

# **FINNES DET NOEN GRUNN TIL Å BEHANDLE KVINNER MED ANDROGENER ?**

5. års oppgave på medisinstudiet, stadium IV  
Det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø

Med.stud: Annveig Hoff, kull 2001  
Veileder: Seksjonsoverlege, dr. med. Johan Svartberg

Tromsø den 15. september 2006

## INNHOLDSFORTEGNELSE

Resyme	Side 2
Innledning	Side 3
Metode	Side 4
Fysiologi	
-Østrogener og ulike androgener	Side 5
-Normal variasjon av androgener i løpet av en kvinnes liv	Side 7
-Virkning av androgener	Side 8
Symptomer på androgenmangel hos kvinner	
-Female androgen insufficiency syndrome (FAIS)	Side 9
-Hypoactive sexual disorder disease (HSDD)	Side 9
Tilstander som kan gi androgenmangel hos kvinner	
-Oophorectomi og/eller hysterectomi	Side 11
-Binyrebark hypofunksjon	Side 12
-Hypofysesvikt	Side 13
-HIV/AIDS	Side 13
Diskusjon	Side 15
Kilder	Side 17
Tabell	Side 21
Figurer	Side 22

## Resyme

Det er i den seinere tid blitt økende interesse for androgeners betydning for den kvinnelige helsen, og eventuell testosteronbehandling av kvinner. For å undersøke om det kan finnes grunn for å behandle kvinner med androgener, har jeg utført et litteraturstudie basert på aktuelle artikler og fagbøker. Direkte eller indirekte affeksjon av androgenproduserende organer er relativt godt dokumentert å kunne gi signifikant androgenmangel hos kvinner. Dette være seg hovedsakelig oophorectomi, hysterectomi, hypofysesvikt og binyrebarksvikt. Den kliniske betydningen av androgenmangel hos kvinner er omdiskutert, men symptomer som seksuelle problemer, fatigue, nedsatt livskvalitet og redusert beintetthet synes assosiert. Mye av forskningen på kvinner med androgenmangel er utført på oophorectomerte og/eller hysterectomerte kvinner, og en har sett bedring av seksuelle problemer og økt livskvalitet ved tilførsel av androgener. Når det gjelder påvirkning av beintetthet ved androgentilførsel, så spriker studieresultatene i større grad. Det foreligger mangelfull informasjon når det gjelder bivirkninger av androgenbehandling på sikt, dette da de fleste studier har vært kortvarige. I tillegg er det stor usikkerhet knyttet til dosering og mangel på registrerte preparater for kvinner. Mye forskning gjenstår når det gjelder androgenbehandling på kvinner, og man kan med andre ord i dag ikke anbefale en behandling av alle kvinner med androgenmangel. Det finnes dog rimelig god dokumentasjon på at gruppen oophorectomerte eller hysterectomerte kvinner med symptomer kan ha nytte av androgenbehandling.

## **Innledning**

Det er velkjent at androgenmangel kan gi ulike plager hos menn, for eksempel redusert beintetthet, redusert kroppsmasse, og problemer knyttet til seksuell funksjon. Det er i den seinere tid blitt økende interesse også for androgeners betydning for den kvinnelige helsen. I USA selges ulike androgenpreparater i store mengder reseptfritt over skrankene da disse har fått rykte på seg å være "anti-aldningspreparater". Med denne litteraturstudien ønsket jeg å undersøke om det i dag finnes en vitenskapelig grunn til å behandle kvinner med androgener. Direkte eller indirekte affeksjon av androgenproduserende organer er relativt godt dokumentert å kunne gi signifikant androgenmangel hos kvinner. Dette være seg kvinner som har fått utført oophorectomi, hypofysesvikt og binyrebarksvikt, adrenalectomi, kvinner satt på østrogenbehandling med samtidig forhøyet kjønnshormon-bindende globulin (SHBG), samt hysterectomerte kvinner (1). Varierende reduksjon i androgenverdier er rapportert ved de ulike tilstandene, og det er stor usikkerhet knyttet til den kliniske betydningen av androgenmangel hos kvinner. Seksuelle problemer, nedsatt livskvalitet, fatigue, og redusert beintetthet synes å være assosiert. En rekke større og mindre studier er gjennomført (2-10,19), med sprikende resultater. I studiene har det dessuten vært brukt ulike androgenpreparater, ulike doser, og kategorien av kvinner har vært varierende fra studie til studie. Det er knyttet mye usikkerhet til temaet kvinner og androgenbehandling, men det finnes i dag indikasjon for at androgentilførsel over en viss tid kan forbedre seksuelle problemer og øke livskvaliteten, best dokumentert hos oophorectomerte eller hysterectomerte kvinner. Noen studier har også rapportert økt beintetthet ved androgentilførsel (2-10).

## Metode

Dette er en litteraturstudie. Artikkelsøk i Pub Med ble foretatt på ord knyttet til androgenbehandling på kvinner. Grunnet en stor mengde publiserte artikler innenfor dette emnet, har jeg satt en del kriterier til studiene jeg har ønsket å referere i denne oppgaven. For det første må det være et visst antall deltagende kvinner, har satt N=30 som krav. For det andre synes jeg at varigheten av studiene må være av en viss lengde, og har satt minimum 12 uker som grense. Studiene som jeg har tatt utgangspunkt i, er sammenfattet i tabell 1. Tabellen viser en oversikt over hvilken studiedesign som er brukt, antall kvinnelige deltakere, hvilken type hormonsubstitusjon, studievarighet, og til sist ulike resultater / konklusjoner fra studiene.

## Fysiologi

### Østrogener og ulike androgener

Både østrogener og androgener er steroidhormoner, og har dermed relativt lik molekylærstruktur, figur 1 (11)

De kan ved kjemiske prosesser omdannes til hverandre i ulike vev. Østrogener er fellesbetegnelse på østradiol, østron og østriol, hvorav østradiol er viktigst. Østrogensyntesen skjer hovedsakelig i ovariene, men noe østrogen dannes også i perifere vev, særlig fettvev. I ovariene skjer østrogensyntesen via et samspill mellom ovarienes tekaceller og granulosaaceller. I det første trinnet, som også er det hastighetsbegrensende trinnet, omdannes kolesterol til pregnenolon. Dette skjer under påvirkning av luteiniserende hormon (LH) inni både tekaceller og granulosaaceller. Pregnenolon omdannes videre til progesteron, og progesteron fra granulosaaceller diffunderer til tekacellene, og omdannes via enten dehydroepiandrosteron (DHEA) eller progesteron til androstenedion. Noe androstenedion skilles ut i blodet, mens det aller meste diffunderer over til granulosaacellene igjen. Her skilles androstenedion ut i blodet, blir omdannet til testosteron, eller det kan omdannes til østron under påvirkning av follikulært stimulerende hormon (FSH) fra hypofysen. Østron kan videre bli til østradiol, mens testosteron kan aromatiseres til østradiol under påvirkning av FSH, figur 2 (12)

Androgenprecursorer omdannes hos kvinner videre til østrogener i binyrebark og i perifere vev. Dette bidraget har liten signifikans hos kvinner premenopausalt da ovariene produserer store mengder østrogen. Postmenopausalt får dette østrogenbidraget større betydning (13). Det er altså ikke bare menn som produserer androgener, også kvinner produserer en sigifikant mengde. Binyrenes androgensekresjon stimuleres av adrenocorticotropt hormon (ACTH) fra hypofysen, mens ovarienes androgensekresjon stimuleres hovedsakelig av LH også fra hypofysen. Androgener hos kvinner, i minskende serumkonsentrasjon, er: dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS), dehydroepiandrostenedion (DHEA), androstenedion, testosteron og dihydrotestosteron (DHT) (14)

Det er ikke helt klarlagt hvor stor andel av androgenene som produseres hvor i kvinnekroppen. Tall hentet fra "Obstetrikk og gynekologi" anslår at ovariene står for 60-70% av testosteronproduksjonen, *enten* via direkte produksjon (ca 25 %) *eller* via omdannelse av prehormoner, særlig DHEAS og androstenedion. Binyrebarkens Zona reticularis produserer ca 25 % av testosteronet, mens resterende kommer fra omdannelse av

prehormonene DHEAS og androstenedion i perifere vev som hud, lever og fettvev, figur 3 (15)

Hos menn er binyrenes androgenproduksjon av liten biologisk signifikans da testiklene produserer store mengder testosteron. Hos kvinner derimot er binyrenes androgenbidrag signifikant. En studie av Wiebke Arlt (16), viser at en forbigående suppresjon av binyrene hos friske unge kvinner med dexamethason gir 90 % reduksjon i sirkulerende DHEA og DHEAS, mens testosteron og DHT reduseres med 30 %.

Testosteron er et potent androgen hos kvinner, 10 ganger mer potent enn androstenedion og 20 ganger mer potent enn DHEA eller DHEAS. Serum testosteronnivået hos kvinner er bare en tiendedel av det som sees hos menn, og verdien øker med 20-30 % hos kvinner midtsyklisk på grunn av økt ovarieproduksjon. Både ovariene og binyrebarken står for testosteronproduksjonen. Studier har vist at etter bilateral oophorectomi reduseres testosteronverdiene opptil 40-50 % hos postmenopausale kvinner, mens den kan reduseres ytterligere hos premenopausale kvinner. Dette kan tyde på at hos postmenopausale kvinner står ovariene for ca 50 % av testosteronproduksjonen, mens hos premenopausale kvinner er ovariene av enda større betydning (17).

Ca 66 % av testosteronet i blodet er bundet til SHBG, ca 33 % er bundet til albumin, og bare 1-2 % av testosteronet foreligger i ubundet form (14). Bare de frie testosteron molkekylene er biologisk aktive, kan diffundere gjennom kapillærveggen til vevsvæsken og ha sin virkning på målcellene. Da testosteron er et steroidhormon, vil det diffundere gjennom celledommen på sine målceller og binde til en steroidreseptor i cytoplasma. Hormon-reseptorkomplekset vil diffundere inn i målcellens cellekjerne og utøve sin virkning på DNA-transkripsjonen.

I tillegg til testosteron produserer binyrebarkens Zona reticularis også DHEA, DHEAS og androstenedion. Disse tre prehormonene er relativt svake androgener, og deres fysiologiske funksjon kommer hovedsaklig til uttrykk ved at de omdannes til testosteron eller DHT i perifere vev (13). Testosteron metaboliseres til DHT via enzymet 5-alfa-reduktase og også til østradiol via enzymet aromatase. Testosteron og DHT er de biologisk aktive androgenene, og DHT har flere ganger bedre bindingsaffinitet til androgenreseptorene enn testosteron. DHT er et potent androgen, og dannes omtrent bare via perifer omdanning fra testosteron i androgen-sensitive vev som for eksempel i huden. En liten mengde DHT dannes i binyrebarkens Zona reticularis (14).

Androstenedionnivåene er like hos unge kvinner og menn. Studier har vist at ved bilateral oophorectomi hos unge kvinner sees androstenedionverdiene å reduseres med 50 %, noe som kan indikere at ovariene står for halvparten av androstenedionproduksjonen. Mens samme prosedyre hos postmenopausale kvinner bare reduserer androstenedion med ca 20 %, noe som forteller oss at ovarienes androstenedion-bidrag minsker med alderen. I likhet med testosteron, varierer androstenedion i løpet av menstruasjonssyklus, og er på sitt høyeste midtsyklisk da den er ca 15 % høyere enn ellers i syklus.

DHEAS-nivåene er like hos menn og kvinner yngre enn 50 år. Etter dette faller DHEAS-kurven raskere hos kvinner enn hos menn. Nedgangen i DHEAS er relativt jevn, og en ser ikke samme brå nedgang i menopause som den en ser i østrogenreduksjonen. I motsetning til testosteron og androstenedion produseres ca 90 % av DHEAS fra binyrebarken (17).

I tillegg til DHEAS, er DHEA en av binyrebarkens dominerende sekresjonsprodukter. Ca. 50 % av DHEA produseres i binyrene, ca 20 % i ovariene, og resterende ved perifer omdanning fra DHEAS (14).

DHEA-verdien reduseres med alderen i motsetning til andre viktige binyreprodukter som kortisol og aldosteron. DHEA-supplement hos eldre er blitt populært i USA som et slags "anti-aldningspreparat" - noe det ikke er vitenskapelige bevis for at det er.

I tillegg til å være en viktig precursor for testosteron og DHT, er DHEA et neurosteroid med effekt på neurotransmittor-reseptorer i hjernen. Studier har vist at DHEA kan ha effekt på humør, velvære og seksualitet hos pasienter med binyresvikt, men studieresultatene er ikke entydige (18).

#### Normal variasjon av androgener i løpet av en kvinnes liv

Hos unge jenter foreligger ikke-detektbare nivåer av androgenprecursorer i blodet. I 6-10-års alderen oppstår "adrenarche" hos jenter, et begrep som karakteriseres ved at binyrene nå øker produksjonen av DHEA og DHEAS til signifikante nivåer. Med økt produksjon av DHEA og DHEAS, vil omdanning til biologisk aktive androgener i perifert vev også øke og være på topp i ung voksenalder.

Alle androgener reduseres jo eldre kvinnen blir. Ved 70-80 års alder nås "adrenopause", og da er de fleste androgenverdiene blitt mange prosent lavere enn i ung voksenalder. "The Rancho Bernardo Study" viser at blant intakte kvinner er det bare androstenedion, totalt testosteron og SHBG som varierer med alder og tid siden menopause. Androstenedion synes å synke, mens totalt testosteron synes å øke med kronologisk alder – med største økning etter 50-59 års



alder, og en avflatning deretter. SHBG var høyere ved 80-89-års alder, sammelignet med 50-59-års alder. Blant oophorectomerte kvinner varierte ikke hormonene eller SHBG med alder og tid siden operasjonen (19).

Det skal sies at ikke alle artikler er enige om hvilken betydning ovariene har for androgenproduksjonen. Nyere studier som har tatt for seg postmenopausale kvinner som har fått sine ovarier kirurgisk fjernet, viser at totalt og fritt testosteron er redusert i forhold til kvinner med sine ovarier intakte. Dette indikerer at ovariene fortsetter sin androgenproduksjon mange år etter naturlig menopause, mens østradiolproduksjonen etter menopause derimot faller brått (19-20)

### Virknninger av androgener

De fysiologiske virkningene av testosteron og DHT er godt kjent når det gjelder menn. Deres virkninger hos kvinner er noe mer uklart, og det forskes mye på dette i dag. Hos menn har androgenene betydning for utviklingen av primære og sekundære kjønnskarakterer. Og ved hyperandrogene tilstander hos kvinner kan det sees mannlige kjønnskarakterer som økt behåring, akne, dypere stemme, maskulinisering av kroppsformer og atferd – deriblant økt seksualdrift. Hos menn stimulerer androgener til økt proteinsyntese og vekst av skjelett og muskler, og har dermed en anabol effekt. I tillegg stimulerer androgener til økt erythropoiese, til redusert produksjon av transportproteiner fra lever som for eksempel thyreoideabindende globulin (TBG) og SHBG. Androgener synes også å øke konsentrasjonen av LDL-kolesterol, samt minske HDL-konsentrasjonen. Disse forandringene øker som kjent risikoen for kardiovaskulære sykdommer (12). Dersom disse kolesterolforandringene sees i samme grad hos kvinner som hos menn, må dette tas med i diskusjonen om androgenbehandling kan forsvares ved bestemte tilstander hos kvinner.

## **Symptomer på androgenmangel hos kvinner:**

### Female Androgen Insufficiency Syndrome (FAIS)

FAIS karakteriseres blant annet av lave verdier av biologisk tilgjengelig testosteron og normale østrogenverdier. Mye er uklart når det gjelder denne tilstanden, men symptomer på FAIS kan være problemer knyttet ulike aspekter ved seksualitet, manglende følelse av velvære, redusert humør og/eller redusert motivasjon, samt fatigue. Kliniske tegn kan være tap av beinvev, redusert muskelmasse og muskelstyrke, samt redusert kjønnsbehåring (21). Dette er uspesifikke symptomer, og de er dessuten vanlige ved mange andre tilstander som for eksempel anemi, lavt stoffskifte, kroniske sykdommer og så videre. Disse tilstandene må følgelig utelukkes i første omgang. Det er dessuten velkjent at effektene av østrogen sterkt korrelerer med velvære, humør og seksuell funksjon hos kvinner, og det er derfor av stor betydning at en kvinne også undersøkes og korrigeres for patologiske østrogennivåer, dersom androgenmangel foreligger.

### Hypoactive sexual disorder disease (HSDD)

HSDD er et annet begrep som brukes i forbindelse med androgenmangel, og er definert som kronisk eller gjentakende mangel på eller fravær av seksuell lyst som medfører personlig stressreaksjon (3). Denne tilstanden har blitt rapportert hos opptil 50 % av postooporectomerte, noe som har gitt sterk mistanke om at den henger sammen med det reduserte androgennivået som ofte sees etter denne kirurgiske prosedyren. Som tidligere nevnt kan testosteronverdiene reduseres med over 50 % etter bilateral oophorectomi. Rutinemessig behandles postooporectomerte pasienter med østrogen som en kompensasjon for manglende ovarial østrogenproduksjon. Problemet er at østrogenbehandling øker mengden SHBG, noe som reduserer mengden fritt testosteron, og kan dermed forverre en eventuell androgenmangel ytterligere.

I en randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert studie deltok 562 kvinner fra USA, Canada og Australia (3). Her ønsket man å undersøke muligheten for å behandle kirurgisk postmenopausale kvinner med HSDD med testosteronplaster. Kvinnene var i alder 26-70 år, med HSDD etter bilateral salphingo-oophorectomi, og stod på fortløpende østrogenbehandling. Intervensjonen var testosteronplaster (300 µg/d) eller placeboplaster 2 ganger i uka over 24 uker. Alle kvinnene som deltok i studien var i stabile, monogame forhold, med partner som angivelig var seksuell funksjonibel. For å kunne delta i studien

måtte kvinnene rapportere og ha tilfredsstillende sexliv *før* oophorectomi, og dessuten ha et meningsfullt tap av seksuelt begjær og redusert seksuell aktivitet *etter* operasjonen, samt være bekymret/plaget på grunn av manglende seksuelt begjær.

De primære endepunktene i denne studien var endring i hyppighet av tilfredsstillende seksuell aktivitet etter 24 uker. Andre endepunkter var hvorvidt kvinnene tolererte denne behandlingen, samt sikkerhet. Det kan diskuteres hvor lett det er å registrere endepunkter som endringer i tilfredsstillende seksuell aktivitet; I denne studien ble det brukt tre pasient-baserte instrumenter for å evaluere behandlingen:

1. Sexual Activity Log (SAL), en ukentlig dagbokføring over seksuell aktivitet.

Samt to typer spørreskjemaer:

2. Profile of Female Sexual Functioning (PFSF), for å belyse ulike områder av seksuell funksjon.

3. Personal Distress Scale (PDS) for å evaluere pasientenes stressreaksjoner i sammenheng med redusert interesse av sex.

I tillegg ble det tatt hormonprøver, og andre blodprøver med tanke på hematologi, lipidstatus, nyre- og leverstatus, karbohydratmetabolisme, samt koagulasjonsparametre.

Resultatene etter 24 uker viste at testosteronplaster forbedret seksuell funksjon og minsket personlig stress hos kirurgisk menopausale kvinner med HSSD. Behandlingen var dessuten godt tolerert blant kvinnene, og de aller fleste deltakerne fullførte studien (82 % i placebogruppen og 79 % i testosterongruppen) (3).

Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom seksuell forbedring og SHBG eller østrogennivået. Østrogenverdiene var relativt stabile gjennom hele studien, og det samme var SHBG. Testosteronverdiene økte etter 24 ukers testosteronbehandling, og totalt testosteron nådde suprafysiologiske nivåer. Noe som gjør at vi står igjen med en positiv korrelasjon mellom forbedret sexliv og høyere testosteronverdier.

## **Tilstander som kan gi androgenmangel hos kvinner:**

### Oophorectomi og/eller hysterectomi

Det er gjort mange studier på hvordan oophorectomi med eller uten samtidig hysterectomi påvirker de kvinnelige androgenene. Noen av studiene har vært små, men en del større studier er også blitt utført, som for eksempel "The Rancho Bernardo Study" i USA hvor 684 kvinner deltok.

Statistisk sett har mer enn 1/3 av kvinnene i USA fått utført hysterectomi ved 60-års alderen, vanligvis for benigne tilstander. Hysterectomi er den nest vanligste kirurgiske prosedyren i USA, og den høyeste frekvensen av hysterectomi sees hos kvinner yngre enn 55 år. Samtidig bilateral oophorectomi sees hos 37 % av kvinnene yngre enn 45 år, og hos 68 % av kvinnene på 45 år og eldre. Når ovariene er blitt fjernet i sammenheng med hysterectomi har det i all hovedsak vært en elektiv prosedyre, anbefalt for å forebygge ovariekreft. I Norge, til sammenligning, fjernes livmor på grunn av godartete forandringer hos 10-15 % av alle kvinner (22).

I "The Rancho Bernardo Study" deltok altså 684 kvinner mellom 50-89 år. 18 % av kvinnene hadde fått utført hysterectomi med bilateral oophorectomi, og en like stor andel av kvinnene hadde fått utført hysterectomi med bevaring av ett eller begge ovariene. 67 % av kvinnene hadde både sin livmor og sine ovarier intakte. Resultatene viste at både totalt og biologisk tilgjengelig testosteron ble redusert med over 40 % hos kvinner med utført hysterectomi og bilateral oophorectomi, sammenlignet med kvinner med både livmor og ovarier intakte (kontrollgruppen). Intermediære verdier ble sett hos kvinner med utført hysterectomi og ovarier bevarte, figur 4 (19)

Androstenedion-verdiene var ca 10 % lavere hos hysterectomerte kvinner med eller uten samtidig fjerning av ovarier sammenlignet med kontrollgruppen. Østradiol-verdiene syntes å være lavere hos bilateralt oophorectomerte kvinner, sammenlignet med kontrollgruppen eller hysterectomerte kvinner med ovariene bevarte.

Et annet viktig resultat som "The Rancho Bernardo Study" også har vist, er at totalt testosteron synes å være lavere hos postmenopausale kvinner som har fått fjernet sine ovarier sammenlignet med postmenopausale kvinner med sine ovarier intakte. Noe som demonstrerer at postmenopausale ovarier fortsatt er en viktig kilde til androgener hos eldre kvinner. Den kliniske betydningen av androgenreduksjonen hos oophorectomerte kvinner er fortsatt noe usikker.

Men hvorfor synes testosteronverdiene å påvirkes av bare hysterectomi? I "The Rancho Bernardo Study" ble det sett intermediære testosteronverdier hos kvinner med utført hysterectomi, sammenlignet med bilateralt oophorectomerte kvinner og kontrollgruppen. En foreslått mekanisme til denne ovarie påvirkningen, er at ovarienes *microsirkulasjon* påvirkes ved enkel hysterectomi, figur 5 (23). Uterus forsynes hovedsakelig med blod via aa.uterina og aa.ovarica. A.uterina kommer fra a.iliaca interna på begge sider og entrer uterus i nivå med istmus. På vei opp langs uteri sideflate avgir a.uterina 12-15 arcuatarterier bilateralt til uterus. Ovariene forsynes med blod fra aa.ovarica, som går direkte av fra bukaorta på hver side. Øverst på begge sider anastomoserer dessuten aa.uterina med aa.ovarica, via ramus ovarica. På denne måten bidrar også aa.uterina til ovarienes blodforsyning.

Denne anastomosen mellom aa.uterina og aa.ovarica er av klinisk interesse da den ved gynekologiske operasjoner, deriblant hysterectomi, kan skades. Slik kan mikrosirkulasjonen i ovariene endres (24-26). Embolisering av a.uterina som behandling av "uterin fibroid" har vist seg å være assosiert med ovariesvikt. Emboli har i enkelte forsøk vandret over til a.ovarica fra a.uterina, noe som støtter teorien om anastomosen mellom aa.uterina og aa.ovarica som fysiologisk viktig for ovarienes blodforsyning.

I en studie ble det brukt 3D power Doppler ultralyd for å undersøke blodsirkulasjonen i ovarienes stroma hos 30 kvinner. Fra før av vet en at sirkulasjonen i ovariene reduseres med alderen, og er på sitt laveste postmenopausalt. Studien viste en signifikant reduksjon i ovariesirkulasjonen hos hysterectomerte kvinner sammenlignet med kontrollgruppen som ikke hadde fått utført hysterectomi. Det ble også påvist signifikant forhøya FSH-verdier hos kvinnene som hadde fått utført hysterectomi, noe som kan ha sin forklaring i negativ ovariepåvirkning (25). En annen studie rapporterte alvorligere klimakteriske plager hos 986 kvinner som hadde fått utført hysterectomi, sammenlignet med 5636 normale klimakteriske kvinner på samme alder (27).

En mulig feilkilde til rapporterte lave androgenverdier postoperativt etter bare hysterectomi, kan være at kvinner med utført hysterectomi ikke alltid vet at ovariene er fjernet i samme prosedyre. De oppgir dermed bare hysterectomi, mens de i realiteten også har fått fjernet ovariene. "The Rancho Bernardo Study" viste at at dette var tilfellet hos 33 % av kvinnene som oppgav bare hysterectomi i studien (19).

### Binyrebark hypofunksjon

Kronisk binyrebarksvikt, Morbus Addison, kan være primær eller sekundær. Den primære formen skyldes enten ervervet sykdom i selve binyrene, infeksjoner, medfødt enzymsvikt,

eller bilateral adrenalektomi. Denne formen er forbundet med mangel på glukokortikoider, mineralokortikoider og androgener, mens suprafysiologiske ACTH verdier foreligger. Den sekundære binyrebarksvikten skyldes manglende ACTH på grunn av patologi i hypothalamus/hypofyse, men kan også oppstå iatrogen på grunn av suppresjon av ACTH-produksjonen som følge av glukokortikoidbehandling. Denne formen er forbundet særlig med glukokortikoidmangel, men også mineralokortikoider og androgener kan påvirkes (28). Preparater med glukokortikoid og mineralokortikoid effekt inngår i den rutinemessige substitusjonsbehandlingen av binyrebarksvikt, men å gjenskape den diurnale variasjonen av disse hormonene er så å si umulig. Androgenmangelen som kan foreligge ved Morbus Addison, har så langt ikke vært behandlet. Addisons pasienter på tradisjonell substitusjonsbehandling, det vil si uten androgensubstitusjon, klager oftere over fysisk og psykisk fatigue, reduserte stresstoleranse, redusert velvære og redusert humør, sammenlignet med den øvrige befolkningen. Noen studier på kvinnelige pasienter med binyrebarksvikt, har vist at tilførsel av DHEA kan gi bedring av disse symptomene. Men det skal sies at litteraturen er noe uenig om DHEA's effekt i så måte, og studieresultatene er noe sprikende. En norsk studie viser negative resultater i så måte (29). Dersom DHEA skulle vise seg å ha en effekt i så måte, er det ikke godt å si om virkningen kommer som følge av en direkte neurosteroid effekt av DHEA på hjerneceller, eller som følge av en indirekte effekt på økt androgensyntese (30-31). Med tanke på substitusjonsbehandlingen som foreligger i dag ved Morbus Addison, er det ikke lett å si hva som gir hva som gir symptomene som nevnt ovenfor, ufysiologiske glukokortikoidverdier eller lave androgenverdier?

### Hypofysesvikt

Hypofysesvikt sekundært til stråling, operasjon eller neoplasmer karakteriseres av hypogonadisme og/eller hypoadrenalisme. En studie fra Massachusetts undersøkte verdiene av serumandrogener hos 55 kvinner med hypofysesvikt og 92 friske kvinner. Resultatene viste at total testosteron, fritt testosteron, androstenedion og DHEAS var markert lavere hos kvinner med hypofysesvikt uavhengig av samtidig østrogenbehandling, sammenlignet med friske kvinner. Denne studien var en av de første til å påvise dette (32).

### HIV/AIDS

Prevalens av human immunodeficiency virus (HIV) sykdom er økende blant kvinner, derav mange forblir symptomatiske med lav vekt og dårlig funksjonell status. Lave androgenverdier

er vanlig hos HIV-pasienter, og er assosiert med AIDS "Wasting syndrome". Dette er en alvorlig komplikasjon til HIV- infeksjon, og kjennetegnes av progressivt vekttap (33).

I noen studier som omhandler testosteronbehandling hos HIV-infiserte pasienter, har en sett at testosteronbehandling kan forebygge tap av lean body mass og tap av muskelmasse. I tillegg til disse effektene på kroppsbygningen, kan det hos kvinner sees forbedret humør og libido ved testosteronbehandling. Studier viser sprikende resultater når det gjelder dette temaet, og mye forskning gjenstår (34).

## Diskusjon

Det synes klart at oophorectomi, men også bare hysterectomi, kan gi stor reduksjon i testosteronverdier hos kvinner. Binyrebarksvikt/adrenalectomi gir også reduksjon i androgener, men dette synes ikke å være like uttalt, da ovarienes androgenproduksjon er betydelig. Svikt i hypofysens hormonproduksjon, fører imidlertid til indirekte hemming av både ovarier og binyrer.

Androgenmangel hos kvinner, hvilken betydning har dette? Flere av studiene har visst en klar forbedring i flere aspekter angående seksualitet dersom tilførsel av androgener; Økt seksuell lyst, økt begjær, hyppigere seksuelle fantasier, økt frekvens av samleie, og bedre seksuell tilfredsstillelse. Dette er først og fremst undersøkt med ulike spørreskjemaer og sex-dagbøker. Som kjent, er kommunikasjon en viktig del av det seksuelle aspektet, og bare det å delta i en sådan studie kan tenkes å bedre kommunikasjonen. I tillegg kan en forestille seg at det å delta i en studie, i seg selv er motiverende for å forbedre seksuallivet. Tatt disse forholdene i betraktning, mener en fortsatt at det finnes en signifikant bedring i ulike seksuelle aspekter ved tilførsel av androgener hos kvinner (3). Et viktig poeng i disse studiene har vært at kvinnene skal være fullt substituert med østrogen i forkant. Dette da østrogener har en gunstig effekt på psykologisk velvære hos kvinner, og dessuten vil øke SHBG og dermed redusere mengden av biologisk aktiv testosteron.

Androgener synes å ha en gunstig effekt på en del psykiske aspekter, dette være seg forbedret humør og økt livskvalitet. Noen studier har også vist seg å ha gunstig effekt på beintetthet og muskelmengde (7,9,10). Jeg har ikke klart å finne studier som påviser sammenheng mellom androgenbehandling og ugunstig effekt på lipidprofil, som nevnt innledningsvis.

Androgenbehandling er en utfordring- selv når det gjelder å behandle menn. Å justere androgendoser innenfor normalområdet hos kvinner har vist seg enda vanskeligere. Orale testosteronpreparater viser bred variabilitet med tanke på opptak. Metyltestosteron og testosteron undecanoate har kort halveringstid og krever dermed hyppige administreringer. Deres farmakokinetiske egenskaper leder, ikke overraskende, til suprafysiologiske androgenverdier kort tid etter opptak, etterfulgt av rask nedgang i serumkonsentrasjonen (20). Subcutane testosteron-implantater har fordelen at de ikke trengs å administreres så ofte, kanskje hver 4.-6. måned. Men selv de minste dosene har vist seg å kunne gi suprafysiologiske androgenverdier i flere uker til flere måneder etter implantasjonen (35). Tross suprafysiologiske testosteronverdier, så har ikke bivirkninger vært problematisk i de



studiene jeg har tatt for meg, men studiene har vært kortvarige. Risiko for eventuelle langtidsbivirkninger er ukjent. Transdermale testosteron-plastre er under utprøving, og viser gode resultater med tanke på relativt stabile testosteronverdier og få bivirkninger. Suprafysiologiske testosteronverdier kan imidlertid også sees her. For menn finnes testosteron-gelè som kan smøres på kroppen, men dette er en lite praktisk administrasjonsform, og er dessuten ikke godt nok utprøvd hos kvinner. En vet altså ikke hvilke androgenpreparater, hvilke doser eller hvilken administrasjonsform som vil være mest hensiktsmessig.

Tilslutt.

Det virker i dag helt klart at kvinner som er operert for oophorectomi eller hysterectomi har en helt reell androgenmangel. Når det gjelder andre pasientkategorier og aldrende kvinner, foreligger dog mer usikre resultater, og studiene har vært mer uklare vedrørende effekt av behandling. I tillegg så er det korte studier, ulike preparater er brukt i forskjellige doser, og data angående langtidsbivirkninger mangler. Man kan med andre ord i dag ikke anbefale en behandling av alle kvinner med androgenmangel, men det finnes rimelig god dokumentasjon på at gruppen oophorectomerte eller hysterectomerte kvinner med symptomer, kan ha nytte av androgenbehandling. Mye spennende forskning gjenstår.

## Kilder

1. Deborah R, Cameron R.N, Braunstein G.D. Androgen replacement therapy in women. *Fertil Steril* 2004; 82(2): 273-289.
2. Braunstein G.D, Sundwall D.A, Katz M, Shifren J.L, Buster J.E, Simon J.A, Bachman G, Aguirre O.A, Lucas J.D, Rodenberg C, Buch A, Watts N.B. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165(14):1582-1589.
3. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5226-5233.
4. Buster J.E, Kingsberg S.A, Aguirre O, Brown C, Breux J.G, Buch A, Rodenberg C.A, Wekselman K&Casson P. Testosterone patch for low sexual desire I surgically menopausal women:A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944-952.
5. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, Von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: Effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002; 5(4): 357-365.
6. Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engström B.E, Nilsson A.G, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson B.Å, Karlsson F.A. Low dose dehydroepiandrosterone affects behaviour in hypopituitary androgen-deficient women: A placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2046-2052
7. Flöter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, Ohlsson C, Ringertz H, Schoultz B. Effects of combined estrogen/testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 155-60
8. Shifren J.L, Braunstein G.D, Simon J.A, Casson P.R, Buster J.E, Redmond G.P, Burki R.E, Ginsburg E.S, Rosen R.C, Leiblum S.R, Caramelli C.E, Mazer N.A, Jones K.P, Daugherty C.A. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688
9. Davis S.R, McCloud P, Strauss B.J, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-36
10. K.K. Miller, B.M.K. Biller, C. Beauregard, J.G. Lipman, J.Jones, D. Schoenfeld, J.C. Sherman, B. Swearingen, J. Loeffler, A. Klibanski. Effects of testosterone replacement

- in androgendeficient women with hypopituitarism: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1683-1690
11. Nelson D.L, Cox M.M. Lipids. In: Nelson D.L, Cox M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York: Worth Publishers. 2000; 379.
  12. Haug E. Reproduksjonsorganenes fysiologi. In: Bergsjø P, Maltau J.M, Molne K, Nesheim B.I, eds, *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal Akademisk. 2004; 37-39, 46-47.
  13. Genuth S.M. The adrenal glands. In: Berne R.M, Levy M.N, Koeppen B.M, Stanton B.A. *Physiology*. St.Louis: Mosby. 2004; 887, 903.
  14. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: Diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004; 10(5): 421-432.
  15. Molne K, Åbyholm T. Hyperandrogene tilstander. In: Bergsjø P, Maltau J.M, Molne K, Nesheim B.I, eds, *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal Akademisk. 2004; 288.
  16. Arlt W. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: Pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6): 1928-34
  17. Miller K.K. Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2395-2401.
  18. Arlt W, Allolio B. DHEA treatment: Myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(7): 288-94.
  19. Laughlin G.A, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women : The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 645-651.
  20. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(1): 1-11.
  21. Braunstein G.D. Androgen insufficiency in women: Summary of critical issues. *Fertil steril* 2002; 77(4): S94-99.
  22. Moen M.H, Molne K. Blødningsforstyrrelser og menstruasjonsplager. In: Bergsjø P, Maltau J.M, Molne K, Nesheim B.I, eds, *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal Akademisk. 2004; 280.
  23. Netter F.H. Becken und dammregion. In: Netter F.H, eds, *Atlas der Anatomie des Menschen*. Italia: ICON Learning systems. 2000; 375.

24. Moore K.L, Dalley A.F. Pelvis and perineum. In: Moore K.L, Dalley A.F. *Clinically oriented anatomy*. Canada: Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 351-355
25. Chan C.C.W , Ng E.H.Y, Ho P.C. Ovarian changes after abdominal hysterectomy for benign conditions. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12(1): 54-57.
26. Petri Nahas E.A, Pontes A, Nahas-Neto J, Borges V.T, Dias R, Traiman P. Effect of total abdominal hysterectomy on ovarian blood supply in women of reproductive age. *J Ultrasound Med* 2005; 24(2): 169-74.
27. Oldenhave A, Jaszmann L.J , Everaerd W.T, Haspels A.A. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 765-771.
28. Bollerslev J, Christoffersen T, Haug E, Syversen U, Vaaler S, Aanderud.T3 Endokrine sykdommer. In: *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004*. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok. 2004; 143-145
29. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, Fougner KJ, Uhlving S, Nedrebø BG, Myking OL, Kämpe O, Husebye ES. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: No benefit for subjective health status and sexuality i a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1112-1118
30. Hunt P.J, Gurnell E.M, Huppert F.A, Richards C, Prevost A.T, Wass J.A, Herbert J, Chatterjee V.K. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4650-4656.
31. Arlt W, Callies F, Allolio B. DHEA replacement in women with adrenal insufficiency- pharmacokinetics, bioconversion, and clinical affects on well-being, sexuality and cognition. *Endocr Res*. 2000; 26(4): 505-511.
32. Miller K.K, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeldt D, Burton S, Klibanski A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 561-567.
33. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Rabe J, Wilkie S. Mechanisms of Androgen Deficiency in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women with the Wasting Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4120-4126
34. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller B.M.K, Askari H, Wang E, Hubbard J, Anderson E.J, Basgoz N, Heller H.M, Klibanski A. Body Composition and Endocrine Function in Women with Acquired Immunodeficiency Syndrome Wasting. *J Clin*

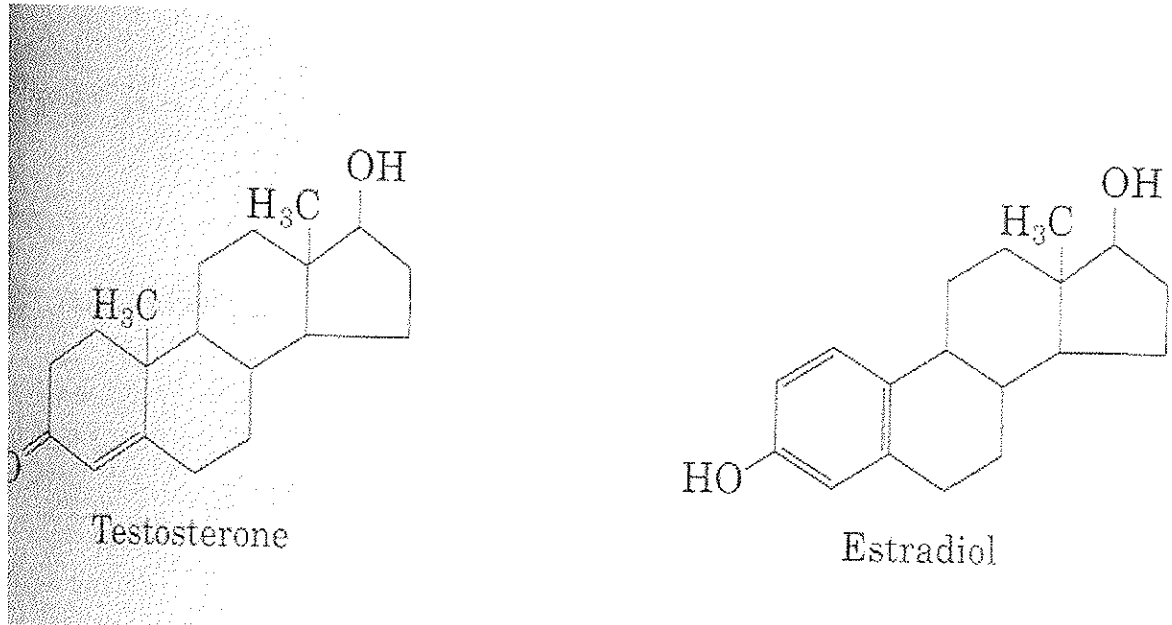
*Endocrinol Metab* 1997; 82(5): 1332-1337. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10): 3360.

35. Buckler H.M, Robertson WR&Wu FC. Which androgen replacement therapy for women? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3920-3924.

Tabell 1: Studier vedrørende androgenbehandling av kvinner

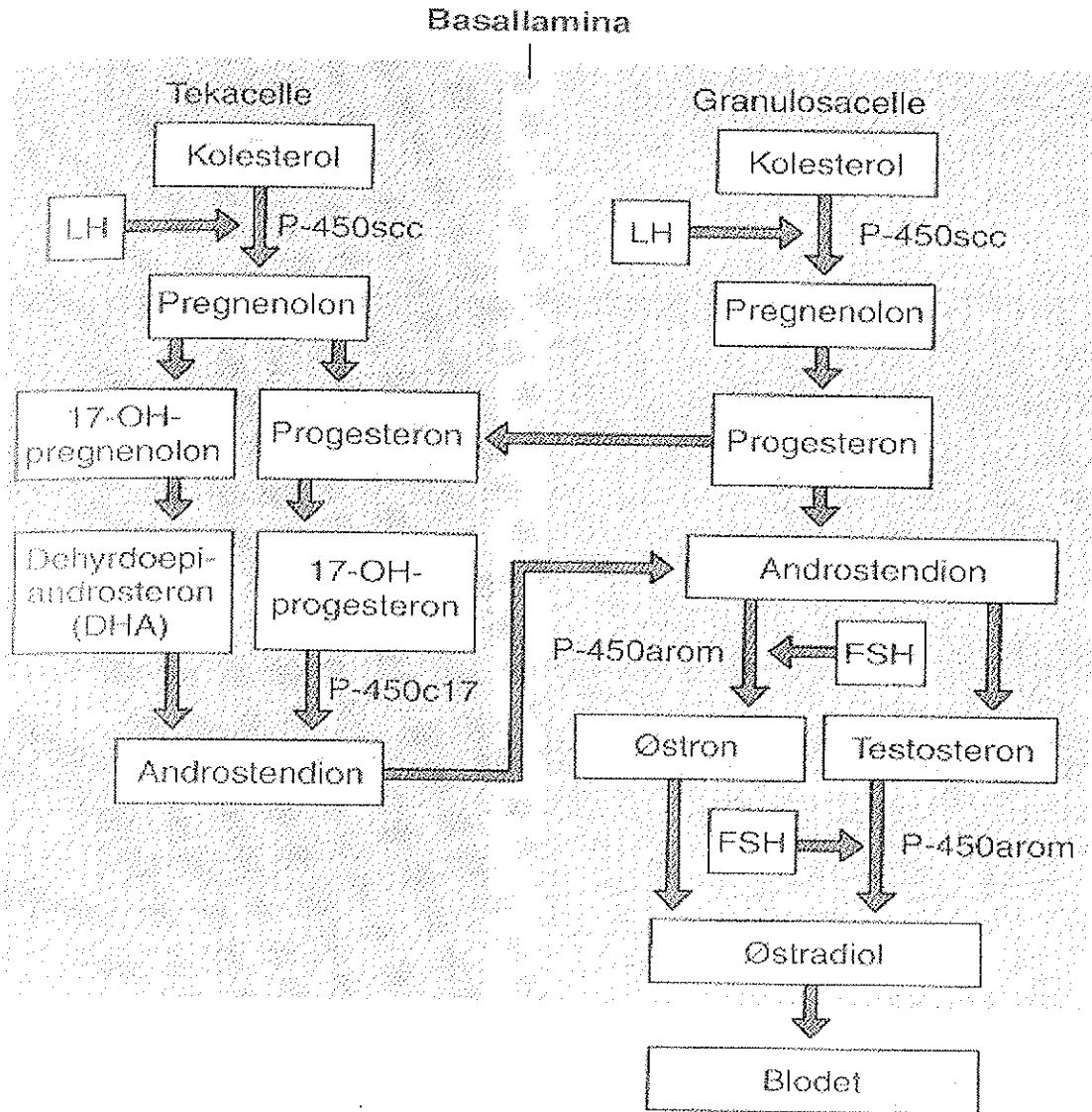
Studie	Design	Antall	Substitusjon	Varighet	Seksualitet	Livskvalitet	Metabolisme
1. Braunstein <i>et al.</i> 2005 (2)	Randomisert, dobbeltblind	447	Testosteron-plaster (150,300 el. 400µg/d)	24 uker	Signifikant bedring.	Ingen sign. effekt.	-
2. Simon <i>et al.</i> 2005 (3)	Randomisert, dobbeltblind	562	Testosteron-plaster (300 µg/d)	24 uker	Signifikant bedring.	Sign. reduksjon i personlig stress.	-
3. Buster <i>et al.</i> 2005 (4)	Randomisert, dobbeltblind	533	Testosteron-plaster (300 µg/d)	24 uker	Signifikant bedring.	Sign. reduksjon i personlig stress.	-
4. Flöter <i>et al.</i> 2002 (5)	Randomisert, dobbeltblind	50	Testosteron undecanoate (40mg/d)+østradiol el. Bare østradiol	24 uker+24 uker	Signifikant bedring.	Ingen sign. forskjell på de 2 beh.	-
5. Johannsson <i>et al.</i> 2002 (6)	Randomisert, dobbeltblind	38	Oral DHEA	6 md + 6 md	Signifikant bedring.		Små/ingen effekter.
6. Flöter <i>et al.</i> 2005 (7)	Randomisert, cross over	50	Testosteron undecanoate (40mg/d)+østradiol el. Bare østradiol	24 uker+24 uker	-	-	Sign. økning i tot. Lean body mass. Ingen effekt på total, hofte el. Rygg beintetthet.
7. Shifren <i>et al.</i> 2000 (8)	Randomisert, dobbeltblind	75	Testosteron-plaster (150 el. 300 µg/d)	12 uker+12 uker	Signifikant bedring.	Signifikant bedring.	Ingen effekt på kolesterol, lipider, glukose eller Insulin.
8. Davis <i>et al.</i> 1994 (9)	Randomisert, prospektiv, enkeltblindet	34	Testosteron-implantat (50mg)+østrogen el. Bare østrogen	2 år. Nytt implantat hver 3.md	Sign. bedring i begge gruppene. Men sign. bedre i gr som fikk både T og Ø.	-	Økt beintetthet i gruppe med Ø+T.
9. Miller <i>et al.</i> 2006 (10)	Randomisert, dobbeltblind	51	Testosteron-plaster (300 µg/d)	12 md	Signifikant bedring.	Signifikant bedring.	Økt beintetthet i hoftebein og i os radius. Økt muskelmasse.

**Figur 1**



Molekylstruktur til steroidhormonene testosteron og estradiol (11).

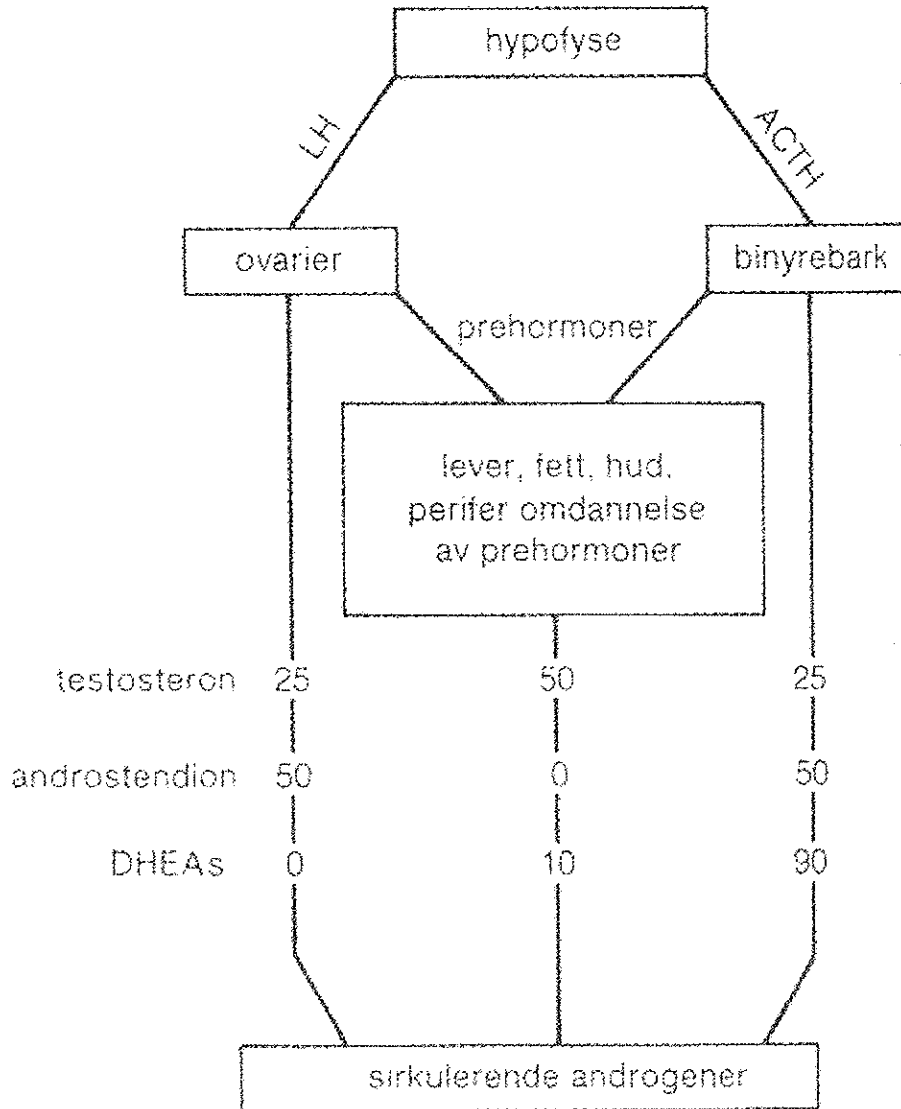
**Figur2**



Produksjon av testosteron i ovariene. Inicialt omdannes kolesterol til pregnenolon. Dette skjer under påvirkning av luteiniserende hormon (LH) inni både tekaceller og granulosaceller. Pregnenolon omdannes etter hvert videre til androstenedion, både inni tekaceller og granulosaceller. Androstenedion som er produsert inni tekacellene, diffunderer over til granulosacellene. Her utskilles noe androstenedion ut i blodet, mens en viss andel omdannes til testosteron. Testosteronet skilles ut i blodet, eller kan aromatiseres til østradiol under påvirkning av follikulært stimulerende hormon (FSH) fra hypofysen (12)

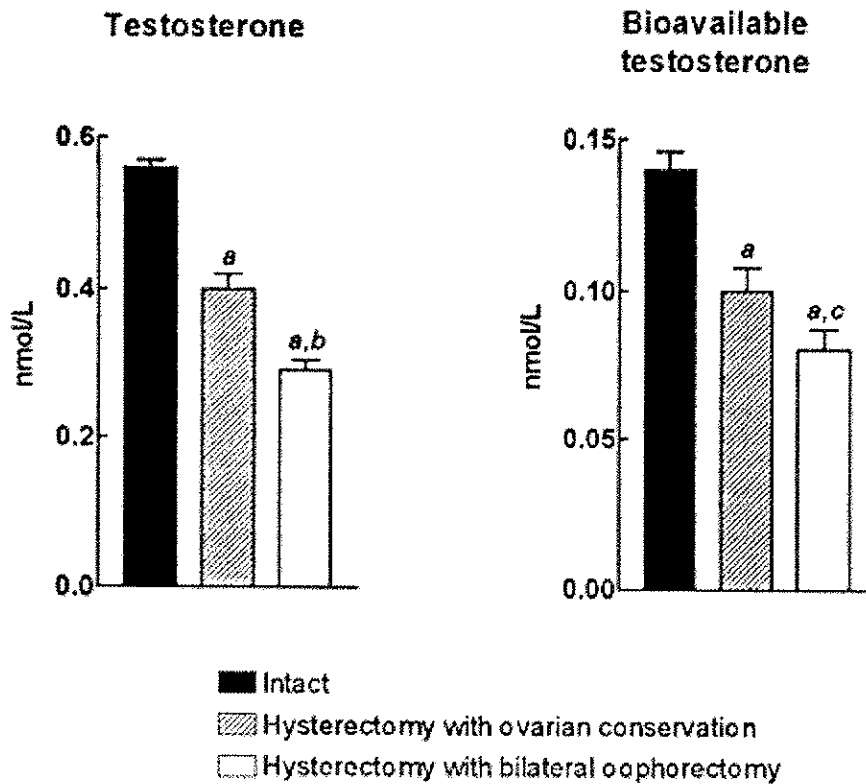


**Figur 3**



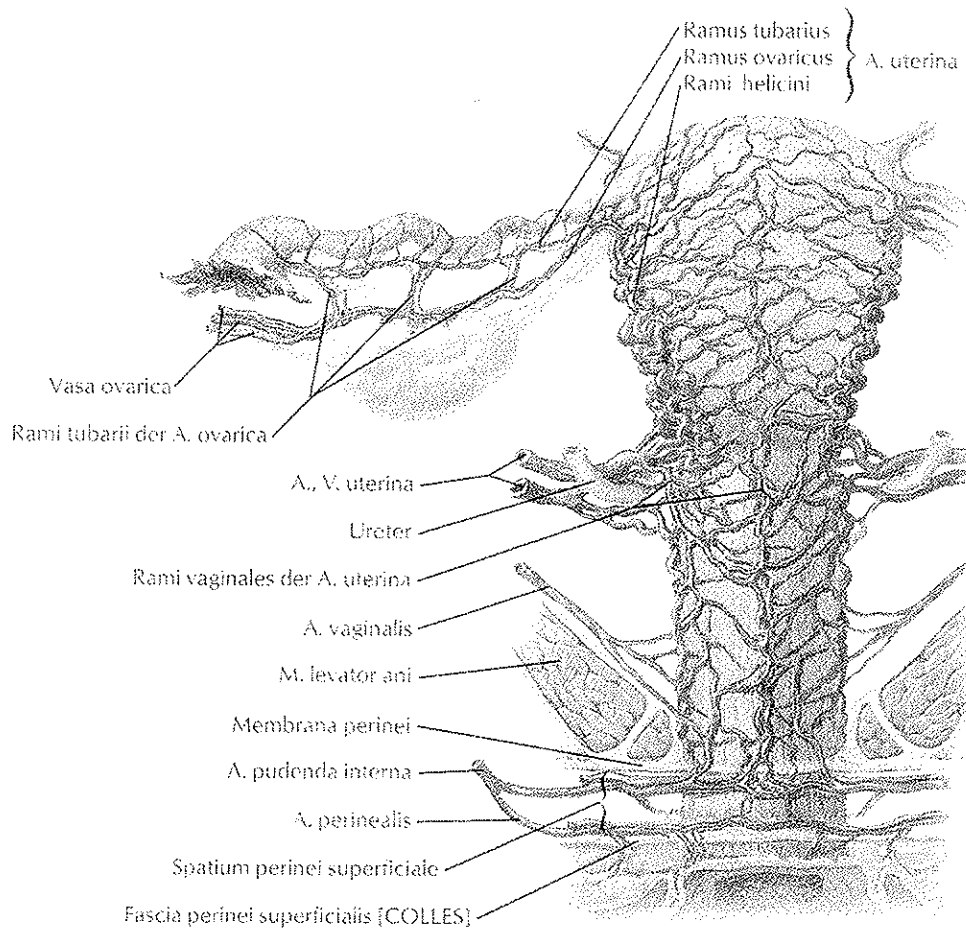
Ovarier, binyrebark og perifert vev er de viktigste androgenproduserende organer Hos kvinner. Den prosentvise androgenfordelingen varierer (15).

**Figur 4**



Resultater fra The Rancho Bernardo Study viser at både totalt og biologisk tilgjengelig testosteron er redusert med over 40 % hos kvinner som har fått utført hysterectomi og bilateral oophorectomi, sammenlignet med kvinner som har sin livmor og sine ovarier intakte. Intermediære verdier ble sett hos kvinner med utført hysterectomi og sine ovarier bevarte (19).

**Figur 5**



Illustrasjon av ovariets blodforsyning. Ovariene forsynes med blod via aa.ovarica. I tillegg anastomoserer a.uterina med a.ovarica bilateralt, og bidrar på denne måten til ovariens blodforsyning (23).