

Postmenopozal Kadınlarda Androjenik Seks Steroidleri ile Kemik Mineral Dansitometresi Ölçümleri İlişkisi

THE CORRELATIONS BETWEEN ANDROGENIC SEX STEROIDS AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Dr. Aykan YÜCEL,^a Dr. Volkan NOYAN,^a Dr. Banu UÇAR,^a Dr. Nevin SAĞSÖZ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KIRIKKALE

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı postmenopozal kadınlarda androjenik seks steroidleri ile kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasındaki ilişkinin araştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubu doğal menopozlu, sistemik hastalığı bulunmayan ve overleri intakt 72 kadını kapsıyordu. Çalışma grubundaki hastalardan son on iki ay içinde hormon replasman tedavisi alan yoktu. Serum hormonları (dehidroepiandrosteron sülfat, androstenedion, serbest testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin) ve kemik mineral dansitometresi ölçümleri (lumbar omurga 2-4(L₂₋₄), femoral boyun, wart's üçgeni, büyük trokanter) arasında korelasyon analizi yapıldı. Kemik mineral dansitometresi DEXA kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Dehidroepiandrosteron sülfat ile L₂₋₄ arasında pozitif korelasyon ($r=0.376$, $P=0.001$) bulundu. Yaş ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapılmasına karşın bu korelasyon istatistiksel olarak hala anlamlı idi ($r=0.435$, $P=0.0001$). Diğer seks hormonları ve kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasında başka korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Postmenopozal kadınlarda dehidroepiandrosteron sülfatın lumbar omurgada daha yüksek kemik mineral dansitesi değerleri ile ilişkili olduğu saptandı. Serumda yüksek miktarlarda bulunan dehidroepiandrosteron sülfat ile kemik mineral kapsamı ilişkisini ortaya koyacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Dehidroepiandrosteron sülfat, kemik mineral dansitometresi, androjenik seks steroidleri, postmenopozal

Abstract

Objective: The aim of the present study was to examine the correlations between androgenic sex steroids and bone mineral density values in postmenopausal women.

Material and Methods: The study group included 72 women with natural menopause who had intact ovaries and no systemic disease. None of them had been using hormone replacement therapy in the preceding twelve months. Correlation analyses between serum hormone (dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, free testosterone and sex hormone binding globuline) and bone mineral density (Lumbar spine 2-4(L₂₋₄), Femoral neck, Wart's triangle, Great trochanter) measurements were performed. Bone mineral density was measured using dual energy X-ray absorptiometry.

Results: There was a significant correlation between DHEAS and L₂₋₄ ($r=0.376$, $P=0.001$) and this correlation was still statistically significant after adjustment for age and body mass index ($r=0.435$, $P=0.0001$). No other correlations were found between the other sex hormones and bone mineral density measurements.

Conclusion: Dehydroepiandrosterone sulfate was found to be associated with higher bone mineral density values at the lumbar spine in postmenopausal women. Being present in large quantities in serum, further research is obligatory to clarify the relationship between dehydroepiandrosterone sulfate and bone mineral content.

Key Words: Dehydroepiandrosterone sulfate, bone mineral density, androgenic sex steroids, postmenopause

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:140-145

Geliş Tarihi/Received: 17.12.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2005

Çalışma "2nd International & 5th National Congress on Menopause & Osteoporoz" kongresinde poster no: P-4 numarası ile 18-21 Eylül 2002 tarihinde İstanbul'da sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Aykan YÜCEL
Çiğdem Mh. Yurtkent Sitesi 357.SK
A Blok No:4/35, Balgat, ANKARA
aykany@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Düşük kemik mineral dansitesi (KMD) postmenopozal osteoporotik fraktürlerin önemli belirleyicisidir ve menopozdaki ani östrojen düşüşüyle kemik mineral dansitesindeki kayıp da hızlanır.^{1,2} Menopozdan sonra kortikal kemik kütlelerinde %1-3, trabeküler kemik kütlelerinde %5 kayıp olur ve yaşam süreleri boyunca kadınlar kortikal kemik kütlelerinin

%35'ini, trabeküler kemik kütlelerinin %50'sini kaybederler.³ Postmenopozal kadında östrojen yetmezliği postmenopozal kemik kaybında major faktördür.⁴

Androjenler, iskelet sistemi üzerinde direkt spesifik reseptörleri aracılığı ile etkili olurlar.⁵ Bununla birlikte, androjenlerin östrojen ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentezini artırıcı etkisi, kemik kütleleri üzerine etkili olmalarını sağlar.⁶⁻⁸ Kadınlarda serum androjen düzeyleri yaşla birlikte azalır.^{5,7} Klinik çalışmalarda, androjenlerin kemik üzerinde direkt anabolik etkileri ve postmenopozal kadında androjen tedavisinin kemik dansitesini arttırdığı gösterilmiştir.^{1,7,9} Endojen ve ekzojen androjenler kemik mineral dansitesini etkileyebilir.^{10,11} Postmenopozal kadında kemik dansitesinde dolaşımdaki androjenlerin etkisi ile ilgili datalar sınırlıdır.^{4,10}

Varolan bulgular ışığında biz bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda androjenik seks steroidleri ile kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Nisan- Kasım 2001 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 72 sağlıklı postmenopozal kadın değerlendirildi. Çalışmaya overleri intakt, son 1 yıldır amenoreik, serum FSH konsantrasyonu 30 IU/l'den büyük, serum LH düzeyi 15 IU/l'den büyük ve serum östrojen düzeyi 40 pg/ml'den az hastalar dahil edildi. Adrenal tümör, cushing hastalığı, hipertroidi ve hipotiroidi gibi serum seks hormon düzeylerini yada kemik mineral dansitometresi değerlerini etkileyebilecek sistemik hastalığı olan hastalar, son 12 ay içinde hormon replasman tedavisi (HRT) alan veya geçmişinde antirezorptif ajan ya da osteoporoza yol açtığı bilinen ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (kg/m²), menopoza süresi, menopoza yaşı, gebelik sayıları belirlendi. Serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), androstenedion, serbest testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve kemik

mineral dansitometresi ölçümleri (lomber omurga 2-4(L₂₋₄), femoral boyun, wart's üçgeni, büyük trokanter) yapıldı.

Serum FSH, LH, östradiol, DHEAS ve serbest testosteron kemilüminesans metod ile Elecsys 2010 analizler (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) kullanılarak ölçüldü. Androstenedion ve SHBG serum düzeyleri enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) (Research Diagnostic Inc, Flanders, NJ, USA) yöntemi ile ölçüldü. Kemik mineral dansitometresi "dual energy X-ray absorptiometry" (DEXA, Norland XR-36 Comporation, Wisconsin, USA) kullanılarak ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) gr/cm² olarak kaydedildi. Ölçümlerin coefficient of variation değeri yaklaşık %1.5'di.

İstatistiksel analizler "SPSS-11 for Windows" (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Kolmogorow-Smirnov analizine göre değişkenlerin dağılımı incelendi. Normal dağılım göstermeyen androjenik seks steroidleri ile kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Yaş ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapılarak, parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Androjenik seks steroidleri ile kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasında ilişki değerlendirildi. P<0.05 altında çıkması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 72 postmenopozal kadının demografik özellikleri ve ortalama androjenik seks hormon serum düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama kemik mineral dansitometresi ölçümleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların yaş ve menopoza süreleri ile kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Seks steroidleri ve KMD ölçümleri arasındaki korelasyonlar Tablo 3'de verilmiştir.

DHEAS ile östradiol arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0.092$, $P>0.05$). DHEAS ile menopoza yaşı ve menopoza süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (sırasıyla, $r=0.075$, $P>0.05$; $r=0.074$, $P>0.05$).

Tablo 1. Demografik özellikler ve ortalama androjenik seks hormon serum düzeyleri.

	Ortalama± SD (minimum-maksimum değer)
Yaş (yıl)	50.42± 6.68 (40-65)
VKİ (kg/m ²)	25.89± 4.99
Menopoz süresi (yıl)	4.37± 5.22
Menopoz yaşı	46.05± 4.14
Gebelik sayısı	5.26± 2.12
FSH (IU/l)	57.06± 18,32
LH (IU/l)	34.96± 10.51
Östradiol (pg/ml)	24.50± 11.36 (9-39)
DHEAS (µg/ml)	291.31± 187.33 (90-829.63)
s- testosteron (pg/ml)	1.78± 0.89 (0.11-3.70)
Androstenedion (ng/ml)	1.70± 0.97 (0.40-4.80)
SHBG (nmol/L)	30.16± 20.35 (3.30-84.90)

SD, standart sapma.

Tablo 2. Ortalama kemik mineral dansitometresi (gr/cm²) ölçümleri.

	Ortalama	SD
Lumbar vertebra (L ₂₋₄)	1.0056	0.1243
Femur boynu	0.8679	0.1156
Büyük trokanter	0.6860	0.0968
Wart's üçgeni	0.6412	0.1319

SD, standart sapma.

Tablo 3. Yaş, menopoz süresi ve serum androjen düzeyleri ile kemik mineral dansitesi (KMD) arasında Spearman korelasyon katsayıları (r).

	L ₂₋₄	FB	BT	WÜ
Yaş	-0.242*	-0.259*	-0.280*	-0.400*
Menopoz süresi	-0.229	-0.283*	-0.286*	-0.296*
VKİ	0.067	0.115	0.123	-0.028
DHEAS	0.376*	0.084	0.014	0.051
S-testosteron	0.067	0.032	-0.035	-0.060
Androstenedion	-0.086	-0.157	-0.088	-0.098
SHBG	0.146	0.145	0.115	0.203
Estradiol	-0.068	-0.054	0.001	-0.043

L₂₋₄, L₂₋₄ lumbar vertebra KMD; FB, Femur boynu KMD;

BT, Büyük trokanter

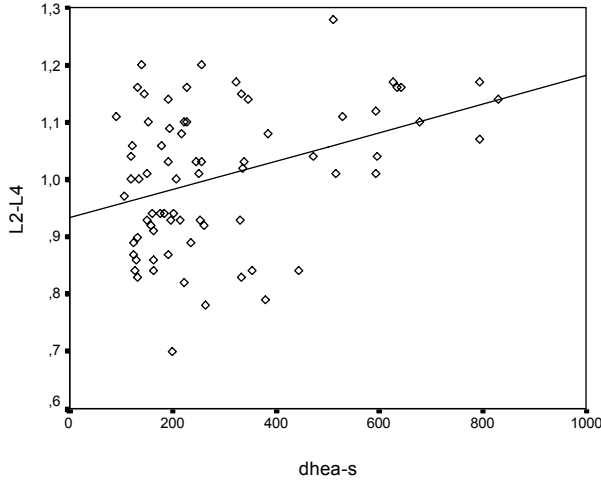
KMD; WÜ, Wart's üçgeni KMD;

VKİ, vücut kitle indeksi. * P < 0.05.

Yaş ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre düzeltme sonrası yapılan parsiyel korelasyon analizinde dehidroepiandrosteron sülfat ile L₂₋₄ arasında pozitif korelasyon (r=0.435, P=0.0001) bulundu (Şekil 1). Diğer seks hormonları ve kemik mineral dansitometresi ölçümleri arasında başka korelasyon saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada postmenopozal kadınlarda ovaryan veya adrenal orjinli endojen androjenler ile KMD arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Androjen üretimi kadında over, adrenal, ve periferik dokudan sağlanır. Dolaşımdaki testosteronun üçte ikisi over kaynaklıdır.⁽¹²⁾ Postmenopozal dönemde testosteron düzeyi minimal düzeyde azalır. Testosteron %15 oranında dolaşan androstenediondan sentezlenir. Geriye kalan kısım büyük ölçüde ovaryan kökenlidir. Bir hipoteze göre azalan östrojen sentezine sekonder artan gonodotropinler, halen androjen sentezi yeteneğini sürdüren gonadal hücreleri uyarak ovaryan testosteron sentezini arttırmaktadır.¹³ Fakat androstenedionun periferal dönüşümünün azalması nedeniyle, menopoz sonrasında üretilen testosteronun total miktarı azalır.¹⁴ Dehidroepiandrosteron (DHEA) östrojen ve androjenler için prekürsördür.¹⁵ DHEAS, androstenedion gibi zayıf androjeniktir ve DHEA'nun sülfatlanmış formudur. DHEAS'ın %99'dan fazla-



Şekil 1. Postmenopozal kadınlarda, serum dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi ile L₂₋₄ lumbar vertebra KMD arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0.435,P=0.0001).

sı adrenal bezden salgılanır.¹⁶ Yaşla DHEAS düzeyleri azalır.¹⁰

Biz bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda DHEAS ile L₂₋₄ lumbar vertebra KMD arasında pozitif korelasyon saptadık, fakat DHEAS ile östrojen, menopoz yaşı ve menopoz süresi arasında korelasyon gösteremedik. Artan yaşla azalan DHEAS düzeylerine, menopoz gibi östrojen eksikliğinin etkisinin olmadığı daha önce gösterilmiştir.¹⁰ Artan yaşla DHEAS'da progresif azalmanın yaşa bağlı kemik kaybına katkıda bulunduğu inanılır.¹ DHEAS'ın kemik üzerinde pozitif etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Oral DHEA alımını takiben doz bağımlı serum estron ve östradiol oranlarında artış olduğu gösterilmiştir.¹⁷ DHEAS alımı ile kemik formasyonunu stimüle ettiği bilinen IGF-1 düzeyi artar.¹⁸ Çeşitli çalışmalarda normal peri ve postmenopozal kadınlarda DHEAS ve kemik mineral dansitesi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.^{4,10,16,19} Zofkova ve ark, DHEAS, DHEA, androstenedion, östradiol ve testosteron ile vertebra ve kalça KMD arasında pozitif korelasyon saptamışlar, fakat yaş, VKİ ve diğer steroidler ile düzeltildikten sonra sadece testosteronu KMD'nin anlamlı belirleyicisi olarak bulmuşlardır.⁴ Bizim çalışmamızda yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapılmasına karşın DHEAS ile

lumbar vertebra KMD arasındaki ilişki istatistiksel olarak hala anlamlı idi.

Femur boynu ve kalça KMD ile DHEAS arasında anlamlı pozitif korelasyon gösteren çalışmalar bulunsa da,^{4,10,20,21} bizim çalışmamızda DHEAS ile femur boynu büyük trokanter, wart's üçgeni arasında korelasyon gözlenmemiştir. Benzer olarak Spektor ve ark, vertebrada kemik mineral konsantrasyonu ile DHEAS arasında korelasyon göstermişler fakat kalçada kemik mineral konsantrasyonu ile DHEAS arasında ilişki saptamamışlardır.¹⁶ Trabeküler kemik gonadal steroidlerin etkisine kortikal kemikten daha duyarlıdır, fakat DHEAS'ın trabeküler ve kortikal kemikteki etkileri hakkında bilinenler sınırlıdır.¹⁰

DHEAS ve östradiol ile vertebra ve kalça KMD arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{4,10} Biz bu çalışmada, östradiol ve KMD arasında korelasyon gösteremedik. Miklos'un bir çalışmasında, postmenopozal kadınlarda DHEAS ile lumbar vertebra ve femur boynu KMD arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Fakat osteoporotik olan grup ile normal olan grup arasında östrojenlerde anlamlı fark bulunmamıştır.²⁰ DHEAS kemikte nonöstrojenik etkiye sahip olabilir.^{19,20} Yine benzer olarak Nawata ve ark, 120 postmenopozal kadında KMD ile DHEAS ve estron arasında pozitif korelasyon göstermişler fakat östradiol ile KMD arasında korelasyon bulmamışlardır. Oofektomize ratlarda DHEAS alımı ile KMD'de anlamlı artma gösterilmiştir. DHEA P450 aromataz aktivitesi ile osteoblastlarda estrona dönüşebilir.²²

Bu çalışmada diğer seks hormonları (androstenedion, serbest testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin) ve KMD ölçümleri arasında başka korelasyon saptanamadı. Hiperandrojenizmi olan kadınlarda vertebra ve femur boynu KMD ile androstenedion arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.²³ Androjen tedavisi ile postmenopozal kadında KMD'de yararlı etkiler gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{24,25} Tok ve arkadaşları yaş ortalaması 52 olan 178 postmenopozal kadında lumbar vertebra ve femur boynu KMD ile DHEAS ve serbest testosteron arasında korelasyon göstermişler fakat androstenedion ile KMD arasında korelasyon saptamamışlardır.¹⁰

Spector ve arkadaşları, yaş ortalaması 52 olan 113 postmenopozal kadında spinal KMD ile DHEAS arasında zayıf korelasyon göstermişler, fakat spinal ve femoral KMD ile SHBG, testosteron ve östrojenler arasında ilişki saptamamışlardır.¹⁶ Yaşları 55-74 arası olan kadınlarda yapılan bir diğer çalışmada DHEAS ile KMD arasında ilişki yaşla düzeltme yapıldıktan önce ve sonra da gösterilememiştir.²⁶ Van Hemert ve arkadaşları ileri yaştaki kadınlarda SHBG ile kemik densitesi arasında negatif korelasyon göstermişlerdir.²⁷ Ke-miğe seks hormonlarının etkisi yaşamın farklı evrelerinde ve yaşlarında değişik olabilir.¹⁶

Sonuçta, postmenopozal kadınlarda dehidroepiandrosteron sülfatın lomber omurgada daha yüksek kemik mineral dansitesi değerleri ile ilişkili olduğu saptandı. Serumda yüksek miktarlarda bulunan dehidroepiandrosteron sülfat ile kemik mineral kapsamı ilişkisini ortaya koyacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Guthrie JR, Leher P, Dennerstein L, Burger HG, Ebeling PR, Wark JD. The relative effect of endogenous estradiol and androgens on menopausal bone loss: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 881-886. Epub 2004; 24.
- Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL ve ark. A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporos Int.* 1998;8:282-90.
- Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ 3rd. Differential changes in bone mineral density of appendicular skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest.* 1981;67:328-35.
- Zofkova I, Bahbouh R, Hill Martin. The pathophysiological implications of circulating androgens on bone mineral density in normal female population. *Steroids.* 2000;65:857-61.
- Munoz- Torres M, Jodar E, Qesada M, Escobar-Jeminez F. Bone mass in androgen-insensitivity syndrome: response to hormonal replacement therapy. *Calsif Tissue Int* 1995;57:94-6.
- Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL, Wilson PS, Jacobsen G, Longcope C. Body composition and gonadal steroids in older white and black women. *J Clin Endoc Metab.* 1994;79:775-9.
- Davis SR, McCloud P, Strauss B, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36.
- Barret-Connor E, Goodman-Gruen D. Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1343-9.
- Barret-Connor E, Young R, Notelovitz M. A two – year, double- blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women: effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 1999;44:1012-20.
- Tok EC, Ertunç D, Öz U, Camdeviren H, Özdemir G, Dilek S. The effects of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;48:235-42.
- Greendale GA, Edelstein S, Barret-Connor E. Endogen sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1833-43.
- Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:340.
- Judd HL. Menopause and Postmenopause. In: Pernoll ML, Benson RC, editors. *Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* 5nd ed. New York: Appleton and Lange; 1987. p.959-78.
- Acar B, Uslu T, Topuz A ve ark. Relation between bone mineral content and clinical, hormonal and biochemical parameters in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;261:121-8.
- Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:561-8.
- Spector TD, Thomson PW, Perry LA, McGarrigie HH, Edwards AC. The relationship between sex steroids and bone mineral content in women soon after the menopause. *Clin Endocrinol.* 1991;34:37-41.
- Arlt W, Haas J, Callies F ve ark. Biotransformation of Oral Dehydroepiandrosterone in Elderly Men: Significant Increase in Circulating Estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2170-6.
- Morales A, Nolan J, Nelson JC, Yen SC. Effects of Replacement Dose of Dehydroepiandrosterone in Men or Women Advancing Age. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1360-7.
- Szathmari M, Szucs J, Feher T, Hollo I. Dehydroepiandrosterone sulphate and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 1994;4:84-8.
- Miklos S. Dehydroepiandrosterone sulphate in the diagnosis of osteoporosis. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 1995;66:139-46.
- Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG ve ark. Sex steroids and bone density in premenopausal and postmenopausal Women. *J Clin Endoc Metab.* 1989;69:533-9.
- Nawata H, Tanaka S, Tanaka S ve ark. Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;53:165-74.

23. Adami S, Zamberlan N, Castello R, Tosi F, Gatti D, Moghetti P. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol*. 1998;48:169-73.
24. Savvas M, Studdy JW, Norman S, Leather AT, Garnett TJ, Fogelman I. Increase in bone mass after one year of percutaneous estradiol and testosterone implants in postmenopausal women who have previously received long-term oral estrogens. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:757-60.
25. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995;85:529-37.
26. Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, Edelstein SL. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) and bone mineral density in older men and women. *Am J Epidemiology*. 1993;137:201-6.
27. Van Hemert AM, Birkenhager JC, De Jong FH, Vandembroucke JP, Valkenburg HA. Sex hormone binding globulin in postmenopausal women: a predictor of osteoporosis superior to endogenous oestrogens. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:499-509.