



Androgen deficiency in women

Grzegorz Jakiel¹, Arkadiusz Baran²

¹ Department of Reproduction and Andrology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

² Chair and Department of Human Physiology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Summary

Androgens are defined as the steroids having a binding affinity of the androgen receptor. In the reproduction age a daily production of testosterone is equally divided between the ovaries and adrenal and local tissue conversion of androstenedione and DHEA. After menopause the 80% of testosterone is produced in ovaries, but majority of precursors for peripheral conversion is adrenal origin. Androgen receptors are present throughout in the body; over 200 cellular actions of androgens have been described. Androgenic action is determined by quantitative level of the androgen present in the circulation, its degree of binding to proteins, the degree of interconversion to other androgens and estrogens, and the biological potency and androgen receptor binding affinity of the androgen. The most common clinical symptoms of androgen deficiency are the reduction of sex motivation, sex fantasy, sex enjoyment, sex arousal, vaginal vasocongestion, but also reduction of pubic hair, bone mass, muscle mass,

worsening of quality of life (mood, affect, energy), more frequent vasomotor symptoms, insomnia, depression, headache. All these signs and symptoms can be multifactorial. Most common conditions associated with hypoandrogenism in women are hypothalamic-pituitary abnormalities, lack or insufficiency of ovaries, adrenal insufficiency, glucocorticoid therapy, exogenous estrogen administration. Besides the clinical picture the free testosterone measuring is important for diagnosis. The method of choice of this measure is equilibrium dialysis assay. Despite of clinical importance of androgen insufficiency in women, none of methods of androgen substitution is approved by FDA.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 1016-1020)

Key words: female androgen deficiency, testosterone, free testosterone, female sexual dysfunction, testosterone therapy in women



Hipoandrogenizm u kobiet

Grzegorz Jakiel¹, Arkadiusz Baran²

¹ Klinika Rozrodczości i Andrologii Akademii Medycznej w Lublinie,

² Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej w Lublinie

Streszczenie

Androgeny są definiowane jako steroidy wiążące się z receptorem androgenowym. W wieku rozrodczym dobową produkcję testosteronu pochodzi w połowie z jajnika i nadnerczy a w połowie z konwersji obwodowej androstendionu i DHEA. Po okresie przekwitania podstawowy rozkład źródeł pochodzenia testosteronu jest podobny, ale 80% bezpośredniej produkcji ma miejsce w jajniku, podczas gdy większość substratów do konwersji w tkankach jest pochodzenia nadnerczowego. Receptory androgenowe są obecne niemal we wszystkich narządach, aktualnie opisano ponad 200 typów aktywności androgennej w komórkach. Działanie androgenne jest determinowane przez: odpowiedni poziom krążących androgenów, stopień ich związania z białkami, stopień konwersji do innych steroidów, siłę biologicznego działania. Objawy towarzyszące obniżeniu androgenów u kobiet to: w sferze seksualnej – zmniejszenie libido, częstości myśli i fantazji erotycznych, satysfakcji seksualnej i pobudzenia, zmniejszenia przekrwienia pochwy; w sferze somatycznej zmniejszenie owłosienia łonowego, masy kostnej i mięśniowej; obniżenie jakości życia poprzez pogorszenie nastroju, nietrzymanie afektu, utratę energii; częstsze objawy wazomotoryczne, bezsenność, depresje i bóle głowy. Powyższe objawy mogą mieć charakter wieloprzyczynowy. Hipoandrogenizm może być związany z: zaburzeniami podwzgórzowo-przysadkowymi, niewydolnością jajnikową, niewydolnością nadnerczy, terapią glukokortykoidową, terapią estrogenową. Rozpoznanie niewydolności androgennej

u kobiet powinno być potwierdzone oznaczeniem wolnego testosteronu w surowicy krwi. Zalecaną metodą oznaczania jest equilibrium dialysis assay. Mimo rosnącego znaczenia klinicznego niewydolności androgenowej u kobiet, w chwili obecnej brak powszechnie aprobowanej metody substytucji.

(*Endokrynol Pol* 2005; 6(56): 1016-1020)

Słowa kluczowe: testosteron, wolny testosteron, zaburzenia seksualne u kobiet, hipoandrogenizm u kobiet, terapia androgenowi u kobiet



Prof. dr hab. Grzegorz Jakiel
Klinika Rozrodczości i Andrologii
Akademii Medycznej im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego
w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
tel. (81) 53 246 19, fax (81) 53 294 86
e-mail: androlub@am.lublin.pl

Lek. med. Arkadiusz Baran
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka
Akademii Medycznej im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego
w Lublinie
ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin
tel. (81) 53 217 33
e-mail: arkadiusz-baran@go2.pl

Androgeny są definiowane jako steroidy wiążące się z receptorem androgenowym a powstały kompleks androgen receptor, prowadzi poprzez działanie genomowe do syntezy charakterystycznych białek.

Taka definicja powoduje, że za rzeczywiste androgeny mogą być uznane jedynie testosteron i dwuhydrotestosteron. Pozostałe, w tym DHEA i DHEAS produkowane w nadnerczach są jedynie prekursorami androgenów. W wieku rozrodczym dobową produkcję testosteronu pochodzi w połowie z jajnika i nadnerczy a w połowie z konwersji obwodowej androstendionu i DHEA [1]. Po okresie przekwitania podstawowy rozkład źródeł pochodzenia testosteronu jest podobny – około 50% bezpośrednio z jajnika i nadnerczy, a reszta z konwersji obwodowej, ale 80% bezpośredniej produkcji ma miejsce w jajniku, podczas gdy większość substratów do konwersji w tkankach jest pochodzenia nadnerczowego.

Historycznie istniejące pojęcie narządów docelowych dla androgenów zawierało przede wszystkim mięśnie, skórę i mózg, obecnie udowodniono działanie androgenów na niemal wszystkie narządy u obu płci. Odpowiednia produkcja i działanie androgenów jest niezbędne dla prawidłowego żeńskiego rozwoju embrionalnego oraz do prawidłowych zachowań seksualnych i nastroju. Obecność receptorów estrogenowych i androgenowych w mózgowiu zarówno płodów żeńskich jak męskich potwierdza znaczenie androgenów dla prawidłowego rozwoju obu płci [2]. Receptory androgenowe są obecne niemal we wszystkich narządach, aktualnie opisano ponad 200 typów aktywności androgennej w komórkach [3].

Kompleks z receptorem tworzy albo bezpośrednio testosteron i to jest droga specyficzna przede wszystkim dla mięśni albo jego aktywny metabolit dwuhydrotestosteron. Powstaje on w tkankach pod

wpływem 5 alfa reduktazy. W przemianę w dwuhydrotestosteron wchodzi jedynie wolna frakcja hormonu. Związana z SHBG, jest biologicznie mało aktywna, a wiązanie to jest trwałe i specyficzne. Zależnie od źródeł ocenia się, że związane z SHBG jest od 60 do 78% testosteronu [4,5]. Powinowactwo testosteronu do SHBG jest ponad 3-krotnie większe niż estradiolu [6]. 20% do 33% jest słabo związane z albuminami, a jedynie około 2% to wolny, aktywny testosteron.

Czynnikiem istotnym dla oceny znaczenia biologicznego jest powinowactwo do receptora androgenowego: jeżeli za wartość referencyjną równą 1, przyjmujemy zdolność wiązania receptora przez testosteron, to dwuhydrotestosteron ma powinowactwo równe 5, prekursorzy androgenów DHEAS, DHEA i androstendion odpowiednio 0,001, 0,01 i 0,1. Na podstawie tych danych ukształtowana została definicja androgenów.

Działanie androgenne jest determinowane przez:

- odpowiedni poziom krążących androgenów
- stopień ich wiązania z białkami
- stopień konwersji do innych steroidów
- siłę biologicznego działania – zdolność wiązania receptora androgenowego [7].

Wynika stąd, że działanie nieadekwatne jest rezultatem zaburzeń produkcji w jajnikach bądź nadnerczach, nieprawidłowej konwersji (przede wszystkim zaburzeń działania 5 alfa reduktazy i aromatazy) oraz nieoptymalnego wiązania z białkami osocza. Działanie nieadekwatne może przybierać postać hyper- bądź hipoandrogenizmu.

Zespoły hyperandrogenne poprzez swoją dolegliwość i patofizjologiczną jednoznaczność doczekały się bogatego piśmiennictwa i uznania jako endokrynopatie kliniczne. Ich typowe objawy to trądzik, łysienie, zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, insulinooporność, nieprawidłowa tolerancja glukozy, otyłość i dyslipidemia.

Objawy kliniczne hipoandrogenizmu są mniej jednoznaczne, a patomechanizm ich powstawania jest ciągle przedmiotem dyskusji. Wśród innych możliwych przyczyn omawianych poniżej zaburzeń wymieniane są problemy psychiczne i psychospołeczne. Gloria Bachmann podaje następujące objawy towarzyszące obniżeniu androgenów u kobiet: w sferze seksualnej – zmniejszenie libido, częstości myśli i fantazji erotycznych, satysfakcji seksualnej i pobudzenia, zmniejszenia przekrwienia pochwy; w sferze somatycznej zmniejszenie owłosienia łonowego, masy kostnej i mięśniowej; obniżenie jakości życia poprzez pogorszenie nastroju, nietrzymanie afektu, utratę energii; częstsze objawy wazomotoryczne, bezsenność, depresje i bóle głowy [8].

Jak łatwo zauważyć wymienione powyżej objawy mogą mieć charakter wieloprzyczynowy. Dotyczy to zwłaszcza zaburzeń sfery seksualnej. Tradycyjnie uważano, że testosteron odpowiada za

inicjację aktywności seksualnej, częstość masturbacji, liczbę partnerów i częstość kontaktów seksualnych. Zaburzenia tej sfery wydają się być częste. Laumann i wsp. podają, że 43% Amerykanek odczuwa różnego stopnia dysfunkcje. Autorzy przyznają, że stan taki jest zależny od wielu czynników – partnera, oczekiwań, czynników psychologicznych, ogólnej wydolności partnerów, przyjmowanych leków, ale, także stanu hormonalnego [9]. Dennerstein i wsp. badając populację australijską określili, że wskaźnik deklarowanej dysfunkcji wzrasta w okresie okolo-menopauzalnym z 42% do 88% [10]. Nawet, jeśli oddziaływanie androgenne jest tylko jednym z czynników sprawczych, pozwala to klasyfikować kobiece hipoandrogenizm jako poważny problem kliniczny. Mniej dyskusyjny jest zakres zaburzeń somatycznych – spadek masy mięśniowej, utrata owłosienia łonowego, ale także utrata masy kostnej są niewątpliwie hormonozależne i obok estrogenów androgeny spełniają tutaj wiodącą rolę.

Poszukując okoliczności towarzyszących i przyczyn hipoandrogenizmu kobiecego Braunstein proponuje następujące stany kliniczne [7]:

1. Zaburzenia podwzgórzowo-przysadkowe.
2. Przedwczesne wygaśnięcie czynności jajnika – z tym poglądem należałoby dyskutować – czynność androgena jajnika nie zależy od folikulogenezy, a drastyczne zmniejszenie lub zanik tej funkcji określa w piśmiennictwie zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajnika.
3. Niewydolność nadnerczy
4. Terapia glukokortykoidowa
5. Terapia estrogenowa.

Szczególne znaczenie w etiologii niewydolności androgennej u kobiet ma chirurgiczne usunięcie jajników zarówno w okresie rozrodczym, jak po przekwitaniu. Badania Laughlin i wsp. pokazały, że usunięcie macicy wraz z jajnikami w okresie przedmenopauzą zmniejsza obwodowe stężenie testosteronu o 50%. W tych samych badaniach określono spadek testosteronu po usunięciu macicy z pozostawieniem jajników – wynosi on około 25% [11]. O ile zmiana związana z oophorectomią jest oczywista i stanowi dobry argument przeciw wykonywaniu tej operacji niejako przy okazji usuwania macicy, to spadek stężenia testosteronu po usunięciu macicy można tłumaczyć zmniejszeniem ukrwienia pozostawionych jajników spowodowanym przecięciem koła tętniczego jajnika. W licznych badaniach ustalono ponad dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru, osteoporozy i depresji z manifestacją kliniczną w grupie kobiet, którym usunięto jajniki w okresie rozrodczym w porównaniu do populacji po naturalnej menopauzie [12,13,14,15]. Taki model badania niejako eliminuje wpływ niedoboru estrogenów, występujący w obu grupach, co pozwala przypuszczać, że dyskusja o metabolicznym znaczeniu testosteronu powinna

być kontynuowana, a jego korzystne znaczenie jest nie tylko behawioralne.

Prowadzone znacznie wcześniej badania Judd i wsp. dotyczące kobiet po menopauzie, których jajniki były nieczynne w sensie przebiegającej folikuloogenezy, wykazały zmniejszenie o połowę stężenia całkowitego testosteronu i androstenedionu po operacyjnym usunięciu jajników [16]. Wydaje się, że w takiej sytuacji wzrasta w pewnym stopniu aktywność androgena nadnerczy, ponieważ wraz z usunięciem jajników niknie źródło około 40% „gotowego testosteronu” i znacząca część (około 60%) substratów do jego produkcji.

Prowadzona terapia estrogenowa powoduje hamowanie wydzielania LH przez przysadkę i promocję produkcji SHBG w wątrobie. W efekcie skutkuje to obniżeniem produkcji jajnikowej testosteronu i zmniejszeniem puli wolnego testosteronu w surowicy krwi. Badania Casson demonstrują spadek DHEAS o około 30%, całkowitego testosteronu o około 40%, LH o 50% i jednoczesny wzrost SHBG o 250% po 12 tygodniach podawania 2 mg mikronizowanego estradiolu na dobę [17].

Istotne znaczenie kliniczne ma stężenie SHBG we krwi obwodowej. Podawane wartości testosteronu związanego z tą globuliną wahają się od 60% do 78-80% zależnie od ilości SHBG. Podwyższona produkcja SHBG skutkuje większym wiązaniem testosteronu i możliwością klinicznego hipoadrogenizmu. Za główne czynniki kliniczne wzmagające syntezę uważa się obok omówionej powyżej terapii estrogenowej, ciążę, nadczynność tarczycy z tyreotoksykozą i marskość wątroby [18].

Hipoandrogenizm u kobiet jak powiedziano powyżej wywołuje obraz kliniczny niejednoznaczny i dość trudny do precyzyjnego diagnozowania. Braunstein proponuje algorytm kliniczny optymalizujący postępowanie w takich przypadkach. Pierwsza proponowana czynność klinicysty to ustalenie, czy kobieta odczuwa opisane powyżej objawy, jeśli tak, to kolejnym krokiem jest ustalenie jej statusu estrogenowego. W przypadku niedoborów endogennego estradiolu powinna zostać wdrożona terapia estrogenowa lub jeśli dotychczas stosowana jest niedoskonała należy ją poprawić i ponownie skontrolować stan kliniczny chorej. W przypadku utrzymywania się objawów należy rozważyć inne przyczyny tego stanu, także pozaendokrynologiczne jak np. choroby przebiegające z anemizacją, choroby z komponentą depresyjną itp. Przeprowadzić stosowną diagnostykę i ewentualnie wdrożyć leczenie przyczynowe. Brak symptomów innych schorzeń nakazuje oznaczyć poziom wolnego testosteronu w surowicy krwi i ewentualnie DHEAS, jeśli jest niski chorą należy kwalifikować do badań klinicznych nad substytucją testosteronu lub DHEA [7].

Zatem reasumując oznaczenie poziomu androgenów nie jest pierwszym, ale ostatnim krokiem

algorytmu i powinno być wykonane po wykluczeniu innych częstszych i niekiedy istotniejszych klinicznie przyczyn.

Taka strategia wynika także z ograniczeń technicznych diagnostyki laboratoryjnej. Z powodów omówionych powyżej istotny dla rozpoznania klinicznego jest poziom wolnego a nie całkowitego testosteronu, problemem jest, że metody jego oznaczania są standaryzowane dla mężczyzn i poziomy występujące u kobiet często mieszczą się poniżej progu czułości metody. Przyjęto za wynik prawidłowy stężenie większe niż 2 pg/ml. Jako metoda laboratoryjna z wyboru jest traktowany obecnie *equilibrium dialysis assay*, w najnowszych modyfikacjach osiąga ona czułość 0,6 pg/ml [19]. Niestety jest czasochłonna i rzadko dostępna w komercyjnych laboratoriach. Prostsza metodą jest bardziej popularny w USA *analog free testosterone assay*. Niestety, istnieje znaczna rozbieżność pomiędzy tymi metodami, Guay podaje, że jedynie w 30% przypadków uzyskują one zgodność [1]. Gorszym ale bardziej dostępnym rozwiązaniem jest posługiwanie się wprowadzonym przez Vermeulen i wsp. indeksem wolnego testosteronu, licznym wg. wzoru (całkowity testosteron x 100)/SHBG [20].

Kolejną trudnością na drodze do prawidłowego określenia poziomu testosteronu jest moment pobrania. Istnieją wahania dobowe w wydzielaniu i ustalono, że poranne stężenie jest wyższe niż w innych porach dnia stąd istnieje zalecenie pobierania krwi w godzinach porannych [21].

Brak zgodności na temat poziomów testosteronu w przebiegu cyklu. Pogląd, że, istnieje pik wydzielania w okresie okołoowulacyjnym u kobiet w okresie rozrodczym bywa krytykowany. Massafra i wsp. po analizie dziennych stężeń w kolejnych dniach cyklu ustalili, że najwyższe poziomy testosteronu występują w środkowej jednej trzeciej, czyli w dniach od 8 do 18 [22], pozostaje to w konflikcie z zaleceniem podawanym przez Braunstein by próbki pobierać w pierwszym tygodniu fazy folikularnej [7].

Po zakwalifikowaniu kobiety do grupy hipoadrogennej stoi przed nami problem ewentualnej substytucji. W chwili obecnej brak preparatów dopuszczonych do takiego stosowania u kobiet. Z dotychczasowych badań wiemy, że preferencje miałyby raczej środki o parenteralnej drodze stosowania i dobowej dawce efektywnej na poziomie 150 do 300 mikrogramów. Taka dawka jest porównywalna do dobowej produkcji testosteronu przez jajniki. Przyjęcie dawkowania dobowego w wymienionym przedziale eliminuje z użycia u kobiet preparaty przeznaczone dla mężczyzn, które uwalniają dziennie od 2 do 5 mg i prowadziłyby do wirylizacji.

Spośród zakończonych dotychczas badań klinicznych dotyczących substytucji testostero-

nem, najobszerniejsze zostało opublikowane w 2000 roku przez Shifrena i wsp. [23]. Włączono do badań kobiety z dysfunkcją seksualną po obustronnym usunięciu jajników. Operacji dokonano w okresie przedmenopauzalnym, wszystkie kobiety otrzymywały terapię estrogenową w typowych dawkach. Zaburzenia seksualne zostały diagnozowane uznanym i stosowanym kwestionariuszem. Wyłączono z grupy kobiety z hirsutyzmem, hiperlipidemią, dyspareunią i zachowaniami psychotycznymi. Grupę podzielono na otrzymującą placebo lub testosteron przez skórnie w dwóch dawkach 150 lub 300 mikrogramów na dobę. Otrzymano poprawę w grupie o wyższej dawce, przede wszystkim w zakresie częstości kontaktów seksualnych i intensywności odczuwania orgazmu przy braku istotnych zaburzeń w metabolizmie lipidów i niewielkich objawach trądziku i hirsutyizmu.

Zachęcające są również badania nad substytucją DHEA prowadzone w kilku ośrodkach [24]. Dawka stosowana wynosiła zwykle 50 mg na dobę i dawała poprawę funkcji seksualnych i ogólnego dobrostanu. Wśród objawów ubocznych autorzy podają mierny hirsutyzm i podwyższenie aktywności aminotransferaz. Podobnie jak przy terapii testosteronem brak w chwili obecnej preparatów zarejestrowanych w tym wskazaniu. Interesujący wydaje się fakt, że mimo braku zarejestrowanych preparatów i uznanych standardów leczenia, w grupie Shifrena i wsp. ponad jedna trzecia zakwalifikowanych kobiet otrzymywała już w przeszłości terapię androgenową zapisaną przez lekarzy prowadzących [23].

Mimo bardzo zachęcających wstępnych wyników brak w chwili obecnej możliwości oceny długofalowych skutków terapii substytucyjnej zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i onkologicznego.

Reasumując: wydaje się, że mimo niejednoznaczności klinicznej objawów i trudności w doborze preparatów do substytucji, stany hipoandrogenizmu u kobiet stanowią ciekawy problem o rosnącym znaczeniu klinicznym.

8. Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiologic overview. *Fertil Steril* 2002; 77(4), suppl 4: 72-6.
9. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
10. Dennerstein L, Smith A, Morse C et al. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1994; 15: 56-9.
11. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D et al. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (2): 645-651.
12. Centerwall BS. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 58-61.
13. Falkeborn M, Schairer C, Naessen T et al. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 832-7.
14. Aitken JM, Hart DM, Anderson JB et al. Osteoporosis after oophorectomy for nonmalignant disease. *Br Med J* 1973; 1: 325-8.
15. Roos NP. Hysterectomies in one. Canadian province: a new look at risks and benefits. *Am J Public Health* 1984; 74: 39-46.
16. 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: 1020-1024.
17. Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE et al. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6): 995-8.
18. Demers LM. Biochemistry and laboratory measurement of androgens in women. In: Redmond GP, ed. *Androgenic disorders*. New York: Raven Press, 1995: 21-34.
19. Sinha-Hikim I, Arver S, Beall G et al. The use of a sensitive equilibrium dialysis method for the measurement of free testosterone levels in healthy, cycling women and in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 20. 1998; 83: 1312-8.
20. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72.
21. Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 247-53.
22. Massafra C, De Felice C, Agnusdei DP et al. Androgens and Osteocalcin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 971-4.
23. Schifren JL, Barunstein GD, Simson JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000; 343 (10): 682-8.
24. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1999; 341(14):1013-20.

Piśmiennictwo:

1. Guay AT. Advances in the management of androgen deficiency in women. *Med Asp Hum Sex* 2001; 1: 32-8.
2. Balthazart J. Steroid control and sexual differentiation of brain aromatase. *J Steroid Biochem Nat Biol* 1997; 61:323-39.
3. Sarrel PM. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. *Fertil Steril* 2002; 77(4), suppl 4: 63-7.
4. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 361-76.
5. Vermeulen A. Plasma androgens in women. *J Reprod Med* 1998; 43: 725-33.
6. Rosenfield RL. Studies of the relation of plasma androgen levels to androgen action in women. *J Steroid Biochem* 1975; 6 (5): 695-702.
7. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002; 77(4), suppl 4: 94-9.