

# Androgeny i seksualność kobiet

## *Androgens and female sexuality*

Monika Łukasiewicz, Zbigniew Lew-Starowicz, Małgorzata Bińkowska

Pracownia Seksuologii Klinicznej i Sądowej II Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Pracowni: prof. dr hab. med. Zbigniew Lew-Starowicz

Przeгляд Menopauzalny 2009; 3: 161–164

### Streszczenie

Odpowiedź seksualna kobiet zależy od wielu czynników hormonalnych, fizjologicznych, emocjonalnych i psychologicznych oraz od relacji w związku. Uważa się, że zmniejszone stężenie testosteronu u kobiet po menopauzie jest związane ze spadkiem pożądania, zmniejszeniem aktywności seksualnej, gorszym samopoczuciem i zmęczeniem. Plastry zawierające testosteron są terapeutyczną opcją dla kobiet po menopauzie chirurgicznej z obniżonym pożądaniem płciowym. Testosteron jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Potrzebne są jednak długoterminowe, prospektywne badania, żeby ocenić ryzyko wystąpienia raka piersi i chorób układu krążenia.

**Słowa kluczowe:** testosteron, pożądanie, plastry, seksualność

### Summary

The sexual response in women is considered to be multidimensional, involving hormonal, physiological, relational, emotional, and psychological parameters. It is also suggested that reduced level of testosterone in postmenopausal women is associated with loss of libido, decreased sexual activity, diminished feeling of physical well-being and fatigue. The transdermal testosterone patch is an effective treatment for hypoactive sexual disorder in surgically postmenopausal women. Testosterone is generally well tolerated. However, prospectively collected long-term studies are needed to estimate the risk of breast cancer and cardiovascular diseases.

**Key words:** testosterone, libido, HSDD, patch, sexuality

### Zaburzenia seksualne u kobiet

Zaburzenia pożądania są głównym problemem zgłaszanym przez współczesne kobiety. Co trzecia kobieta w Stanach Zjednoczonych i ok. 20% kobiet na świecie określa swoje pożądanie jako nienaturalnie małe. Co ciekawe, mniej niż 20% kobiet z zaburzeniami pożądania szuka pomocy u specjalisty. Zmniejszone stężenie testosteronu jest uważane za jedną z przyczyn obniżonego odczuwania pożądania seksualnego (*hypoactive sexual desire disorder* – HSDD) [1].

### Endogenne androgeny i seksualność

Wpływ androgenów na pożądanie u kobiet pozostaje ciągle tematem kontrowersji. Dalsze badania są niezbędne, żeby ustalić ostateczny związek testosteronu z żeńską seksualnością. Stężenie testosteronu u kobiet jest 10–20-krotnie mniejsze niż u mężczyzn. Zaczyna się

zmniejszać przed 30. rokiem życia, spada gwałtownie między 30. a 39. rokiem życia, a przed menopauzą jest mniej więcej o połowę mniejsze niż w wieku 20 lat, kiedy notuje się największe stężenie. Wiadomo, że ok. 55–60% testosteronu jest związane z SHBG, 30–40% pozostaje związane z albuminami, a 3% występuje w postaci wolnej [1]. Ze względu na trudności metodologiczne w oznaczaniu stężenia wolnego testosteronu Labrie zaproponował pomiar stężenia glukuronidu androsteronu, do którego metabolizowane są wszystkie androgeny. W badaniu z udziałem 377 kobiet nie wykazał jednak korelacji między stężeniem testosteronu i glukuronidu testosteronu. Konieczne wydaje się więc przeprowadzenie dalszych badań na ten temat [2]. Według danych z badania *The Melbourne Women's Midlife Health Project* wynika, że stężenie testosteronu w czasie od 4 lat przed menopauzą do 2 lat po menopauzie nie zmienia się. Zmniejszenie estradiolu powoduje zmniej-

Adres do korespondencji:

lek. **Monika Łukasiewicz**, Pracownia Seksuologii Klinicznej i Sądowej II Kliniki Ginekologii i Położnictwa CMKP, Szpital Bielański, ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa, e-mail: mlukas7@wp.pl

szczeniu stężenia SHBG i zwiększenie FAI (*free androgen index* – stosunek całkowitego testosteronu do SHBG). U kobiet z dużym BMI obserwuje się zwiększone stężenie wolnego testosteronu i androstendionu. Stężenia te zmniejszają się, kiedy kobiety zaczynają ćwiczyć i ich masa ciała ulega redukcji [3]. W 6 populacyjnych badaniach przeprowadzanych w latach 1996–2007 pomimo różnic metodologicznych nie wykazano wpływu stężenia endogenego testosteronu na pożądanie i satysfakcję seksualną u kobiet [1]. Santoro i wsp. w wielośrodkowym, długoterminowym, badaniu z udziałem 2961 kobiet nie wykazali związku między stężeniem testosteronu, FAI, SHBG a funkcjonowaniem fizycznym, nastrojem i dobrostanem psychicznym. Wykazał bardzo małą korelację między stężeniem testosteronu a pożądaniem i podnieceniem [4]. Davis i wsp. przeprowadzili natomiast przekrojowe badanie z randomizacją z udziałem 1021 kobiet w wieku 18–75 lat. W badaniu tym generalnie nie wykazano związku między stężeniem androgenów a funkcjonowaniem seksualnym. Według badaczy korelacja negatywna istnieje tylko w przypadku, jeżeli stężenie DHEAS zmniejszy się poniżej 10. percentyla. Większość przebadanych kobiet, nawet z małym stężeniem DHEAS nie zgłaszała jednak problemów seksualnych [5]. W badaniu Gracia i wsp. z 2007 r. wykazano natomiast, że małe stężenie DHEAS jest związane z suchością pochwy, bólem i zaburzeniami orgazmu, aczkolwiek w badaniu tym jeszcze większą korelację wykazano między zaburzeniami seksualnymi a brakiem partnera i dużym niepokojem u kobiet [6]. Donnerstein wykazał, że dużo większy wpływ na funkcjonowanie seksualne niż stężenie androgenów wywierają wcześniejsze funkcjonowanie seksualne kobiety, zmiana partnera na nowego oraz satysfakcja psychiczna z obecnego związku [7]. Blümel zaobserwował natomiast, że kobiety przed 45. rokiem życia aktywność seksualną kończą z powodu zaburzeń erekcji u partnera, a między 45. a 59. rokiem życia z powodu zmniejszenia pożądania płciowego [8].

### Egzogenne androgeny i seksualność

Greenblatt i wsp. wykazali w 1950 r., że terapia testosteronem u kobiet zwiększa pożądanie i satysfakcję seksualną. W przypadku menopauzy chirurgicznej stężenie estradiolu zmniejsza się gwałtownie, poziom całkowitego i wolnego testosteronu zmniejsza się zaś o ok. 50%. U kobiet otrzymujących estrogeny w przypadku hormonalnej terapii zastępczej zwiększa się stężenie SHBG, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie stężenia wolnego testosteronu. Badanie Donnersteina i wsp. z 2006 r. przeprowadzone w grupie 1345 Europejki w wieku 20–70 lat wykazało, że kobiety po menopauzie chirurgicznej dwukrotnie częściej cierpią na HSDD niż kobiety przed menopauzą i po menopauzie naturalnej [9]. Z kolei

Leiblum wykazała podobną korelację między kobietami po menopauzie chirurgicznej i kobietami przed menopauzą. Nie wykazano natomiast różnic w częstości występowania HSDD u kobiet po menopauzie naturalnej i chirurgicznej [10]. Przegląd badań z randomizacją dotyczących stosowania testosteronu u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym opublikowano w bazie Cochrane w 2006 r. Do listopada 2003 r. przeprowadzono 23 takie badania, 5 z nich dotyczyło kobiet z zaburzeniami seksualnymi, 9 badało wpływ testosteronu na funkcjonowanie seksualne, a tylko 3 dostarczyły odpowiednich danych do metaanalizy. Metaanalizę przeprowadzono na grupie 1957 kobiet i oparto na 6 badaniach. Jak podkreślają autorzy, nie można w związku z tym wyciągnąć z niej ostatecznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania testosteronu u kobiet [11]. Shifren w 2006 r. przedstawił na łamach *Menopause* wyniki badania INTIMATE NM1, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania plastrów z testosteronem w przypadku kobiet po naturalnej menopauzie z HSDD, które otrzymywały terapię hormonalną. Badanie było wielośrodkowe, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 549 kobiet po naturalnej menopauzie. Kobiety zrandomizowano do dwóch grup. W pierwszej pacjentki otrzymywały plastry uwalniające 300 µg testosteronu dziennie, a w drugiej placebo. Zauważono istotną statystycznie korelację między terapią testosteronową a wzrostem pożądania, satysfakcjonującym funkcjonowaniem seksualnym i zmniejszeniem dyskomfortu [12]. W 2000 r. Shifren opublikował badanie dotyczące stosowania plastrów zawierających testosteron u kobiet po menopauzie chirurgicznej, które pomimo stosowania terapii estrogenowej cierpiały na zaburzenia w funkcjonowaniu seksualnym. Po 12 tyg. terapii stężenie testosteronu u kobiet stosujących plastry zwiększyło się do wartości charakterystycznych dla kobiet przed menopauzą. Wzrosła u nich również częstotliwość aktywności seksualnej i częstość orgazmów [13]. Inne badania, opublikowane później, potwierdziły początkowe wnioski Shifrena [14]. Kingsberg opublikował przegląd badań dotyczących stosowania plastrów z testosteronem u kobiet po menopauzie chirurgicznej z HSDD. Wnioski z tych badań przedstawiono na dorocznym spotkaniu *International Society for the Study of Women's Sexual Health* w 2008 r. Wynika z nich, że testosteron u kobiet po menopauzie chirurgicznej istotnie statystycznie poprawia wszystkie domeny funkcjonowania seksualnego, zmniejsza dyskomfort i jest dobrze tolerowany [15]. We wszystkich przedstawionych powyżej badaniach terapia testosteronem była zawsze łączona z terapią estrogenową. Davis i wsp. opublikowali badanie dotyczące kobiet po menopauzie chirurgicznej z HSDD, które nie otrzymywały współtowarzyszącej terapii estrogenowej. Do badania włączono 814 kobiet, które przez 24 tyg. dostawały dawkę testosteronu 150 µg, 300 µg albo placebo. Satysfakcja seksualna była istotnie

statystycznie większa w grupie kobiet przyjmujących 300 µg testosteronu w plastrach. W obu grupach przyjmujących testosteron istotnie statystycznie zwiększyło się pożądanie i zmniejszył się odsetek kobiet cierpiących z powodu braku satysfakcji seksualnej. Skutki uboczne związane z androgenami dotyczyły głównie hirsutyzmu. Hirsutyzm był znamienne częstszy w grupie kobiet przyjmujących 300 µg testosteronu. Rak piersi został rozpoznany u 4 kobiet przyjmujących testosteron i u żadnej w grupie placebo. Wnioski płynące z badania są następujące: 300 µg testosteronu dziennie poprawia w znacznym stopniu funkcjonowanie seksualne, ale dotąd nie określono wpływu tej terapii na ryzyko wystąpienia raka piersi [16].

### Terapia testosteronem u kobiet

*Food and Drug Administration* (FDA) odrzuciła w 2004 r. plastry dla kobiet uwalniające testosteron – Intrinsic z powodu braku wystarczającej liczby badań. W 2006 r. *European Commission* zaaprobowała stosowanie plastrów w Wielkiej Brytanii i w krajach Unii Europejskiej. Z badań przeprowadzonych wśród amerykańskich ginekologów wynika, że w ciągu tygodnia czterokrotnie wypisują testosteron dla kobiet, 90% recept z testosteronem przepisywanych jest kobietom po menopauzie ze zmniejszonym libido [1]. Stanowiska licznych towarzystw dotyczące stosowania androgenów u kobiet po menopauzie pozostają ciągle sprzeczne. Stanowisko *The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines* jest następujące: „Pomimo istniejących dowodów na krótkoterminową skuteczność terapii testosteronem u kobiet po menopauzie chirurgicznej, uważamy, że testosteron nie powinien być powszechnie stosowany u kobiet, ponieważ wskazania są nieadekwatne i brak danych na temat bezpieczeństwa długoterminowej terapii”. Zupetne inne zdanie mają eksperci z *The North American Menopause Society*: „Pomimo stosunkowo niewielkiej liczby badań dowody wskazują, że u kobiet po menopauzie z zaburzeniami seksualnymi zastosowanie doustne albo w innej formie testosteronu wpływa pozytywnie na funkcjonowanie seksualne, zwłaszcza na pożądanie” [14].

### Bezpieczeństwo terapii

Bezpieczeństwo długoterminowej terapii testosteronowej u kobiet wymaga dalszych badań. Większość prac opublikowanych do tej pory trwała nie dłużej niż 6 mies. Skutki uboczne terapii androgenowej, takie jak trądzik i hirsutyzm są zazwyczaj łagodne, zależne od dawki i czasu trwania terapii. Generalnie większość badaczy nie zauważyła wirylizacji u kobiet w przypadku fizjologicznych dawek testosteronu [14]. Uwagę badaczy zwraca natomiast możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi i chorób układu krążenia w trakcie terapii testostero-

nem. Wyniki opublikowanych badań dotyczące związku terapii testosteronowej z rakiem piersi są często ze sobą sprzeczne. Badanie *Nurses Health Study* prowadzone w latach 1978–2002 wykazało, że ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet po menopauzie stosujących terapię estrogenową z testosteronem jest istotnie statystycznie większe niż u kobiet stosujących tylko estrogeny albo estrogeny z gestagenami jako terapię hormonalną [17]. Najnowsze badanie populacyjne opublikowane w *Maturitas* w 2009 r. nie potwierdza takiego ryzyka. Shufelt i Braustein wypowiedzieli się dość jednoznacznie na temat ryzyka wystąpienia raka piersi i stosowania terapii testosteronowej. Według nich większość badań sugeruje, że stosowanie testosteronu nie zwiększa ryzyka raka piersi u kobiet. Autorzy jako argumenty podają brak takiego ryzyka u kobiet z zespołem policystycznych jajników i hiperandrogenizmem. Jako poparcie swojej tezy przytaczają również brak ryzyka u kobiet transseksualnych leczonych dużymi dawkami testosteronu przy zmianie płci na męską [18]. W badaniu opublikowanym w *Archives of Internal Medicine* Ness i wsp. przeanalizowali związek między stosowaniem terapii estrogenowo-testosteronowej a rakiem piersi u 31 842 kobiet po menopauzie rekrutowanych z badania WHI (*Women's Health Initiative*). Wykazano niewielkie, ale nieistotne statystycznie, zwiększenie zachorowalności na raka piersi u kobiet stosujących taką terapię [19]. Zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia u kobiet stosujących testosteron zależy od dawki androgenów i od drogi ich podania. Doustny testosteron zmniejsza stężenie frakcji HDL cholesterolu. Shifren w obu badaniach z randomizacją nie wykazał wpływu plastrów zawierających testosteron na zmiany stężenia lipidów [12, 13]. Badanie Basaria wykazało, że terapia metyltestosteronem, pomimo że powoduje zwiększenie stężenia fibrynogenu, zmniejsza istotnie statystycznie lepkość krwi i stężenie triglicerydów [20]. Większość dotychczas przeprowadzonych badań sugeruje, że terapia testosteronem u kobiet nie zwiększa ryzyka chorób układu krążenia. Bezpieczeństwo kardiologiczne terapii testosteronem wydaje się wymagać większej liczby badań [21].

### Piśmiennictwo

- Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril* 2008; 90: 129-40.
- Labrie F, Bélanger A, Bélanger P, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 99: 182-8.
- Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-8.
- Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlation of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836-45.
- Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91-6.

6. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, et al. Hormones and sexuality during transition to menopause. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 831-40.
7. Donnerstein L, Lehert P, Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril* 2005; 84: 174-80.
8. Blümel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ et al. Impairment of sexual activity in middle-aged women in Chile. *Menopause* 2004; 11: 78-81.
9. 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.
10. Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause* 2006; 13: 46-56.
11. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005, ISSUE 4. Art. No.: CD004509. DOI: 10.1002/14651858. CD004509. pub2.
12. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13: 770-9.
13. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-8.
14. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 8-18.
15. Kingsberg SA, Simon JA, Goldstein L. The current outlook for testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2008; 5 Suppl 4: 182-93.
16. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, et al. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1483-9.
17. Shufelt CL, Braunstein GD. Testosterone and the breast. *Menopause Int* 2008; 14: 117-22.
18. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005-17.
19. Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009; 169: 41-6.
20. Basaria S, Nguyen T, Rosenson RS, Dobs AS. Effect of methyl testosterone administration on plasma viscosity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 209-14.
21. Braunstein GD. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88: 1-17.