

Testosteron värdefullt för kvinnor – brist kan behöva substitueras

Betydelse för sexualitet, metabolism och psykiskt välbefinnande



ANGELIQUE FLÖTER RÅDESTAD,
 med dr, specialistläkare, kvinno-
 kliniken, Karolinska Universitets-

sjukhuset Solna,
 Stockholm
 ange.radestad@telia.com

För- och nackdelar med östrogen- och gulkroppshormonbehandling har livligt diskuterats de senaste åren. Men även androgener är viktiga för kvinnan; de har effekter i en mängd olika vävnader i kroppen. Litet är dock känt om androgens biologiska funktion och hur »androgebrist« påverkar kvinnors hälsa.

När båda äggstockarna opereras bort minskar mängden testosteron i serum med ungefär hälften. Detta kan påverka sexuell funktion och psykiskt välbefinnande. Utländska studier har visat positiva effekter av testosteronbehandling på sexuell funktion och på fysiskt och psykiskt välbefinnande hos kvinnor. Testosteron kan även ha positiva metabola effekter på bentäthet och övrig vävnadssammansättning.

Det finns idag i Sverige inga registrerade testosteronpreparat för behandling av androgenbrist hos kvinnor. Multicenterstudier med testosteronplåster pågår för att finna lämpliga doser för behandling av kvinnor.

I en svensk avhandling har visats att androgener kan ha betydelse för sexuell funktion och att tillägg av ett oralt androgen, testosteronundekanoat, till östrogenbehandling hos kvinnor som fått sina äggstockar bortopererade förbättrade den psyko-sexuella funktionen [1]. Även positiva effekter på bentäthet och övrig vävnadssammansättning rapporterades.

Produktion och serumnivåer av testosteron

Hos kvinnor sker ungefär hälften av androgenproduktionen i äggstockarna och resterande del i binjurarna. Testosteron är det viktigaste androgenet i cirkulationen, och serumnivåerna ligger mellan 0,7 och 3 nmol/l [2]. Omkring 0,5–1,5 nmol/l av cirkulerande testosteron kommer från binjuren genom omvandling från mindre aktiva androgener, och 0,5–1,0 nmol/l har sitt ursprung direkt i ovariets folliklar, stroma och hilusceller (Figur 1). Luteiniseringshormon (LH) är den viktigaste stimulerande faktorn för denna syntes.

Hur cirkulerande testosteronnivåer förändras individuellt

med åldern är oklart, eftersom det finns få longitudinella studier. Tvärsnittsstudier som jämför olika åldersgrupper visar dock att testosteronnivån i serum är lägre i högre ålder [3, 4]. I Zumoffs studie hade 20-åriga kvinnor dubbelt så högt testosteronvärde i serum som 40-åriga kvinnor. Denna skillnad beror sannolikt på en åldersbetingad reduktion av androgenproduktionen från binjurarna, eftersom ovariestromats LH-stimulerade testosteronproduktion till stor del är oförändrad efter menopausen.

Testosteronproduktion i postmenopausalt ovarium har studerats genom mätningar av testosteron i serum i samband med kirurgi och visat 2–10-faldigt högre värden i ovarialvenen än i perifer ven [5]. Graden av ovarieell stromahyperplasi har också visat ett positivt samband med serumnivåer av testosteron [5]. Vid behandling med gonadotropinfrisättande hormon (GnRH-agonist/-antagonist), som pressar ner LH-produktionen, har påvisats en 50-procentig sänkning av cirkulerande testosteronnivåer även postmenopausalt [6].

Bilateral ooforektomi har visat en minskning med 50 procent av testosteronnivåerna i serum hos både pre- och postmenopausala kvinnor [4, 7, 8]. De flesta studier efter ooforektomi är inte longitudinella utan jämför kvinnor med eller utan operation i samma ålderskategorier. I en svensk prospektiv studie minskade testosteron i serum med 15 respektive 17 procent ett år efter ooforektomi hos peri- och postmenopausala kvinnor [9].

De flesta mätmetoder för testosteron har en stor osäkerhet vid låga nivåer, vilket tillsammans med effekter av annan hormonbehandling (t ex variation i proteinbindning) utgör möjliga förklaringar till skilda resultat. Det finns även forskare som ifrågasätter ovariets fortsatta testosteronproduktion [10]. I en studie kunde inte LH-receptorer eller enzymer ansvariga för androgensyntes påvisas i postmenopausala ovarier [10].

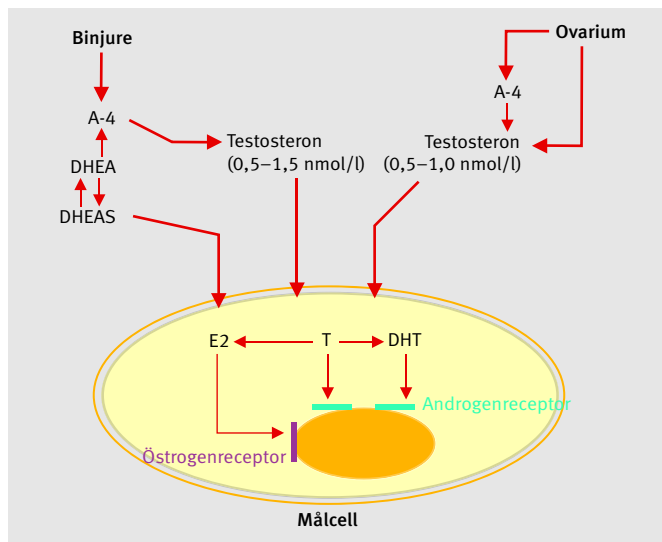
Biologiska effekter

Hos kvinnor är cirka 75 procent av cirkulerande testosteron fast bundet till sexualhormonbindande globulin (SHBG), cirka 25 procent är löst bundet till albumin, och endast några procent är fritt. Den fria delen, som kan passera cellmembranet och binda till androgenreceptorn, anses vara den biologiskt aktiva. P-piller och oral hormonsubstitution i klimakteriet höjer SHBG och ger mindre mängd fritt testosteron. En lätt stegring av SHBG ses också med stigande ålder, medan låga nivåer ses vid

SAMMANFATTAT

Hos kvinnor sker ungefär hälften av androgenproduktionen i äggstockarna och resterande del i binjurarna. Luteiniseringshormon (LH) är den viktigaste stimulerande faktorn för ovariestromats testosteronproduktion, som till stor del är oförändrad efter menopaus. **Bilateral ooforektomi** ger upp till 50-procentig minskning av testosteronnivåerna i serum hos både pre- och postmenopausala kvinnor. Detta kan påverka sexuell funktion och psykiskt välbefinnande men även få metabola konsekvenser. **Testosteronbehandling** förbättrar sexuell funktion och

välbefinnande och ger ökad bentäthet och muskelmassa. **FAI** (female androgen insufficiency) är ett accepterat begrepp, som bygger på samtidig förekomst av symtom och lågt värde av fritt testosteron i serum. Orsaken kan vara dysfunktion i äggstockar, binjurar eller hypofys. Vid symtomgivande androgenbrist kan indikation för testosteronbehandling föreligga. **För närvarande finns** i Sverige inget registrerat preparat för testosteronbehandling av kvinnor. De terapeutiska serumnivåerna av testosteron har ännu inte definierats.



Figur 1. Androgenproduktion hos kvinnor sker i binjurar och äggstockar. Binjurarna producerar mindre aktiva androgener som androstendion (A-4), dehydroepiandrosteron (DHEA) och dess sulfat DHEAS, som kan omvandlas till testosteron. Ovarierna kan bilda androstendion och testosteron. Testosteron binder direkt till androgenreceptorn eller omvandlas till dihydrotestosteron (DHT). Testosteron kan även omvandlas till östradiol (E2), som utövar effekt via östrogenreceptorn.

övervikt, typ 2-diabetes och hypotyreo.

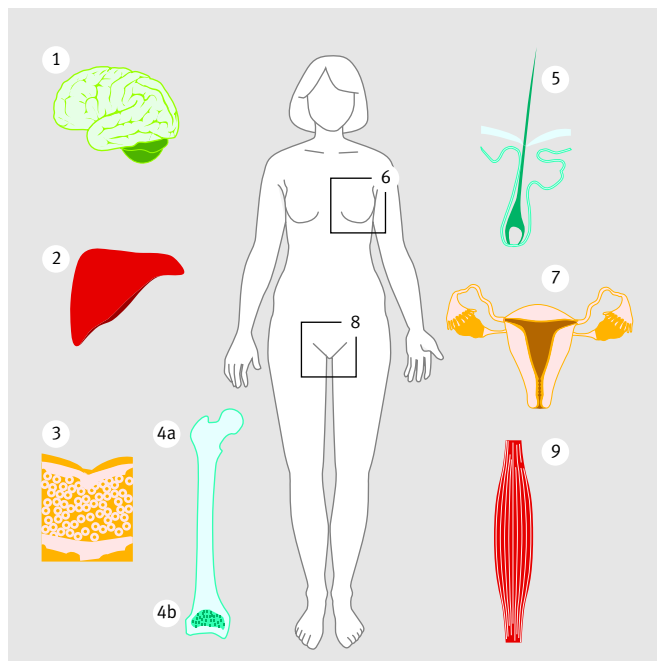
Testosteron binder till androgenreceptorn och ger effekt i flera organ eller vävnader, t ex CNS, hjärta-kärl, ben, bröst, muskel, fett och genitalier [11] (Figur 2). Testosteron kan också omvandlas till östradiol och ge effekt via östrogenreceptorn. Dihydrotestosteron (DHT), kroppens mest potenta androgen, har effekt via androgenreceptorn i t ex hårfolliklar, svett- och talgkörtlar. Dihydrotestosteron bildas genom lokal omvandling av testosteron via enzymet 5 α -reduktas.

Effekt på sexualiteten

Epidemiologiska studier har påvisat samband mellan sexuell dysfunktion och nedsatt livskvalitet [12]. Av svenska kvinnor mellan 18 och 74 år rapporterar 47 procent någon form av sexuell störning. Av dessa anser hälften att det verkligen utgör ett problem [13]. Vid ett konsensusmöte i USA år 2000 fastslogs att diagnosen sexuell dysfunktion skall reserveras för kvinnor där oförmågan är ett personligt problem [14]. Bland kvinnor med sexuell dysfunktion är lustproblem vanligast, med en prevalens på 30–40 procent. Orgasmproblem och nedsatt gensvar utgör vardera cirka 25 procent.

Hormoners betydelse för kvinnors sexuella funktion har diskuterats, eftersom det har varit svårt att fastställa tydliga samband mellan endogena hormonnivåer och sexuell funktion. I en tvärsnittsstudie med 83 kvinnor i åldern 40–53 år fann vi flera korrelationer mellan androgennivåer, sexuell lust och gensvar samt tillfredsställelse med sexuell aktivitet [15]. En annan studie har visat att kvinnor med sexuell dysfunktion har låga testosteronnivåer [16].

I CNS hos både djur och människa finns androgenreceptorer som styr sexuellt beteende [17]. Mekanismen bakom androgenernas effekt på sexuell funktion i CNS studeras intensivt för närvarande, och mycket tyder på att hormonerna verkar via olika neurotransmittersystem. Detta är sannolikt bakgrunden till att olika selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan ha negativa effekter på lust och orgasmfunktion [18].



Figur 2. Androgena effekter i några målorgan/målvävnader [11].

1. CNS: Stämningssläge, sexuell funktion, välbefinnande förbättras.
2. Lever: Protein-, lipid- och glukosmetabolism förändras.
3. Fett: Lipolys stimuleras.
4. a. Ben: Bentäthet ökar. b. Benmärg: Hematopoesen stimuleras.
5. Hårfollikel/talgkörtel: Hårväxt och akne stimuleras.
6. Bröst: Epitelproliferation hämmas.
7. Endometrium: Proliferation eller hämning.
8. Genitalia: Blodflöde ökar vid sexuell upphetsning.
9. Muskulatur: Muskelmassa ökar.

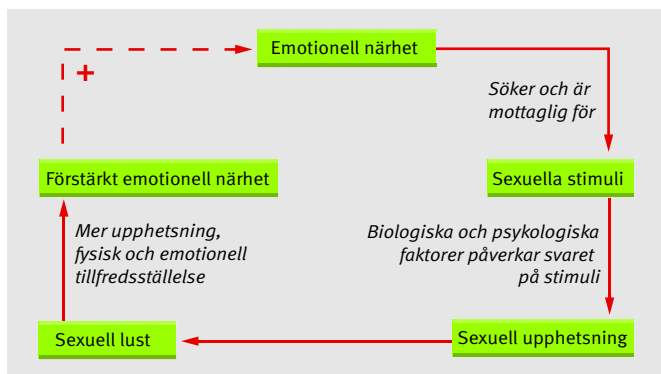
Studier av sambandet mellan naturlig menopaus och sexuell funktion har givit varierande resultat. Förutom åldrandet i sig kan också andra faktorer som allmän sjuklighet och relationen till partner påverka sexlivet. Även samband mellan testosteronnivåer och sexuell funktion har varit svårt att visa, eftersom sexualiteten är komplex med inflytande av både psykologiska och biologiska faktorer. Flera studier har beskrivit en negativ effekt på sexlivet efter bilateral ooforektomi [19, 20]. I en svensk prospektiv studie fann man ingen påverkan av den sexuella funktionen efter ooforektomi om kvinnan fick östrogensubstitution [9].

De starkaste bevisen för testosteronets betydelse för sexualiteten är de behandlingsstudier som utförts på ooforektomerade och naturligt postmenopausala kvinnor [21]. I en prospektiv studie med 50 kvinnor som genomgått hysterektomi och bilateral ooforektomi och som inte uppgav någon sexuell dysfunktion fann vi att 6 månaders behandling med testosteron och östrogen signifikant förbättrade flera aspekter av deras sexualitet. Kvinnornas intresse för och glädje av sex, liksom tillfredsställelse med omfattningen av sexuell aktivitet, var större än då enbart östrogenbehandling gavs [22].

Androgener är också involverade i det genitala fysiologiska gensvaret vid sexuell aktivitet genom regleringen av den glatta muskelkontraktionen och det lokala blodflödet [23].

Sexualiteten är ett komplext samspel mellan fysiologiska, psykosociala och kulturella faktorer. En ny modell för sexualitet, skild från Masters' och Johnsons traditionella (1966), har tagits fram av Basson [24] (Figur 3).

Enligt denna modell är det framför allt behovet av emotionell närhet till partnern som gör kvinnan mottaglig för sexuella sti-



Figur 3. Bassons modell för sexuellt gensvar hos kvinnan [24].

mulu. Det kan vara ett etablerat mönster i ett parförhållande som leder till att hon känner både fysisk och mental upphetsning och lust till sexuell aktivitet. Spontan lust, utan föregående stimuli, tror man är androgenberoende. Androgenbrist kan nedsätta förmågan att svara på olika stimuli (Figur 4).

Resultaten i vår studie av ooforektomerade kvinnor [22] passar väl in i Bassons modell, eftersom vi fann ökat intresse för sex och ökad glädje av sexuell aktivitet efter testosteronbehandling. Detta skulle kunna avspegla en androgenbrist som försämrat det sexuella gensvaret hos den opererade kvinnan.

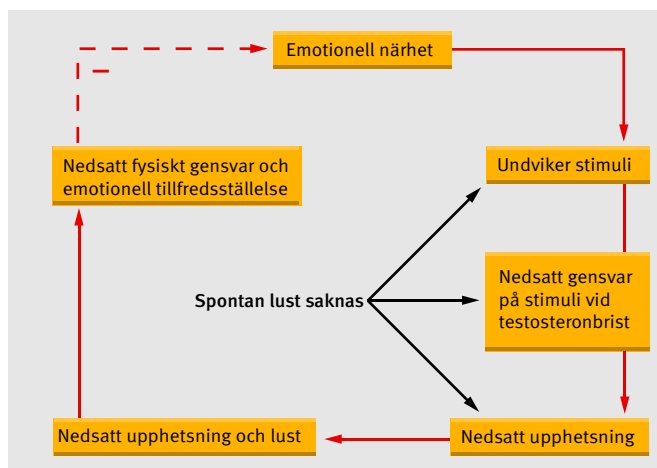
Effekt på psykiskt välbefinnande och livskvalitet

Östrogen har positiva effekter på psykiskt välbefinnande hos kvinnor med klimakteriesymtom men mer osäkert hos kvinnor utan symtom på östrogenbrist [25]. Det finns ett samband mellan försämrat psykiskt välbefinnande och ooforektomi i retrospektiva studier [26]. Prospektiva studier har däremot visat en förbättring av livskvaliteten beroende på att symtom som t ex blödningar/smärtor minskat efter hysterektomi. Ett år efter operation var det ingen skillnad i psykiskt välbefinnande mellan de kvinnor som behållit ovarierna och dem som låtit operera bort ovarierna profylaktiskt vid en hysterektomi [9]. Av etiska skäl var studien inte randomiserad utan kvinnorna fick själva bestämma om ovarierna skulle opereras bort eller inte.

Naturligt postmenopausal och ooforektomerade kvinnor kan känna nedsatt vitalitet, energi och stämningssläge trots adekvat östrogensubstitution [27]. Behandlingsstudier med testosteron som tillägg till östrogen har visat bättre effekt på dessa delar av psykiskt välbefinnande än då enbart östrogen givits [28, 29]. I vår studie med 50 kvinnor med bibehållen sexuell funktion och välbefinnande fann vi däremot lika stora förbättringar i psykiskt välbefinnande när vi behandlade kvinnorna med testosteron och östrogen och jämförde med behandling med enbart östrogen [22]. De skilda resultaten av dessa placebo kontrollerade studier talar för att testosterontillägg kan ha ett mervärde främst hos kvinnor med nedsatt psykiskt välbefinnande.

Effekt på ben, muskulatur och metabolism

Postmenopausal östrogenbehandling motverkar urkalkning av skelettet och minskar därigenom risken för frakturer. Androgenernas positiva effekter på skelettet är också tydliga men kan delvis bero på omvandlingen till östrogen. Det finns dock studier som talar för att östrogen och androgen påverkar benmetabolismen på olika sätt. Östrogen hämmar nedbrytningen av ben, medan androgen kan både hämma nedbrytning och stimulera uppbyggnad [30]. Androgenreceptorer har påvisats i osteoblaster, som har en uppbyggande funktion i skelettet [30]. Kombinerad östrogen- och testosteronbehandling har visats mins-



Figur 4. Testosteronbrist kan försämra det sexuella gensvaret hos kvinnan genom nedsatt svar på stimuli, enligt Basson [24].

ka nedbrytningsmarkörer i serum men öka markörer för benbildning [31].

I prospektiva behandlingsstudier har tillägg av testosteron till östrogen visat bättre effekt på bentätheten än enbart östrogen [32-34]. Den bakomliggande mekanismen för detta kan vara en direkt effekt på androgenreceptorn alternativt en ökning av IGF-I (insulin like growth factor), en anabol faktor som på lokal nivå kan stimulera benformation. I vår studie av kombinerad behandling med östrogen och testosteron fann vi en ökning av en benformationsmarkör i serum och IGF-I, vilket antydde en positiv effekt på ben [35].

Androgener har en anabol effekt på muskulatur via androgenreceptorn och IGF-I. Några studier har påvisat ökad muskelmassa med testosterontillägg till östrogenbehandling [36, 37]. Hos överviktiga kvinnor har testosteronbehandling reducerat fettmassan [38, 39]. Åldrande och menopaus associeras ofta med förlust av muskelmassa och ökad fettmassa. BMI (kroppsmasseindex) ökar hos cirka 60 procent av postmenopausal kvinnor, vilket är en riskfaktor för metabola och kardiovaskulära sjukdomar. Vi fann att den totala muskelmassan ökade signifikant efter 6 månaders testosterontillägg, men vi såg ingen ändring av BMI eller fett distributionen mätt med DEXA (dual X-ray absorptiometry) [35].

Östrogen påverkar lipidprofilen positivt. Androgener kan också påverka lipidmetabolismen via levern. HDL-kolesterol minskar, medan total- och LDL-kolesterol ökar. Å andra sidan minskar triglycerider och lipoprotein(a). Oralt testosteron, syntetiska androgener och suprafysiologiska doser av androgener ger ofta en sänkning av HDL-kolesterol upp till 20 procent [40], medan parenteral behandling påverkar lipiderna i liten utsträckning. I vår studie med oralt testosteronundekanoat minskade HDL-kolesterol med 13 procent. En 10-15-procentig sänkning av total- och LDL-kolesterol vid östrogenbehandling påverkades däremot inte av testosterontillägget. Vi såg en sänkning i lipoprotein(a) med båda behandlingsregimerna, men ingen effekt på triglycerider [41].

Hyperandrogena tillstånd som polycystiskt ovariesyndrom har associerats med ökad insulinresistens, som är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. En korttidsstudie av oralt metyltestosteron antyder negativ effekt av testosteron på glukosmetabolismen [42]. Effekter av testosteronbehandling i olika doser och administrationsformer behöver klarläggas och är av stor klinisk relevans vid längre tids behandling.

Östrogener stimulerar koagulationen, med ökad trombosrisk, medan testosteron stimulerar fibrinolysen [43]. Framför

FAKTA 1

Möjliga orsaker till androgenbrist hos kvinnor

Nedsatt äggstocksfunktion	Ooforektomi, prematur menopaus, kemoterapi, strålbehandling
Nedsatt binjurefunktion	Binjurebarksdysfunktion, adrenalektomi
CNS-störning	Hypotalamisk amenorré, hypofystumör
Läkemedelsbehandling	P-piller, oralt östrogen, kortikosteroider, antiandrogener, GnRH-agonist/antagonist

allt oralt östrogen medför en stegring av ett flertal koagulationsfaktorer och triglycerider, vilket tycks motverkas av androgener [43]. Androgener har även direkta effekter på kärlreaktivitet, och studier visar på en vasodilaterande effekt [44]. Prospektiva studier av testosteronbehandling med trombos som effektmått saknas.

Androgenbrist hos kvinnor – FAI

Termen FAI (female androgen insufficiency) myntades 2002 vid ett konsensusmöte i Princeton, USA. Tre kriterier skall vara uppfyllda för diagnos [45]:

- Kliniska symtom: nedsatt välbefinnande/stämningsläge, kronisk trötthet, sexuell dysfunktion och somatiska besvär som nedsatt muskelstyrka och minskad benmassa
- Östrogenbristsymtom skall ha uteslutits
- Nivån av fritt testosteron skall vara låg.

Eftersom de kliniska symtomen är ganska ospecifika, är det viktigt med bra mätmetoder för testosteron i serum. Tillgängliga metoder är inte tillräckligt känsliga eller tillförlitliga vid mätningar i det låga området, och fritt testosteron är inte någon rutinanalys [46]. Detta gör det svårt att fastställa referensvärden för testosteron i serum hos kvinnor. I praktiskt, kliniskt bruk ger kvoten totaltestosteron/SHBG en god skattning av fritt testosteron.

Det finns flera möjliga orsaker till androgenbrist hos kvinnor som man bör ha i åtanke (Fakta 1).

Testosteronpreparat

I Sverige finns idag inga läkemedel godkända för behandling av androgenbrist hos kvinnor. Behandling ges ändå med preparat avsedda för män. Testosteron för injektion (75–150 mg) intramuskulärt var 4:e–6:e vecka har använts. En stor nackdel är att det ger höga toppvärden i serum med risk för ackumulering och biverkningar. Nandrolondekanoat (25–50 mg) i injektion var 6:e–12:e vecka finns för behandling av benskörhet i vissa länder. Ett annat alternativ är subkutana implantat (50–100 mg) var 3:e–6:e månad. En stor variation i absorptionen av testosteron gör att serumnivåerna bör mätas före insättning av nytt implantat.

Utomlands finns ett oralt kombinationspreparat av östrogen och metyltestosteron (1,25–2,5 mg). Nackdelen är att effekterna på levern leder till sänkning av HDL-kolesterol och risk för levertoxicitet vid höga doser.

Testosteronundekanoat är ett oralt testosteronpreparat som finns för behandling av män med testosteronbrist. Det är fettlösligt och kan till stor del absorberas i tarmkanalen via lymfsystemet. I en farmakologisk pilot- och behandlingsstudie med 40 mg per dag erhöles serumkoncentrationer över 3 nmol/l hos hälften av kvinnorna [22, 47]. En lägre dos är san-

nolikt tillräcklig. Nackdelen är dock en snabb omsättning med fluktuerande serumnivåer. Vi fann en stor variation i upptaget av läkemedlet både mellan olika kvinnor och hos samma individ.

Eftersom oralt testosteronundekanoat är fettlösligt påverkas absorptionen av kostens sammansättning, vilket motiverar regelbunden mätning av serumnivåer. Monitorering bör ske cirka 1 vecka efter påbörjad behandling, eftersom jämviktskoncentration då har uppnåtts, därefter ytterligare en gång efter 3 månader. Om stabila nivåer erhålls och inga biverkningar noteras efter 6 månader kan mätningarna glesas ut. Mätningen bör göras cirka 8–12 timmar efter tablettintag för att inte hamna under den korta, höga absorptionsfasen.

Vi fann att testosteronundekanoat hade viss inverkan på levern genom sänkning av HDL-kolesterol [41]. Transdermal beredningsform med plåster (150–300 mg) som byts var 3:e dag ger stabila serumnivåer och prövas för närvarande i fas III-studier. Testosterongel/-kräm 10 mg/dag förefaller vara en lämplig dos till kvinnor [48]. För närvarande finns denna behandling registrerad endast för män.

Risker och biverkningar vid testosteronbehandling

Akne, ökad behåring (ansikte/kropp), alopeci (huvudet), klitorisförstoring och fördjupning av röstläget är alla viriliserande biverkningar, som kan uppträda vid androgenbehandling. De är sällsynta om testosteronnivåerna hålls inom referensvärdet för kvinnor.

Med suprafysiologiska doser av testosteron i injektionsform rapporterades lätt ökad behåring i ansiktet hos 15–20 procent av kvinnorna [49]. När behandlingen avslutades normaliserades testosteronnivåerna efter 12–20 månader, och den ökade hårväxten gick tillbaka. Enstaka kvinnor med mycket höga serumnivåer av testosteron under lång tid fick klitorisförstoring som inte var reversibel [50].

Vid kombinationsbehandling med östrogen och metyltestosteron 2,5 mg rapporterades 9 procent alopeci, 6 procent akne, 4 procent ökad behåring, 4 procent viktökning och 3 procent huvudvärk [51]. Höga doser metyltestosteron kan vara levertoxiska [52]. Ett lägre och djupare röstläge samt heshet har rapporterats vid behandling med nandrolondekanoat [53]. Efter 6 månaders behandling med testosteronundekanoat och östrogen fann vi inga förändringar vad gäller hemoglobin, kreatinin, leverenzymmer eller blodtryck [22, 35]. Lätt ökad behåring och/eller akne förekom under behandlingen hos 8 av 50 kvinnor och en subjektiv känsla av kroppsvullnad hos 5 av 50 kvinnor [22].

Östrogen stimulerar bröstepitelet och har en mitogen effekt, vilket är en riskfaktor för bröstcancer [54]. Androgenreceptorer finns i bröstvävnad, men testosteronets fysiologiska roll i bröstet är ännu inte klarlagd. Både cell- och djurstudier har visat en hämmande effekt på proliferationen av bröstepitelet. Hos kvinnor som använder p-piller eller hormonbehandling i klimakteriet har de med högt fritt testosteronvärde mindre proliferation av bröstepitelet än de med lågt fritt testosteronvärde [55].

Även endometriet innehåller androgenreceptorer. Östrogenets samband med ökad risk för endometrie cancer är välkänt. Det finns flera epidemiologiska studier som också visar samband mellan ökade androgennivåer och endometrie cancer. Eftersom androgen kan omvandlas till östrogen är det oklart till vilket hormon detta samband relaterar.

Ett fåtal studier med testosteronbehandling har undersökt effekterna på endometriet, men långtidsstudier saknas. Några negativa effekter på blödningsmönster, ökad endometrie proliferation eller cellförändringar har inte setts vid tillägg av tes-

FAKTA 2

Indikationer för testosteronbehandling

- Syntom på androgenbrist efter ooforektomi, prematur menopaus, strålbehandling, cytostatika
- Syntom på androgenbrist vid binjurebarksvikt
- Turners syndrom
- Syntom på androgenbrist efter menopaus trots adekvat östrogensubstitution
- Syntom på androgenbrist hos premenopausala kvinnor med lågt serumtestosteron

tosteron till östrogen- och gestagenbehandling i klimakteriet [56, 57].

Behandlingsindikationer

En stark indikation för testosteronbehandling är syntom på androgenbrist hos kvinnor med dysfunktion i äggstockar, binjuror eller hypofys. De vanligaste symptomen är nedsatt sexuell funktion och/eller välbefinnande.

I flera länder har testosteron blivit en accepterad del av hormonbehandlingen till kvinnor som fått äggstockarna bortopererade. Det finns även andra som kan behöva testosterontillägg (Fakta 2). Fler framtida indikationer är under utvärdering (Fakta 3).

Framtida forskning

Kunskaperna om androgenernas fysiologiska effekter och konsekvenser av androgenbrist hos kvinnor är ofullständiga.

REFERENSER

- Flöter Rådestad A. Testosterone treatment in women – aspects on sexuality, well-being and metabolism [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2004.
- 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.
- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-75.
- Aziz A. Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet; 2004.
- Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888-93.
- Guay A, Munarriz R, Jacobson J, Talakoub L, Traish A, Quirk F, et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16:121-9.
- Nathorst-Böös J, von Schoultz B, Carlström K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy: effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-93.
- Mazer NA, Leiblum SR, Rosen RC. The brief index of sexual functioning for women (BISF-W): a new scoring algorithm and comparison of normative and surgically menopausal populations. *Menopause* 2000;7:350-63.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-9.
- Basson R. Using a different model for female sexual response to address women's problematic low sexual desire. *J Sex Marital Ther* 2001;27:395-403.
- Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int J Fertil* 2002;47:77-86.
- 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.
- Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390-8.
- Davis SR, McCloud PI, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36.
- Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M. A two-year double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically PM women: effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 1999;44:1012-20.
- Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1509-16.
- Chiuve SE, Martin LA, Campos H, Sacks FM. Effect of the combination of methyltestosterone and esterified estrogens compared with esterified estrogens alone on apolipoprotein CIII and other apolipoproteins in very low density, low density, and high density lipoproteins in surgically postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2207-13.
- Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996;24:147-55.
- 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.
- Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:525-33.

FAKTA 3

Framtida möjliga indikationer för testosteronbehandling

- Benförlust vid långvarig kortikosteroidbehandling
- Benförlust på grund av prematur menopaus, hypofyssjukdomar, långvarig behandling med GnRH-agonist/antagonist
- Postmenopausal förlust av muskelmassa
- Katabola tillstånd med förlust av muskelmassa som vid aids, cancer och anorexi [58, 59]
- Autoimmuna sjukdomar som systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit (hämning av det inflammatoriska svaret)
- Kongenital hemostasrubbing, hypertriglyceridemi

Longitudinella studier av de endogena androgenernas nivåer och förändring med åldern behöver göras. Det saknas också normala referensvärden för olika åldrar och tillförlitliga mätmetoder för låga testosteronnivåer i serum. Fler prospektiva behandlingsstudier av både psykiska och metabola effekter är nödvändiga. Likaså behövs studier av långtidseffekter på hjärta-kärl, bröstvävnad och endometrium.

En tydligare definition av androgenbrist hos kvinnor och indikationerna för behandling är viktiga forskningsområden liksom att fastställa doser och bästa administrationsätt för kvinnor.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ FAKTA

Xxxx

REFERENSER

1. Xxxx