

Examensarbete:

Testosteron – ett betydelsefullt hormon för kvinnan

Dr med Hannelore Schulze-Stahl, Kvinnoklinken, Mälarsjukhuset, Eskilstuna

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 androgeners biologiska funktion och hur »androgenbrist« påverkar kvinnors hälsa.

Att lägga fram dagens kunskap om substitution av testosteron hos kvinnor var en frågeställning som min kollega Waimann Coh och jag utvärderade inom ramen av vår läkemedelskommitté. Frågor man sökte svar på var: Vilka för- och nackdelar finns? Vilka preparat har vi till förfogandet? Finns det data om nytta eller biverkningar som ger oss möjlighet att rekommendera eller avråda från substitution av testosteron?

Arbetet skulle publiceras i »Terapitips».

Method: Literaturgenomgång av tillgängliga studier som letades fram via »PubMed» och »google». Literatursökning genomfördes sommar till höst 2009. Sökorden vi använde var »kvinnor och testosteron» och »testosteronsubstitution och kvinnor».

I »Cochrane library» finns idag en intervention review »Testosteron substitution for peri- and postmenopausal women» från 2009 som dock inte fanns tillgänglig när literaturgenomgången till detta arbete utfördes. Dessutom tog vi kontakt med SFOG såsom den danske, norske, finske, engelske och tyske förening för gynekologi och obstetrik för rekommendationer samt information om användning av testosteronsubstitution i de beträffande länderna.

Studieupplägg och felkällor:

Studierna utfördes mest som prospektiva »intervention» studies, vilket betyder att ett antal postmenopausal kvinnor eller ooforektomerade kvinnor erhöll HT (definierad som Estrogen + cyklisk gestagen eller endast estrogen) och testosteron i olika förberedelser. Andra erhöll HT och placebo och man försökte mäta effekten av behandlingen med olika parametrar, blodprover, bone-density mätningar och effekten på sexualitet. Den psykiska välbefinnande uppskattades med hjälp av standardiserade frågekataloger. Dessutom noterades »advers effects» såsom ökad behåring, acne, humörförändringar, röstförändringar. Man undersökte uppkomsten av cardiologiska komplikationer och förekomst av cancer i bröst eller endometriet. Studiedeltagarna valdes från normal-befolkningen dock även ur klinikmaterial och randomiserades till de olika terapigrupperna. I vissa studier utfördes »crossover» vilket betyder att de kvinnor som behandlades med placebo i ett senare skede av studien erhöll testosteron och vice versa.

De flesta studier är dock utförda med ett relativt litet antal individer. Antalet varierar mellan 50-100 kvinnor och det är oftast färre som genomförde hela undersökningen.

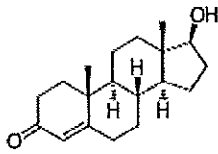
Peri-/postmenopausalstatus definierades av förhöjd FSH och sänkt östrogen nivå eller alternativt en bilateral ooforektomi. I vissa fall uppmättes också sänkt testosteronnivå.

Problemen mellan olika studier har varit olika mätmetoder för att uppskatta testosteronnivå. En större del av testosteron föreligger i serum bundet till SHBG. Dessutom kan testosteronets fria andel påverkas av samtidigt tillförd peroralt östrogen. Ett annat problem är att det finns olika förberedelser av testosteron som användes för substituering.

Man bör uppmärksamma att olika inkluderingskriterier för studiedeltagare kan påverka resultaten i olika studier. Dessutom är effekten på sexualitet svårt mätbar pga denna komplexitet. Så som effekten på välbefinnandet är svår kvantifierbar. Man måste vara medveten om att tiden studierna följer kvinnorna var jämförtvis kort, med maximalt 2 år.

Testosteron, kemiskt namn *17 β -hydroxiandrost-4-en-3-on*, är den viktigaste av androgenerna.

Testosteron.
17 β -Hydroxiandrost-4-en-3-on

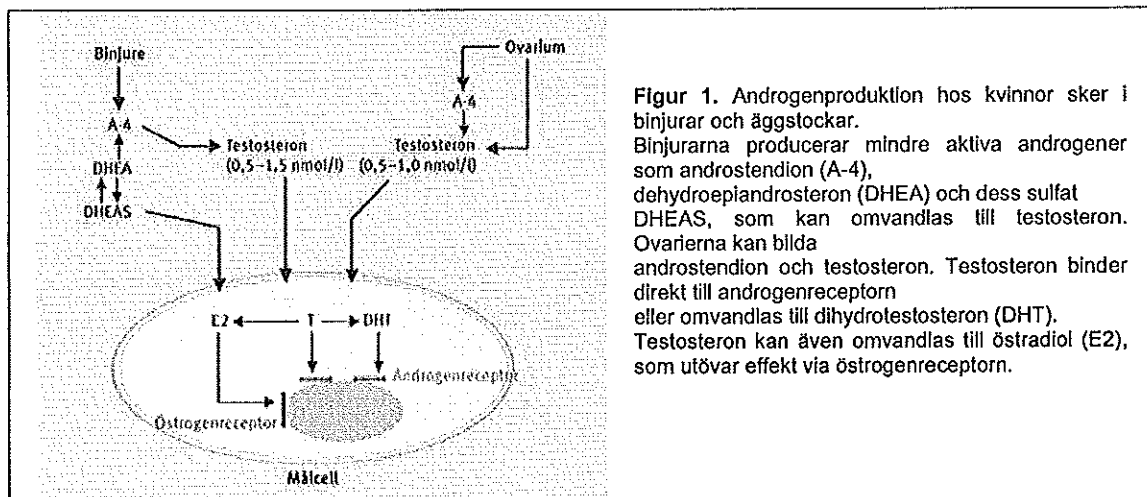


Liksom övriga steroidhormoner tillverkas testosteron genom en lång kedjereaktion, som utgår från kolesterol. Den största syntesen av testosteron sker i testiklarna hos män, men mindre mängder testosteron syntetiseras även i mindre kvantiteter av theca-cellerna i kvinnors äggstockar, av moderkakan och av området *zona reticulosa* i binjurebarken hos bägge könen.

NORMALVÄRDEN S-Testosteron, total

Vuxen man	8,4 - 29	nmol/l	
Vuxen kvinna	0,5 - 2,6	nmol/l	(enl. Capio Diagnostik)

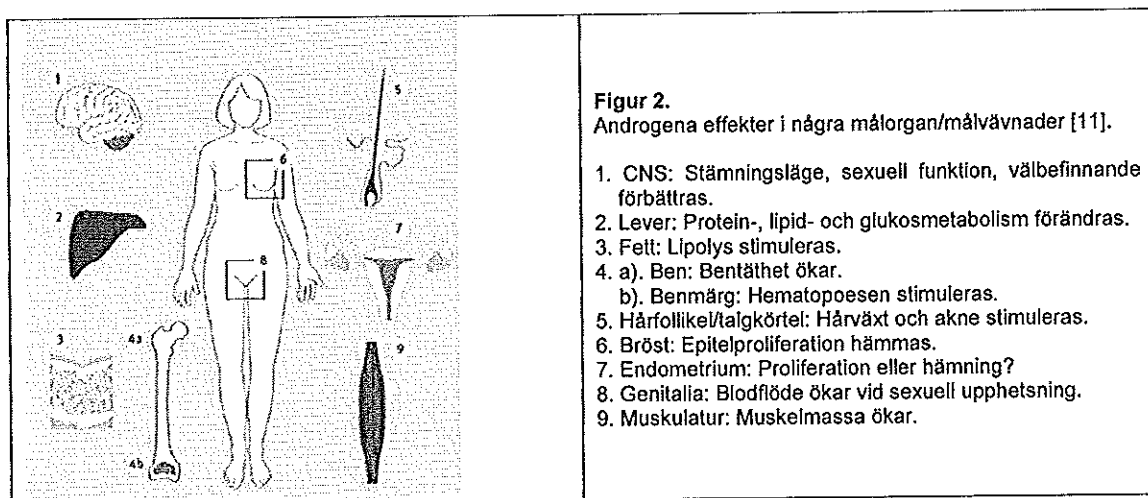
Hos kvinnor sker ungefär hälften av androgenproduktionen i äggstockarna och resterande del i binjurarna. Testosteron är det viktigaste androgen i cirkulationen. Serumnivåerna i studier ligger mellan 0,7 och 3 nmol/l [8]. Omkring 0,5–1,5 nmol/l av det cirkulerande testosteron kommer från binjuren genom omvandling av mindre aktiva androgener, och 0,5–1,0 nmol/l har sitt ursprung direkt från ovariets folliklar, stroma och hilusceller (Figur 1). Luteiniseringshormon (LH) är den viktigaste stimulerande faktorn för denna syntes.



Sannolikt minskar androgenproduktionen i binjurarna med åldern, medan LH-stimulerade testosteronproduktionen i ovarierna är till stor del oförändrad efter menopausen.

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 1-2 procent är fritt. Den fria delen kan passera cellmembranet och binda till androgenreceptorn och anses vara den biologiskt aktiva.

Testosteron binder till androgenreceptorn och ger effekt i flera organ och vävnader, t.ex. CNS, hjärta-kärl, ben, bröst, muskler, fett och genitalier [17] (Figur 2). Testosteron kan också omvandlas till östradiol och ge effekt via östrogenreceptorer. Dihydrotestosteron (DHT) är kroppens mest potenta androgen och har effekt via androgenreceptorn i t.ex. hårfolliklar, svett- och talgkörtlar. DHT bildas genom omvandling av testosteron via enzymet 5(alfa)-reduktas.



Effekt på sexualitet

Testosteron minskar med cirka 50 % efter ooforektomi och med cirka 25 % efter naturlig menopaus [2,3]. Studier har visat att ett större antal kvinnor lider av försämrad sexuell lust efter ooforektomi jämfört med efter naturlig menopaus [4,5]. Ooforektomerade kvinnor med låg sexuell lust har lägre nivåer av fritt testosteron jämfört med kvinnor med normalt libido men det finns en hög grad av överlappning. Därför kan inte enbart testosteronnivåer användas för att differentiera kvinnor med lågt libido från kvinnor med normalt libido [6].

Vanliga symptom på östrogenbrist efter ooforektomi kan avhjälpas med tillförsel av östrogen, däremot har östrogen ingen effekt på bristande sexuell lust. Peroral östrogensubstitution ger i allmänhet sänkning av fritt cirkulerande testosteronnivåer genom ökad SHBG-nivå [66].

Studier av sambandet mellan naturlig menopaus och sexuell funktion har givit varierande resultat. Förutom åldrandet i sig kan också andra faktorer såsom allmän sjuklighet och relationen till partner påverka sexlivet. Sambandet 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 [25, 26]. I en svensk prospektiv studie fann man ingen påverkan av den sexuella funktionen efter ooforektomi om kvinnan fick östrogensubstitution [15].

De starkaste bevisen för testosteronets betydelse för sexualiteten är de behandlingsstudier som utförts på ooforektomerade och naturligt postmenopausala kvinnor [27]. I en prospektiv studie med 50 kvinnor som genomgått hysterektomi och bilateral ooforektomi och som inte uppgav någon sexuell dysfunktion fann man 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 [28].

Effekt på livskvalité

Östrogen har positiva effekter på psykiskt välbefinnande hos kvinnor med klimakteriesymtom men mer osäkert hos kvinnor utan symtom på östrogenbrist [31]. Det finns ett samband mellan försämrat psykiskt välbefinnande och ooforektomi i retrospektiva studier [32]. Prospektiva studier har däremot visat en förbättring av livskvaliteten beroende på att symtom som t.ex. blödningar/smärtor minskat efter hysterektomin. 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 [15]. Av etiska skäl var studien inte randomiserad utan kvinnorna fick själva bestämma om ovarierna skulle opereras bort eller inte.

Naturligt postmenopausala och ooforektomerade kvinnor kan uppleva nedsatt vitalitet och energi men även sänkt stämningsläge trots adekvat östrogensubstitution [33]. Behandlingsstudier med testosteron som tillägg till östrogen har visat bättre effekt på dessa delar av psykiskt välbefinnandet än då enbart östrogen givits [34, 35]. I A. Flöter-Rådestads studie med 50 kvinnor med bibehållen sexuell funktion och välbefinnande fann man däremot lika stora förbättringar i psykiskt välbefinnande när man behandlade kvinnorna med testosteron och östrogen eller med enbart östrogen [28]. De skilda resultaten av dessa placebokontrollerade 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 [36]. Man har i osteoblaster, som har en uppbyggande funktion i skelettet, funnit androgenreceptorer [36]. Kombinerad östrogen- och testosteronbehandling har visats minska nedbrytningsmarkörer i serum och öka markörer för benbildning [37].

I prospektiva behandlingsstudier har tillägg av testosteron till östrogen visat bättre effekt på bentätheten än enbart östrogen [38-40]. 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 en studie av kombinerad behandling med östrogen och testosteron fann man en ökning av benformationsmarkörer i serum och IGF-I, vilket kan tala för testosterons positiv effekt på skelettet [41].

Androgener har en anabol effekt på muskulatur via androgenreceptorn och IGF-I. Några studier har påvisat ökad muskelmassa med testosterontillägg till östrogenbehandling [42, 43]. Hos överviktiga kvinnor har testosteronbehandling reducerat fettmassan [38, 39].

Östrogen påverkar lipidprofilen positivt. Androgener kan också påverka lipidmetabolismen via levern. HDL minskar, medan totalkolesterol och LDL 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 [46], medan parenteral behandling påverkar lipiderna i liten utsträckning.

En korttidsstudie av oralt metyltestosteron antyder negativ effekt av testosteron på glukosmetabolismen [48].

Östrogener stimulerar koagulationen med ökad trombosrisk, medan testosteron stimulerar fibrinolysen [49]. Det är framförallt peroralt östrogen som medför en stegring av ett flertal koagulationsfaktorer och triglycerider, vilket tycks motverkas av androgener [49]. Androgener har även direkta effekter på kärlreaktivitet, och studier visar på en vasodilaterande effekt [50].

Behandling:

Testosteronbehandling är aktuell när det föreligger symtom på androgenbrist. Vid androgenbrist förekommer begreppet FAI (female androgen insufficiency) som innefattar samtidigt förekomst av kliniska symtom (ex försämrat välbefinnande, nedsatt stämningsläge, kronisk trötthet, sexuell dysfunktion, nedsatt muskelstyrka, minskad benmassa) och lågt fritt S-testosteron samt att östrogenbrist skall ha uteslutits.

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 [52]. Detta gör det svårt att fastställa referensvärden för fritt testosteron i serum hos kvinnor. I praktiken ger kvoten total testosteron/SHBG en god skattning av fritt testosteron.

Tillstånd då testosteronbehandling kan bli aktuell:

- efter ooforektomi, strålning, cytostatika
- vid prematur menopaus
- binjurebarkssvikt
- Turners syndrom
- efter menopaus trots adekvat östrogensubstitution
- hos premenopausala kvinnor med lågt serumtestosteron

Det finns flera möjliga orsaker till androgenbrist hos kvinnor som man bör ha i åtanke: Nedsatt äggstocksfunktion (prematur menopaus, kemoterapi, strålning), nedsatt binjurefunktion, CNS-störning, läkemedelsbehandling (p-piller, oralt östrogen, kortikosteroider, antiandrogener, GnRH-agonist/antagonist), tyreoidesjukdomar.

Utredning

Förutom noggrann psykosexual anamnes och klinisk undersökning rekommenderas provtagning avseende thyreoideastatus, blodstatus, prolaktinnivåer och leverprover innan start av testosteron behandling [66].

Preparat

I Sverige finns idag endast ett läkemedel som är godkänd för behandling av androgenbrist hos kvinnor. Plåstret **Intrinsa** är godkänt för behandling av kvinnor med HSDD (hypoactive sexual desire disorder) efter bilateral ooforektomi och hysterektomi (kirurgisk menopaus), upp till 60 års ålder och med samtidigt östrogenbehandling.

Plåstret innehåller 300 mikrog/24 timmar testosteron och byts 2 gånger per vecka. Pris för 8 plåster: 387,50 kr. Behandlingseffekten är måttlig och androgena biverkningar kan förekomma. Säkerhetsdata begränsat eftersom studier har som längst pågått under ett års tid.

Behandling har getts för övrigt 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 ackumulation 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.

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 [28, 53]. En lägre dos är sannolikt tillräcklig.

Testosterongel/-kräm 10 mg/dag förefaller vara en lämplig dos till kvinnor [54], dock för närvarande är denna behandling endast registrerad för män.

Risker och biverkningar

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 [55]. 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 [56].

Vid kombinationsbehandling med östrogen och metyltestosteron 2,5 mg rapporterade 9 % alopeci, 6 % akne, 4 % ökad behåring, 4 % viktökning och 3 % huvudvärk [57]. Höga doser metyltestosteron kan vara levertoxiska [58]. Ett lägre och djupare röstläge samt heshet har rapporterats vid behandling med nandrolondekanoat [59]. Efter 6 månaders behandling med testosteronundekanoat och östrogen fann A. Flöter Rådestad inga förändringar vad gäller hemoglobin, kreatinin, leverenzymmer eller blodtryck [28, 41]. Lätt ökad behåring och/eller

akne förekom i hennes studier under behandlingen hos 8 av 50 kvinnor och en subjektiv känsla av kroppssvullnad hos 5 av 50 kvinnor [28].

Östrogen stimulerar bröstepitelet och har en mitogen effekt, vilket är en riskfaktor för bröstcancer [60]. 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 [61].

Även endometriet innehåller androgenreceptorer. Östrogenets samband med ökad risk för endometriecancer är välkänt. Det finns flera epidemiologiska studier som också visar samband mellan ökade androgennivåer och endometriecancer. 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 endometrieproliferation eller cellförändringar har inte setts vid tillägg av testosteron till östrogen- och gestagenbehandling i klimakteriet [62, 63].

Kontraindikationer

Relativa

Svår Akne, Måttlig-svår hirsutism, androgenic alopecia, lever sjukdom, cerebral vaskulär sjukdom, atherogen lipid profil

Absoluta

Graviditet eller amning, känd eller suspekt hormonberoende neoplasi (t.ex. bröstcancer)

Konklusion

I flera länder har testosteron blivit en accepterad del av hormonbehandlingen till kvinnor som fått äggstockarna bortopererade.

I USA och England verkar användningen av testosteronpreparat efter menopaus vid bristsymptom dessutom vara mera känd, medans situationen i våra nordiska grannländer som Finland och Danmark är ganska likt den vi kunde observera här i Sverige. Det saknas helt enkelt långtidsstudier som visar effekter och oönskade följder av testosteronsubstitution.

Substitution av testosteron hos kvinnor efter ooforektomi och i peri-/postmenopaus kan ha positiva effekter men fordrar försiktighet och specialkunskap.

Därmed är resultaten av vår literaturgenomgång jämförbara med resultaten som man finner i den review som W. Somboonporn et al. beskriver i sin review publicerad via Cochrane library (Testosterone for peri and postmenopausal women, 2009).

Här visas också att testosteron har en positiv effekt på libido och eventuell på allmänt välbefinnandet hos kvinnor efter menopaus eller ooforektomi. Angående effekten på skelettsystemet och benstommen är resultaten inte konklusiva vid tillägg av testosteron i de olika studier, samma gäller kognitiva funktioner. Oklart förblir också om testosteron har en effekt på kroppsfettmängd och-fördelning.

Negativa effekter är enligt denna review också främst minskad HDL Cholesterol och ökad behåring. De flesta studier visar lätt ökad förekomst av acne i testosterongruppen. Aggressivitet verkar däremot inte ökad bland kvinnor med testosteronsubstitution.

För att kunna bedöma testosteronets inverkan angående bröstcancer eller kardiovaskulära sjukdomar räcker informationen i de undersökta studierna inte till.

För framtiden vore det viktigt att genomföra ytterligare randomiserade och kontrollerade studier med fler kvinnor och längre observationstid för att kunna kartlägga testosteronets inverkan på bröstcancerrisk och risk för kardiovaskulär åkomma. Dessutom vore det bra att kunna definiera ett lämpligt terapiintervall. Samtidigt kunde inverkan på benstommen och skelettsystemet samt övriga kroppsvävnaden dokumenteras bättre.

REFERENSER

1. Flöter Rådestad A. Testosteron värdefullt för kvinnor-brist kan behöva substitueras. Läkartidningen nr 9;2006.
2. Hughes CL Jr, Wall LL, Creasman WT. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol Oncol* 1991;40:42-5.
3. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, et al. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020-4.
4. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, et al. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med* 2006;3:212-22.
5. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987;49:397-409.
6. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.
7. Flöter Rådestad A. Testosterone treatment in women – aspects on sexuality, well-being and metabolism [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2004.
8. Speroff and Fritz 2004. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2004, Williams and Wilkins Co, London, UK.
9. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentrations decline with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429-30.
10. 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.
11. Ala-Possi S-L, Mäenpää J, Aine R, Punnonen R. Ovarian testosterone secretion during perimenopause. *Maturitas* 1998;29:239-45.
12. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-75.
13. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020-24.
14. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:645-51.
15. Aziz A. Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy [dissertation]. Sahlgrenska Academy: Göteborg University; 2004.
16. Couzinat B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5060-66.
17. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocrine Rev* 1987;8:1-28.
18. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and Predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
19. Fugl-Meyer AR, Fugl-Meyer K. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scand J Sexol* 1999;2:79-105.
20. 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.
21. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B. Androgen status and sexual life in perimenopausal women. *Menopause* 1997;4:95-100.
22. 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;16:121-29.
23. McEwen BS, Davis PG, Jellinek PH, Krey LC, Lieberburg I, Luine VN et al. Steroid hormone receptors, brain cell function, and the neuroendocrine system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980;21:383-90.
24. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer anti-depressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 357-66.
25. 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.
26. 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.
27. 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;165:1582-89.
28. 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;5:357-65.
29. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure and function. *Fertil Steril* 2002;77:11-18.
30. 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.
31. Skarsgård C, Berg GE, Ekblad S, Wiklund I, Hammar MC. Effects of estrogen therapy on well-being in postmenopausal women without vasomotor complaints. *Maturitas* 2000;36: 123-30.
32. Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:797-810.
33. Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int J Fertil* 2002;47:77-86.
34. 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;343:682-88.
35. 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; 10:390-98.
36. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25:389-425.
37. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:37-43.
38. Davis SR, McCloud PI, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36.
39. Watts NB, Nadelovitz M, Timmons MC. Comparison of oral estrogens and estrogen plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995;85:529-37.
40. Barrett-Connor E, Young R, Nadelovitz 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.
41. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, Ohlsson C, Ringertz H, von Schoultz B. Effects of combined estrogen/testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:155-60.
42. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7:395-401.
43. 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.
44. Gruber DM, Sator MO, Kirchgangst S, Joura EA, Huber JC. Effects of percutaneous replacement therapy on body composition and body

- weight in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:253-59.
45. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood JC, Greeson C et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 2198-2203.
46. 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.
47. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B. Serum lipids in oophorectomized women during estrogen and testosterone replacement therapy. *Maturitas* 2004;47:123-29.
48. Diamond MP, Grainger D, Diamond MC, Sherwin RS, Defronzo RA. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4420-25.
49. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996;24:147-55.
50. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrawth B, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and - independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158-61.
51. 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; 77:660-65.
52. 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.
53. Flöter A, Carlström K, von Schoultz B, Nathorst-Böös J. Administration of testosterone undecanoate in postmenopausal women: effects on androgens, estradiol and gonadotrophins. *Menopause* 2000;7:251-56.
54. Nathorst-Böös J, Jarkander-Rolff M, Carlström K, Flöter A, von Schoultz B. Percutaneous administration of testosterone gel in postmenopausal women—a pharmacological study. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:243-48.
55. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987;49:397-409.
56. Urman B, Pride SM, Ho Yuen B. Elevated serum testosterone, hirsutism, and virilization associated with combined androgen-estrogen hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1991;77:595-98.
57. Phillips EH, Ryan S, Ferrari R, Green C. Estratest and Estratest HS (esterified estrogens and methyltestosterone) therapy: a summary of safety surveillance January 1989 to August 2002. *Clin Ther* 2003;25:3027-43.
58. Barrett-Connor E, Timmons C, Young R. Interim safety analysis of a two year study comparing oral estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. *J Women's Health* 1996;5:593-602.
59. Gerritsma EJ, Brocaar MP, Hakkesteegt MM, Birkenhager JC. Virilization of the voice in post-menopausal women due to the anabolic steroid nandrolone decanoate (Decadurabolin). The effects of medication for one year. *Clin Otolaryngol* 1994;19:79-84.
60. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
61. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, Söderqvist G, Skoog L, Carlström K et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004;7:50-8.
62. Hickok LR, Toomey C, Speroff L. A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993;82:919-24.
63. Penotti M, Sironi L, Cannata L, Viganò P, Casini A, Gabrielli L et al. Effects of androgen supplementation of hormone replacement therapy on the vascular reactivity of cerebral arteries. *Fertil Steril* 2001;76:235-40.
64. Miller K, Corcoran C, Armstrong C, Caramelli K, Anderson E, Cotton D et al. Transdermal testosterone administration in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2717-25.
65. Miller K, Grieco K, Klibanski A. Testosterone administration in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1428-33.
66. The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement 2005. The journal of The North American Menopause Society 2005 Vol 12, No 5; 497-511.