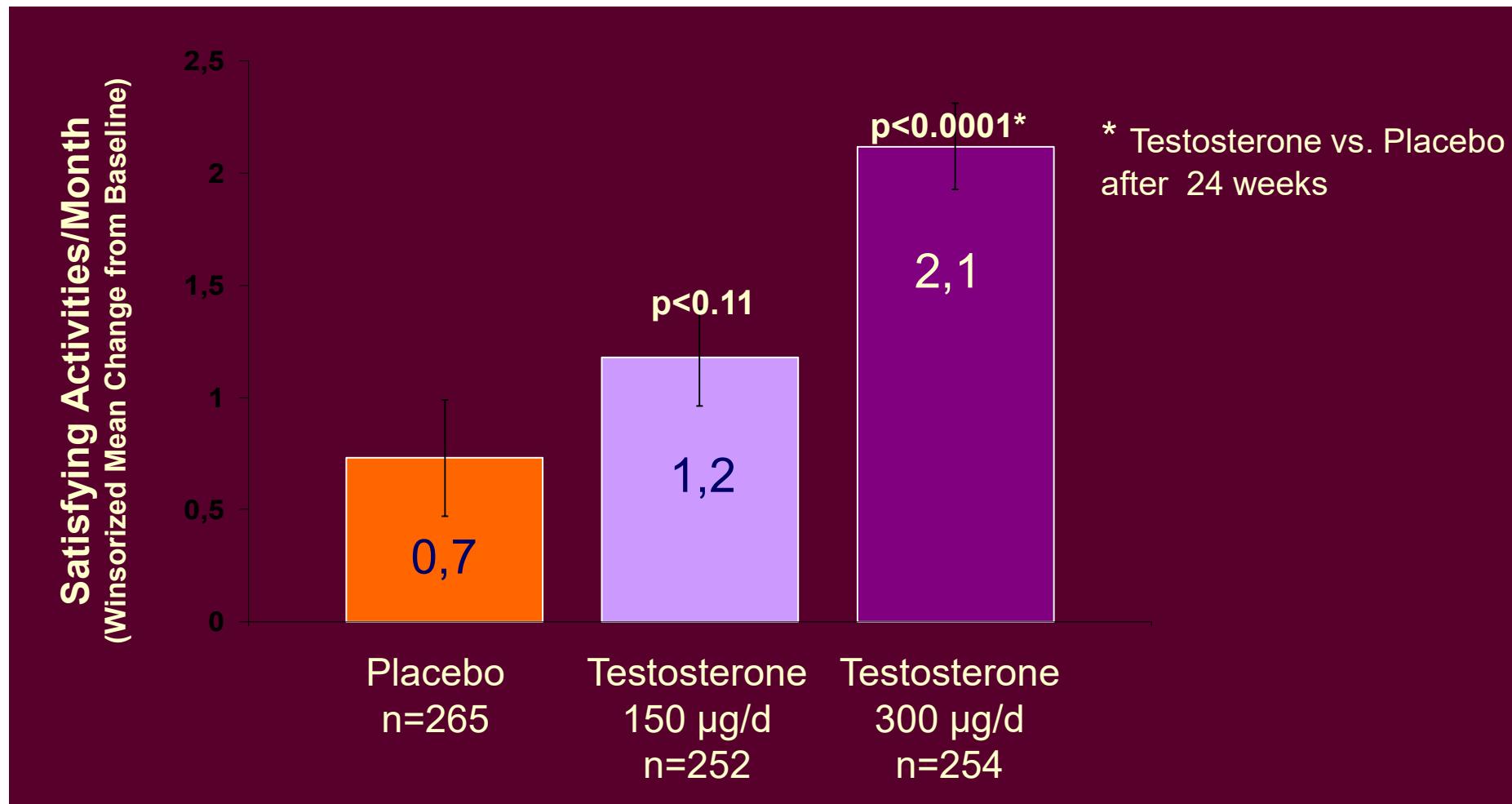
APHRODITE study:

- 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial
- Testosterone 150 µg/d vs. 300 µg/d vs. Placebo
- Surgically & naturally menopausal women with HSDD
- Not on concurrent estrogen/progestin therapy

Davis SR et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med. 2008 Nov 6;359(19):2005-17

Transdermal Testosterone only in Menopausal Women

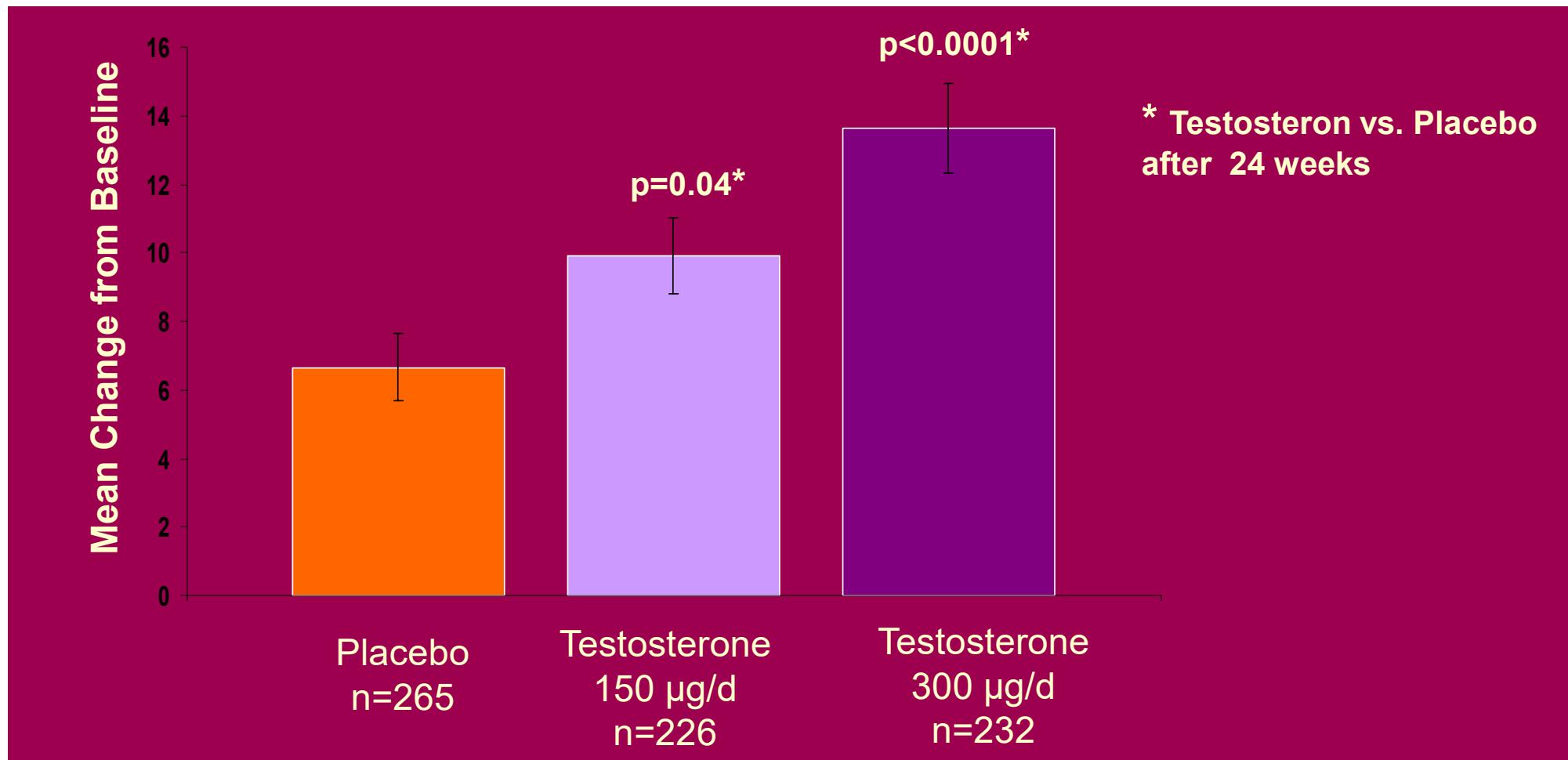
ACTIVIDAD SEXUAL SATISFACTORIA TRAS 24 SEMANAS



Davis SR et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med. 2008 Nov 6;359(19):2005-17

Transdermal Testosterone only in Menopausal Women

DESEO SEXUAL TRAS 24 SEMANAS



Davis SR et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med. 2008 Nov 6;359(19):2005-17

¿Y en la mujer pre-menopausica?

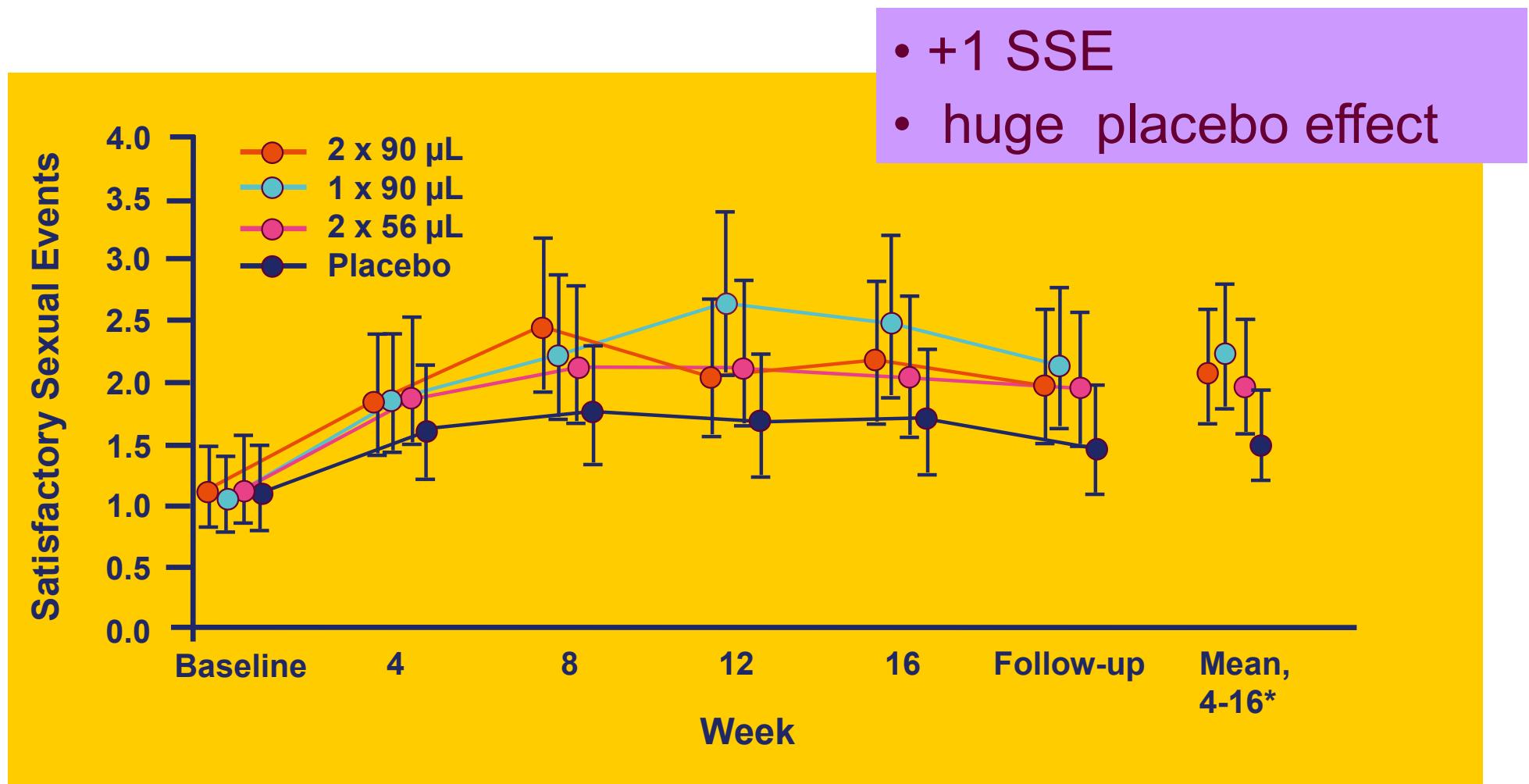
Transdermal Testosterone Spray for Treating Decreased Sexual Satisfaction in Premenopausal Women

- N= 261 women, age 35 to 46 years
- suffering from a decrease in satisfying sexual activity relative to their younger years
- morning serum free testosterone < 3.8 pmol/L (1.1 pg/mL).

Design: Randomized, double – blind, placebo controlled

- 4 groups:
1. Placebo
 2. 56 µL spray
 3. 90 µL spray
 4. 2 x 90 µL spray

NUMERO DE EVENTOS SEXUALES SATISFACTORIOS CON SPRAY DE TESTOSTERONA EN MUJER PREMENOPAUSICA



State of Approval

Testosterone spray: not available at present

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Safety and Efficacy of a Testosterone Metered-Dose Transdermal Spray for Treating Decreased Sexual Satisfaction in Premenopausal Women

A Randomized Trial

Susan Davis, MD, PhD; Mary-Anne Papalia, MD; Robert J. Norman, MD; Sheila O'Neill, MD; Margaret Redelman, MD; Margaret Williamson, MD; Bronwyn G.A. Stuckey, MD; John Włodarczyk, PhD; Karen Gard'ner, MSc; and Andrew Humberstone, PhD

Background: It is not known whether premenopausal women who report low sexual satisfaction and have low circulating testosterone levels will benefit from testosterone therapy.

Objective: To evaluate the effects of exogenous testosterone in premenopausal women reporting diminished sexual function.

Design: Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial.

Setting: 6 Australian medical centers.

Patients: 261 women age 35 to 46 years who reported a decrease in satisfying sexual activity relative to their younger years and had a morning serum free testosterone level less than 3.8 pmol/L (<1.1 pg/mL).

Intervention: 3 different doses of testosterone administered by a metered-dose transdermal spray for 16 weeks or placebo.

Measurements: The primary outcome was the mean number of self-reported satisfactory sexual events (SSEs) over 28 days at week 16. The frequency of SSEs, total number of sexual events (every 4 weeks), scores from the modified Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale and the Psychological General Well-Being Index, and safety variables were also measured.

Results: The number of SSEs increased during the treatment period in the active treatment groups and the placebo group. The mean number of SSEs over 28 days at week 16 was statistically significantly greater for women treated with the intermediate dose of testosterone therapy (one 90- μ L spray) than for women treated with placebo. The least-squares mean was 2.48 versus 1.70 SSEs,

respectively (event rate ratio, 1.49 [95% CI, 1.01 to 2.18]; $P = 0.04$). The frequency of SSEs in women treated with low and high doses of testosterone did not differ from that in women who took placebo. The rate ratios based on the least-squares mean rates of SSEs during weeks 4 to 16 for each treatment group showed statistically significant or borderline significant increases in all testosterone groups compared with the placebo group. The rate ratios for the one 56- μ L spray, one 90- μ L spray, and two 90- μ L sprays treatment groups were 1.34 (CI, 0.97 to 1.85; $P = 0.081$), 1.48 (CI, 1.07 to 2.06; $P = 0.018$), and 1.38 (CI, 1.00 to 1.92; $P = 0.052$), respectively. At week 16, 95% of women treated with the one 90- μ L dose had a free testosterone level less than the upper limit of the reference range for women. The most frequently reported adverse event was hypertrichosis, which was dose-related and mostly confined to the application site. No clinically relevant changes in blood test values, serum biochemical variables, or vital signs occurred.

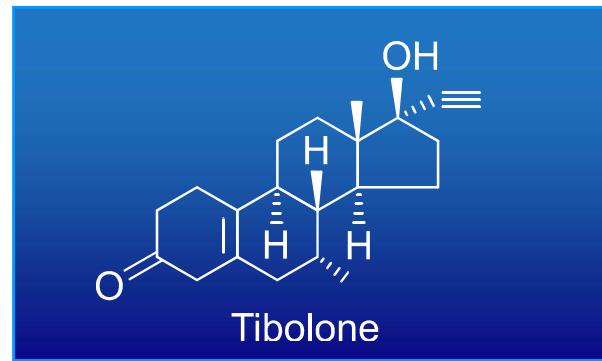
Limitation: The study duration was short, and the placebo effect was strong.

Conclusion: A daily 90- μ L dose of transdermal testosterone improves self-reported sexual satisfaction for premenopausal women with reduced libido and low serum-free testosterone levels by a mean of 0.8 SSE per month. The rate of SSEs with higher and lower testosterone doses did not differ from that with placebo.

AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

Actividad Tejido-Específica de Tibolona



Metabolítos activos



Tejidos

Hueso, vagina, cerebro,
CVS, endometrio, mama

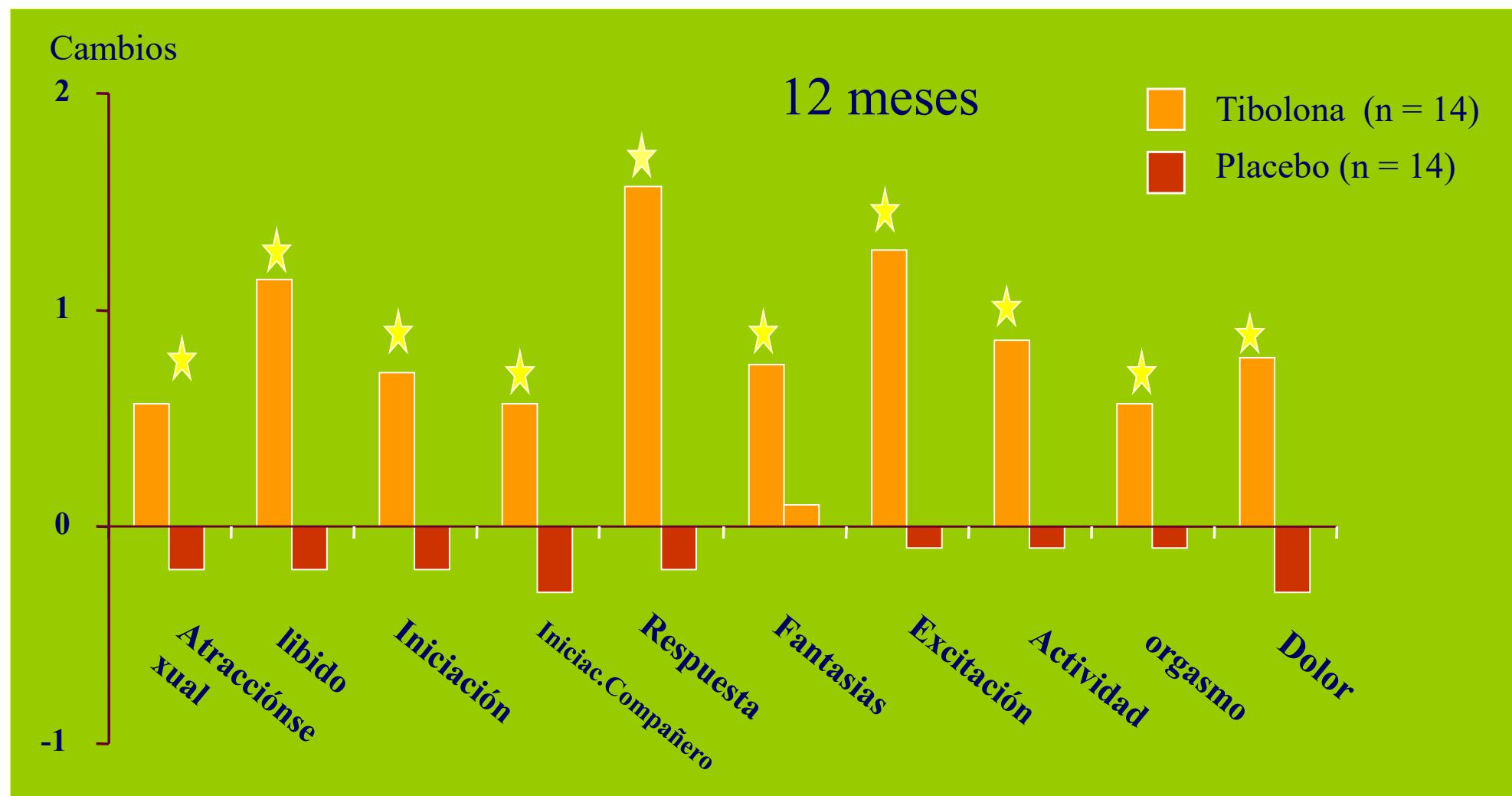
Activación receptor
esteroideo

Modulación e inhibición
enzimática

Metabolismo
tejido selectivo

Efectos en la libido: Tibolona vs placebo

Aspectos del deseo sexual



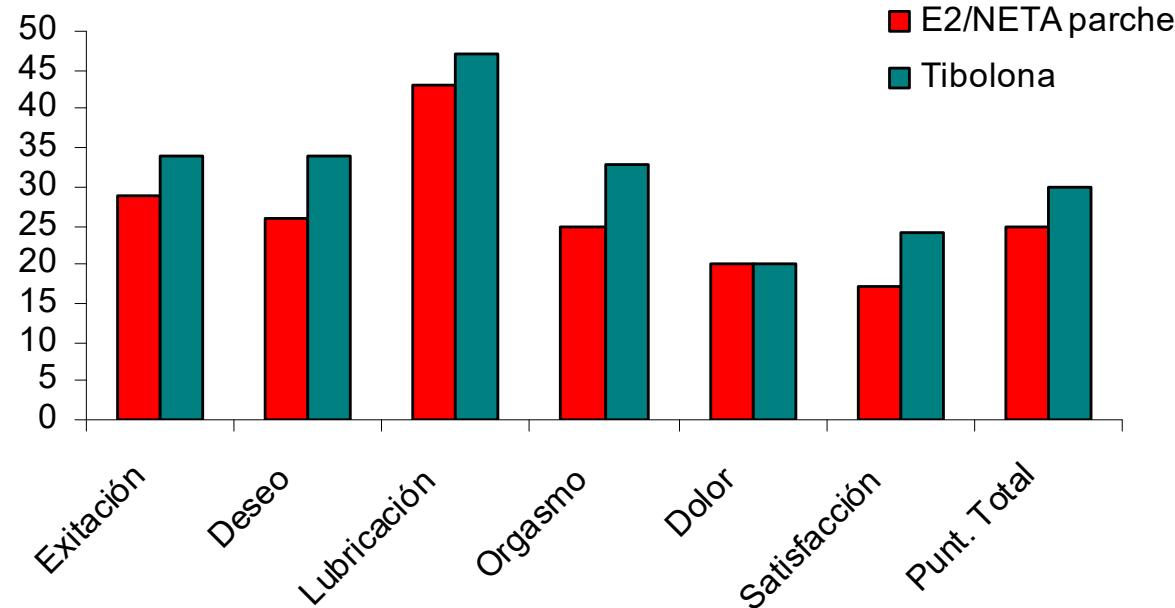
+3 =Mucho mejoría; 0 = no cambios; -3 mucho empeoramiento

Palacios S, et al. Maturitas 1995;22:155–61

ESTUDIO “LISA”- Resultados

- Ambos tratamientos mejoraron significativamente todos los dominios del IFSF a las 24 semanas
 - En la puntuación total del IFSF y en los dominios de excitación, deseo y satisfacción, tibolona mostró mejores resultados que E2/NETA en la población por protocolo ($p < 0,05$)

Porcentaje de cambio desde basal en los distintos apartados del FSFI a las 24 semanas



IFSF: Índice de función sexual femenina

Nijland EA et al. Tibolone and Transdermal E2/NETA for the Treatment of Female Sexual Dysfunction in Naturally Menopausal Women: Results of a Randomized Active – Controlled Trial. J Sex Med 2008; 5: 646 -656

AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA**
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro



LIBICARE

Setting butterflies free



TRIGONELLA

(*Trigonella foenum-graecum*)



Positive effect on sexual function.
Improves desire and arousal,
increases free testosterone
concentration.



TRIBULUS

(*Tribulus terrestris*)



Improves desire in women with
female sexual interest/arousal
disorder.



DAMIANA

(*Turnera aphrodisiaca*)



Used as an **aphrodisiac**, it has an
aromatase inhibitor effect which
can lead to an increase in free
testosterone..



FITOSOMAS DE
Ginkgo biloba



Facilitates blood flow and has a
relaxing effect on smooth muscle,
an important process for the
sexual response in women.



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Effect of a multi-ingredient based food supplement on sexual function in women with low sexual desire

S. Palacios^{1*} , E. Soler¹, M. Ramírez¹, M. Lilue¹, D. Khorsandi^{2,3} and F. Losa⁴

Abstract

Background: Studies have demonstrated that women with low desire and low excitement have negative feelings regarding their physical and emotional satisfaction, as well as their happiness. In this study, we evaluate the efficacy of Libicare® - a multi-ingredient food supplement - to improve sexual function in postmenopausal women.

Methods: This was an exploratory, prospective, non-controlled, observational study. Postmenopausal women aged 45–65 with a risk of sexual dysfunction (Female Sexual Function Index (FSFI) < 25.83) were included during routine clinical visits and treated with 2 tablets of Libicare® daily for 2 months. Libicare® is an oral food supplement containing *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Tribulus terrestris*, and *Ginkgo biloba* dry extracts. Primary endpoint: change vs. baseline in FSFI score. Secondary endpoints: 1) changes in testosterone and serum steroid levels of free testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) levels and 2) tolerability.

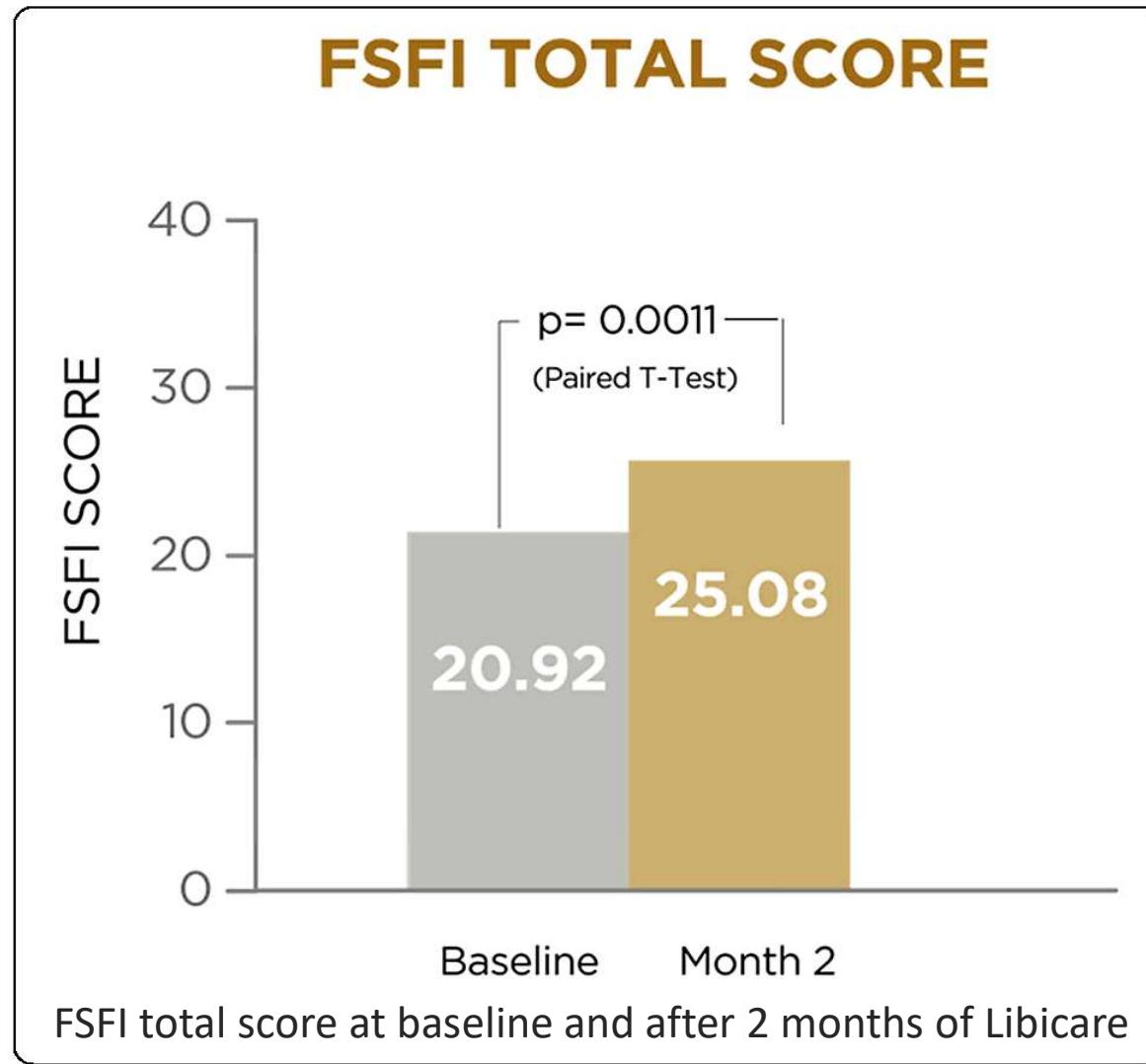
Results: A total of 29 patients (mean age: 54.69 years) were included. FSFI mean (SD) score showed a significant increase: 20.15 (4.48) vs 25.03 (6.94), baseline vs final; $p = 0.0011$, paired t-test. Most patients (86.2%) increased their FSFI score. All FSFI domains, except dyspareunia, showed significant increases. The highest increase was observed in the desire domain ($p = 0.0004$). Testosterone and SHBG levels were assessed in 21 patients. A significant increase in testosterone level was observed: 0.41 (0.26) vs. 0.50 (0.34) pg/mL, baseline vs. final; $p = 0.038$, Wilcoxon test. 52.4% of patients increased their testosterone levels. Finally, a significant decrease was observed in SHBG level: 85 (32.9) vs. 73 (26.8) nmol/L, baseline vs. final; $p = 0.0001$; paired t-test. 95.2% of patients decreased their SHBG levels.

Conclusion: In this pilot study, a significant improvement in sexual function and related hormone levels was observed with Libicare®. Further studies must be conducted to confirm these exciting results.

Trial registration: Current Controlled Trial ISRCTN12928573. Date of registration: 28/March/2019. Retrospectively registered.

Keywords: Sexual function, Low sexual desire, *Trigonella foenum graecum*, Testosterone

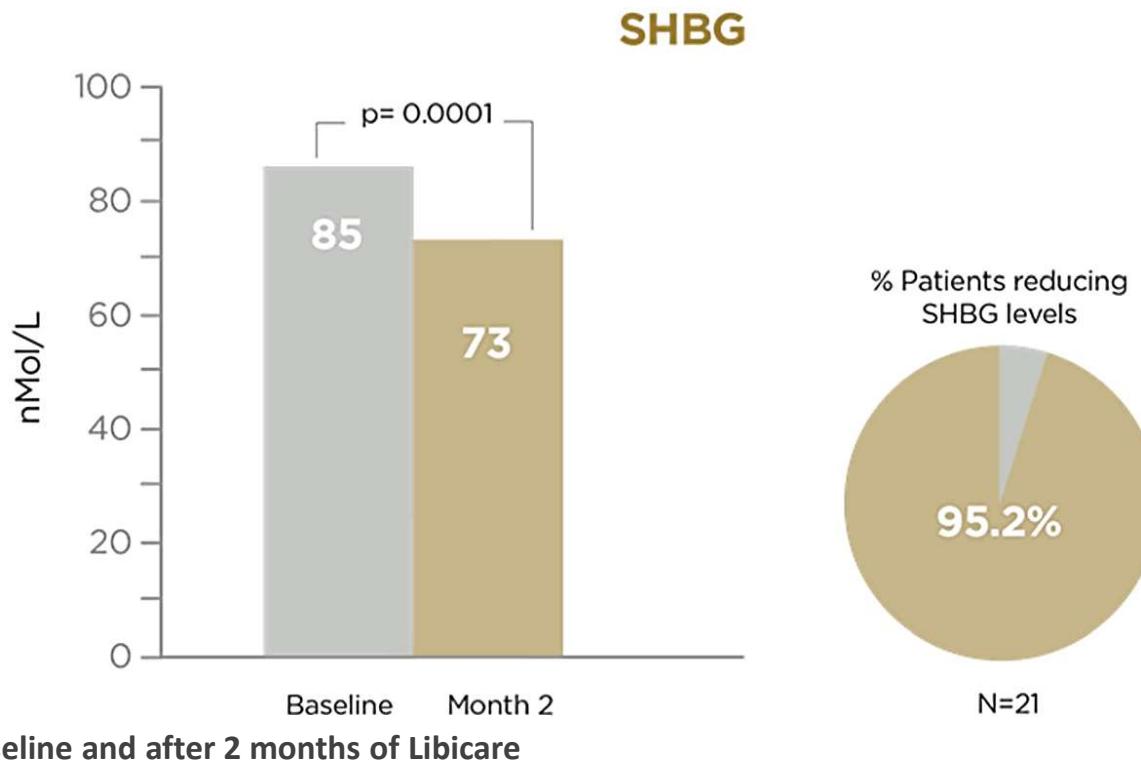
FSFI Total Score



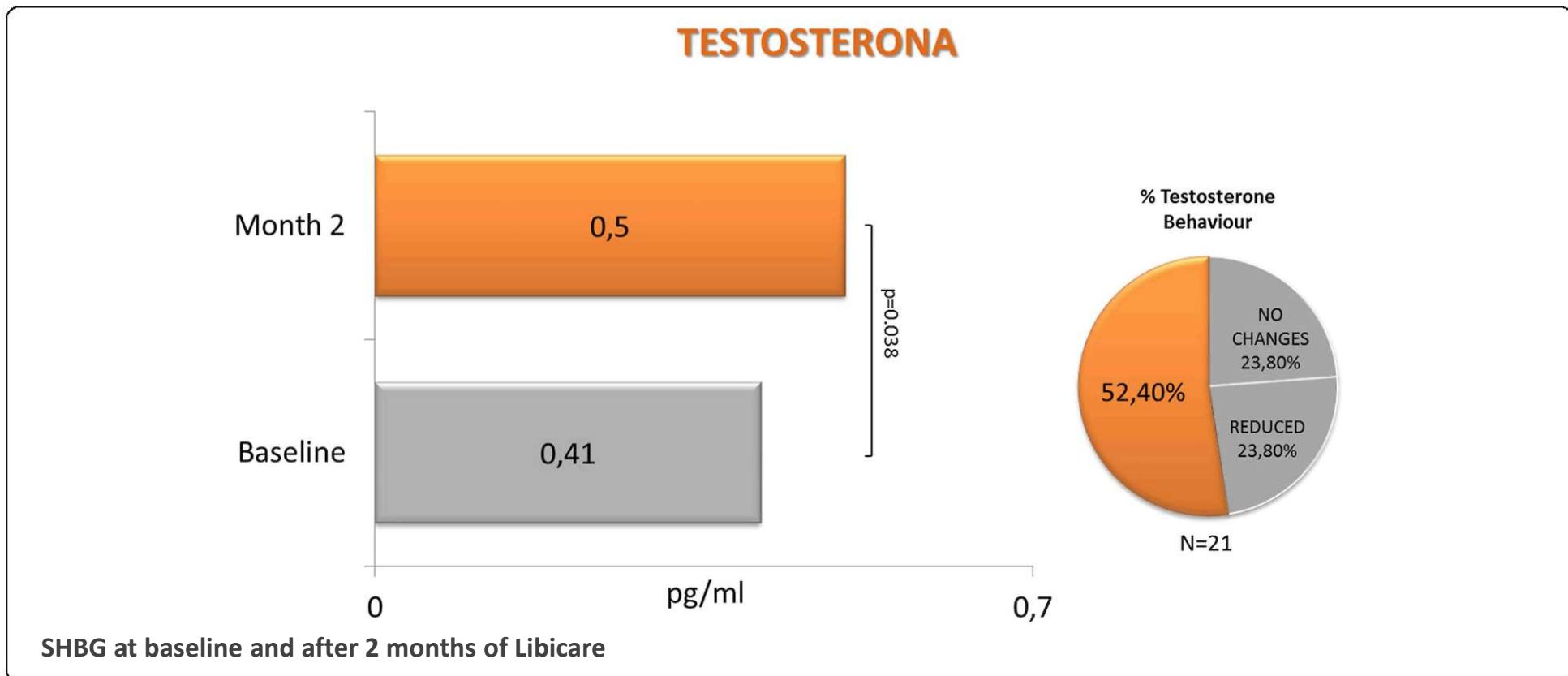
Mean of baseline values and values after two months of Libicare® treatment. Absolute change and statistical significance of the different FSFI domains

	Mean at baseline	Mean at 2 months	Absolute change (mean)	SS
Desire	2.40 (0.96)	3.33 (1.29)	0.93 (1.25)	p = 0.0004
Excitement	3.04 (0.96)	3.63 (1.44)	0.59(1.25)	p =0.0166
Lubrication	3.70 (0.98)	4.50(1.34)	0.80(1.34)	p = 0.0034
Orgasm	3.57(1.14)	4.23 (1.43)	0.66(1.30)	p =0.0106
Sexual satisfaction	4.01 (0.99)	4.62 (1.22)	0.61 (1.45)	p =0.0321
Dyspareunia	4.19(1.06)	4.76(140)	0.57(1.55)	p = 0.0602
Globa	20.42 (4.23)	25.08 (6.62)	4.15 (6.14)	p =0.0011

SHBG



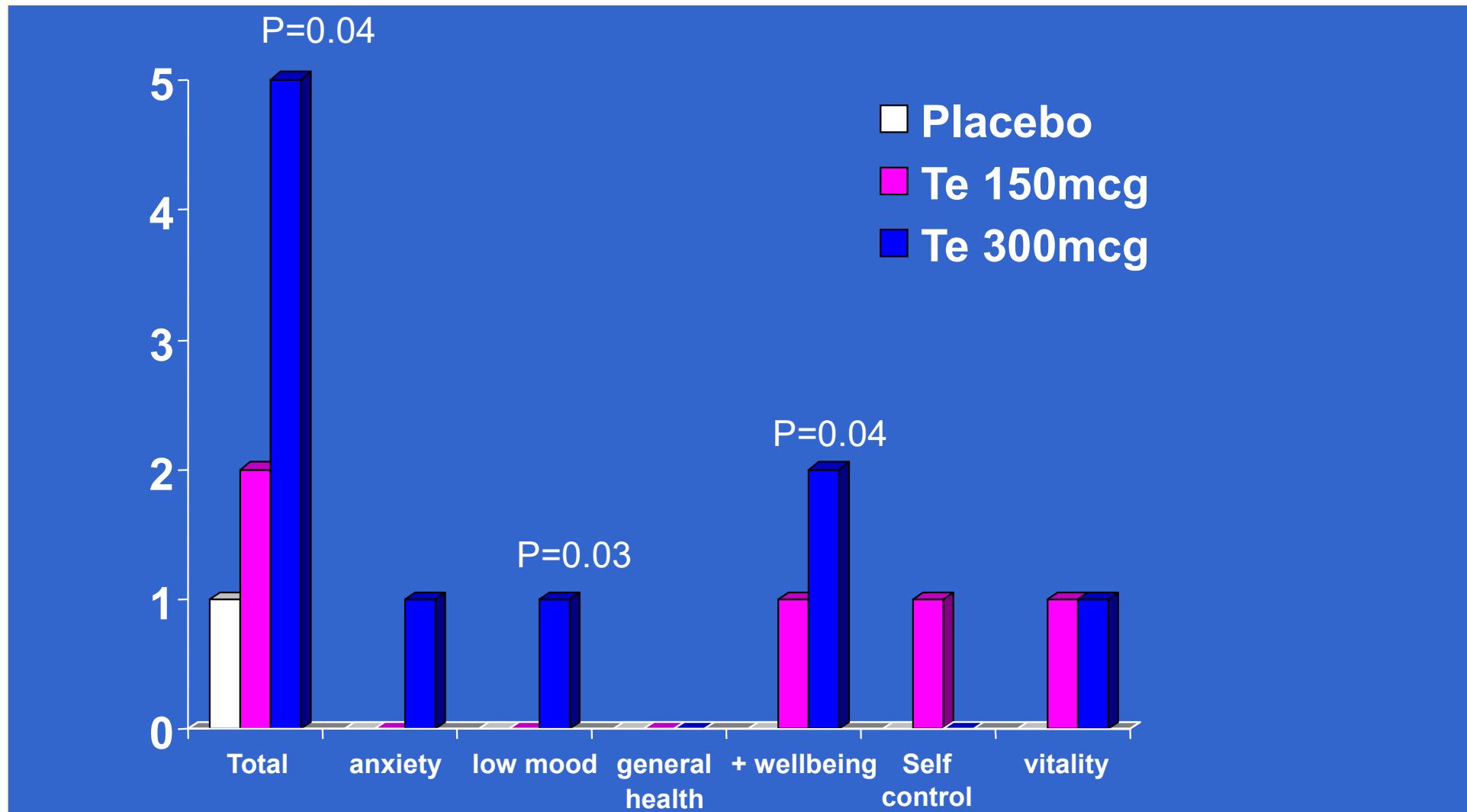
Testosterona



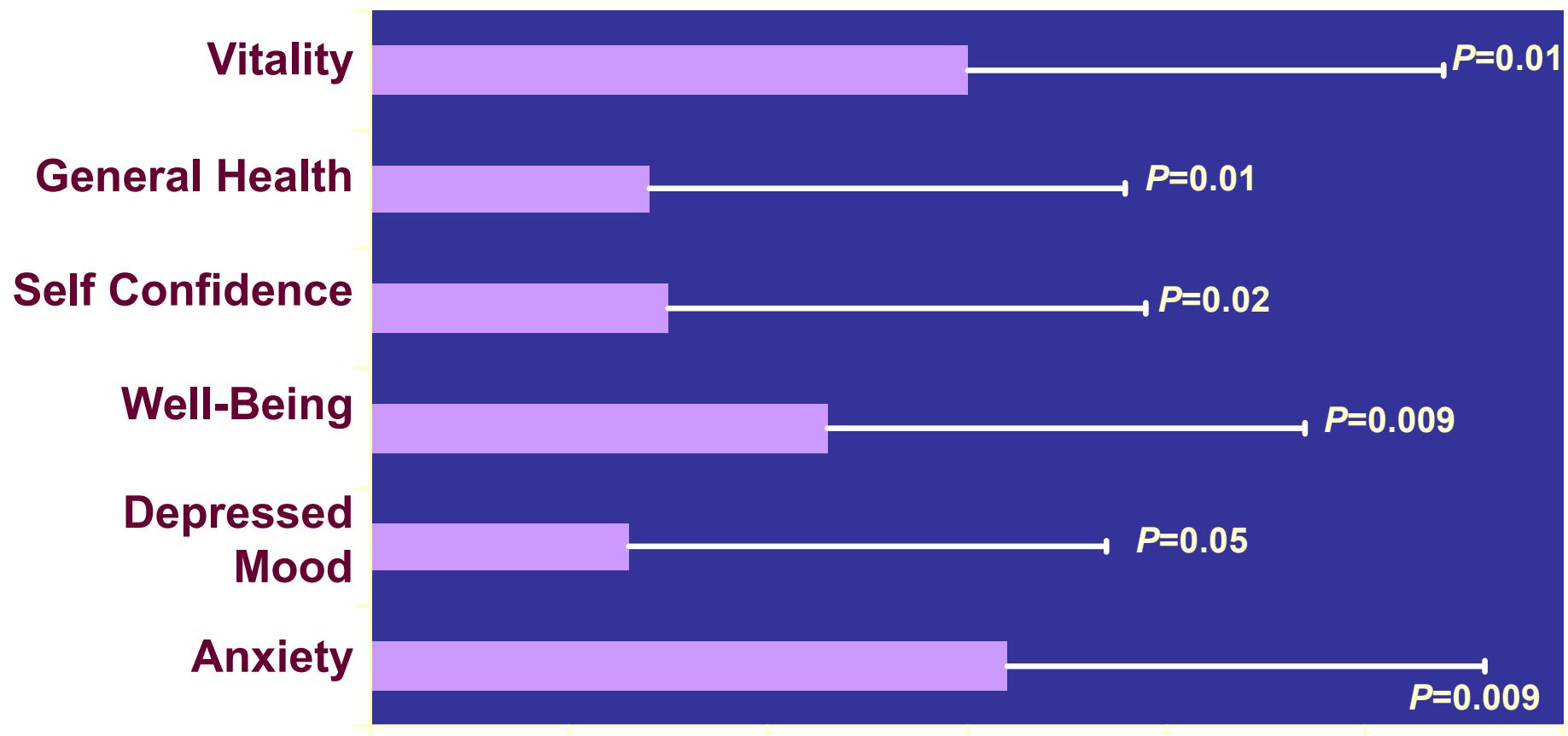
AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
6. Presente y futuro

MEJORIA DEL BIENESTAR en 12 semanas (n=75)



Otras mejorias con T trasdermica a las 16 semanas



**Psychological General Well-Being Index-Subscale Score
(95% CI)**

RECEPTORES ANDROGENICOS EN LAS CELULAS OSEAS DE LA MUJER

Los receptores de andrógenos se expresan en
Condrocitos¹

Osteoblastos²

Osteocitos^{3*}

Hombres y mujeres expresan un número similar de
receptores de andrógenos.

1. Ben-Hur H et al. Calcif Tissue Int 1997;60:520-6
2. Abu EO et al. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3493-7
3. Wiren KM et al. Endocrinology 1997;138:2291-300

Efectos de los andrógenos endógenos en mujeres premenopáusicas

No ha sido claramente definido

Los andrógenos juegan un papel importante en la adquisición y el mantenimiento de la densidad en las mujeres, particularmente en la pubertad.

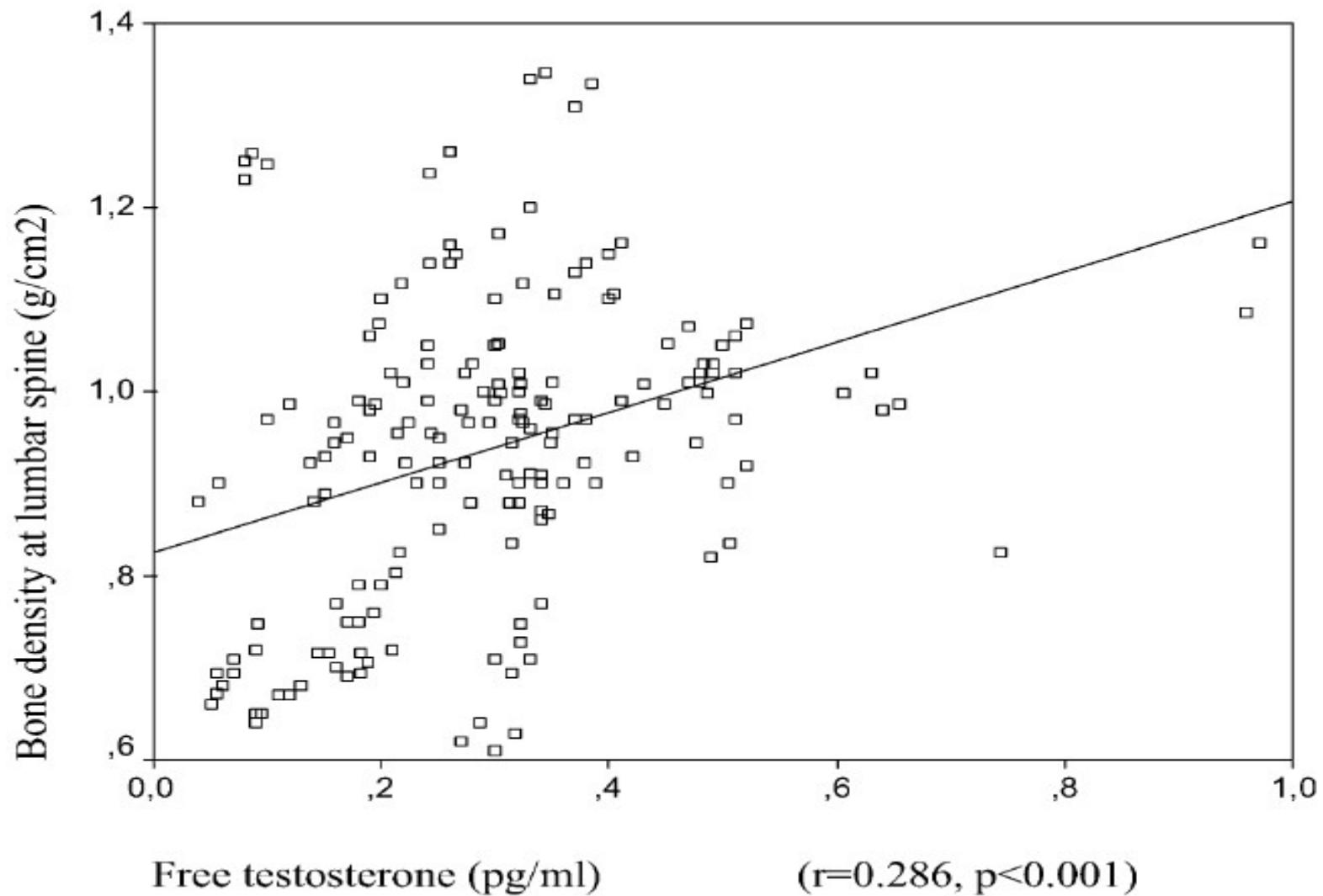
SOP1

Terapia con bloqueadores de los receptores de andrógenos²

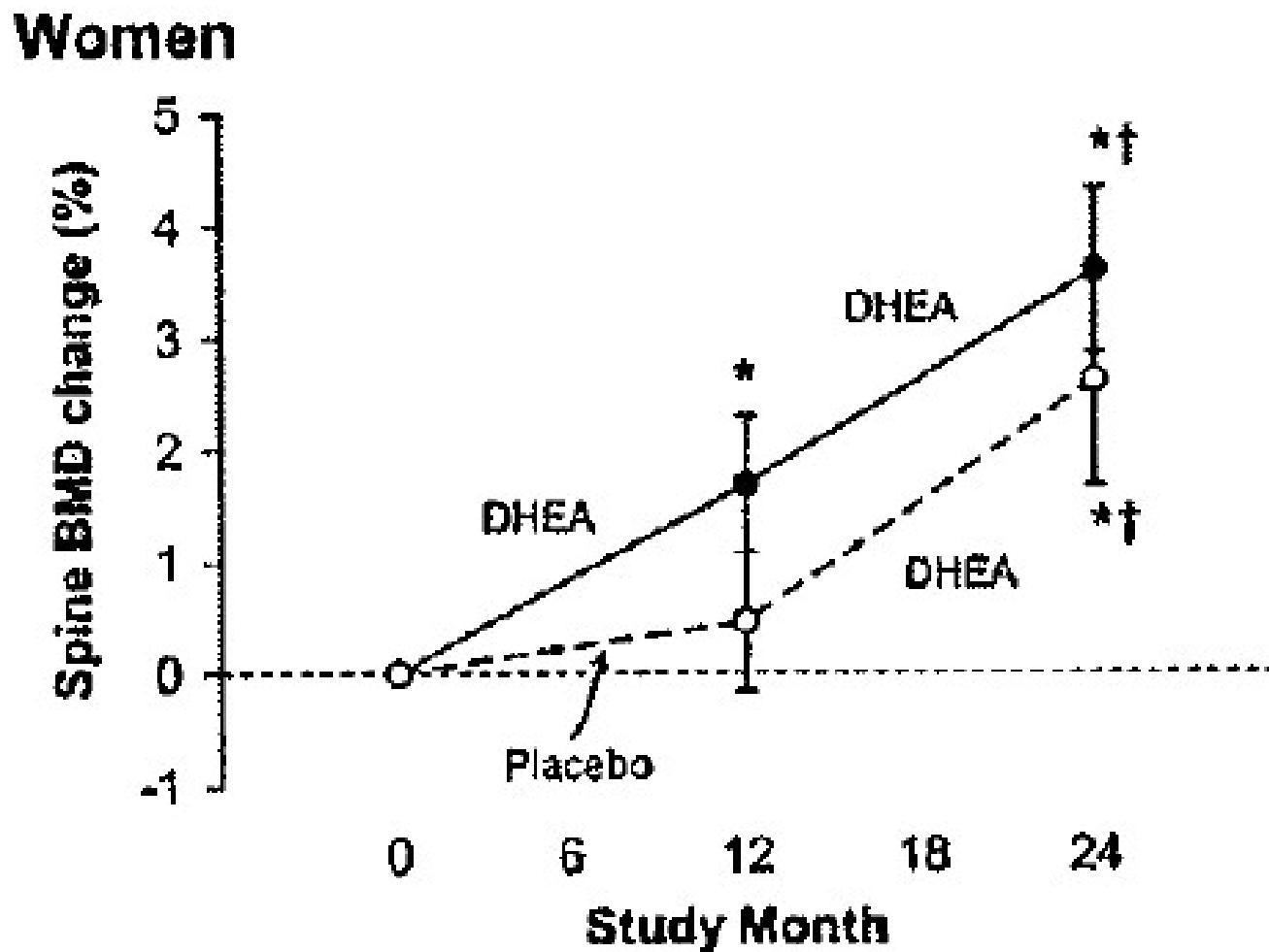
Terapia con agonistas de GnRH³

1. Zborowski JV et al. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3496-506
2. Bertolloni S et al. Calcif Tissue Int 1997;61:1-5
3. Simberg N et al. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:646-51

Correlación en la mujer menopausica del nivel de testosterona libre en suero con la densidad ósea en la columna lumbar



DHEA y DMO en dos años



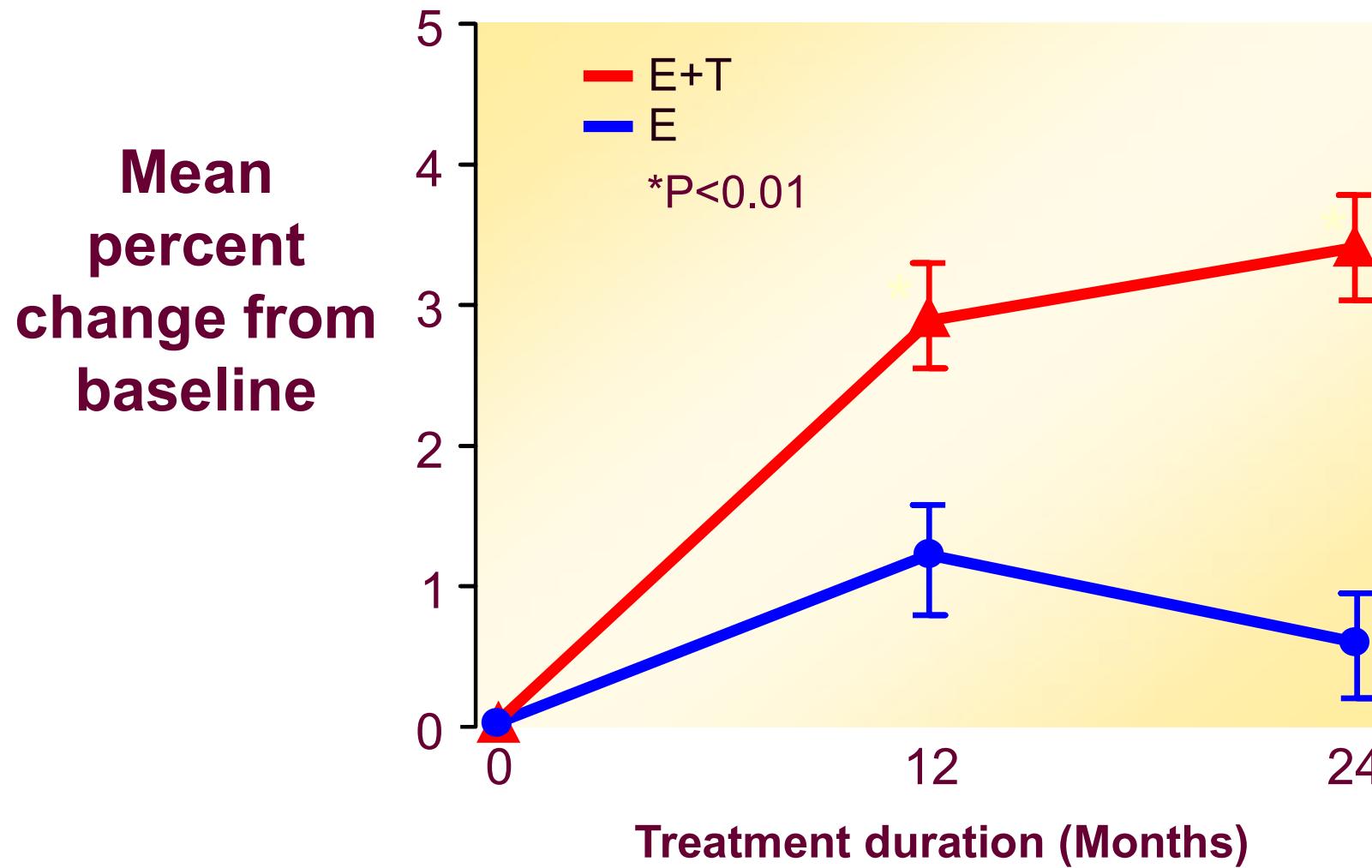
BMD	$E_2 + P \%$ n=30	$E_2 + P + T \%$ n=27
Lumbar Spine	+2.2 ± 0.5 (p<0.05)	+1.8 ± 0.6 (p<0.05)
Total Hip	+0.4 ± 0.4 ---	+1.8 ± 0.5 % (p<0.05)

E_2 0.5 mgr

Micronized P (100 mcg)

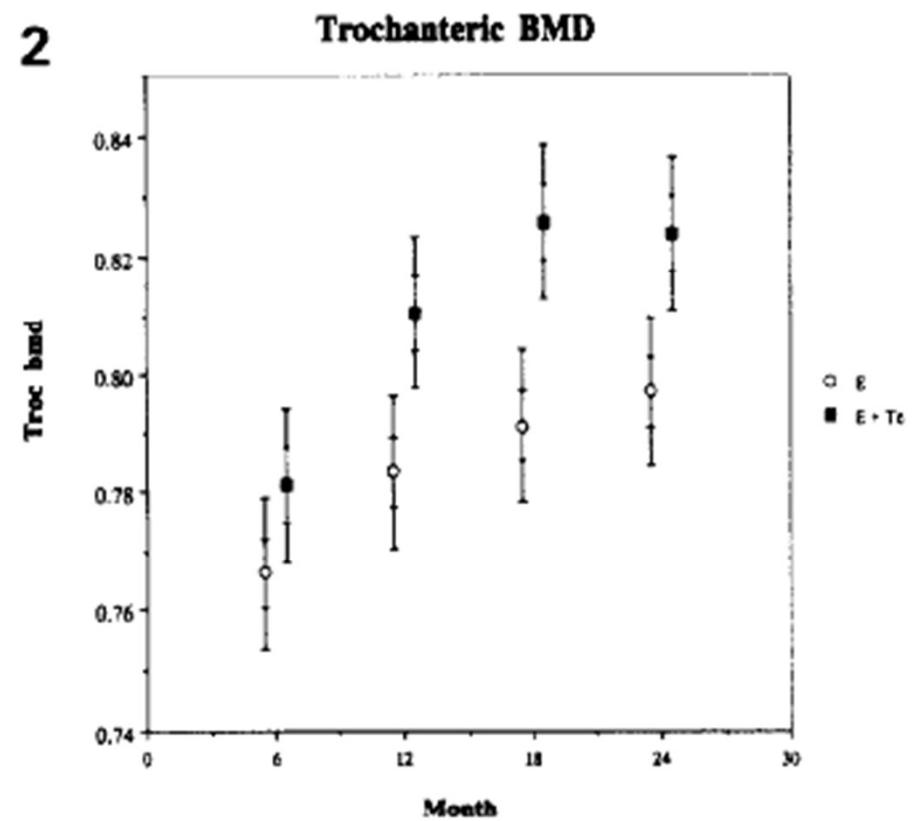
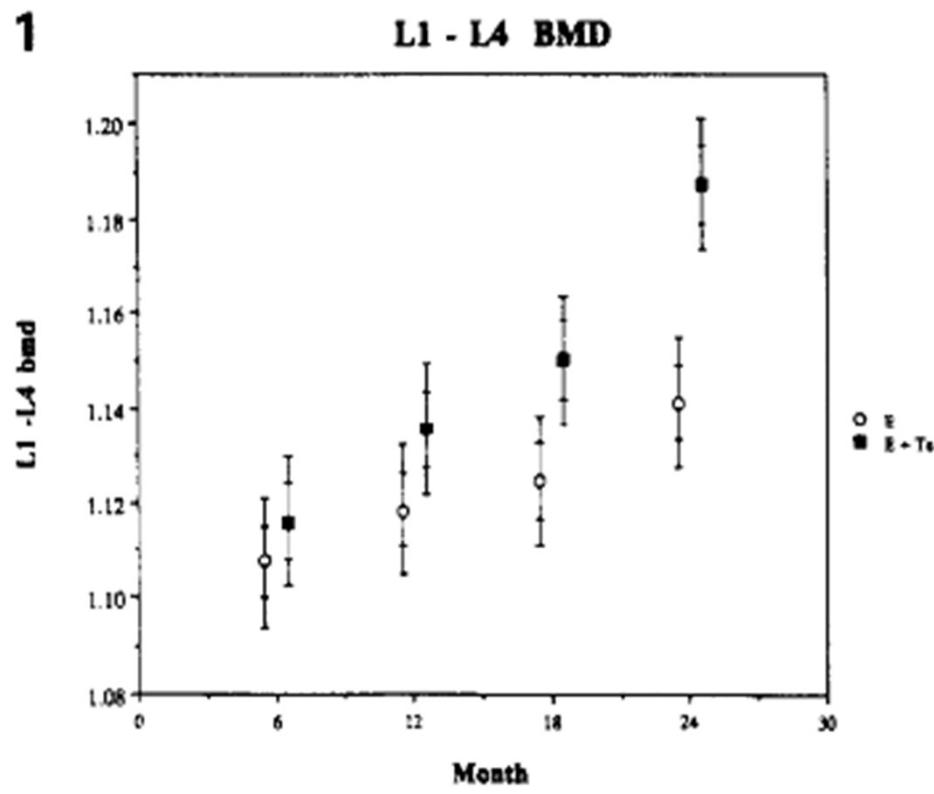
Micronized T (1.25 mgr)

DMO MUJERES CON E VS E+T

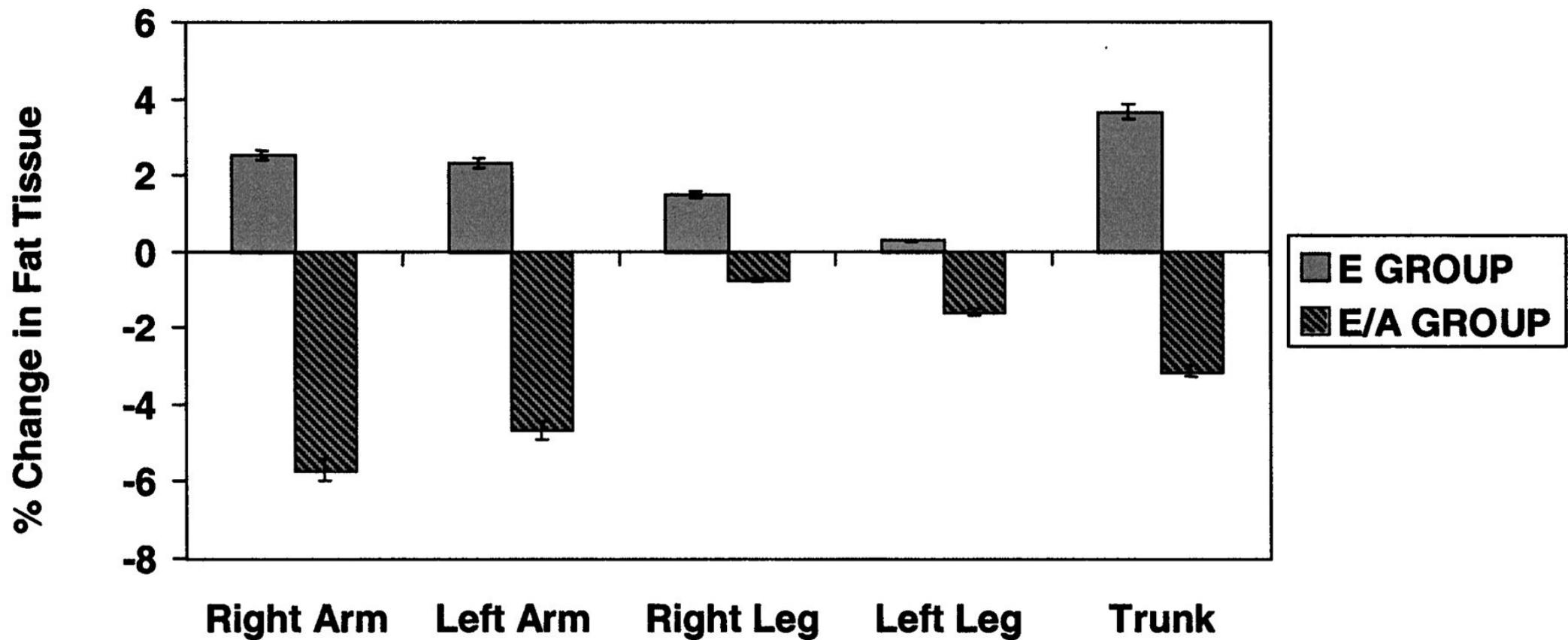


Watts et al 1994

Implantes de estradiol 50 mgr + testosterona 50 mgr 3 veces al mes por 2 años



GRASA SOBRE LOS DIFERENTES ORGANOS



AGENDA

- 1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia**
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
- 5. Efectos secundarios**
6. Presente y futuro

Testosterona

EFECTOS SECUNDARIOS Y RIESGOS

Corto plazo ?

A largo plazo

?

Corto plazo ?

Testosterone Patch – Safety Adverse Event (AE) Profile at 24 Weeks

	SM 1		SM 2	
Androgenic AE's	Placebo (n=279) %	Testosterone Patch (n=283) %	Placebo (n=266) %	Testosterone Patch (n=266) %
Acne	6.1	6.0	4.1	7.5
Alopecia	3.2	3.2	2.6	5.3
Hirsutism	6.5	5.7	5.3	9.0
Voz ronca	2.9	2.5	1.5	3.0
Clitoromegalia	0.0	0.0	0.0	0.4

Simon JA, et al. (2005) *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 5226–5233

Buster JE et al. (2005) *Obstet Gynecol* **105**: 944–952

Nachtigall L et al., European Society for Sexual Medicine Abstract #P-01-009, December 2006

Source: FSDeducation.eu

Testosterona y riesgos a largo plazo?

Organo	Efecto
Piel	Hirsutismo leve (4-6%) & acne (3–8%), proporcional a la dosis
Cardiovascular	
Presion arterial	NS
Lipidos	HDL ↓ with oral route; NS with transdermal route
Reactividad vascular	Vasodilatacion
Viscosidad	NS
Coagulacion	NS
Hemoglobina	No polycythemia
Resistencia a la insulina	NS
Endometrio	In vitro posible efecto inhibitorio
Mama	Resulstados contradictorios...en general efecto protector
Higado	NS
SNC	
Comportamiento en el sueño	No apnea del sueño/ Posible aumento de la agresividad

Braunstein GD. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: Safety issues and controversies J Sex Med 2007;4:859–866.

Shufelt CL & Braunstein GD. Safety of testosterone therapy in women. Maturitas 2009. epub ahead of print.

AGENDA

1. Niveles y producción de androgenos en la menopausia
2. Sindrome de deficit androgenico en la mujer
3. Tratamientos androgenicos para la DSF
 - DHEA/PRASTERONA
 - TESTOSTERONA
 - TIBOLONA
 - TRIGONELLA-DAMIANA
4. Otros efectos beneficiosos de los androgenos
5. Efectos secundarios
- 6. Presente y futuro**

PRESENTE

- 1. ANDROGENOS PARA LOS TRASTORNOS DEL DESO SEXUAL HIPOACTIVO**
- 2. PRASTERONA PARA LA AVV**
- 3. TIBOLONA**
- 4. TRATAMIENTO NATURAL TRIGONELLA/DAMIANA**

FUTURO

- SEGURIDAD A LARGO PLAZO**
- EFICACIA A LARGO PLAZO**

GRACIAS



Santiago Palacios

Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer

ipalacios@institutopalacios.com

www.institutopalacios.com

Madrid, Spain

Instituto Palacios

@instituto_palacios

@IP_Palacios

