

# Menopausa e funzione sessuale nella donna

A. GRAZIOTTIN

*Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, "San Raffaele Resnati", Milano*

## INTRODUZIONE

Gli ormoni sessuali sono fattori trofici per tutto il corpo femminile, con azione più evidente durante l'età fertile. Recettori ormonali di tipo estrogenico, alfa e beta, sono stati infatti dimostrati in ogni organo periferico, seppure con diversa distribuzione e concentrazione (1). I recettori di tipo alfa sono più rappresentati a livello dell'ipotalamo, delle ghiandole mammarie e dell'apparato genitale. Mediano le azioni riproduttive e proliferative. I recettori beta sono ubiquitari, sono quantitativamente più numerosi e mediano le azioni riparative e antiproliferative degli estrogeni. Recettori progestinici, A e B sono ugualmente presenti soprattutto negli organi riproduttivi. Recettori per gli androgeni sono stati dimostrati nei tessuti di derivazione neuroectodermica (cervello e cute) e mesodermica (muscoli, osso e tessuti connettivi).

La menopausa fisiologica è caratterizzata da due eventi cardinali: a) l'esaurimento del patrimonio ovarico follicolare e ovcitario, con sterilità definitiva; b) l'esaurimento della produzione ovarica di estrogeni e progesterone, mentre continua, seppur ridotta, la produzione di testosterone. La menopausa iatrogena, secondaria a ovariectomia bilaterale, comporta la perdita anche della produzione ovarica di testosterone, che costituisce circa la metà del testosterone totale presente nel corpo femminile (2). Nelle due altre forme di menopausa iatrogena, da chemioterapia o radioterapia pelvica o total body, la produzione ovarica residua di testosterone dipende dall'entità della distruzione delle cellule di Leydig, presenti nell'ilo ovarico, da cui dipende la produzione di testosterone (3).

La perdita completa o parziale degli ormoni sessuali si ripercuote in modo complesso su organi e funzioni, causando modificazioni biologiche a breve e lungo termine, con sintomi e segni specifici, nonché conseguenze psicologiche, sessuali e relazionali. La grande variabilità nella etiologia, nella modalità e velocità dell'esaurimento ovarico, l'età al momento della menopausa (più giovane è l'età, maggiori sono i sintomi e le conseguenze a lungo termine) (4), la molteplicità di fattori biologici, psicosessuali e relazionali in gioco, contribuisce a rendere complessa, e al tempo stesso estremamente variabile, l'esperienza vissuta da ogni donna, specie sul fronte sessuale (5).

La sessualità femminile comprende identità sessuale, funzione sessuale e relazione di coppia (4, 5). Questo lavoro analizzerà nello specifico l'impatto della menopausa sulla funzione sessuale, analizzando eventuali conseguenze problematiche, con riferimento alla classificazione più attuale delle disfunzioni

sessuali femminili (6). Le implicazioni sull'identità sessuale e relazionali verranno brevemente indicate.

Da un punto di vista psicologico le risorse individuali e le capacità relazionali contribuiscono alla capacità di ristrutturare la propria identità femminile, compresa la propria identità sessuale, e ad elaborare positivamente il momento della menopausa con ripercussioni sul benessere psico-fisico della persona. L'intervento clinico ideale per la menopausa dovrebbe integrare l'aspetto medica con l'attenzione alle componenti psicologiche e relazionali (6, 7).

### **ETIOLOGIA DELLE DISFUNZIONI SESSUALI FEMMINILI**

La natura multifattoriale (biologica, psicosessuale e contesto-dipendente) e multisistemica dei disturbi sessuali femminili (FSD, Female Sexual Disorders) richiede uno sguardo diagnostico articolato e capace di riconoscere con equilibrio semeiologico la complessità etiologica dei disturbi sessuali femminili (7, 8). Con il progredire dell'età, comunque, e analogamente all'uomo, diventa sempre più importante il peso di fattori biologici-personali, dipendenti:

- a) dall'età per sé, come processo multisistemico di deterioramento funzionale, prima, e anatomico poi (7-13). Nello specifico, le FSD aumentano progressivamente con l'età. Tuttavia, il distress causato dalle FSD, in studi che hanno valutato specificamente il distress associato alla caduta di desiderio, è inversamente correlato all'età (2, 6).
- b) dallo stato menopausale (2-5, 9-21). La menopausa costituisce infatti un ulteriore e specifico fattore di aumento delle FSD, rispetto all'azione dell'età, soprattutto se ad esso si associa il deterioramento specificamente associato alla carenza di androgeni. Tale carenza è definita come Androgen Insufficiency Syndrome (AIS), secondo la consensus di Princeton (17), oppure Female Androgen Deficiency Syndrome (FADS) secondo Sands e Studd 19 che nel 1995 ebbero per primi il merito di porre l'accento su questo specifico fattore di morbilità femminile, sessuale e generale. Un'adeguata responsività fisica è condizione necessaria, ancorché non sufficiente, per una sessualità soddisfacente. Affermazione confermata dal crescente consenso – evidence based – sul rapporto tra estrogeni e lubrificazione vaginale (4, 10-16); e tra androgeni, desiderio ed eccitazione centrale e periferica genitale (2, 17-20), in particolare dei corpi cavernosi clitorideo e bulbo vestibolare. Il ruolo della qualità dell'eccitazione e della motivazione resta comunque fondamentale (20);
- c) da malattie specifiche per sé: basti pensare alla depressione (2-5, 7, 14), che mina elettivamente il desiderio, nelle componenti sia istintuali sia motivazionali; al ruolo del diabete, con le progressive microangiopatia e neuropatia, che condizionano elettivamente la risposta di eccitazione genitale e che colpiscono, in comorbilità, il desiderio e l'orgasmo; all'ipertensione, all'ipercolesterolemia, all'aterosclerosi, di nuovo nemiche elettivamente della

componente vascolare della risposta sessuale; alle malattie neurologiche (sclerosi multipla, in primis, e morbo di Parkinson, oltre che ai traumi spinali con paraplegia completa o parziale) che ledono le componenti neurogene della risposta sessuale, con particolare vulnerabilità della componente riflesse dell'orgasmo, specie se ad esse concorre anche una componente vascolare (20-25). È importante considerare anche il ruolo di specifiche distrofie vulvari quali l'invecchiamento genitale età correlato (26), specie se si complica con il lichen sclerosus (27); il tono dei muscoli del pavimento pelvico (28, 29) ed eventuali patologie sessuali ad esso correlate (dall'ipertonio associato alla dispareunia all'ipotono associato all'ipoanedonia coitale e/o all'incontinenza da sforzo in fase di eccitazione); l'incontinenza urinaria 30, nelle componenti da sforzo, che può causare perdite urinarie durante l'eccitazione, e da urgenza (per vescica iperattiva, "overactive bladder") che può invece ledere elettivamente la componente orgasmica, per l'alta probabilità di un'incontinenza specifica e massiva nel momento dell'orgasmo, in cui l'abbassarsi della soglia di controllo può facilitare la scarica contrattile del detrusore che supera la resistenza del collo vescicale. In tali casi l'inibizione sessuale è secondaria alla paura che l'episodio "umiliante" di incontinenza possa ripetersi. Ultimi, ma non meno cruciali, i fattori iatrogeni, secondari a: i) particolari farmaci (5, 14) specie chemioterapici, per la comorbilità tra menopausa precoce e disfunzioni sessuali; o "antiormoni", quali il tamoxifen o gli inibitori delle aromatasi nella cura del cancro mammario; ii) conseguenze di interventi chirurgici, specie in ambito perineale e pelvico, che includono l'ovariectomia bilaterale, per la conseguente carenza di androgeni, la chirurgia radicale per carcinomi del collo o della vulva, le colpoplastiche, specie posteriori, iperzelanti iii) conseguenze di radioterapia pelvica, per il danno vascolare e la fibrosi che minano le basi biologiche della congestione genitale e della lubrificazione vaginale (3, 4, 11).

Nella donna sono, poi, di particolare importanza i fattori relazionali: i sentimenti per il partner (feelings for partner) e i problemi di salute – generale e sessuale – del partner (7), sono i più forti fattori predittivi di come cambierà la sessualità femminile durante la menopausa, più ancora dei cambiamenti ormonali, che pure sono significativi, seppure con un minor grado di predittività.

È quindi essenziale mantenere un grande rigore diagnostico e un'apertura mentale di indagine che, dando conto della complessità, sia poi in grado di personalizzare in modo soddisfacente il programma terapeutico.

## **MENOPAUSA E DISTURBI SESSUALI FEMMINILI**

Un semplice modello che evidenzia le interazioni tra le diverse dimensioni della funzione sessuale femminile, è rappresentato in Figura 1.



**b) Disturbi dell'eccitazione sessuale**

Possono riguardare tutti e tre i livelli dell'eccitamento: centrale (2-5, 20), periferico non-genitale (3-5) e genitale (22-31). La carenza di ormoni sessuali in età postmenopausale può alterare la risposta sessuale, riducendo l'eccitazione:

- a livello centrale (central arousal). La carenza estrogenica e, soprattutto, androgenica può ridurre l'attività dei centri che attivano la risposta sessuale.
- a livello periferico non-genitale (non-genital peripheral arousal), espresso soprattutto negli organi di senso (3). L'ipoestrogenismo può determinare alterazioni – di tatto, olfatto, gusto e secrezione salivare – che giocano un ruolo fondamentale nel modulare la sensualità e la recettività femminile nell'intimità del rapporto di coppia.
- a livello genitale (genital arousal), in cui la carenza estrogenica e androgenica risulta avere un effetto determinante. La secchezza vaginale e la difficoltà di eccitazione, anche clitoridea, sono infatti i disturbi più frequentemente portati in consultazione. Gli estrogeni sono considerati fattori permissivi per il Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP) (20), il neurotrasmettitore più importante nel “tradurre” il desiderio in eccitazione genitale, soprattutto a livello vaginale. Gli androgeni sono invece fattori permissivi per l'ossido nitrico (NO) soprattutto a livello dei corpi cavernosi del clitoride e bulbo vestibolari (20). I deficit di eccitazione possono dipendere anche da cause vascolari (fumo, aterosclerosi, alti livelli di colesterolo) (23), neurologiche, iatrogene e correlate al dolore. Cistiti post-coitali sono una frequente complicanza associata alla difficoltà di eccitazione sessuale, specie dieci anni o più dopo la menopausa, se non trattata, per l'effetto negativo della carenza estrogenica sul trigono e l'uretra (5, 11). Tale carenza aumenta la vulnerabilità vescicale sia a traumi meccanici, sia a infezioni da saprofiti patogeni, quali l'Escherichia coli e l'Enterococcus faecalis, in comorbilità con le vaginiti ricorrenti ipoestrogeniche, tipiche della postmenopausa avanzata.

**c) Disturbi dell'orgasmo**

I disturbi dell'orgasmo in postmenopausa riconoscono un'etiologia multifattoriale: biologica (anatomica, endocrina e biochimico-disfunzionale) e psicosessuale (motivazionale, affettiva, relazionale). Tartan (26) ha evidenziato un'involuzione del 50% circa del tessuto muscolare liscio dei corpi cavernosi, dalla prima alla sesta decade di vita, con un deterioramento quindi età dipendente. Ad esso possono concorrere distrofie vulvari del tipo lichen sclerosus (27), caratterizzato da un'involuzione a tutto spessore che interessa tutte le strutture vulvari, non solo quindi muco-cutanee ma anche vascolari e bulbo-cavernose. Fattori neurologici possono colpire il lato afferente, sensoriale (25). Patologie a carico dell'elevatore dell'ano che esitano in ipotono possono causare inibizione dell'orgasmo per mancanza di sensibilità e inadeguata componente contrattile; possono altresì inibirlo in modo riflesso nelle condizioni di ipertono (5, 11-12) che provocano dispareunia. Il dolore è, infatti, l'inibitore riflesso più potente dell'eccitazione genitale (5) (oltre che mentale, con eccezione dei masochisti). Va poi considerato il possibile effetto inibitore dell'incontinenza da urgenza, come

prima menzionato, per la paura di perdere urina durante l'orgasmo. Importante è anche il possibile ruolo dei farmaci, in particolari antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) nel causare una inibizione selettiva, dose dipendente e reversibile dell'orgasmo (31, 32).

#### **d) Disturbi sessuali caratterizzati da dolore**

- La **dispareunia** in peri e post-menopausa può essere causata da numerosi fattori, biologici e psicosessuali.

Le cause biologiche di dispareunia (11, 28):

1. *superficiale e mediovaginale* possono essere: ormonali, muscolari, infiammatorie; iatrogene; neurologiche, traumatiche; immunitarie;
2. *profonda*: l'endometriosi e l'adenomiosi, la malattia infiammatoria pelvica, le conseguenze iatrogene di chirurgia o radioterapia, le cause muscolari.

Le cause psicosessuali di dispareunia: sono da ricondurre a disfunzioni in altri aspetti della risposta sessuale, e/o a problemi psicoemotivi personali e/o relazionali, comparsi o peggiorati in concomitanza con la menopausa nonché alle implicazioni emotive-affettive della persistenza del dolore.

L'vaginismo, in perimenopausa, può presentarsi come seguito di un problema presente fin dall'inizio della vita sessuale<sup>7</sup>.

- Il **dolore sessuale non coitale** può comparire spontaneamente; durante i preliminari, specie in associazione a distrofie vulvari e/o vestiboliti vulvari; persistere dopo il rapporto sessuale, se associato a clitoralgia, specie su base neurogena (11, 28).

## ANAMNESI SESSUOLOGICA

L'anamnesi sessuologica dovrebbe far parte integrante della consultazione medica nell'arco della vita. Essa dovrebbe porre attenzione a fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, di tipo biologico, psicosessuale e relazionale, che potrebbero concorrere al disturbo portato in consultazione (5).

Le domande più rilevanti nella pratica clinica sono riportate in Tabelle 1.

**Tabella 1.** Anamnesi sessuologica essenziale in perimenopausa.

- 
- Come va la Sua vita sessuale?
  - Ha una relazione stabile?
  - Se sì, è soddisfatta del Suo rapporto di coppia?
  - Ha notato un cambiamento nel Suo desiderio sessuale nell'ultimo anno?
  - Ha notato secchezza vaginale durante il rapporto e difficoltà di lubrificazione?
  - Questa secchezza Le provoca dolore? O cistiti 24-72 ore dopo il rapporto?
  - Ha più difficoltà a raggiungere l'orgasmo?
  - Questi disturbi Le causano un forte problema personale ("distress") o no?

- Ritiene che i problemi sessuali che Lei sta vivendo dipendano più dalla menopausa o dal rapporto di coppia?
  - Se dalla coppia, ritiene che sia più un problema affettivo oppure anche Suo marito ha qualche problema sessuale (di erezione, di desiderio oppure di ejaculazione precoce)?
  - Ci sono problemi esterni alla coppia (figli, lavoro, salute dei genitori anziani o problemi economici) che La preoccupano e Le tolgono energia per il sesso?
  - Le interessa migliorare la Sua sessualità o comunque sta bene così?
  - Sta già facendo una terapia ormonale sostitutiva?
  - Se sì, ha notato o meno un miglioramento della sessualità?
  - Se no, Le interessa utilizzare una terapia personalizzata, ormonale e/o sessuologica, per migliorare anche la Sua vita sessuale?
- 

Modificato da A. Graziottin (12), con autorizzazione.

L'indagine anamnestica su possibili co-morbilità tra disfunzioni del tratto urinario inferiore (LUTS) e disfunzioni sessuali (7, 11) è particolarmente rilevante nella pratica clinica degli specialisti urologi, andrologi, e ginecologi, ma anche per il medico di famiglia interessato alla sessuologia medica .

La diagnosi, formulata in primis sulla descrizione soggettiva che la donna fa della propria esperienza sessuale e dei disturbi che avverte, dovrà essere confortata dall'esame obiettivo e da esami specifici (2-5).

### **L'ESAME OBIETTIVO**

La visita ginecologica, condotta con attenzione semeiologica anche sessuologica, è fondamentale per la diagnosi, non solo nei disturbi caratterizzati da secchezza vaginale, dispareunia o anorgasmia, ma anche nei disturbi del desiderio. Spesso infatti la caduta del desiderio intorno e dopo la menopausa non riconosce solamente fattori disendocrini diretti, quali la carenza di estrogeni e androgeni, ma anche l'effetto inibitorio del dolore genitale sulla soddisfazione, fino a causare una inibizione sessuale progressiva, che la donna porta in consultazione con un semplice: "Non ho più desiderio". Questo disturbo non può evidentemente essere curato in modo appropriato se il ginecologo non si fa carico di una diagnosi medica completa, anche sul fronte genitale (14).

### **PROSPETTIVE TERAPEUTICHE**

L'etiologia mista, multifattoriale, è in causa nella maggioranza dei FSD, specie dopo la menopausa. La diagnosi richiede, quindi, una valutazione articolata sul fronte sia biologico, sia psicosessuale che relazionale. La terapia richiede un approccio specialistico. Il ginecologo può, comunque, dare un primo aiuto fondamentale in particolar modo nelle forme ad etiologia biologica ed ormonale.

Sul fronte dell'HRT, le evidenze da studi controllati e cliniche consentono di indicare come scenario di riferimento queste possibilità:

1) **disturbi del desiderio:** gli estrogeni possono concorrere a migliorare il desiderio in modo diretto, in quanto contribuiscono a mantenere più trofici gli indicatori biologici dell'identità sessuale femminile (2-5), e, indiretto, in quanto riducono i sintomi vasomotori, neurovegetativi e psichici che possono concorrere alla caduta della libido sia perché possono ridurre i disturbi dell'eccitazione e la dispareunia che possono inibire la risposta sessuale causando una caduta secondaria del desiderio. I progestinici possono avere, invece, azione frenante a meno che non siano di derivazione androgenica. Gli androgeni sono gli ormoni principe nel migliorare la componente biologico-istintuale del desiderio, specie in caso di AIS (o FADS) (17-19). Gli studi randomizzati e controllati sugli effetti degli estrogeni da soli e del testosterone in donne estrogeno-trattate finora pubblicati, ha mostrato l'effetto positivo significativo su tutte le dimensioni della risposta sessuale, con un effetto più forte del testosterone sul desiderio (33).

Il cerotto al testosterone è stato approvato dall'EMA, l'ente regolatorio per i farmaci, nel luglio 2007 ed è attualmente disponibile in Italia. L'indicazione prevista è il disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (HSDD) causato dalla menopausa chirurgica. È prevista una somministrazione bisettimanale, che libera 300mcg/die di testosterone bioidentico, riportando quindi i livelli plasmatici a valori contenuti nel range tipico dell'età fertile. La donna va informata che l'effetto terapeutico sul desiderio e sulla risposta sessuale si manifesta gradualmente e richiede mediamente 6-8 settimane per essere apprezzabile.

2) **disturbi dell'eccitazione:** gli estrogeni sistemici migliorano la componente vascolare della risposta sessuale (27, 40) con incremento di lubrificazione e congestione, specie vaginale (se la libido è presente). Gli androgeni sistemici sono invece necessari per una migliore eccitazione sia centrale (central arousal) sia periferica (genital arousal), perché facilitano la risposta congestizia dei corpi cavernosi del clitoride e bulbovestibolari. Questo è vero sia con estro-androgeni somministrati per iniezione o impianto sottocutaneo, sia con tibolone, sia con combinazioni orali di estradiolo con noretisterone, un progestinico di derivazione androgenica. In caso di impossibilità o di non disponibilità a terapie sistemiche, è possibile migliorare in modo significativo la risposta congestizia vaginale con sole terapie estrogeniche locali vaginali. Il cerotto al testosterone migliora in modo significativo anche l'eccitazione centrale e periferica. Terapie topiche vulvari con testosterone propionato al due per cento in vaselina, applicate in minima quantità, a di alterni, possono migliorare l'eccitabilità, la congestione clitoridea, la sensibilità e la responsività clitoridea e bulbovestibolari, favorendo anche l'orgasmo, quando la donna non desidera una terapia sistemica con cerotti.

- 3) **disturbi dell'orgasmo:** estrogeni e androgeni possono agire in modo indiretto, migliorando il trofismo delle strutture genitali vascolari e muscolari lisce dei corpi cavernosi, deputate all'orgasmo. L'effetto positivo sull'energia vitale e il benessere generale di queste molecole potrebbe anche sinergizzarsi con un miglior trofismo (e responsività) dell'elevatore dell'ano, anche a livello sessuale. Quest'ultimo aspetto non è stato tuttavia ancora sostanziato in studi controllati. L'HRT è di particolare importanza per migliorare la sessualità nelle donne operate di tumore genitale, data la gravità delle lesioni anche anatomiche successive alla chirurgia e/o alla radioterapia<sup>5</sup>. Con la sola controindicazione dell'adenocarcinoma endometriale ed endocervicale e, più raramente, ovarico, in tutti gli altri casi, i benefici sul benessere generale e la sessualità sono senz'altro meritevoli di essere considerati. I cerotti al testosterone hanno mostrato un impatto significativo anche sulla capacità orgasmica delle donne trattate (33).
- 4) **disturbi caratterizzati da dolore sessuale:** gli estrogeni, sistemici o locali (28, 34) possono ridurre la secchezza vaginale, riducendo così una causa importante di dispareunia; gli androgeni (2, 32, 33) possono ridurre l'involutione delle mucose e della cute vulvare, nonché della muscolatura liscia cavernosa, concorrendo alla riduzione del dolore sessuale non coitale (oltre che coitale) che abbia genesi distrofica. Dato, inoltre, l'effetto positivo su tutti i livelli del circuito sessuale (33), gli androgeni possono concorrere a migliorare la motivazione a riprendere l'attività sessuale e il piacere che la donna ne può trarre, dopo che siano state ben curate le altre cause di dispareunia.

La via di somministrazione è preferibilmente sistemica nei disturbi del desiderio; può essere sistemica e topica nei disturbi dell'eccitazione; topica nei disturbi caratterizzati da dolore sessuale; sistemica e topica nei disturbi dell'orgasmo.

Recentemente Simunic e coll<sup>34</sup> hanno condotto uno studio randomizzato su 1.612 donne con sintomi urogenitali trattate con estrogeni locali vaginali o placebo per un anno. I risultati dello studio mostrano un miglioramento della comorbidità uroginecologica e sessuologica con la sola terapia topica vaginale.

Sono tuttavia necessari studi prospettici rigorosi e ben articolati sul fronte diagnostico per sostanziare in modo definitivo il contributo terapeutico specifico dell'HRT nei confronti dei FSD, rispetto ad altre terapie sul fronte biologico e/o psicosessuale e relazionale.

## CONCLUSIONI

I disturbi sessuali femminili aumentano con l'età. La menopausa può accelerare e aggravare la loro comparsa, per ragioni biologiche, psicosessuali e correlate al contesto, specialmente alla qualità dei sentimenti per il partner e alla presenza di problemi sessuali e/o di salute generale nel partner stesso.

Al ginecologo è richiesto di sviluppare nuove competenze e una maggiore sensibilità su temi sui quali, purtroppo, non riceve ancora una formazione adeguata nell'iter formativo tradizionale.

Il vantaggio è di migliorare ulteriormente il rapporto medico-paziente e la qualità della vita delle donne in una stagione altrimenti caratterizzata dal segno della perdita su molti fronti dell'identità sessuale, della funzione sessuale e della relazione di coppia, oltre che sul fronte esistenziale. Questo richiede anche l'utilizzo con convinzione e senso di responsabilità di quei presidi ormonali che possono nettamente migliorare la qualità della vita delle donne, sul fronte sessuale e non (4, 12, 13). Un impegno che richiede una rilettura dei molti benefici che gli ormoni sessuali, usati con intelligenza clinica, possono offrire alla donna per allungare la sua *aspettativa di salute*.

### BIBLIOGRAFIA

1. Pettersson K., Gustafsson JA. Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:165-92.
2. Alexander J.L., *et al.* Testosterone and libido in surgically and naturally menopausal women *Womens' Health* 2006, 2 (3), 459-477.
3. Graziottin A. Sexuality, aging and chronic diseases: iatrogenic premature menopause in cancer survivors. Schneider H.P.G (Ed.), *Menopause: state of the Art*, Parthenon Publishing, London, p. 408-415, 2003.
4. Graziottin A. Effect of premature menopause on sexuality *Women's Health*, 2007, 3 (4), 455-474.
5. Graziottin A. Leiblum S.R. Biological and Psychosocial Etiology of Female Sexual Dysfunction During the Menopausal Transition. *The Journal of Sexual Medicine* 2005; 2 (suppl. 3): 133-145.
6. Basson R., *et al.* Revised definitions of women's sexual dysfunction *The Journal of Sexual Medicine* 2004; 1: 40-48
7. Plaut S M., *et al.* *Sexual dysfunction* Health Press, Oxford, 2004.
8. Laumann E.O., *et al.* Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors, *JAMA*, 1999, 281: 537-44.
9. Avis NE., *et al.* Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause*, 2007 (5): 297-309.
10. Graziottin A. Similarities and differences between male and female sexual dysfunctions in Kandeel F. Lue T. Pryor J. Swerdloff R (eds) *Male Sexual Dysfunction: Pathophysiology and Treatment*, New York, Marcel Dekker, 2007, pag 131-145.
11. Graziottin A. Il ginecologo e la dispareunia- dalla fisiopatologia alla diagnosi differenziale alla terapia. In Leiblum SR Rosen R. (eds): *Principles and practice of sexual medicine*. Guilford Press, New York, 2000, trad. italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin. *Principi e pratica di terapia sessuale*, CIC ed. internazionali, Roma, 2004 b, pp. 248-270.
12. Graziottin A. Sexuality in postmenopause and senium. In Lauritzen C. & Studd J. (eds) *Current management of the menopause*, London, Martin Duniz, 2004 c; pag. 185-203.

13. Bachmann G.A., Leiblum SR Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas* 1991, 13: 43-50.
14. Dennerstein L., *et al.* Sexual desire disorders in women in: Porst H. Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, pp. 315-319.
15. Myers L.S. Methodological review and Meta-analysis of sexuality and menopause research. *Neurosc.Behav.Reviews*,1995;19 (2): 331-341.
16. Bachmann G. (ed) Menopause and Female Sexuality J.Women's Health and Gender-based medicine 2000; 9 (S1-S6)
17. Bachmann G., *et al.* (2002) FAI: the Princeton Consensus Statement on Definition, Classification and Assessment *Fert. Ster.* 77: 660-665.
18. Miller KK. Androgen deficiency in women J. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86 (6) 2395-2401.
19. Sands, R., Studd, J. Exogenous androgens in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1995; 98 (1A): 76-79.
20. Levin R.J. The mechanisms of human female sexual arousal. *Ann.Rev. Sex.Res.*, 1992; 3:1-48.
21. Notelovitz M. A practical approach to post-menopausal Hormone Therapy. *Ob/gyn*, Special edition, Mac Mahon, New York, April 2002.
22. Laan E., Everaerd W. Determinants of female sexual arousal: Psychophysiological theory and data. *Ann.Rev.Sex.Res.* 1995; 6:32-76.
23. Goldstein I., Berman J. Vasculogenic female sexual Dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndrome *Int.J.Imp.Res.*1998; 10:S84-S90.
24. Di Benedetto P. Graziottin A. *Piacere e dolore*, La Goliardica, Trieste, 1997.
25. Shafik A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80(2): 215-20.
26. Tarcan T. Histomorphometric analysis of age related structural changes in human clitoral cavernosal tissue *J.Urol.*1999; 161:940-4.
27. Hagedorn M. Survey of genital lichen sclerosus in women and men. *Arch.Gynecol. Obstet.* 2002; 266:86-91.
28. Graziottin A., Rovei V. Sexual pain disorders in: Owens A.F. Tepper M.S. (Eds), *Sexual Health*, Praeger, Westport (CT, USA) - London (UK), 2007, p. 287-313.
29. Kegel A. Sexual function of the pubococcygeus muscle *West J.Surg.*1952;60:521-4.
30. Cardozo L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-7.
31. Rosen R.C., *et al.* Effects of SSRIs on sexual function: a critical review *J Clin Pharmacol.* 1999; 19 (1): 67-85.
32. Graziottin A., Maraschiello T. *Farmaci e sessualità*. Airon Ed, Milano, 2002.
33. Kingsberg S *et al.* Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2007 Jul;4(4 Pt 1):1001-8.
34. Simunic V., Banovic I., Ciglar S., Jeren L., Pavicic Baldani D., Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms *Int. J Gynecol. Obstet.* 2003; 82:187-197.