

Androgeny u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym

Androgens in peri- and postmenopausal women

Piotr Skatba, Anna Dąbkowska-Huć

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Skatba

Przeгляд Menopauzalny 2006; 3: 132–137

Streszczenie

Rola androgenów u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym jest istotna zarówno w aspekcie patofizjologicznym, jak i klinicznym. Pomenopauzalne jajniki, jak i nadnercza wydzielają androgeny nawet po zaprzestaniu syntezy estradiolu, a synteza ta jest zależna w pewnym zakresie od wydzielania lutropiny (LH). Stwierdzono, że stężenia androstendionu i testosteronu są niższe u kobiet po obustronnym usunięciu jajników, niż po naturalnej menopauzie. Nadnercza również kontynuują wydzielanie androstendionu, dehydroepiandrosteronu (DHEA) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) w okresie pomenopauzalnym, a poziom tej syntezy ulega tylko bardzo nieznacznemu obniżeniu.

W pracy dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na temat wydzielania i znaczenia androgenów u kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym. Omówiono zmiany zachodzące w przebiegu zespołów hiperandrogenicznych po menopauzie oraz problemy związane z niedoborem androgenów w tym okresie życia kobiety. Zwrócono uwagę zarówno na wskazania, jak i sposoby leczenia androgenami w tej grupie wiekowej kobiet.

Wiedza na temat zaburzeń w zakresie wydzielania androgenów po menopauzie jest ciągle poszerzana, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia tych procesów i w efekcie do poprawy diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób związanych z zaburzeniami androgennymi u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: androgeny, testosteron, menopauza, zespół policystycznych jajników, guzy jajnika, leczenie androgenami

Summary

The role of androgen in the peri- and postmenopausal women is significant both in pathophysiological and clinical aspects. Postmenopausal ovaries as well as adrenal glands synthesize androgens even after discontinuing of secretion of estradiol. This synthesis is dependent on the secretion of lutropine (LH).

It is found that androstendione and testosterone levels are lower in women after bilateral ovariectomy than in postmenopausal women. The adrenal glands are continuing the secretion of androstendione, dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the postmenopausal period. The level of this synthesis is decreased inconsiderably.

The paper is a review of the present knowledge of the secretion and the role of androgens in peri- and postmenopausal women. The postmenopausal changes in the course of hyperandrogenic syndromes and the problems connected with androgens deficiency are also discussed. Recent findings concerning indications and methods of androgen treatment in this group of women are presented.

The knowledge of androgens in postmenopausal women is considered to be a progressive field of science. It is believed that exploration of these problems improves the diagnosis, prevention and treatment of diseases connected with the androgen secretion.

Key words: androgens, testosterone, menopause, polycystic ovary syndrome, ovarian tumours, androgen treatment

Pierwszym etapem zaburzeń gametogenezy jest zredukowanie wydzielania inhibiny we wczesnej fazie folikularnej, w wyniku czego rośnie stężenie FSH. Chociaż pewne zmiany w jajnikach stwierdza się już 10 lat przed menopauzą, to gwałtowny spadek ich czynności występuje zwykle ok. 6 mies. przed menopauzą [1]. W tym czasie dochodzi również do niewielkiego spadku wydzielania androgenów, przede wszystkim androstendionu i testosteronu. Należy jednak podkreślić, że zarówno pomenopauzalne jajniki, jak i nadnercza wydzielają androgeny nawet po zaprzestaniu syntezy estradiolu, a synteza ta jest zależna w pewnym zakresie od wydzielania LH [2]. Stwierdzono, że stężenia androstendionu i testosteronu są niższe u kobiet po obustronnym usunięciu jajników niż po naturalnej menopauzie. Nadnercza również kontynuują wydzielanie androstendionu, dehydroepiandrosteronu (DHEA) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) w okresie pomenopauzalnym, a poziom tej syntezy ulega tylko bardzo nieznacznemu obniżeniu. Wydzielanie kortyzolu po menopauzie nie ulega zmianom. Niektóre badania sugerują również, że synteza testosteronu przez jajniki może ulec zwiększeniu w tym okresie życia, a substratem do niej są produkowane przez nadnercza androstendion i DHEA [3]. Stwierdzono, że adrenalectomia lub terapia dexametasonem powoduje obniżenie stężenia testosteronu we krwi do wartości nieoznaczalnych.

Ilość syntetyzowanego androstendionu po menopauzie obniża się z 3 mg/dobę do 1,5 mg/dobę, natomiast produkcja testosteronu zmniejsza się z 250 µg/dobę do 180 µg/dobę [4, 5]. Pomimo iż synteza testosteronu zostaje ograniczona u kobiet po menopauzie, to typowe w tym okresie życia zwiększenie stężenia SHBG powoduje wzrost surowiczego stężenia testosteronu całkowitego. Ponadto u kobiet po menopauzie zmienia się udział jajników i nadnerczy w produkcji androgenów. Synteza androstendionu w wieku rozrodczym w 50% odbywa się w nadnerczach (1, 5 mg/dobę) i w 50% przez jajniki (1,5 mg/dobę). Testosteron jest wydzielany na podobnym poziomie w nadnerczach i jajnikach, co stanowi w sumie 50% jego całkowitej produkcji. Pozostałe 50% pochodzi z konwersji androstendionu i dehydroepiandrosteronu (DHEA) w tkankach obwodowych (skóra, wątroba, mięśnie szkieletowe). Po menopauzie za syntezę androstendionu w 80% odpowiedzialne stają się nadnercza (1,2 mg/dobę), pozostałe 20% jest wydzielane przez jajniki (0,3 mg/dobę). Tylko 40% testosteronu jest wydzielane przez pomenopauzalne jajniki (60 µg/dobę), natomiast 60% pochodzi z syntezy pozajajnikowej (120 µg/dobę).

Jedynie 1–2% testosteronu we krwi pozostaje w postaci wolnej, aktywnej biologicznie. Pozostały testosteron jest w takim samym stopniu wiązany przez albuminy i globulinę, która z kolei wiąże hormony płciowe (SHBG). U kobiet w wieku pomenopauzalnym stężenie SHBG w surowicy krwi jest wyższe niż w wieku rozrodczym, co wykazaliśmy w badaniach własnych [6].

Wzrost stężenia SHBG wiąże się ze wzrostem stężenia testosteronu związanego, przy niezmiennym stężeniu wolnej frakcji testosteronu [6].

SHBG jest globuliną produkowaną głównie w wątrobie, o masie ok. 90 000 daltonów. 17-β-hydroksysteroidy: testosteron, 5-α-dihydrotestosteron i estradiol wiążą się z SHBG z dużym powinowactwem. SHBG spełnia ważną rolę zarówno w transporcie, jak i działaniu androgenów, bowiem zmiany stężenia tego białka wpływają na pulę biodostępnej frakcji testosteronu.

Wygasanie czynności jajnika i starzenie się kobiety związane jest z wtórnymi zmianami stężeń androgenów i SHBG w surowicy krwi. Zmniejszeniu ulega stężenie androstendionu, DHEA, DHEAS, natomiast nie zmienia się stężenie testosteronu wolnego, a stężenie testosteronu związanego wzrasta [7, 8]. Zatem w tym okresie życia wartościowym wydaje się tylko oznaczanie wolnej frakcji testosteronu.

Testosteron jest aktywny zarówno w mózgu, jak i mięśniach, natomiast w skórze ulega najpierw przemianie do 5-α-dihydrotestosteronu, w której to przemianie uczestniczy enzym 5-α-reduktaza. Zarówno testosteron, jak i 5-α-dihydrotestosteron wiążą się z tym samym receptorem androgenowym. Jednakże różne powinowactwo i różny współczynnik dysocjacji testosteronu i 5-α-dihydrotestosteronu przejawiają się odmienną zdolnością stabilizowania receptora androgenowego [9]. Wykazano, iż kompleks 5-α-dihydrotestosteron – receptor jest stabilniejszy i wykazuje większą zdolność aktywacji transkrypcji genów niż kompleks testosteron – receptor [10]. Ponadto 5-α-dihydrotestosteron, w przeciwieństwie do testosteronu, nie może ulec aromatyzacji do estrogenów, dzięki czemu wykazuje działanie czysto androgenowe. 5-α-dihydrotestosteron charakteryzuje się 2,5-krotnie silniejszym działaniem androgenowym od testosteronu, jednakże po przedostaniu się do krwi jest szybko metabolizowany i wydalany, przez co jego oznaczanie w surowicy krwi nie odzwierciedla stężenia w tkankach. W dotychczas opublikowanych badaniach nie wykazano jednak zmian w ekspresji czy aktywności izoenzymów 5-α-reduktazy u kobiet po menopauzie.

Niezależnie od rodzaju androgenów, czy miejsca ich produkcji, receptor androgenowy (AR), będący receptorem jądrowym, pozostaje głównym i docelowym miejscem ich działania. Gen dla AR znajduje się na chromosomie X, a w jego 1 egzonie znajduje się polimorficzny obszar, który w zależności od ilości powtórzeń (CAG) n, wydaje się pełnić istotną rolę w patogenezie chorób związanych zarówno z nadmierną aktywnością AR, jak i jego dysfunkcją. Wzrost liczby powtórzeń nukleotydu wiąże się ze spadkiem jego aktywności, a tym samym spadkiem wrażliwości tkanek na androgeny, natomiast krótsze allele sprzyjają rozwojowi objawów hiperandrogenizacji u kobiet. Ponadto stwierdzono zależności między budową tego regionu a występowaniem nowotworów piersi, jajnika, endometrium czy prostaty. Wykazano istnienie 20 alleli

AR o zmiennej liczbie powtórzeń trójnukleotydu CAG, w stosunku do których 90% kobiet jest heterozygotami. Istnieją również różnice w liczbie powtórzeń tego trójnukleotydu między grupami etnicznymi.

Badania wykazały istnienie dwóch izoform AR: AR-A i AR-B. Obie formy receptora występują prawie we wszystkich tkankach. Sugeruje się, że izoformy AR mogą wykazywać dyskretne różnice w działaniu w różnych typach komórek, jednak nie zostało to ostatecznie udowodnione [11].

Receptor androgenowy występuje w wielu rodzajach tkanek: zarówno w narządach płciowych, jak i poza nimi. Obecność mRNA dla AR stwierdzono w jądrach, prostatie, fibroblastach skóry oraz w komórkach ziarnistych i luteinowych jajników. Badania immunohistochemiczne wykazały jego obecność w wielu tkankach: mieszkach włosowych, gruczołach potowych, mięśniu sercowym, mięśniach gładkich naczyń i przewodu pokarmowego, komórkach pęcherzykowych tarczycy i komórkach kory nadnerczy. Ponadto AR został zlokalizowany w wielu strukturach mózgu: podwzgórz i ośrodkach pozapodwzgórzowych (pole przedwzrokowe, ciało migdałowe, przegroda boczna, opuszka węchowa kora, hipokamp). Obecność mRNA dla AR stwierdzono także w liniach nowotworowych LNCaP raka prostaty oraz liniach komórkowych T47D i MCF-7 raka sutka, co może świadczyć o jego udziale w kancerogenezie. Ekspresja AR podlega regulacji zależnej zarówno od typu komórki czy tkanki, jak i wieku osoby. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na AR są androgeny. Hormony te, stabilizując białko AR, powodują wzrost stężenia receptora. Jednocześnie zmniejszają transkrypcję genu AR i skracają okres półtrwania mRNA dla AR (*down-regulation*). FSH zwiększa syntezę mRNA dla AR w komórkach Sertoliego. Natomiast naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) zmniejsza jego syntezę w komórkach raka prostaty. Dalsze badania nad wpływem czynników wzrostu na regulację AR w komórkach nowotworowych mogą pomóc ustalić udział zaburzeń regulacji receptora w patogenezie nowotworów.

AR jest odpowiedzialny za oddziaływanie androgenów na tkanki docelowe. Androgeny są transportowane do tkanek docelowych w stanie związanym z białkami. W tkankach ulegają dysocjacji i są przyłączane do położonego wewnątrzkomórkowo receptora androgenowego. Przyłączenie androgenów do AR powoduje przejście nieaktywnej formy AR do postaci aktywnej, zdolnej do wiązania DNA [12]. Związanie AR z androgenami powoduje jego stabilizację i wydłuża okres półtrwania, a tym samym przyczynia się do wzrostu stężenia AR w komórce. W przypadku nieobecności androgenów domena wiążąca steroidy wiąże białka inhibitorowe, hamując aktywację receptora. Największe powinowactwo do AR wykazuje dihydrotestosteron (DHT), nieco mniejsze testosteron. Receptor ma również małe powinowactwo do androstendionu i dehydroepiandrosteronu. Wią-

że się również w niewielkim stopniu z hormonami steroidowymi: estradiolem i progesteronem.

Ekspresja i aktywność receptora androgenowego jest uwarunkowana genetycznie i prawdopodobnie po menopauzie występuje na podobnym poziomie, jak w wieku rozrodczym. Patologie występujące po menopauzie, takie jak rozrost nowotworowy w obrębie endometrium czy piersi, są zależne w pewnym zakresie od budowy i aktywności receptora. Należy jednak podkreślić, że nie stwierdzono, aby po menopauzie zachodziły zmiany w zakresie lokalizacji i czynności receptora, które wpłynęłyby na ryzyko rozwoju pewnych chorób, czy objawy niedoboru androgenów.

Niedobór androgenów u kobiet jest związany z występowaniem licznych objawów, z których najsilniej wyrażonym jest obniżenie popędu płciowego, chociaż należy podkreślić, że na spadek libido mogą wpływać również inne czynniki, jak występowanie przewlekłych chorób ogólnoustrojowych, związek z partnerem czy stan emocjonalny, a także ewentualne występowanie depresji [13, 14]. Jakkolwiek obniżenie nastroju może być również spowodowane niedoborem androgenów. Ponadto spadek stężenia androgenów wiąże się wg niektórych autorów z bardziej nasiloną suchością pochwy i atrofią, a także dyspareunią, które to cechy są charakterystyczne dla hipostrogenizmu [15]. Niekorzystny wpływ obniżenia stężeń androgenów w surowicy krwi na życie seksualne kobiet jest szczególnie widoczny u kobiet po owariektomii, co sugeruje, iż tzw. *profilaktyczne* usuwanie przydatków podczas operacji histerektomii istotnie wpływa na obniżenie jakości życia kobiet.

Opisany niekorzystny wpływ obniżenia stężeń androgenów, a szczególnie biodostępnego testosteronu u kobiet pomenopauzalnych przyczynił się do zainteresowania włączeniem do hormonalnej terapii preparatów testosteronu. Należy jednak podkreślić, iż oznaczanie testosteronu zarówno wolnego, jak i całkowitego nie powinno stanowić podstawy do rozpoznania niewydolności androgennej i kwalifikacji pacjentek do terapii testosteronem, gdyż istotna jest nie tylko bezwzględna wartość stężenia testosteronu, ale i stopień jego obniżenia [16]. Istotne jest natomiast monitorowanie pacjentek leczonych testosteronem, aby nie dopuścić do jatrogennego hiperandrogenizmu.

Preparaty testosteronu mogą być podawane w postaci doustnej, przezskórnej, iniekcji podskórnych i domięśniowych. Testosteron mikronizowany jest słabo wchłaniany po podaniu doustnym i z tego powodu zwykle poddawany jest procesowi metylacji. W USA zarejestrowany jest preparat zawierający 0,625 mg zestryfikowanych estrogenów i 1,25 mg metylotestosteronu. Wskazaniem do jego stosowania jest występowanie objawów wypadowych opornych na klasyczną terapię hormonalną oraz zaburzeń popędu płciowego po menopauzie [17]. W Polsce nie ma zarejestrowanego podobnego preparatu do stosowania w formie doustnej dla kobiet.

Istnieje tylko jeden preparat testosteronu (testosterone undecanoate) do stosowania w postaci tabletek – t Undestor, a ponadto preparat prasteronu (DHEA), który w formie doustnej jest zarejestrowany jako Biosteron. Oba te preparaty mogą być łączone z estrogenami w HT. Wszystkie doustne leki androgenowe są metabolizowane w wątrobie i tym samym zwiększają ryzyko zaburzeń czynności wątroby oraz jej nowotworów. W USA istnieją również preparaty do podawania przezskórnego w postaci żelów, kremów i maści, jednak w Polsce nie są zarejestrowane. Mogą być stosowane na dowolny obszar skóry, również w obrębie narządów płciowych (techtaczka, wargi sromowe) [18]. Wykazują mniej działań ubocznych w zakresie czynności wątroby, istnieją natomiast problemy z ustaleniem właściwej ich dawki. Plastry z testosteronem są dostępne tylko dla mężczyzn, a ich stosowanie u kobiet jest przeciwwskazane z uwagi na zbyt wysokie dawki mogące powodować maskulinizację. Najpopularniejszą drogą podawania testosteronu jest droga domięśniowa. W USA żaden z preparatów nie jest jednak zarejestrowany dla kobiet. W Polsce istnieje kilka preparatów testosteronu i jego pochodnych do stosowania domięśniowego, jednak są zarejestrowane dla mężczyzn. Natomiast preparat prasteronu (DHEA) w dawce 4 mg w połączeniu z 0,2 g walerianianu estradiolu jest dostępny w postaci Gynodianu depot, który jest zarejestrowany wyłącznie dla kobiet. Dotychczas brak jest całościowego opisu potencjalnych działań ubocznych przy terapii androgenami u kobiet. Najczęściej w trakcie takiego leczenia pojawia się trądzik i hirsutyzm. Wysokie dawki androgenów mogą również powodować obniżenie głosu, przerost techtaczki, obrzęki, erytrocytozę i zaburzenia czynności wątroby. Istnieje również możliwość pojawiania się zmian w zachowaniu (wzrostu agresji). Należy zauważyć, że zaburzenia czynności wątroby obserwowano tylko w trakcie terapii doustnej, a objawy o charakterze maskulinizacji wiążą się z dawką leku. Przeciwwskazania do stosowania takiej terapii są podobne, jak do włączenia terapii estrogenami, zwłaszcza że u kobiet są stosowane głównie w połączeniu z estrogenami. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania testosteronu jest rak piersi, trzonu macicy, choroby serca i krążenia oraz wątroby. Zgodnie z obecnym stanowiskiem *The North American Menopause Society*, terapia androgenami może być stosowana u kobiet z obniżeniem popędu płciowego, u których nie stwierdzono innych przyczyn tego stanu [19].

Odmiernymi zaburzeniami wydzielania androgenów jest wzrost produkcji hormonów androgennych, zaliczany do najczęściej występujących endokrynopatii u kobiet w wieku rozrodczym. Po menopauzie odsetek tych zaburzeń ulega obniżeniu. Hiperandrogenizm wywołuje wiele niekorzystnych zaburzeń zarówno w układzie podwzgórze-przysadka-jajniki, jak i ogólnoustrojowych. Wzrost stężenia androgenów we krwi może być spowodowany nadmierną ich produkcją w obrębie nadnerczy,

takich jak czynnościowy hiperandrogenizm (FAH), wrodzony przerost nadnerczy, czy nowotwory lub też pochodzić z jajników (zespół policystycznych jajników, nowotwory).

Hiperandrogenizacja pojawiająca się po menopauzie jest jednak zazwyczaj pochodzenia jajnikowego i wiąże się z powstawaniem guzów hormonalnie czynnych. Charakterystyczna jest wówczas szybko postępująca wirylizacja. Bez wątplenia w tym okresie życia pojawienie się objawów androgenizacji wymaga szybkiego wykonania oznaczeń stężeń androgenów – głównie testosteronu. Tym bardziej, że techniki obrazowe (USG jajników, TK i MR miednicy mniejszej) są często zawodne, ze względu na niewielki rozmiar tych guzów. Do guzów czynnych hormonalnie występujących po menopauzie zaliczają się: ziarniszczeniaki, otoczkowiaki, androblastoma, guz zrębu ciała żółtego (luteoma), guz z komórek wewnętrznych, guz z komórek produkujących steroidy (*steroid cell tumor*) [20]. Ziarniszczeniaki to zazwyczaj duże guzy, w 27% przekraczające średnicę 15 cm, złożone z komórek ziarnistych, tekalnych i fibroblastów. Mogą być lite bądź jedno- lub wielokomorowe. Stanowią 1,5% wszystkich guzów jajnika, a 6% guzów złośliwych. 75% tych guzów wydziela estrogeny, ale mogą one, choć znacznie rzadziej, wydzielać również androgeny. Najczęściej występują u kobiet po menopauzie. W 95% przypadków pojawiają się jednostronnie, a przerzuty dają niezwykle rzadko. Po ich usunięciu może jednak dochodzić do nawrotu guza, nawet po 20–30 latach. Leczeniem z wyboru jest całkowita histerektomia z przydatkami. Mimo iż skuteczność chemio- i radioterapii jest ograniczona, to 10-letnie przeżycie osiąga 90–95% leczonych kobiet.

Otoczkowiak jest z kolei guzem zbudowanym z bogatych w lipidy komórek tekalnych, w 97% położonym jednostronnie. Guz ten zwykle jest lity, żółty lub biały z żółtymi plamami, a jego średnia wielkość wynosi 7–8 cm. Guzy te są zazwyczaj łagodne, a występują u kobiet o średniej wieku 59 lat. Najczęściej wydzielają estrogeny, choć 10% z nich wydziela androgeny (zwłaszcza formy złuteinizowane).

Kolejnym guzem czynnym hormonalnie jest androblastoma. Jest to guz zbudowany z komórek Sertoliego, Leydiga i niezróżnicowanych komórek zrębu, średnio osiąga wielkość 10 cm, makroskopowo guzy te są lite, żółte lub brązowe. Wykazują różny stopień zróżnicowania i stanowią mniej niż 0,5% przypadków guzów jajnika. Mimo iż najczęściej występują u osób młodych, to mogą się zdarzyć w każdym wieku. Produkują androgeny, głównie testosteron, co powoduje szybko wirylizację, czasami podwyższeniu ulega również α -fetoproteina. Leczeniem z wyboru u kobiet po menopauzie jest histerektomia z przydatkami. Rokowanie zależy od zróżnicowania guza, a średnio 80% pacjentek przeżywa 5 lat.

Kolejnym guzem wydzielającym hormony jest guz zrębu ciała żółtego (luteoma). Zazwyczaj są to małe, okrągłe guzy, zbudowane z komórek luteinowych, które

wywodzą się ze zrębu jajnika. Komórki zrębowe są rzadko rozsięte w obrębie tych guzów, a duże guzy, mimo pochodzenia ze zrębu jajnika, mogą nie zawierać tego typu komórek. Guzy te są łagodne i stanowią ok. 25% guzów produkujących steroidy. Pojawiają się w różnym wieku, jednak średnio u kobiet w wieku ok. 58 lat. Około 60% z nich produkuje estrogeny, a 12% androgeny, co może powodować wirylizację kobiet.

Guzem mogącym wydzielać androgeny jest również guz z komórek wnękowych (*hilar cell tumor*). Występuje on zwykle jednostronnie, jest koloru białego, żółtego lub pomarańczowego, a ich średnia wielkość wynosi 5 cm. Najczęściej występuje po menopauzie, a średni wiek jego występowania przypada na 58. rok życia. 75% tych guzów wydziela androgeny i powoduje hirsutyzm i wirylizację. W większości są łagodne.

Guz z komórek produkujących steroidy (*steroid cell tumor*) to łita zmiana, złożona z licznych guzków o kolorze zależnym od zawartości lipidów (żółty, brązowy, czarny). Większe guzy mogą mieć ogniska nekrozy i krwiaki. Średnia wielkość tych guzów to 8,5 cm. Wydziela najczęściej androgeny, powodując wirylizację, rzadziej również estrogeny. Część guzów może wywoływać objawy zespołu Cushinga. Wstępuje u kobiet ok. 43. roku życia, ale może pojawiać się po menopauzie. 30% tych guzów ma charakter złośliwy, z tendencją do intensywnego wewnątrzbrzusznego rozprzestrzeniania się – zwłaszcza guzy o średnicy ponad 7 cm, które częściej występują po menopauzie. Wyznacznikami złośliwości jest występowanie 2 lub więcej figur mitotycznych w polu widzenia, nekroza, wymiar >7 cm, ogniska krwotoczne oraz 2.–3. stopień atypii jądrowej.

Hiperandrogenizm po menopauzie, mimo iż występuje stosunkowo rzadko, nigdy nie może być lekceważony, gdyż w większości spowodowany jest guzem wirylizującym, który może wykazywać cechy złośliwości. Dlatego wymaga on precyzyjnej diagnostyki. W badaniach dodatkowych charakterystycznym może być wysoki poziom testosteronu, przy prawidłowych stężeniach innych hormonów steroidowych i braku typowych cech w badaniu USG i MR [21]. Mylącym może być nieznaczne powiększenie jajników, chociaż ich wygląd makroskopowy jest charakterystyczny (żółty lub pomarańczowy).

Interesująca wydaje się również obserwacja, iż u kobiet w okresie pomenopauzalnym z wysokimi stężeniami androgenów w surowicy krwi ryzyko złamań osteoporotycznych rośnie, co stoi w sprzeczności z faktem, iż wysokie stężenia tych hormonów działają protekcyjnie w zakresie osteoporozy u mężczyzn. Dotychczas nie udało się wyjaśnić wyników tych badań [22].

Za najczęstszą przyczynę hiperandrogenizmu u kobiet w okresie rozrodczym jest uważany zespół policystycznych jajników (PCOS). Wiadomo jednak, iż jest to choroba przewlekła i jej charakter zmienia się wraz z wiekiem. Kryteria rozpoznania zespołu policystycznych jajników wielokrotnie ulegały zmianie. Obecnie obowiązują

kryteria diagnostyczne ustalone w 2003 r. w Rotterdamie [23]. U kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym zmniejsza się wydzielanie androgenów, a zatem dochodzi do samoistnej poprawy w przebiegu PCOS. Winters i wsp. [24] stwierdzili, że stężenie całkowitego i wolnego testosteronu obniżało się o ok. 50% u kobiet w wieku 42–47 lat w stosunku do kobiet 20–42-letnich i w starszym wieku pozostawało na tym samym poziomie. We wspomnianych badaniach stężenie testosteronu u kobiet w wieku 20–42 lat było podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej, natomiast u kobiet starszych pozostawało zbliżone do stężenia w grupie kontrolnej [24]. Hiperandrogenizm zatem ustępuje w znacznym stopniu u kobiet pomenopauzalnych. Mimo obniżenia stężenia testosteronu u starszych kobiet z PCOS, ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, raka endometrium, raka piersi i cukrzycy jest podwyższone [25]. Powodem częstszego występowania chorób sercowo-naczyniowych u starszych kobiet z PCOS jest zarówno narażenie w młodszym wieku na cykle bezowulacyjne i przewlekły hiperandrogenizm, jak i zwiększona przemiana androgenów do estrogenów po menopauzie, bowiem u kobiet w wieku pomenopauzalnym androgeny są głównym substratem do syntezy estrogenów. Zatem wzrost stężenia androgenów, powodujący patologiczny w tym wieku wzrost ilości estrogenów, a szczególnie estronu, może wywierać mitogeny wpływ na endometrium i piersi. Wielu autorów opisuje częstsze występowanie raka endometrioidalnego endometrium i raka piersi w przypadku przerostu zrębu jajnika, który wiąże się ze znacznym hiperandrogenizmem [26, 27, 28]. Nadprodukcja hormonów androgennych, utrzymująca się w obrębie jajników po menopauzie, powoduje zwiększoną ich konwersję do estrogenów przy udziale aromatazy obecnej w tkance endometrium [27, 28, 29]. W gruczołowym raku endometrium stężenie testosteronu jest wyższe w żyłach jajnikowej niż w żyłach obwodowej. W tkance nowotworu występuje ekspresja dla genów aromatazy oraz reduktaz typu 1 i 2. Wyniki te sugerują udział testosteronu jajnikowego i steroidogenezy lokalnej w patomechanizmie powstawania tego nowotworu [30].

Wyniki prac własnych, jak również przedstawiony przegląd piśmiennictwa wyraźnie wskazują, że rola androgenów u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym jest istotna zarówno w aspekcie patofizjologicznym, jak i klinicznym. Oznaczanie stężeń tych hormonów we krwi, jakkolwiek nie jest niezbędne dla całej populacji kobiet w tym okresie życia, powinno jednak być traktowane jako istotne postępowanie diagnostyczne w wybranych grupach, takich jak zespół objawów wypadowych opornych na leczenie estrogenami, zaburzenia libido czy podejrzenie nowotworu jajnika hormonalnie czynnego. U większości kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym stosowanie preparatów androgenowych nie jest zalecane i powinno być zarezerwowane jedynie dla określonej grupy kobiet.

Piśmiennictwo

1. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103-13.
2. Andreyko JL, Monroe SE, Marshall LA, et al. Concordant suppression of serum immunoreactive luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, alpha subunit, bioactive LH, and testosterone in postmenopausal women by a potent gonadotropin releasing hormone antagonist (detirelix). *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 399-405.
3. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5060-66.
4. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77: 3-5.
5. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 213-28.
6. Skatba P, Wójtowicz M, Sikora J. Androgen and SHBG serum concentrations in late post-menopause women. *Med Sci Monit* 2003; 9: 152-6.
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. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3760-67.
9. Zhou ZX, Lane MV, Kempainen JA, et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 208-18.
10. Wilson JD, Griffin JE, Russell D. W. Steroid 5- α -reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993; 14: 577-93.
11. Gao TS, McPhaul MJ. Functional activities of the A- and B- forms of the human androgen receptor agonists and antagonists. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 12: 654-63.
12. Tahiri B, Auzou G, Nicolas JC, et al. Participation of critical residues from the extreme C-terminal end of the human androgen receptor in the ligand binding function. *Biochemistry* 2001; 40: 8431-7.
13. Randolph JF Jr, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516-22.
14. Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396-402.
15. 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.
16. Miller KK, Rosner W, Lee H, 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.
17. Floter A, Carlstrom K, von Schoultz B, et al. Administration of testosterone undecanoate in postmenopausal women: effects on androgens, estradiol, and gonadotrophins. *Menopause* 2000; 7: 251-6.
18. Slater CC, Souter I, Zhang C, et al. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 2001; 76: 32-7.
19. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12: 496-511.
20. Honore LH, Chari R, Mueller HD, et al. Postmenopausal hyperandrogenism of ovarian origin. A clinicopathologic study of four cases. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 52-6.
21. Witek A, Skatba P, Chelmicki Z, et al. A case of postmenopausal hyperandrogenism caused by a lipid cell tumor. *Wiad Lek* 2002; 55: 125-30.
22. Korfanty A. Stężenia androgenów w surowicy krwi kobiet w późnym okresie pomenopauzalnym ze złamaniami bliższej części kości udowej. Rozprawa doktorska. Śląska Akademia Medyczna w Katowicach. Katowice, 2002.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.
24. 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: 724-29.
25. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002; 41: 25-46.
26. Jongen VH, Hollema H, van-der-Zee AG, et al. Ovarian stromal hyperplasia and ovarian vein steroid levels in relation to endometrioid endometrial cancer. *BJOG* 2003; 110: 690-5.
27. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, et al. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proceedings of the Nutrition Society* 2001; 60: 81-9.
28. Jongen VH, Sluijmer AV, Heineman MJ. The postmenopausal ovary as an androgen-producing gland; hypothesis on the etiology of endometrial cancer. *Maturitas* 2002; 43: 77-85.
29. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425-32.
30. Kaźmierczak W. Ekspresja genów aromatazy i 5- α -reduktazy typu 1 i 2 w tkankach gruczołowego raka endometrium w odniesieniu do stężeń estrogenów i androgenów w surowicy krwi. Rozprawa habilitacyjna. Śląska Akademia Medyczna w Katowicach. Katowice, 2005.