

# Smjernice za propisivanje testosterona u žena

Susan R. Davis MBBS PhD<sup>1,A</sup>; Rodney Baber B.Pharm, MBBS<sup>2,A</sup>; Nicholas Panay BSc FRCOG MFSRH<sup>3,A</sup>; Johannes Bitzer MD<sup>4,B</sup>; Sonia Cerdas Perez MD<sup>5,C</sup>; Rakibul M. Islam MPH PhD<sup>1,A</sup>; Andrew M. Kaunitz MD<sup>6,D</sup>; Sheryl A. Kingsberg PhD<sup>7,E</sup>; Irene Lambrinoudaki MD, PhD<sup>8,F</sup>; James Liu MD<sup>9,D</sup>; Sharon J. Parish MD<sup>10,G</sup>; JoAnn Pinkerton MD<sup>11,E</sup>; Janice Rymer MBBS<sup>12,H</sup>; James A. Simon MD<sup>13,G</sup>; Linda Vignozzi MD<sup>14,B</sup>; Margaret E. Wierman MD<sup>15,I</sup>

**Prijevod:** doc.dr.sc. Ivan Fističić, Institut za žensko zdravlje, Zagreb, Hrvatska

**Translation:** Ivan Fističić, MD, PhD, Insitute for Women's Health, Zagreb, Croatia

## Institucije autora

1. Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne Australia
2. University of Sydney, Sydney, Australia
3. Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals and Imperial College, London UK
4. University Hospital Basel, Switzerland
5. Endocrinology Department, Hospital Cima and University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica
6. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine-Jacksonville, USA
7. Behavioural Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA
8. Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.
9. Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, USA
10. Weill Cornell Medical College, New York, USA.
11. Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA
12. King's College London, and Guy's and St Thomas' Foundation Hospital Trust, London, UK
13. George Washington University, Washington, DC, and IntimMedicine Specialists, Washington, DC, USA
14. Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", University of Florence, and Careggi Hospital, Florence, Italy
15. Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, USA

Stručna društva koja predstavljaju autori

- A. The International Menopause Society, London, UK
- B. The International Society of Sexual Medicine
- C. The Federation of Latin American Menopause Societies
- D. The American College of Obstetricians and Gynecologists, USA
- E. The North American Menopause Society, Cleveland, OH, USA
- F. The European Menopause and Andropause Society
- G. The International Society for the Study of Women's Sexual Health, USA
- H. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK
- I. The Endocrine Society, Bethesda MD, USA

Izradu ovih preporuka potpomogla su prethodno nabrojena stručna društva bez dodatnih potpora.

Susan R. Davies je viša glavna znanstvena savjetnica pri australskom National Health and Medical Research Council (NHMRC).

## Uvod

Do sada ne postoje jasno utemeljena stajališta za liječenje testosteronom u žena. Istovremeno, testosteron se ženama već desetljećima propisuje za različite indikacije iako ni dobrobit niti mogući rizici nisu dovoljno istraženi. U većini se zemalja testosteron propisuje izvan službenog indikacijskog niza, najčešće modifikacijom doze u preparatima koji su namijenjeni muškarcima ili pak putem magistralnih pripravaka. Zato sadašnja situacija zahtijeva procjenu dostupnih dokaza o učinkovitosti i mogućim rizicima uporabe testosterona u žena.

Ovo je Stajalište rezultat mišljenja i konsenzusa predstavnika vodećih stručnih društava, a namijenjeno je medicinskim profesionalcima. Cilj je podastrijeti jasne upute za propisivanje testosterona onim ženama koje od toga mogu imati koristi, pomoći u identifikaciji onih simptoma i stanja za koje ne postoje dokazi o učinkovitosti liječenja testosteronom te istaknuti moguće situacije u kojima testosteron može štetiti.

## Metode

U svhu izrade ovog stajališta formirana je radna grupa sastavljena od istaknutih članova međunarodnih stručnih društava koja se bave istraživanjem i primjenom spolnih hormona za liječenje u žena. Osnovne crte i prijedloge za izradu meta-analize o navedenoj tematici Radna je grupa dogovorila na sastanku u Berlinu 17. svibnja 2019. godine.<sup>1</sup> Preporuke o dobrobiti i rizicima liječenja testosteronom u žena koje slijede nastale su temeljem analize rezultata nasumičnih placebo kontroliranih studija (Randomized Controlled Trial, RCT) koje su trajale najkraće 12 tjedana.<sup>1</sup> Uz to su prikazane razine dokaza i stupnjevi preporuka (Levels of evidence and Grades of Recommendations).<sup>2</sup> Preporuke za kliničku praksu rezultat su usklađenog mišljenja eksperata koji su sudjelovali u izradi ovih smjernica, a nastale su nakon konstruktivne rasprave i anonimnog usaglašavanja.

## Preporuke

### I Procjena testosterona, seksualne disfunkcije u žena i endogenih androgena

#### 1. Preporuke za mjerenje i procjenu cirkulirajućeg testosterona u žena

- a. Testosteron u organizmu žene djeluje na dva načina: (1) direktnim vezivanjem za androgene receptore (AR) (ne-genomska androgena aktivnost) ili (2) transformacijom u potentniji androgen dihidrotestosteron (DHT) i/ili aromatizacijom u estradiol i njegove metabolite.
- b. Koncentracija testosterona se postepeno smanjuje tijekom reproduktivne faze života.<sup>3,4</sup> (Razina dokaza IIB)
- c. U tijelu žene testosteron je moguće detektirati u dobi višoj od 65 godina, ali je njegova uloga u smislu dobrobiti i dalje nejasna.<sup>3,5</sup> (Razina dokaza IIIB)
- d. Tekućinskom/plinskom kromatografijom i tandemskom spektrometrijom masa (liquid/gas chromatography and tandem mass spectrometry assays (LC/GC-MS/MS)) moguće je vrlo precizno izmjeriti ukupni testosteron u serumu.<sup>6</sup> (Stupanj preporuke B)

- e. Direktni testovi za mjerenje slobodnog ili ukupnog testosterona u žena su najmanje vjerodostojni.<sup>6,7</sup> (Stupanj preporuke A)
- f. Laboratoriji bi trebali harmonizirano prvoditi analize u skladu s biološkim standardima u koordinaciji s Centrom za kontrolu bolesti (SAD)<sup>8</sup> (Mišljenje eksperta)\*
- g. U nedostatku LC/GC-MS/MS metoda, direktni testovi za mjerenje testosterona u kliničkoj su praksi prihvatljivi kada je potrebno isključiti visoke bazalne koncentracije testosterona, odnosno detektirati suprafiziološke koncentracije tijekom tretmana. (Mišljenje eksperta)
- h. Obzirom na nedostatak dokaza da je slobodni testosteron biološki aktivna frakcija testosterona<sup>9</sup>, istraživanja fiziologije i kliničkih efekata testosterona treba usmjeriti na mjerenje ukupnog testosterona kao vodećeg biomarkera. (Mišljenje eksperta)

## **2. Preporuke za korištenje terminologije kod seksualne funkcije/disfunkcije u žena**

- a. Umanjena seksualna želja/seksualna disfunkcija (Hypoactive Sexual Desire Disorder/Dysfunction (HSDD)) i poremećaj seksualnog uzbuđenja u žena (Female Sexual Arousal Disorder (FSAD)) su različita stanja koja se posebno kategoriziraju obzirom na utjecaj androgena na kliničku sliku i rezultate liječenja. (Stupanj preporuke B)
- b. U situacijama istovremene dijagnoze HSDD i FASD potrebno je imati na umu njihove različite etiologije, činitelje rizika, kliničke slike i razlike u odgovoru na psihološke ili biološke intervencije. (Stupanj preporuke B)
- c. Odluka o smjeru liječenja HSDD i ostalih disfunkcija seksualnosti u žena dodatno ovisi o specifičnosti poremećaja, je li trajan ili stečen, uvijek prisutan ili samo u određenim situacijama.<sup>10</sup>
- d. U kliničkoj praksi dijagnoza HSDD se postavlja temeljem kliničke slike, a temelji se na dijagnostičkim alatima kao što su kriteriji Međunarodnog društva za istraživanje seksualnog zdravlja u žena (The International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH)<sup>12,13</sup> ili jedanaestog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti i stanja.<sup>14</sup> (Mišljenje eksperta)

\*Hrvatska akreditacijska agencija (HAA) omogućuje ocjenu ispitnih i umjernih laboratorija prema zahtjevima norme HRN EN ISO/IEC 17025:2017 od 1. srpnja 2018. godine.

### **3. Povezanost endogenih androgena i seksualne funkcije u žena**

- a. Utjecaj endogenih androgena na seksualnu disfunkciju u žena i dalje je nejasan obzirom na senzitivnost i specifičnost testova korištenih u različitim studijama te nedovoljnih podataka. (Nedovoljno za preporuku)
- b. Fiziologija androgena je kompleksna zbog njihove konverzije u tkivima i mogućem intrakrinom metabolizmu specifičnom za različita tkiva. (Nedostatno za preporuku)
- c. Za sada ne postoji etablirana granična vrijednost cirkulirajućih androgena koja bi poslužila kao parametar za dokaz seksualne disfunkcije u žena.<sup>15</sup> (Stupanj preporuke C)

## **II. Preporuke za liječenje testosteronom u postmenopauzi u dozama fiziološkim za premenopauzu temeljem rezultata meta-analiza placebo kontroliranih randomiziranih kliničkih studija<sup>1,16</sup>**

Ne postoje čvrsti dokazi za djelotvornost liječenja seksualne disfunkcije testosteronom u *premenopauzalnih* žena. (Nedostatno za preporuku)

### **4. Preporuke za liječenje testosteronom u postmenopauzi (prirodnoj ili kirurškoj) za žene s HSDD, bez ili uz istovremeno liječenje estrogenom**

- a. U odnosu na placebo, liječenje testosteronom, u dozama fiziološkim za *premenopauzu*, donosi značajno poboljšanje seksualne funkcije: posječno jedan seksualni odnos više mjesečno, poboljšanje u domenama seksualne želje, seksualnog uzbuđenja, orgazma, zadovoljstva i osjeta te redukciju seksualnog distresa. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- b. Obzirom da je većina studija istraživala žene s HSDD i generaliziranom FSD, prethodna preporuka (4.a.) se ne može primjeniti na podtipove FSD niti na žene koje ne pate od seksualne disfunkcije. (Mišljenje eksperta)
- c. Preporuke (4.a.) nisu primjenjive na preparate (injekcije, tablete, magistralne pripravke) koji povisuju razinu testosterona na koncentracije više od fizioloških za *premenopauzu*. (Mišljenje eksperta)

### **5. Učinak testosterona na raspoloženje i kogniciju**

- a. Ne postoje dokazi koji podupiru tezu da testosteron u postmenopauzalnih žena poboljšava kogniciju ili priječi njeno urušavanje. (Nedostatno za preporuku)
- b. Prema dostupnim podacima liječenje testosteronom nema utjecaj na osjećaj zadovoljstva i sreće. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

- c. Testosteron može poboljšati osjećaj zadovoljstva i sreće u premenopauzalnih žena ali dokazi su neuvjerljivi. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke B)
- d. Prema dostupnim podacima testosteron ne djeluje na depresiju. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke B)

## **6. Učinak testosterona na mišićno-koštani sustav**

- a. Samo je nekoliko sudija istraživalo učinak testosterona na mišićno-koštani sustav.
- b. Te su studije obradile manji broj ispitanica, sve su usputno koristile i estrogen, a niti jedna od njih nije uključila ispitanice s osteoporozom.
- c. Niti jedna studija nije dokazala da 12-mjesečno liječenje testosteronom poboljšava mineralnu gustoću kostiju na nivou kralježnice, bedrene kosti i vrata bedrene kosti. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- d. Nema dokaza da testosteron u fiziološkim dozama utječe na tjelesnu masu, volumen masnog tkiva ili mišićnu snagu. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- e. Potrebne su dodatne studije za bolju procjenu utjecaja liječenja testosteronom na mišićno-koštana tkiva. (Mišljenje eksperta)

## **7. Mogući usputni androgeni učinci terapije testosteronom**

Sistemska liječenje testosteronom u fiziološkim dozama karakterističnim za *premenopauzu* umjereno povisuje mogućnost širenja akni i rasta dlačica u nekih žena, ali ne i alopecije, promjene glasa ili klitoromegalije. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

## **8. Testosteron i srčano-žilni sustav**

- a. Oralna terapija testosteronom mijenja razine HDL i LDL kolesterola u negativnom smislu i nije preporučljiva. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- b. Kratkotrajna transdermalna ili parenteralna terapija testosteronom u dozama karakterističnim za *premenopauzu* ne djeluje negativno na lipidni profil. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- c. Liječenje testosteronom ne povisuje krvni tlak, šećer u krvi niti HbA1c. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- d. Liječenje testosteronom neznajčajno povisuje rizik za duboku vensku trombozu (DVT) ali nije isključen utjecaj istovremene estrogenske terapije. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

e. Obzirom na oskudne podatke, nije moguće procijeniti u kojoj mjeri terapija testosteronom utječe na rizike za srčani udar ili smrtni ishod. (Nedovoljno za preporuku)

Dosadašnje placebo kontrolirane randomizirane studije (RCT) koje su istraživale efekte liječenja testosteronom nisu uključivale ispitanice s visokim rizikom za srčano-metaboličke incidente, većina ispitanica je istovremeno koristila estrogen, a sve su relativno kratkotrajne. Zato rezultati studija koje su istraživale efekte fizioloških doza testosterona na srčano-žilne rizike postmenopauzalnih ispitanica nisu primjenjivi na rizičnu populaciju žena, a nepoznati su i efekti dugotrajnog liječenja testosteronom.

## **9. Testosteron i dojka**

a. Liječenje testosteronom ne povisuje denzitet dojki. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

b. Kratkotrajno transdermalno liječenje testosteronom ne povisuje rizik za rak dojke. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

c. Podaci derivirani iz RCT studija nisu dovoljni za procjenu dugotrajnog rizika za rak dojke. (Nedovoljno za preporuku)

d. Nema dovoljno dokaza da liječenje testosteronom prevenira nastanak raka dojke. (Nedovoljno za preporuku)

e. Iz HSDD studija su isključene žene s prethodnom dijagnozom raka dojke. Oprez je potreban pri propisivanju testosterona u žena s hormonski ovisnim rakom dojke. (Mišljenje eksperta)

## **10. Značajne usputne pojave liječenja testosteronom**

a. Liječenje testosteronom postmenopauzalnih žena u dozama karakterističnim za *premenopauzu* ne dovodi do ozbiljnijih usputnih pojava. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

b. Obzirom da su iz RCT studija isključene žene s visokim kardio-metaboličkim rizikom, a većina ih je istovremeno koristila estrogen, preporuka 10.a. nije primjenjiva na rizičnu populaciju. (Mišljenje eksperta)

c. Ne postoje podaci o efektima korištenja testosterona u fiziološkim dozama duže od 24 mjeseca. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)

### **III. Liječenje testosteronom u postmenopauzi – kliničke preporuke**

#### **11. Dijagnostika FSD prije propisivanja testosteronskog liječenja**

- a. Brojni bio-psiho-socijalni činitelji determiniraju nastanak FSD (uključujući HSDD i poremećaj orgazma): neuro-endokrini dizbalans, kronične bolesti, interpersonalna neravnoteža, psihološki distres, kulturološka i religiozna ograničenja. (Stupanj preporuke C)
- b. Liječenje je farmakološko ili psihoterapijsko, odnosno multimodalni pristup koji kombinira oboje.<sup>17</sup> (Stupanj preporuke B)

#### **12. Preporuke za liječenje testosteronom u postmenopauzi**

- a. Jedina na dokazima bazirana indikacija za liječenje testosteronom u postmenopauzi je HSDD. (Razina dokaza I, Stupanj preporuke A)
- b. Obzirom na administrativna ograničenja, trenutno su pripravci testosterona u fiziološkim premenopauzalnim dozama nedostatni i teško dostupni. (Mišljenje eksperta)
- c. U državama gdje testosteronski lijekovi namijenjeni ženama nisu dostupni, razumno je koristiti preparate namjenjene muškarcima ako je moguće imitirati/titirati dozu koja odgovara koncentraciji testosterona u premenopauzalne žene. (Mišljenje eksperta)
- d. Obzirom na nedostatne dokaze o učinkovitosti i sigurnosti, za liječenje HSDD se ne preporuča korištenje magistralnih „bioidentičnih“ pripravaka testosterona, osim u slučaju kada na tržištu ne postoji registrirani lijek za tu svrhu. (Mišljenje eksperta)
- e. Ne preporuča se propisivanje preparata testosterona kojima se postižu suprafiziološke koncentracije (tablete, injekcije). (Mišljenje eksperta)
- f. Prije početka liječenja HSDD testosteronom potrebno je izmjeriti bazalne koncentracije ukupnog testosterona, a zatim ponavljati mjerenja svakih 3-6 tjedana dok traje liječenje. (Razina dokaza IIA, Stupanj preporuke C)
- g. Kliničke učinke liječenja treba monitorirati svakih 6 mjeseci praćenjem eventualnih znakova pojačane androgene aktivnosti te mjerenjem ukupnog testosterona da se izbjegne predoziranje. (Mišljenje eksperta)
- h. Ako nakon 6 mjeseci nema poboljšanja kliničke slike, liječenje se mora prekinuti. (Razina dokaza IB, Stupanj preporuke C)



### 13. Preporuke za korištenje drugih androgena

- a. Sistemski DHEA ne poboljšava libido niti seksualnu funkciju u postmenopauzalne žene s urednom adrenalnom funkcijom te ga nije razumno propisivati za liječenje HSDD. (Razina dokaza IA, Stupanj preporuke A)
- b. Vaginalete DHEA su indicirane samo za liječenje vulvo-vaginalne atrofije i ne smiju se propisivati kod HSDD. (Mišljenje eksperta)

### 14. Preporuke za dizajn budućih studija (Mišljenje eksperta za sve stavke)

- a. U svrhu boljeg razumijevanja dobiti i rizika liječenja testosteronom u žena, potrebno je dizajnirati RCT studije jake statističke snage, bez pristranosti u selekciji ispitanica (selection bias) i dosljednim, sistematskim bilježenjem ishoda.
- b. Studije koje istražuju utjecaj testosterona za liječenje FSD:
  - i. Primarni cilj liječenja FSD je ublažavanje distresa zbog seksualne disfunkcije.
  - ii. Niti jedan od dostupnih upitnika ne pokriva sve domene seksualne funkcije pa je razumno kombinirati različite upitnike (domene iz različitih upitnika).
  - iii. Za glavnu mjeru uspjeha liječenja FSD više ne bi trebalo koristiti broj „zadovoljavajućih seksualnih događaja“.
  - iv. Potrebno je sastaviti novu listu ključnih parametara za procjenu uspjeha liječenja.
  - v. Potrebno je izraditi novi alat/instrument za procjenu seksualne funkcije sa slijedećim karakteristikama: generalno primjenjiv a ne bolest/stanje specifičan; omogućava precizno razdvajanje ispitanica s urednom seksualnom funkcijom od onih s FSD, validiran je ne samo za mjerenje stupnja FSD *per se* već i kao instrument probira za dijagnosticiranje FSD te mjerenje klinički značajnog odgovora na intervenciju; pokriva više različitih domena; preveden je na više jezika i razumljiv je ispitanici (validiran kroz sistem unakrsnog prevođenja); zadovoljava najstrože kriterije za formiranje mjernog instrumenta, odnosno kriterije koje postavljaju regulatorne agencije.
- c. Potrebno je pokrenuti dobro dizajnirane studije koje će istražiti utjecaj testosterona na mišićno-koštano zdravlje u žena s normalnom koštanom masom, nedovoljnom koštanom masom, osteopenijom/osteoporozom/sarkopenijom, mjereći mineralnu gustoću kostiju kralježnice, femura i vrata femura, trabekularni indeks, serumske biomarkere, rizik za prijelom, tjelesnu građu i jakost mišića.
- d. Pokrenuti studije koje će istražiti utjecaj testosterona na kogniciju.
- e. Pokrenuti studije koje će istražiti utjecaj dugotrajnijeg nadomjesnog liječenja testosteronom na kardio-metaboličke rizike i rizik za nastanak raka dojke.

## **Zaključci i ključne poruke**

Međunarodna je grupa eksperata zaključila da je HSDD jedina indikacija za liječenje testosteronom koja je temeljena na dokazima, a terapijski efekt koji je moguće doseći je umjeren. Nema dokaza da je liječenje testosteronom uspješno za suzbijanje bilo kojih drugih simptoma ili kliničkih stanja te prevenciju bilo koje bolesti ili stanja.

Meta-analize nisu otkrile povišene rizike za neželjene događaje u ispitanica koje su koristile testosteron u fiziološkim premenopauzalnim dozama, uz napomenu da su ispitanice s povišenim kardio-metaboličkim rizicima bile isključene iz studija. Također, sigurnost dugortajnog liječenja testosteronom nije istražena.

Posebno je značajno istaknuti da je prije propisivanja testosterona potrebno minucioznom kliničkom obradom potvrditi dijagnozu HSDD te je potrebno identificirati ostale moguće činitelje koji pridonose FSD.<sup>10,11</sup> Samo razina ukupnog testosterona u krvi nije dovoljan parametar za dijagnozu HSDD. U liječenju treba koristiti samo one preparate koji koji postižu koncentracije testosterona u krvi koje su fiziološke za premenopauzu. Ako ne postoje registrirani preparati za primjenu u žena, moguće je koristiti one namijenjene muškarcima, ali uz redovito mjerenje koncentracije testosterona u krvi. Magistralni pripravci testosterona se ne preporučaju.

Panel eksperata naglašava potrebu za širim istraživanjem učinkovitosti i rizika primjene testosterona u žena te potrebu za stvaranjem novih i dostupnijih formula namjenjenih isključivo ženama.

## **Zahvala**

Zahvaljujemo gospođi Lee Tomkins, izvršnoj direktorici Međunarodnog društva za menopauzu, za njenu pomoć pri planiranju i koordinaciji ovog sastanka.

## Ključne reference

1. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;*in press*.
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348-51.
3. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-53.
4. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408-15.
5. 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.
6. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534.
7. Groenestegge WM, Bui HN, ten Kate J, et al. Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154-6.
8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542-8.
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2017;38:302-24.
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467-87.
11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018.
12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452-62.
13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888-906.
14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019.
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91-6.
16. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475-82 e15.
17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, et al. Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463-91.
18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536-42.