

Androgeny u kobiet pomenopauzalnych

Joanna Tkaczuk-Włach¹, Małgorzata Sobstyl¹, Grzegorz Jakiel²

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2013; 2: 180–184

Streszczenie

Właściwe stężenie androgenów jest warunkiem fizjologicznego przebiegu wielu ważnych procesów w organizmie kobiety – seksualnych, metabolicznych i psychicznych. Zarówno zbyt małe, jak i nadmiernie duże stężenia androgenów mogą powodować wiele negatywnych zmian w funkcjonowaniu organizmu kobiety. Niniejszy artykuł stanowi przegląd wiedzy na temat fizjologicznej roli oraz zmian stężeń androgenów u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: kobiety, androgeny, menopauza, hiperandrogenizm, leczenie androgenami.

Summary

An appropriate level of androgens plays an important role in many physiological functions in women, such as sexual, metabolic and psychological ones. It is well established that extreme levels of circulating androgens, whether low or high, may lead to negative effects on women's health. This article is a review of knowledge of the physiological role and changes of androgen levels in peri- and postmenopausal women.

Key words: women, androgens, menopause, hyperandrogenism, androgen treatment.

Zmiany okresu menopauzy i w okresie pomenopauzalnym

Zmiany endokrynne zachodzące w okresie menopauzy i po niej dotyczą nie tylko stężeń i proporcji estrogenów, lecz także androgenów. U kobiet androgeny realizują swoje biologiczne działanie za pośrednictwem receptorów androgenowych i estrogenowych (po aromatyzacji do estrogenów).

Nie stwierdzono zmian w ekspresji i reaktywności receptora androgenowego w okresie pomenopauzalnym [1, 2].

Biosynteza androgenów w ustroju kobiety odbywa się na poziomie jajników, kory nadnerczy oraz obwodowej konwersji. Regulatorami wydzielania realizowanego przez jajnik i nadnercza są odpowiednio hormon luteinizujący (*luteinizing hormone* – LH) i hormon adrenokortykotropowy (*adrenocorticotrophic hormone* – ACTH). Przez jajniki wydzielane jest 25% testosteronu, przez nadnercza kolejne 25%. Pozostałe 50% powstaje na zasadzie obwodowej konwersji z androstendionu i dehydroepiandrosteronu (DHEA) w tkankach obwodowych, tj. skórze, wątrobie, mięśniach szkieletowych [2–4]. W okresie pomenopauzalnym większość, bo ok. 60%, produkcji testosteronu realizowana jest na drodze pozajajnikowej. Wy-

dzielanie dobowe testosteronu w okresie prokreacyjnym u kobiety kształtuje się na poziomie 250 µg/ml (0,2–0,3 mg), a po menopauzie średnio ok 180 µg/ml [3, 4].

W 1974 r. opisano zmniejszenie stężeń testosteronu i androstendionu w surowicy kobiet pomenopauzalnych poddanych zabiegowi obustronnej ovariectomii [5].

Obserwacja stężeń hormonów u kobiet po naturalnej menopauzie oraz u pacjentek po profilaktycznej ovariectomii wykazała zmniejszenie stężenia testosteronu jedynie u kobiet po operacji. Oznacza to, że jajnik pełni swoją funkcję jako producent androgenów również po menopauzie [5, 6]. Co więcej, na podstawie badań stwierdzono, że nawet wtedy gdy jajniki przestają produkować estrogeny – jajnikowa produkcja testosteronu utrzymuje się na względnie stałym poziomie [7].

Jajniki po menopauzie odpowiadają za syntezę 40% testosteronu i 20% androstendionu [8]. Czynniki mogącymi wpłynąć na zmniejszenie stężeń androgenów w późnym wieku pomenopauzalnym (po 65. roku życia) są najczęściej obustronna ovariectomia, leczenie glikokortykosteroidami oraz mała masa ciała [9].

Przed menopauzą androstendion powstaje w połowie w jajniku i w połowie w nadnerczach. Produkowany jest z cholesterolu, a jego wydzielaniu towarzyszą zmiany zależne od fazy cyklu, z pikiem równoległym do

owulacyjnego piku estradiolu [10]. Androstendion jest androgenem, który w okresie reprodukcyjnym produkowany jest u kobiet w stężeniach większych niż u mężczyzn i jedynie w 4% związany jest z globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHGB) [2, 11]. Po menopauzie odsetek syntezy jajnikowej androstendionu spada do ok. 20%, a za wytwarzanie tego hormonu odpowiadają już głównie nadnercza [2–4].

Z tego wynika ok. 50-procentowa redukcja stężenia androstendionu w surowicy kobiet. Spada tym samym produkcja testosteronu wynikająca z obwodowej konwersji androstendionu do testosteronu.

Znacząca większość produkcji DHEA i w zasadzie całości siarczany dehydroepiandrosteronu (DHEAS) odbywa się w korze nadnerczy [10, 12].

Siarczan dehydroepiandrosteronu jest wydzielany prawie całkowicie przez nadnercza, nie ma różnic w jego wydzielaniu związanych z cyklem miesięczkowym oraz okresem przekwitania. Jego stężenie w surowicy wzrasta w okresie *adrenarche*, tj. ok. 7.–8. roku życia, ze szczytem wydzielania w 3. dekadzie życia. Potem następuje stopniowy spadek jego produkcji i ok. 70.–80. roku życia jego poziom wynosi już tylko ok. 20% tego, który przypadał w szczytowym okresie wydzielania [10, 12]. Podczas gdy produkcja estrogenów zaczyna obniżać się znacząco 3–4 lata przed menopauzą [13], wytwarzanie androgenów nadnerczowych zmniejsza się stopniowo już od 30. roku życia [7], o ok. 2% z każdym rokiem życia [13, 14].

Okazuje się, że stopień obniżenia poziomu DHEAS postępujący wraz z wiekiem jest różny w zależności od przynależności do grupy etnicznej. Przykładowo u Japończyków odnotowano mniejszy spadek stężeń DHEAS występujący wraz z wiekiem niż wśród kobiet grupy kaukaskiej [13, 15].

Dehydroepiandrosteron jest produkowany przez nadnercza w ok. 50% i jajniki w ok. 20%, z obwodowej konwersji z pregnenolonu powstaje ok. 30% tego hormonu. Dzienna produkcja DHEA wynosi 6–8 mg. Jego stężenia zmieniają się wraz z wiekiem, podobnie jak w przypadku DHEAS [10].

Mniej niż 2% testosteronu krąży jako wolny związek dostępny receptorowo. Reszta pozostaje związana z białkami: 60–65% związane jest z SHGB, ok. 30–40% z albuminami i ok. 5% z transkotyną, czyli inaczej białkiem wiążącym kortykosteroidy (*corticosteroid-binding globulin* – CBG). Z dwoma ostatnimi białkami testosteron jest związany dość słabo, dlatego uważa się, że to SHGB stanowi główny nośnik tego steroidu [16].

W surowicy kobiet pomenopauzalnych wykazano znamienne większe stężenia SHGB w porównaniu z tymi z okresu sprzed menopauzy. Znotowano również w tej grupie wzrost testosteronu związanego, przy niezmiennych wartościach oznaczanego w surowicy testosteronu wolnego [2–4].

Podsumowując – „fizjologicznie” stężenie testosteronu wolnego u kobiet w okresie pomenopauzalnym

w zasadzie nie ulega zmianie, a stężenie testosteronu całkowitego nawet się zwiększa. Towarzyszy temu zwiększenie stężenia SHGB. Zmniejszeniu ulega natomiast stężenie androstendionu, wraz z wiekiem dochodzi też do dalszego zmniejszenia stężeń DHEAS i DHEA.

Niedobór androgenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Niedobór androgenów u kobiet może wynikać z procesów fizjologicznych, ale może być również elementem patologii czy działania czynników jatrogennych. Do przyczyn niedoboru androgenów wśród kobiet należą m.in. dysfunkcje osi podwzgórze–przysadka, chirurgiczna lub polekowa owariektomia oraz adrenalectomia, przedwczesne wygasanie czynności jajników, zespół Cushinga, radioterapia, chemioterapia czy nadczynność tarczycy [16]. Inne stany związane z niedoborem androgenów to: jadłowstręt psychiczny, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, infekcja wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) [10].

W celach klinicznych osiągnięto w 2002 r. konsensus dotyczący rozpoznawania niedoboru androgenów u kobiet, według którego uprawnia do jego rozpoznania obecność objawów klinicznych niedoboru oraz obniżony poziom wolnego testosteronu, przy wykluczeniu niedomogi estrogennej [17].

Objawy kliniczne wymieniane jako składowe kobiecego zespołu niedoboru androgenów (*female androgen insufficiency syndrome* – FAIS) to utrata lub znacząco zmniejszone libido, zmniejszenie częstości występowania myśli i fantazji o treści seksualnej, zgłaszanie poczucia braku energii życiowej i nieuzasadnionego znużenia oraz pojawienie się obniżenia nastroju czy osłabienia pamięci. Do objawów klinicznych można zaliczyć: spadek masy kostnej i mięśniowej, wzrost masy tłuszczowej, zmniejszenie przekrwienia pochwy, zmniejszenie owłosienia łonowego oraz częstsze występowanie bólów głowy i epizodów depresji [10, 17, 18].

U kobiet przed menopauzą na właściwe stężenie estrogenów wskazują m.in. regularne cykle miesięczne (co 21–35 dni) lub brak takich objawów, jak suchość pochwy czy uderzenia gorąca [10]. Tymczasem rozpoznanie niedoboru androgenów u kobiet pomenopauzalnych powinno się ustalać po próbie leczenia estrogenami, jeśli mimo takiego leczenia objawy nie ustępują lub wręcz nasilają się [11, 19]. Uważa się w tym kontekście, że optymalną drogą podawania estrogenów w terapii zastępczej jest droga parenteralna, w celu uniknięcia zwiększenia stężenia SHGB towarzyszącego podawaniu estrogenów drogą doustną [17].

Przyjmuje się, że stężenie testosteronu wolnego określa się jako małe, gdy wynosi lub jest poniżej poziomu odpowiadającego 25. percentylowi zakresu normy dla kobiet w wieku 20–40 lat [10]. Takie normy części

przyjmowane są w stosunku do kobiet w młodszym wieku, natomiast dla kobiet starszych – po menopauzie – brak w literaturze jednoznacznych kwalifikacji klinicznych opartych na stężeniach wolnego testosteronu.

Do objawów ubocznych zgłaszanych mogących wystąpić w czasie podawania należą: trądzik, hirsutyzm oraz istotne klinicznie zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) [18]. Mogą również pojawić się arterogenne zmiany profilu lipidowego, przyrost masy ciała, zaburzenia czynności wątroby (zwłaszcza przy podawaniu doustnym), nieoczekiwane pobudzenie seksualne. Na temat potencjalnego wzrostu ryzyka raka piersi opinie są różne. W opublikowanym badaniu *Nurses Health Study* wykazano wzrost ryzyka raka piersi u kobiet po menopauzie stosujących terapię estrogenową łącznie z preparatami testosteronu w porównaniu z kobietami stosującymi same estrogeny lub estrogeny z gestagenami [20]. Podobnie w badaniu WHI (*Women's Health Initiative*) badacze ustalili dodatnią, choć nieistotną statystycznie, korelację między stosowaniem estrogenów i testosteronu a rakiem piersi [21]. Istnieją jednak doniesienia, w których autorzy bardzo jednoznacznie wypowiadają się o bezpieczeństwie terapii androgenami i podkreślają brak związku takiej terapii z ryzykiem rozwoju raka piersi i raka endometrium [20, 22].

Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia androgenami stanowią: rak piersi, trzonu macicy i wątroby oraz choroby serca i krążenia [2].

Uważa się, że istnieje grupa kobiet pomenopauzalnych, u których terapia zastępcza w postaci samych estrogenów czy estrogenów z gestagenami nie przyniesie spodziewanych efektów poprawy jakości życia i w sytuacji braku efektu terapeutycznego powinien być dodawany androgen. Jest to jednak wciąż terapia drugiego rzutu.

Dostępne preparaty testosteronu występują w postaci doustnej, iniekcji podskórnych i domięśniowych oraz do aplikacji na skórę. W Polsce większość dostępnych preparatów testosteronu nie jest zarejestrowana do użytku dla kobiet. Z dostępnych na rynku należy wymienić preparaty – Biosteron (prasteron), który dostępny jest w dawkach 5, 10 i 25 mg z dopuszczalną maksymalną zalecaną dawką doustną dla kobiet wynoszącą 25 mg. Występuje jeszcze w postaci wstrzyknięć domięśniowych jako enantan prasteronu (200 mg) w połączeniu z walerianianem estradiolu (4 mg) i zakwalifikowany jest do leczenia objawów wypadowych u kobiet około- i pomenopauzalnych, u których występują niedobory estrogenów.

W 2006 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej plastrów z 300 µg testosteronu uwalnianymi w ciągu doby. Lek zakwalifikowano do leczenia objawów zaburzeń seksualnych u kobiet po usunięciu macicy i obu jajników, leczonych preparatami estrogenowymi.

Opracowanie schematów i bezpiecznych dawek androgenów stosowanych w ramach suplementacji tych

steroidów w przypadku ich niedoboru, przy wymienionych wyżej objawach, jest obecnie głównym nurtem badań klinicznych. Z opublikowanego w 2006 r. przeglądu badań z randomizacją w bazie Cochrane nie wynika jednoznaczna opinia dotycząca bezpieczeństwa stosowania u kobiet testosteronu. Określono jednak, że u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą po dodaniu preparatów testosteronu uzyskano poprawę funkcji seksualnych (poprawa libido, wzrost aktywności seksualnej) w porównaniu z kobietami stosującymi samą tylko terapię zastępczą [19].

Inne doniesienia również potwierdzają korzystny wpływ na funkcje seksualne kobiet (wzrost pożądania, aktywności i satysfakcji seksualnej zarówno po menopauzie naturalnej, jak i chirurgicznej) stosujących jako uzupełnienie terapii estrogenowej preparatów testosteronu w formie plastrów [23–25].

Jak podkreśla wielu autorów, terapia testosteronem po menopauzie ukierunkowana na leczenie zaburzeń natury seksualnej powinna obejmować jednocześnie próby szerszego działania, w tym np. polepszenie relacji w związku czy leczenie zaburzeń seksualnych partnera. Jej istotnym elementem jest świadoma zgoda pacjentki ze względu na możliwe skutki uboczne terapii [25].

Z opublikowanych badań większość nie trwała dłużej niż 6 miesięcy i dlatego zaleca się kontrolę leczonej pacjentki właśnie po pół roku terapii i nieprzedłużanie jej na okres dłuższy niż rok [11, 22].

Kobiety leczone hormonalną terapią zastępczą z dodatkiem testosteronu powinny być w trakcie leczenia monitorowane w sposób następujący: regularne badanie piersi i mammografia, badanie ginekologiczne z badaniem ultrasonograficznym narządu rodowego, w przypadku niewyjaśnionych krwawień – biopsja endometrium. Badanie kliniczne powinno obejmować m.in. skórę (trądzik, łysienie androgenowe) i poszukiwanie objawów hirsutyzmu lub wirylizacji, które mogą rozwijać się dość stopniowo i w szerokim zakresie czasu – nawet powyżej roku od początku terapii. Wykonanie lipidogramu, oznaczenie stężenia glukozy lub wykonanie testu obciążenia glukozą zależą od indywidualnych wskazań [10].

Hiperandrogenizm w okresie pomenopauzalnym

Innym problemem jest nadmiar androgenów, który nie jest rzadkim problemem w wieku prokreacyjnym. Najczęściej w tym okresie życia kobiet źródłem hiperandrogenizmu są jajniki, a zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) stanowi najczęściej spotykaną endokrynopatię z tym związaną. W większości przypadków źródłem hiperandrogenizmu w okresie pomenopauzalnym pozostają jajniki. W tym jednak okresie budzi on często niepokój onkologiczny – zwłaszcza przy szybko narastających objawach androgenizacji, co wynika z podejrzenia

wirylicującego guza jajnika. Spośród innych możliwych przyczyn hiperandrogenizmu należy wymienić przyczyny nadnerczowe (wrodzony i pourodzeniowy przerost nadnerczy, choroba i zespół Cushinga, guzy), czynnościowy hiperandrogenizm (*functional adrenal hyperandrogenism* – FAH) czy stosowanie leków o działaniu androgenowym [26].

Zespół policystycznych jajników to choroba przewlekła, dotyczy praktycznie całego życia kobiety. Stężenie androgenów u kobiet z wywiadem obciążonym PCOS jest większe w każdym wieku w porównaniu z tym obserwowanym u kobiet w analogicznym wieku, ale bez PCOS [27]. Często u kobiet z PCOS pod koniec wieku reprodukcyjnego obserwuje się powrót regularnych miesiączek, co wiąże się ze zmniejszeniem stężenia testosteronu – jednak wciąż pozostaje ono stosunkowo duże w porównaniu z występującym u kobiet zdrowych. Stąd zwiększone w tej grupie ryzyko rozwoju takich chorób, jak: choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca czy rak trzonu macicy [27]. Zwiększone stężenie androgenów zarówno w okresie przed-, jak i pomenopauzalnym uważa się za czynnik ryzyka rozwoju raka piersi [28, 29]. Trudno znaleźć dane na temat porównania stężenia androgenów u kobiet pomenopauzalnych otyłych z PCOS przed menopauzą oraz otyłych, ale bez wywiadu obciążonego występowaniem PCOS przed menopauzą.

Blisko 5-letnia obserwacja grupy kobiet pomenopauzalnych w kierunku potencjalnych czynników rozwoju nadciśnienia wykazała, że większe stężenie testosteronu – zarówno całkowitego, jak i wolnego – oraz stężenie DHEAS korelowały pozytywnie z ryzykiem rozwoju nadciśnienia u kobiety zdrowej przed badaniem [30]. W opublikowanych ostatnio wynikach greckiego badania prowadzonego wśród kobiet menopauzalnych większe stężenie testosteronu oraz indeksu wolnego testosteronu korelowały z objawami miażdżycy u uprzednio zdrowych kobiet. Były to czynniki ryzyka niezależne od innych, np. insulinooporność. W tym badaniu nie znaleziono związku między rozwojem miażdżycy i stężeniem DHEAS w surowicy [31].

Czynne hormonalnie guzy jajnika występujące u kobiet w okresie pomenopauzalnym to: ziarniszczeniaki, otoczkowiaki, androblastoma, guz z komórek wnątkowych, guz zrębu ciątka żółtego (*luteoma*), guz z komórek produkujących steroidy (*steroid cell tumor*) [26, 32].

Wyniki badań dodatkowych, m.in. testosteronu, najczęściej szybko potwierdzają duże jego stężenia. Tymczasem badania obrazowe – ultrasonografia jajników, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny miednicy mniejszej – często nie przynoszą jednoznacznej odpowiedzi ze względu na często bardzo małe rozmiary tych zmian.

Dlatego u kobiet w okresie postmenopauzy – w przypadku obecności objawów hiperandrogenizacji (hirsutyzm, wiryliczacja), biochemicznych wykładników wskazujących na jajnikowe pochodzenie nadmiaru androgenów

i jednoczesnym braku zmian w badaniach obrazowych jajników i nadnerczy – polecane jest rozważenie wykonania obustronnej owariektomii. Takie postępowanie skraca drogę do właściwej diagnozy i podjęcia leczenia [33].

Nienowotworową chorobą jajnikową skutkującą nadmiarem androgenów u kobiet pomenopauzalnych może być hipertekozja jajnikowa [34]. Dotyczy ona najczęściej obu jajników, charakteryzuje się hiperplazją zrębu z rozsianymi luteinizowanymi komórkami tekalnymi. Uważa się, że objawy hiperandrogenizacji wynikają z nieprawidłowej steroidogenezy jajnikowej zachodzącej pod kontrolą gonadotropin. Towarzyszy temu często nasilona hiperinsulinemia i insulinooporność. Hiperandrogenizm może być znacznie nasilony i dlatego hipertekozja wymaga, zwłaszcza w okresie postmenopauzalnym, różnicowania z guzem złośliwym jajnika [34]. W opublikowanych ostatnio badaniach okazało się, że przy bardzo podobnych klinicznej manifestacji objawów androgenizacji u kobiet pomenopauzalnych z potwierdzonym guzem jajnika stwierdzano większe stężenia testosteronu i mniejsze folikulotropiny i LH w porównaniu z oznaczonymi w pozostałych badanych przypadkach przyczyn hiperandrogenizmu [26].

Podsumowując – można zauważyć, że ekstremalne stężenia androgenów – zarówno zbyt duże, jak i małe – mogą być przyczyną zaburzeń wpływających znacząco na jakość życia kobiety po menopauzie. Zwiększone stężenie endogennego testosteronu wiąże się z nieprawidłowym profilem lipidowym, podwyższonym ryzykiem rozwoju raka piersi czy endometrium oraz rozwojem insulinooporności. Tymczasem niedobór testosteronu może prowadzić do zaburzeń seksualnych (obniżone libido, spadek aktywności seksualnej), spadku sił witalnych czy obniżenia nastroju [16].

W praktyce klinicznej należy pamiętać o potrzebie wdrożenia diagnostyki w kierunku określenia stężenia androgenów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym – szczególnie w sytuacjach szybko narastających objawów wiryliczacji, opornych na leczenie estrogenami objawów klimakterium czy zaburzeń libido.

Piśmiennictwo

1. Jakiel G, Baran A. Androgen deficiency in women. *Pol J Endocrinol* 2005; 6: 1016-20.
2. Skatba P, Dabkowska-Huć A. Androgeny w okresie około- i pomenopauzalnym. *Prz Menopauz* 2006; 3: 132-7.
3. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 213-28.
4. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77: 3-5.
5. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 793-8.
6. Korse CM, Bonfrer JM, van Beurden M, et al. Estradiol and testosterone levels are lower after oophorectomy than after natural menopause. *Tumor Biol* 2009; 30: 37-42.
7. 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.

8. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62: 20-7. [Erratum in *Fertil Steril* 1995; 63: 684].
9. Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, et al. Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 509-16.
10. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 421-32.
11. Androgeny. W: *Hormonalna terapia zastępcza*. Skatba P (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005; 158-67.
12. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 363-80.
13. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3760-7.
14. Vermeulen A. Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 121-7.
15. Crawford S, Santoro N, Laughlin GA, et al. Circulating dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2945-51.
16. Yasui T, Matusi S, Tani A, et al. Androgen in postmenopausal women. *J Med Invest* 2012; 59: 12-27.
17. 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.
18. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): S94-9.
19. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004509.
20. Shufeld CL, Braunstein GD. Testosterone and the breast. *Menopause Int* 2008; 14: 117-22.
21. Ness RB, Albano JD, McTierman A, et al. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009; 169: 41-6.
22. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopause women. *J Sex Med* 2009; 6: 8-18.
23. Simon J, Brunstein G, Natchtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226-33.
24. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1582-9.
25. Nappi RE, Albani F, Santamaria V, et al. Menopause and sexual desire: the role of testosterone. *Menopause Int* 2010; 16: 162-8.
26. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, et al. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 779-88.
27. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, et al. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 724-9.
28. Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril* 2008; 90: 129-40.
29. Kenemans P, van der Mooren MJ. Androgens and breast cancer risk. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 46-9.
30. Wang L, Szklo M, Folsom AR, et al. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 224: 228-34.
31. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism* 2012; 61: 193-201.
32. Honoré LH, Chari R, Mueller HD, et al. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. A clinicopathological study of four cases. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 52-6.
33. Ashawesh K, Abdulqawi R, Redford D, Barton D. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin: diagnostic and therapeutic difficulties. *Endocr J* 2007; 54: 647.
34. Vaikkakara S, Al-Ozairi E, Lim E, Advani A, et al. The investigation and management of severe hyperandrogenism pre- and postmenopause: non-tumor disease is strongly associated with metabolic syndrome and typically responds to insulin-sensitization with metformin. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 87-92.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego androgenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym, zamieszczonego w numerze 1/2013 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. b; 2. c; 3. d; 4. d; 5. c; 6. d; 7. a; 8. b; 9. c; 10. d; 11. d; 12. a; 13. d; 14. d.