

# NADOMESTNO ZDRAVLJENJE Z ANDROGENI V POMENOPAVZI

## ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSE

*Helena Meden-Vrtovec*

Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana  
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana  
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva 3,  
1525 Ljubljana

---

### Izvleček

#### Izhodišča

*Uporaba androgenov za hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) v pomenopavzi je v današnjem času deležna številnih razprav in raziskav. Izhodišče za uvedbo androgenov pri ženskah kot HNZ je bilo stališče, da je pomanjkanje libida in slabo počutje ob sicer normalnih koncentracijah estrogenov (s HNZ ali v reproduktivnem obdobju) posledica pomanjkanja androgenov.*

*Prikazana je fiziologija tvorbe androgenov pri ženski s poudarkom na nastajanju dehidroepiandrosterona (DHEA), ki je prekursor biosinteze spolnih steroidov skupaj s svojim sulfatnim estrom (DHEAS). DHEA in DHEAS nimata androgenih lastnosti, če se ne pretvorita v testosteron in dihidrotosteron, ki se vežeta na androgene receptorje in jih aktivirata. Celice teka v jajčniku tudi po menopavzi sintetizirajo androgene, kar dokazujejo raziskave, v katerih so ugotovili pomemben padec v koncentraciji androgenov po obojestranski odstranitvi jajčnikov pri pomenopavznih ženskah. Pomanjkanja androgenov (Female Androgen Deficiency Syndrome – FADS) je opredelil Princetonski konsenzus s tremi merili: zmanjšan libido, slabo počutje, normalne koncentracije estrogenov (ob terapiji z estrogeni) in serumske koncentracije androgenov na spodnji četrtini normalne vrednosti. Kritična ocena Princetonskega konsenzusa zadeva predvsem ohlapno definicijo zmanjšanja libida. Libido je večplasten, individualno specifičen parameter, odvisen od osebne strukture, partnerskih odnosov, somatskega in psihičnega zdravja ter družbenih in socialnih vplivov. Podobno kritično oceno je doživela nova diagnoza: motnja spolnega poželenja zaradi premajhne dejavnosti (Hypoactive Sexual Desire Disorder – HSDD). Delovna skupina združenja endokrinologov Kanade, ZDA in Avstralije je zadnja oblikovala smernice za uporabo androgenov kot HNZ. Kritično so ocenili predvsem diagnozo »pomanjkanje androgenov pri ženski«, ker ta klinični sindrom še ni opredeljen. Kljub nekaterim poročilom o učinkovitosti androgenov pri izbrani populaciji niso jasne indikacije, ni podatkov o varnosti in neugodnih stranskih učinkih pri dolgotrajni uporabi. Predlagajo načrtovane in usmerjene raziskave o delovanju androgenov na populaciji žensk po kirurški menopavzi, pri hipopituitarizmu in insuficienci nadledvične žleze.*

#### Zaključki

*Dosedanje raziskovalno in klinično delo še ni odgovorilo na vprašanje: »Koga zdraviti, kdaj, zakaj in koliko časa naj se uporabljajo androgeni kot HNZ v pomenopavzi?«.*

**Ključne besede** *androgeni; proizvodnja; libido; klinična praksa*

---

### Abstract

#### Background

*Androgen administration for hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopausal women has recently been involved in many panels and investigations. The objective for the introduction of androgen replacement in postmenopausal women was the opinion that impaired libido and well-being in women with normal estrogen concentration (with HRT or in reproductive period) is the consequence of androgen deficiency.*

*Physiology of female androgen production in women emphasizes the production of dehydroepiandrosteron (DHEA) as crucial precursor of human sex steroid biosynthesis together with its sulphate ester (DHEAS). DHEA and DHEAS do not have androgen activity unless they are converted to testosterone and dihydrotestosterone, which can both bind*

---

*and activate androgen receptor. The ability of ovarian theca cells to synthesize androgens persists also after menopause, the fact being illustrated by finding that bilateral oophorectomy in postmenopausal women leads to a significant decrease in circulating levels of androgen. The definition of female androgen deficiency syndrom (FADS) was presented as Princeton's consensus meeting three criteria: impaired libido and well-being with normal estrogen values (established estrogen replacement) and serum androgen concentrations below or within the lower quartile of the female normal range. The criticism of Princeton's consensus is focused mainly on loose definition of impaired libido. The similar critical estimation followed new diagnostic term »hypoactive sexual desire disorder« (HSDD). The task force of endocrine societies from Canada, USA and Australia has provided recent guidelines for therapeutic use of androgens in women. They recommended against making a diagnosis of androgen deficiency in women because this clinical syndrome has not been defined properly. In spite of some data of clinical effectiveness of androgen replacement in selected population of women, there are no adequate indications and evidence of safety in long term administration. They recommend well designed and focused studies of androgen action in the population of women after surgical castration, in women with hypopituitarism and adrenal insufficiency.*

**Conclusions.** *Scientific studies and clinical experiences have not provided until now the answers to the question: »Whom to treat, when, why and for how long should androgens be used for HRT in postmenopausal women?«.*

**Key words** *androgens; production; libido; clinical practice*

## Uvod

Na spolno življenje ženske vplivajo številni dejavniki, ki vključujejo estrogene, oskitocin, progesteron, androgene in njihove presnovke. Pomanjkanje estrogenov je najočitnejše v pomenopavzi in vključuje vazomotorne simptome z vročinskimi oblivi, nočnim znojenjem, urogenitalno atrofijo in često zmanjšano spolno slo. Pogosto se pojavlja slabo počutje, atrofija vagine, čustvena nestabilnost in depresija, slabši kratkoročni spomin in koncentracija, mialgije in artralgije, kar vse tudi zmanjšuje željo po spolnosti. Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) z estrogeni ublaži večino vazomotornih simptomov in vaginalno atrofijo, toda želje po spolnosti estrogensko zdravljenje običajno ne zveča. Zato se je porodila teorija, da je pri ženskah v pomenopavzi, pri katerih se z estrogenskim zdravljenjem ne normalizirajo želje po spolnosti, v ospredju pomanjkanje androgenov. Verjetno je to res za določeno skupino žensk, vendar ne smemo prezreti dejstva, da gre lahko tudi za zmanjšano motivacijo, slabšo samopodobo, splošno slabo počutje, neharmonične partnerske odnose, kar vse vpliva in oblikuje željo po spolnosti.<sup>1,2</sup>

V prispevku želimo prikazati fiziološko vlogo androgenov pri ženski hkrati z oceno HNZ z androgeni.

## Fiziologija tvorbe androgenov pri ženski

Pri ženski sta vira nastajanja androgenov nadledvična žleza in jajčnik. Dehidroepiandrosteron (DHEA) je bistveni prekurzor biosinteze vseh spolnih steroidov. DHEA se sprošča iz nadledvične žleze, nastaja pa v zoni retikularis in skupaj s svojim sulfatnim estrom (DHEAS) predstavlja največji delež steroidov v krvnem obtoku.<sup>3</sup> DHEA in DHEAS nimata androge-

nih lastnosti, če se ne pretvorita v testosteron (T) in dihidrotestosteron (DHT). Testosteron se lahko pretvori v DHT, ki ima petkrat večjo sposobnost vezave na androgene receptorje ali pa se aromatizira v estrogene. Zato zvečanju T v krvnem obtoku sledi zvečanje nastajanja estrogenov v perifernih tkivih, ki prispevajo znaten delež proizvodnje vseh androgenov.<sup>4</sup> Pri ženskah se fiziološko povečajo koncentracije androgenov v času adrenahe, to je porast DHEA in DHEAS v starosti od 6 do 10 let. V perifernih tarčnih tkivih se začne konverzija v aktivne androgene, kar je vzrok za pubično poraščenost (pubarhe). Adrenahe se pojavi neodvisno od menarhe. Maksimalne vrednosti DHEA in DHEAS so individualne in segajo v čas zgodnjega rodnega obdobja, zatem pa počasi padajo in dosežejo le 10 do 20 % maksimalne vrednosti pri 70 do 80 letih starosti.<sup>5</sup> To, s starostjo povezano zmanjšanje koncentracij DHEA in DHEAS, označujemo kot adrenahe, čeprav je tvorba glukokortikosteroidov in mineralokortikosteroidov nespremenjena. Adrenahe je neodvisna od menarhe in se pojavlja pri obeh spolih. Kako menarhe vpliva na koncentracije serumskih androgenov še ni povsem razjasnjeno, vendar raziskave kažejo, da se DHEA tudi v pomenopavznem jajčniku pretvarja v testosteron.<sup>6</sup> Celice teka v jajčniku tudi po menarhe sintetizirajo androgene, kar dokazujejo raziskave, v katerih so ugotovili statistično pomemben padec v koncentraciji serumskih androgenov po obojestranski odstranitvi jajčnikov pri pomenopavznih ženskah<sup>7</sup> (stopnja soglasja 2a).

## Oprelitev pomanjkanja androgenov pri ženski

Prevalence simptomov pomanjkanja androgenov pri ženski ne poznamo. Epidemiološka raziskava iz leta 1999<sup>8</sup> kaže, da ima 43 % žensk v starosti od 18 do 59

let motnje v spolnem življenju. Incidenca zmanjšane libida v vseh dekadah je od 30 do 32 % (stopnja soglasja 2b). Vendar ni znano, kakšen delež teh žensk ima pomanjkanje androgenov. Zaradi nejasnih definicij pomanjkanja androgenov je skupina ekspertov iz ZDA in Avstralije pripravila konsenzualno definicijo o sindromu pomanjkanja androgenov pri ženski (Female Androgen Deficiency Syndrome - FADS) in postavila tri merila:

1. zmanjšan libido in slabo počutje;
2. normalno stanje estrogenov, kar pomeni normalno delovanje jajčnikov ali ustrezno HNZ z estrogeni;
3. serumske koncentracije androgenov na spodnji kvartili vrednosti normalnega območja.<sup>8,9</sup>

Vendar pa ima tudi ta, t. i. Princetonski konsenz določene pomanjkljivosti. Definicija zmanjšane libida je ohlapna, ker je libido multifaktorski parameter in ga zato ne moremo pripisati le koncentracijam androgenov. Vzrokov za slabo počutje je veliko in poraja se dvom, ali bi bilo zares umestno v ta namen predpisovati le androgene. Tudi konferenca izvedencev, ki je ustvarila novo diagnozo - motnja spolnega poželjenja zaradi hipoaktivnosti (Hypoactive Sexual Desire Disorder - HSDD) - ni natančno opredelila ciljne populacije za zdravljenje z androgeni. HSDD so opredelili kot permanentno ali ponavljajoče se pomanjkanje ali odsotnost: spolnih fantazij, misli ali želja po spolni dejavnosti in kot osebni stres zaradi spolne disfunkcije, ki je ne povzročajo zdravila ali bolezni. Glede na ta merila bi bila indikacija za zdravljenje z androgeni po podatkih Geissa s sodelavci (2003) kar pri 50 % ženske populacije<sup>10</sup> (stopnja soglasja 2b). Vse te nejasnosti in netočnosti je skoraj v celoti razrešila delovna skupina Združenja endokrinologov Kanade, ZDA in Avstralije, ki je oblikovala smernice za uporabo androgenov pri ženskah<sup>11</sup> (stopnja soglasja 4). Ugotovitve so zelo razumne in logične in si sledijo:

### Diagnoza

Za sedaj ni priporočljivo postavljati diagnoze »pomanjkanje androgenov pri ženskah«, ker klinični sindrom niti ni dobro definiran niti niso poznani normativi za testosteron in prosti testosteron v teku življenja, kar bi omogočilo opredelitev motnje.

### Zdravljenje

Kljub podatkom o učinkovitosti uporabe testosterona v izbrani populaciji (kirurška menopavza) pa odsvetujejo splošno uporabo testosterona, ker ni jasnih indikacij pa tudi ne podatkov o varnosti pri dolgotrajnejši uporabi.

Predlagajo tudi razvoj občutljivih in posebnih testov za merjenje testosterona in prostega testosterona pri ženskah v vsem življenju in dodatne raziskave, ki bi definirale ta sindrom kot tudi prednosti in tveganja pri zdravljenju z androgenom pri posebnih diagnozah:

### Kirurška menopavza

Stanje, ko so odstranjeni ovarijski androgeni, ostajajo pa androgeni iz nadledvične žleze.

### Hipopituitarizem

Lahko se uporabi kot model za študij fizioloških odmerkov prekursorjev androgenov ovarijske in nadledvične žleze.

### Primarna insuficienca nadledvične žleze

Omogoča študij stanja pri odsotnih androgenih prekursorjih, ki jih izloča nadledvična žleza, ob prisotni normalni proizvodnji ovarijskih androgenov.

Prav tako bodo v prihodnosti potrebne raziskave, ki bodo natančneje opredelile celotno tvorjenje androgenov pri ženski, delovanje in metabolizem v tkivu. Raziskave so potrebne tudi na področju vpliva androgenov na spolno disfunkcijo, razpoloženje, mentalno dejavnost, na kosti in srčno-žilni sistem, na telesno zgradbo, mišično moč.

Pri uporabi androgenov opozarjajo na nevarnosti in tveganja, ki jih ocenimo z možnim pojavom hirsutizma, aken, moškega tipa plešavosti, klitoromegalije in s poglobitvijo glasu. Ocena srčno-žilnih in metaboličnih parametrov mora vključevati lipidni profil, označevalce inzulinske občutljivosti in vnetne označevalce. Vpliv na dojko se ocenjuje z določanjem specifičnih označevalcev, oceniti je treba endometrijski odziv in spremembe razpoloženja z ustreznimi metodami.

Dosedanje raziskave jasno kažejo, da imamo premalo podatkov o varnosti, odmerkih, posledicah in ugodnih učinkih tovrstnega zdravljenja.

### Klinična uporaba androgenov

Uporaba androgenov je izziv za terapevta že pri moških, še več pa je dilem za uporabo pri ženskah. Pri tem moramo upoštevati zelo različno farmakodinamiko določenih farmacevtskih oblik. Oralno uporabljena metiltestosteron in testosteron undekanoat imata kratek razpolovni čas, se hitro resorbirata in preideta v suprafiziološke ravni v serumu z zelo hitrim padcem<sup>12</sup> (stopnja soglasja 3). Subkutani vsadki s testosteronom se vstavijo na 4 do 6 mesecev, vendar že najmanjši odmerek (100 µg) sproži suprafiziološki porast serumskih androgenov več tednov po vsaditvi.<sup>13</sup> Optimalne pogoje resorpcije predstavlja transdermalni testosteron gel, ki pa je odobren le za uporabo pri moških.

Kljub vsem tem kritičnim ocenam glede indikacij in odmerkov androgenov pa se androgeni v klinični praksi uporabljajo, kar kažejo številne publikacije. V eni od teh so ugotovili povečanje kostne gostote, česar pa z gotovostjo ne moremo pripisati androgenom, ker je možno, da so se aromatizirali v estrogene.<sup>14</sup> Večina raziskav je usmerjena v proučevanja vpliva testosterona na libido in razpoloženje. Raziskave so kontrolirane s placebom in vključujejo ženske po ooforektomiji, katerim so predpisali transdermalno obliko testosterona. V eni obsežnejših randomiziranih raziskav, ki je vključevala 533 žensk po ooforektomiji, so ugotovili ugoden vpliv transdermalne aplikacije testosterona na spolno dejavnost in želje, vendar šele z uporabo odmerka 300 µg na dan, kar se je izrazilo v suprafizioloških serumskih koncentracijah testosterona,<sup>15</sup> (stopnja soglasja 2a).

Alternativo uporabe testosterona za zdravljenje pomanjkanja androgenov pri ženskah predstavlja DHES, ki je prekurzor spolnih steroidov in se metabolizira pretežno v androgene. Resnejših raziskovalnih poročil s področja uporabe DHEA pri ženskah še ni, se pa pojavljajo poročila o izboljšanju razpoloženja in spolne dejavnosti po uporabi 25 mg DHEA dnevno<sup>16</sup> pri insuficienci nadledvične žleze.

## Stranski učinki zdravljenja z androgeni pri ženski

Najpogostejši stranski učinki so kožni: povečano izločanje lojnic, mastna koža in lasje, plešavost in hirzutizem. Uporaba testosterona zniža HDL holesterol, vendar ta učinek še ni objektivno ocenjen glede vpliva na srčno-žilne bolezni, ker ni relevantnih dolgoročnih raziskav. Med neželene stranske učinke sodi tudi čezmerno povečanje libida in razvoj odvisnosti od zdravila.<sup>2</sup>

## Zaključki

Zdravljenje z androgeni pri ženski v zvezi s pomanjkanjem androgenov v današnjem času še ni opredeljeno. Potrebna je natančna definicija in konsenz o diagnozi pomanjkanje androgenov pri ženski in utemeljeno odgovoriti na vprašanje »Koga zdraviti, zakaj, kdaj in koliko časa?«. Doslej na dokaj čvrstih temeljih stojita hudo pomanjkanje libida in slabo razpoloženje po kirurški kastraciji in pri insuficienci nadledvične žleze.

## Komentar

Vse ugotovitve so stopnje soglasja 2a, 2b, 3 in 4.

HNZ z androgeni po doslej znanih podatkih še ni potrjeno kot HNZ v pomenopavzi (stopnja soglasja 4). Epidemiološke raziskave o incidenci zmanjšane libida ne opredeljujejo koncentracije androgenov (stopnja soglasja 2b), definicije zmanjšane libida so ohlapne in z individualno interpretacijo, zato je objektivno pomanjkanje androgenov dokazano le pri ženskah z ooforektomijo (stopnja soglasja 2a). Pri njih je uporaba HNZ z androgeni utemeljena.

## Literatura

1. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl 4: S3-5.
2. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-8.
3. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 288-94.
4. Haning RV Jr, Austin CW, Carlson IH, Kuzma DL, Zweibel WJ. Role of dehydroepiandrosterone sulfate as a prehormone for ovarian steroidogenesis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 199-205.
5. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551-5.
6. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 363-80.
7. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-53.
8. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
9. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-5.
10. Geiss IM, Umek WH, Dungal A, Sam C, Riss P, Hanzal E. Prevalence of female sexual dysfunction in gynecologic and urogynecologic patients according to the international consensus classification. *Urology* 2003; 62: 514-8.
11. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3697-710.
12. Myers LS, Dixen J, Morrisette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1124-31.
13. Buckler HM, Robertson WR, Wu FC. Which androgen replacement therapy for women? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3920-4.
14. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-36.
15. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944-52.
16. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013-20.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14