

Влияние терапии половыми гормонами на состояние молочных желез у женщин с дефицитом андрогенов и фиброзно-кистозной болезнью

С.С.Апетов¹, С.Ю.Калинченко¹, А.В.Агафонова², Л.С.Сотникова²
¹Российский университет дружбы народов, Москва;
²Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Резюме

Андрогендефицитные состояния у женщин в период перименопаузы по-прежнему остаются одной из противоречивых проблем в гинекологии и эндокринологии. Одним из ограничивающих факторов применения не только андрогензаместительной, но и эстроген-гестагенной терапии у женщин в перименопаузе является безопасность в отношении молочных желез. В данной работе оценивается влияние терапии трансдермальным тестостероном на ткань молочных желез и течение доброкачественных заболеваний молочных желез.

Ключевые слова: перименопауза, дефицит андрогенов у женщин, андрогензаместительная терапия, заместительная гормональная терапия, доброкачественные заболевания молочных желез.

Effect of sex hormone therapy on breast status in women with androgenic deficiency and fibrocystic disease.

Summary

Androgen deficiency in women during menopause still remain one of the controversial issues in gynecology and endocrinology. One of the limiting factors of not only androgen-replacement, and estrogen-progestogen therapy in perimenopausal women in a safety in respect of the mammary glands. In this work we evaluated the influence of transdermal testosterone therapy on breast tissue, and for benign breast diseases.

Key words: perimenopause, androgen deficiency in women, androgen replacement therapy, HRT, benign breast disease.

Сведения об авторах

Апетов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент каф. эндокринологии ФПК МР РУДН

Калинченко Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФПК МР РУДН

Агафонова Анна Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Центра семейной медицины

Сотникова Лариса Степановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФУВ СибГМУ

В настоящее время 30–40% жизни женщин в развитых странах приходится на периоды пери- и постменопаузы, что ассоциировано со снижением уровня половых гормонов. Одним из факторов, продлевающих жизнь и улучшающих ее качество в климактерии, является применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Как правило, ЗГТ применяется в виде комбинированных эстроген-гестагенных или эстроген-андрогенных препаратов, а также в виде монотерапии эстрогенами (у женщин после гистерэктомии).

Частота применения ЗГТ в разных странах варьирует от 25% (Германия) до 85% (страны Скандинавии). В России же препараты ЗГТ по-прежнему получают менее 1% нуждающихся в ней пациенток [1]. Одними из лимитирующих факторов широкого применения препаратов ЗГТ считается не-

достаточно изученная безопасность в отношении молочных желез (МЖ), недооценка других факторов риска развития рака МЖ и, как следствие, преувеличенная онконастороженность в отношении ЗГТ среди врачей и пациентов.

На сегодняшний день доказан тот факт, что одним из ведущих факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин в климактерии является ожирение (см. таблицу) [2].

В настоящее время известно, что у женщин с ожирением, не принимающих препараты ЗГТ, риск возникновения РМЖ в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела, принимающих ЗГТ [3]. Отчасти это связано с внегнадным синтезом эстрогена, который стимулирует рост эстроген-чувствительных тканей через свой метаболит 16 α -гидроксиэстрон. С другой стороны, в висцеральной

Факторы риска развития РМЖ		
Факторы риска	Сравнение рисков	Увеличение числа случаев РМЖ, %
Возраст [1]*	45 vs 25 лет	+1900
Избыточная масса тела [2]*	Ожирение vs нормальная масса тела	+150
Позднее наступление менопаузы [3]*	52 vs 42 года	+100
Раннее начало менструаций [3]	11 vs 14 лет	+30
Число родов [4, 5]	Нет vs несколько	+30
Возраст при первых родах [4, 5]	35 vs 20 лет	+40
Суммарная продолжительность кормления грудью [6]	Нет vs 5 лет	+20
Гормональная (заместительная) терапия [7, 8]	>5 лет vs отсутствие	+30
Потребление алкоголя [9]	>20 г в день vs нет	+30
Повышенный уровень липидов крови [10]*	Высокий vs нормальный уровень	+60
Низкая физическая активность [11]	Низкое vs высокое	+20

*Основные факторы риска.

Hulca BS, Moorman PG. Reprint of Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas 2008; 61: 203–13.

жировой ткани вырабатываются инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1, которые также являются мощными митогенными факторами, влияющими на развитие РМЖ. Более низкий риск РМЖ у женщин, получающих ЗГТ, объясняется улучшением чувствительности к инсулину и, как следствие, снижением его базальной секреции, поэтому профилактика ожирения становится важным компонентом среди профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты РМЖ у женщин в климактерии. Препараты ЗГТ должны содержать гестагены, не обладающие метаболической активностью и не приводящие к увеличению висцерального жира, а также положительно влиять на МЖ. Именно такими свойствами обладает гестаген – дидрогестерон.

Значимость гестагенного компонента при приеме эстроген-гестагенных препаратов в отношении риска возникновения РМЖ была также подтверждена в крупном когортном исследовании E3N [4]. При применении таких гестагенов, как медроксипрогестерона ацетат, левоноргестрел и норэтистерон, было отмечено повышение риска возникновения РМЖ, в то время как на фоне применения дидрогестерона показано отсутствие увеличения риска данного заболевания [5].

Кроме того, экспериментальные исследования показали, что дидрогестерон вызывает апоптоз клеток РМЖ [6].

У значительной части женщин (50–60%) менопаузальный переход сопровождается развитием не только эстрогенной, но и андрогенной недостаточности, которая может проявляться в виде ощущения постоянной слабости, повышенной утомляемости, упадка жизненных сил, сексуальными нарушениями, снижением мышечной массы и силы, нарушениями мочеиспускания, которые далеко не всегда устраняются приемом эстроген-гестагенных препаратов [7]. В настоящее время имеются экспериментальные данные, в том числе полученные в результате двойных слепых плацебо-контролируемых исследований о том, что терапия тестостероном, приводящая к восстановлению физиологических концентраций общего тестостерона при нормальной концентрации секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) в плазме крови, положительно влияет на указанные заболевания и состояния [8–10]. Вместе с тем количество работ, оценивающих влияние терапии тестостероном на состояние МЖ у женщин, принимающих ЗГТ, невелико.

В последние годы появились работы, демонстрирующие не только положительное влияние андрогенов на МЖ, но и снижение частоты РМЖ на фоне андрогенотерапии. В исследованиях *in-vitro* тестостерон вызывал апоптоз раковых клеток МЖ [11]. E.Labrie и соавт. продемонстрировали блокирование стимулирующих эффектов эстрогенов при РМЖ у людей дегидроэпиандростероном (ДГЭА) [12]. У пациенток с синдромом поликистозных яичников, клинической моделью гиперандрогении, не было описано увеличение риска развития РМЖ [13]. В другой уникальной клинической модели (пациентки с транссексуализмом – генетические женщины, получающие большие дозы тестостерона с целью фенотипической смены пола на мужской) сравнивались гистологические препараты тканей МЖ 29 female-to-male транссексуалов, получающих длительную терапию супрафизиологическими дозами тестостерона и подвергшихся мастэктомии, и препараты тканей МЖ здоровых женщин, подвергшихся хирургической редукции с косметической целью. Никаких различий в гистологическом строении, эстрогеновых и прогестинных рецепторах отмечено не было [14]. С.Dimitrakakis и соавт. отметили снижение риска РМЖ в австралийской когорте женщин на фоне комбинированной терапии эстрогенами и тестостероном [15].

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) МЖ – распространенное заболевание у женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста [16]. К сожалению, зачастую диагноз ФКБ становится причиной отказа от применения ЗГТ. В то же время, несмотря на обилие имеющихся лекарственных препаратов, ФКБ является прогрессирующим заболеванием, что требует новых подходов к лечению.

Отсутствие эффективных методов лечения ФКБ и новые данные о положительном влиянии дидрогестерона и андрогенов на МЖ послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель – изучение влияния ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами в циклическом режиме в комбинации с 1 г трансдермального 1% спиртового геля с тестостероном на клинические проявления ФКБ у женщин в ранней постменопаузе с андрогенным дефицитом.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 женщин в возрасте 45–55 лет (средний возраст $52 \pm 1,2$ года), с отсутствием менструации 6–12 мес. Основными жалобами при обращении были боли в МЖ, в 95% случаев возникающие накануне менструации, 5% – боли беспокоили постоянно. Из 80 женщин каждую 10-ю пациентку беспокоили выделения из МЖ, у 5% выделения были выявлены при осмотре. При расспросе все пациентки жаловались на типичные климактерические симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов: приливы жара, потливость, длительную беспричинную усталость, утомляемость, депрессию, упадок жизненных сил, никтурию (1–2 раза за ночь), нарушение сна, снижение либидо. Каждая 2-я из обследованных обращалась в течение года к неврологу либо психотерапевту. У 59% пациенток в анамнезе был ФКБ длительностью от 7 лет до 2 мес. Применение комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе было у 40%.

Обследование проходило в рамках межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» по проблеме «Ранняя профилактика рака молочных желез: патогенетический, клинический и терапевтический аспекты». Обследование больных включало в себя сбор анамнеза, объективный и гинекологический, а также осмотр МЖ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и МЖ (по показаниям – маммографию).

Всем женщинам было выполнено УЗИ МЖ на аппарате «Sonix» (Ultrasonix, США) с использованием линейных датчиков от 10 до 14 МГц и применением цветового и энергетического доплеровского картирования. УЗИ было выполнено всем женщинам на 5–10-й день менструального цикла. Положение пациентки во время исследования – горизонтальное. Сканирование производилось радиально от соска к периферическим отделам МЖ по часовой стрелке. Применялся линейный датчик 14 МГц с использованием доплеросонографии и геля для ультразвукографического исследования. Оценивались следующие показатели: пре- и ретромаммарной клетчатки, толщина (мм) МЖ (между двумя листками поверхностной фасции); в среднем отделе каждого квадранта определялась толщина функциональной ткани. Под функциональной тканью понимали совокупность ячеек низкой эхогенности, которая представляла собой железистую ткань, окруженную перигландулярной стромой. При этом субъективно определяли объемное отношение функциональной и жировой ткани в исследуемом участке квадранта в сравнении с симметричным участком других квадрантов. Оценивали состояние дополнительных «акустических эффектов», регионарных лимфатических узлов. По показаниям проводилась цифровая маммография. По данным УЗИ всем пациенткам было дано заключение – «фиброзно-кистозная болезнь». При наличии выделений из МЖ проводилось цитологическое исследование отделяемого, при исследовании которого из МЖ в 100% случаев было выставлено заключение о наличии ФКБ.

Проводилось общеклиническое лабораторное обследование, определение онкомаркера СА-15-3, а также цитологическое исследование отделяемого из МЖ. Лабораторные исследования выполнены на базе иммунологической лаборатории МСЧ-81 г. Северска. Исследование уровня гормонов проводилось у всех женщин, обратившихся по научно-практической программе «Здоровье женщины» в раннюю фолликулиновую (5–7 дней) и лютеиновую (18–21 дней) фазу менструального цикла. Исследование

Рис. 1. Ультрасонографическая картина ткани МЖ пациентки 48 лет до начала терапии тестостероном.

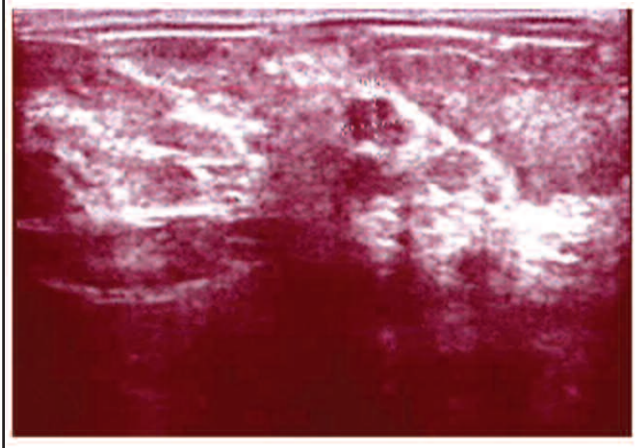
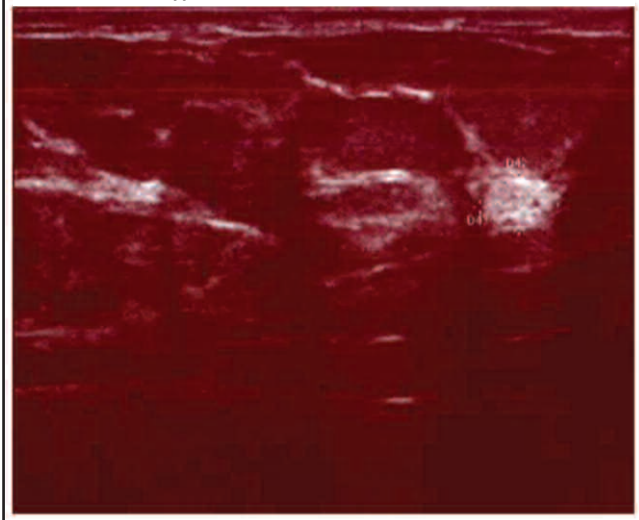


Рис. 2. Та же пациентка спустя 6 мес терапии. Положительная динамика.



проводилось с использованием наборов Hoffman La Rosh (Франция) и включало в себя определение сывороточных концентраций фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов, пролактина, общего тестостерона, ДГЭА, а также СССГ методом твердофазного иммуноферментного анализа. У 13% женщин был выявлен первичный гипотиреоз, по поводу которого им была назначена соответствующая терапия.

У 85% женщин концентрация общего тестостерона была ниже нижней границы референсного диапазона (<0,69 нмоль/л), у 15% при нормальном уровне общего тестостерона определялось повышенное содержание СССГ выше верхней границы референсных значений, составляющей 114 нмоль/л.

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от назначенной терапии. Первую группу составили 40 пациенток с симптомами дефицита эстрогенов, лабораторно подтвержденным дефицитом тестостерона и ФКБ, получающих традиционную ЗГТ комбинацией 1 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в циклическом режиме (Фемостон® 1/10). Для коррекции андрогенного дефицита пациенткам этой группы назначался 1 г 1% спиртового трансдермального геля с тестостероном, который наносился в подмышечную область ежедневно в утренние часы. Группу сравнения составили 40 пациенток с симптомами дефицита эстрогенов, лабораторно подтвержденным дефицитом тестостерона и ФКБ, принимающих только Фемостон® 1/10 без коррекции андрогенного дефицита.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, анамнезу, характеру гинекологической и экстрагенитальной патологии. Все женщины давали информированное согласие на участие в исследовании. Длительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала терапии эхоскопически при ФКБ у пациенток обеих групп отмечались увеличение толщины слоя паренхимы желез (более 14 мм), средняя или пониженная эхогенность железистого слоя, со слабой выраженностью или отсутствием явлений жировой инволюции, уменьшение толщины пре- и ретромаммарного слоя, наличие множественных гипоэхогенных структур за счет расширения протоков, наличие округлых анэхогенных образований (кист). В большинстве случаев кисты обнаруживаются в обеих железах. У этих пациенток также были отмечены наличие более выраженного перидуктального фиброза, увеличения толщины слоя фиброглангулярной ткани. Кроме этого, одним из ведущих отличий стало резкое повышение эхогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирование связок Купера. При указанной форме патологии МЖ отмечено также увеличение количества жировых включений и толщины пре- и ретромаммарной клетчатки, толщина которой, в большинстве случаев, соответствовала нормальным значениям для пациенток данной возрастной группы.

Через месяц после назначения лечения у 95% женщин из первой группы, получавшей традиционную ЗГТ в комбинации с андрогеном, купировались боли и дискомфорт в области МЖ, что послужило основанием для столь раннего ультразвукового контроля. Через 2 мес на УЗИ было отмечено уменьшение количества кист и их размеров. Также было отмечено уменьшение размера млечных протоков до нормальных. Через 6 мес коррекции у всех больных было отмечено отсутствие жалоб на боли и напряжение в МЖ и восстановление уровня гормонов в пределах референсных значений. Кроме того, у пациенток, получавших тестостерон, отмечались улучшение работоспособности, нормализация функции мочеиспускания, повышение физической активности и увеличение либидо, что, по их мнению, значительно улучшило качество жизни.

На рис. 1 показано: МЖ симметричны, представлены жировой и гиперэхогенной железистой тканью. Протоки не расширены. В верхнем внутреннем квадранте правой МЖ определяется гипоэхогенное с четкими контурами образование 7 мм в диаметре с гиперэхогенной капсулой. Заключение: ФКБ, фиброзная форма.

На рис. 2 видна симметричность МЖ, которые представлены жировой и железистой тканью. Соотношение и дифференцировка слоев не нарушены, протоки не расширены. В верхнем внутреннем квадранте правой МЖ определяется гиперэхогенное образование с четкими ровными контурами, акустической тенью, размерами до 5×7 мм (кальцинат?). Заключение: ФКБ, фиброзная форма, положительная динамика.

В контрольной группе не было отмечено каких-либо значительных изменений ни в сторону ухудшения, ни в сторону улучшения симптомов ФКБ, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона на ткань МЖ у пациенток с ФКБ.

Заключение

Тестостерон ошибочно рассматривают как неженский гормон, однако это основной половой гормон не только у мужчин, но и женщин. Концентрация тестостерона в сыворотке у здоровых женщин репродуктивного периода в несколько раз превышает концентрацию эстрадиола при пересчете в одних единицах [17]. Однако до настоящего времени внимание исследователей было направлено на состояния, связанные с избытком андрогенов, в то время как состояния, обусловленные дефицитом андрогенов, в нашей стране до сих пор остаются малоизученной пробле-

мой, хотя в мире данное направленное развивается крайне активно.

В 2001 г. для описания клинических проявлений дефицита андрогенов у женщин был введен термин «женская андрогенная недостаточность» (female androgen insufficiency), который был определен как совокупность клинических симптомов при наличии снижения биодоступного тестостерона и нормальном уровне эстрогенов [18].

Секретция тестостерона прогрессивно снижается у женщин в течение жизни. Уровни общего и свободного тестостерона сыворотки у 40-летних женщин составляют приблизительно половину от уровня в 20-летнем возрасте [19–21], что клинически проявляется снижением мышечной массы и силы, увеличением жировой ткани, сексуальными нарушениями (снижение либидо и, как следствие, половой активности, снижение чувствительности эрогенных зон и возможности достижения оргазма), снижением тургора кожи, депрессией, длительной беспричинной слабостью и усталостью, упадком жизненных сил, выпадением волос на лобке.

Для лечения женской андрогенной недостаточности применяются препараты ДГЭА, инъекции или импланты с тестостероном, а также тестостерон в виде геля или пластыря. К сожалению, препараты в виде геля с тестостероном для женщин до настоящего времени не зарегистрированы в нашей стране, несмотря на достаточно широкое применение данного вида препаратов у женщин за рубежом. Так, A.Singh выполнил фармакокинетическое исследование краткосрочной трансдермальной терапии тестостероном в виде 1% геля у женщин в постменопаузе [22]. Увеличение общего и свободного тестостерона было дозозависимым и не приводило к увеличению уровня эстрадиола. На основании этих наблюдений автор пришел к выводу, что доза 0,4 мг 1% геля эквивалентна дозе, повышающей уровни общего и свободного тестостерона до верхней границы нормы для менструирующих женщин. Преимущества терапии проявляются при достижении уровней тестостерона «в нормальном диапазоне для женщин репродуктивного возраста с минимальными андрогенными эффектами на коже» [23].

Начиная с момента разрешения в Европе трансдермальной терапии тестостероном гипоактивного расстройства сексуального желаний у женщин с хирургической менопаузой, несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований были направлены на оценку эффекта физиологических доз тестостерона на ткань МЖ. M.Hofling и соавт. пришли к выводу, что терапия физиологическими дозами тестостерона в сочетании с эстроген-гестагенной терапией в течение 6 мес не влияет на маммографическую плотность ткани МЖ [24]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у той же группы лиц, изучалась пролиферация эпителия МЖ у женщин, получавших заместительную эстроген-гестагенную терапию в сочетании с трансдермальным применением тестостерона [25]. При добавлении тестостерона к эстроген-гестагенной ЗГТ не повышалась пролиферация клеток эпителия МЖ, и было отмечено, что тестостерон может противодействовать пролиферации клеток. Это подтверждено и результатами нашего исследования. N.Burger в заключительном исследовании под названием «Можно ли добавлять тестостерон к эстроген-гестагенной терапии для защиты молочных желез?», основанном на данных M.Hofling, делает вывод о ингибирующей функции тестостерона на пролиферацию эпителия МЖ [26].

Принимая во внимание влияние андрогенов на состояние МЖ, при выборе препарата традиционной комбинированной эстроген-гестагенной терапии необходимо учитывать возможность некоторых гестагенов оказывать антиандрогенное действие. Единственным гестагеном, нейтральным в отношении андрогеновых рецепторов и в отношении которого было показано защитное влияние на МЖ, является дидрогестерон, входящий в состав 3 форм препарата Фемостон® (Фемостон® 2/10, Фемостон® 1/10 и Фемостон® 1/5 конти), что делает его препаратом выбора у пациенток с ФКБ.

Литература

1. Сметник В.П. Красота зрелого возраста. *Status Praesens*, 2011.
2. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev* 2003; 4 (3): 157–73.
3. Hulca BS, Moorman PG. Reprint of Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2008; 61: 203–13.
4. Fournier F, Clavel-Chapelon. Unusual risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107 (1): 103–11.
5. Fabre A, Fournier A, Mesrine S et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 96 (5): 841–4.
6. Alfred O, Muecka, Seegera H, Kai-J. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2009; 65S, S51–S60.
7. Радзинский ВЕ, Калинин С.Ю., Анетов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике. *Вестн. РУДН*. 2010; 6: 196–204.
8. Braunstein GD, Sundvall DA, Kate M et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1582–9.
9. Buster JE, Kingsberg SA, Brown C et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–52.
10. Davis SR, Bouchard C, Kroll R et al. The effect of a testosterone transdermal system on hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy, the aphrodite study. *82nd Annual Meeting of the Endocrine Society; Boston USA*, 2006.
11. Somboonporn W, Davis SR. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas* 2004; 49: 267–75.
12. Labrie F, Luu-The V, Labrie C et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003; 24: 152–82.
13. Gammon MD, Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 818–24.
14. Burgess HE, Sbousha S. An immunohistochemical study of the long-term effects of androgen administration on female-to-male transsexual breast: A comparison with normal female breast and male breast showing gynecomastia. *J Pathol* 1993; 170: 37–43.
15. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause* 2004; 11: 531–5.
16. Сотникова Л.С. Мастопатия. Новые аспекты в лечении. 2011; с.6–14.
17. Радзинский ВЕ, Калинин С.Ю., Анетов С.С. Синдром дефицита андрогенов у женщин. *Вестн. РУДН*. 2010; 6: 266–76.
18. Bachmann GA, Bancroft J, Braunstein G et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660–5.
19. Guay A, Mumarriz R, Jacobson J et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20–49 years with no complaints of sexual dysfunction, kit. *J Impot Res* 2004; 16: 112–20.
20. Davison SL, Bell R, Donath S et al. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–53.
21. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1429–30.
22. Singh AB, Lee ML, Sinba-Hikim I et al. Pharmacokinetics of a testosterone gel in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 136–44.
23. Braunstein GD. The Endocrine Society Clinical Practice Guideline and The North American Menopause Society position statement on androgen therapy in women: Another one of Yogi's forks. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4091–3.
24. Hofling M, Carlstrom K, Svane G et al. Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels: an association with mammographic density. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 110–5.
25. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L et al. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14: 183–90.
26. Burger HG. Should testosterone be added to estrogen-progestin therapy for breast protection? *Menopause* 2007; 14: 159–62.