

## OSTEOPOROZA U MUŠKARACA

### OSTEOPOROSIS IN MEN

DARKO KAŠTELAN, ZLATKO GILJEVIĆ, IZET AGANOVIĆ, MIRKO KORŠIĆ\*

**Deskriptori:** Osteoporozna – etiologija, dijagnostika, liječenje

**Sažetak.** Osteoporozna u muškaraca važan je javnozdravstveni problem. Prema podacima s trećeg NHANES-a (National Health and Nutrition Examination Survey), 7% muškaraca bijele rase, starijih od 50 godina, ima osteoporozu. Svaki treći prijelom kuka događa se u muškaraca, a smrti ishod kao rezultat ovog prijeloma dvostruko je češći nego u žena. Najčešći uzroci osteoporozne u muškaraca su hipogonadizam, uzimanje alkohola i primjena glukokortikoida, dok u 30–50% slučajeva uzrok ostaje nepoznat pa govorimo o idiopatskoj osteoporozni. U članku se raspravlja o etiologiji, epidemiološkim obilježjima, dijagnostičkim postupcima i liječenju osteoporozne u muškaraca.

**Descriptors:** Osteoporosis – etiology, diagnosis, therapy

**Summary.** Male osteoporosis represents an important public health problem. According to NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), 7% of white men aged 50 years and over have osteoporosis. One-third of all hip fractures occurred in men and prevalence of death after hip fracture is twice as high as in women. Hypogonadism, alcohol abuse and glucocorticoid excess are the most frequent causes of secondary osteoporosis in men, while in 30–50% of cases osteoporosis is idiopathic. In the article we discuss etiology, epidemiology, diagnostic procedure and treatment of osteoporosis in men.

Liječ Vjesn 2004;126:76–79

U posljednjih su desetak godina osteoporozna i komplikacije te bolesti postale jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjice. Iako su žene, zbog naglog postmenopauzalnog pada razine estrogena, znatno izloženije riziku od nastanka osteoporozne, posljednjih godina sve je veća pozornost usmjerena na problem osteoporozne u muškaraca sa specifičnostima, ponajprije u pogledu etiopatogeneze, ali isto tako i dijagnoze i liječenja bolesti.

#### Epidemiologija

Prevalencija bolesti osnovni je epidemiološki pokazatelj koji govori o njezinu javnozdravstvenom značenju. Na osnovi malog broja dosadašnjih istraživanja, teško je precizno odrediti učestalost osteoporozne u muškaraca. Postojeći kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), iako vrlo dobro koreliraju s rizikom od prijeloma kostiju, izrađeni su na temelju prosječnih vrijednosti za žensku populaciju bijele rase<sup>1</sup> i nije posve jasno vrijede li oni i za muškarce. Ako dijagnozu temeljimo na specifičnim kriterijima izrađenim za muškarce (gustoća kosti manja od 2,5 SD u odnosu na prosječnu vrijednost mlade populacije muškaraca), prevalencija osteoporozne u muškaraca starijih od 50 godina, prema podacima s trećeg NHANES-a (National Health and Nutrition Examination Survey), iznosi 7% u pripadnika bijele rase i 5% u Afroamerikanaca.<sup>2</sup> Koristimo li se istim standardima koji vrijede za žene, prevalencija u muškaraca iznosi 4% odnosno 3%.<sup>2</sup> U oba slučaja zamjetan je nerazmjer između prevalencije osteoporozne u muškaraca i rizika od osteoporotičnog prijeloma. U Rochesterškoj je studiji prevalencija osteoporozne u muškaraca starijih od 50 godina iznosila 3% u odnosu na 13%-tni životni rizik od osteoporotičnog prijeloma.<sup>3</sup> Stoga se čini da je za precizno određivanje dijagnostičkih kriterija za osteoporozu u muškaraca nužno provesti nova istraživanja u različitim populacijama i rasama.

Gustoća kosti izmjerena denzitometrijom jest omjer mineralnog sadržaja kosti i površine kosti (aBMD) i ne uzima u obzir razlike u geometriji kosti. Muškarci imaju 20–30% veći

aBMD od žena iste dobi, što je rezultat razlika u geometriji kosti, a ne većeg mineralnog sadržaja kosti po jedinici volumena (vBMD), koji je jednak u oba spola. Nekoliko je prospektivnih epidemioloških studija pokazalo da je odnos između mineralne gustoće kosti (aBMD) i rizika od prijeloma jednak u oba spola u bilo kojoj životnoj dobi.<sup>4–6</sup>

Učestalost osteoporotičnih prijeloma u muškaraca značajno je manja nego u žena. Tomu je nekoliko razloga. Zbog većeg periostalnog rasta su u muškaraca veće. Ovo povećanje promjera kosti rezultira smanjenjem opterećenja po jedinici površine, pa je kost manje podložna prijelomu. Također, čini se da veći aBMD koji nalazimo kod muškaraca nosi sa sobom i određene mehaničke prednosti, pa se kosti teže lome. Starenjem, kod muškaraca, kao i kod žena, dolazi do gubitka kosti i smanjenja vBMD-a. Zbog veće periostalne apozicije i manje endokortikalne apsorpcije kosti gubitak kortikalne kosti je u muškaraca manji nego u žena. Osim toga gubitak spužvaste kosti u muškaraca je karakteriziran stanjenjem koštanih trabekula, nasuprot prekidu njihova kontinuiteta kod žena,<sup>7</sup> što kostima u muškaraca daje još jednu mehaničku prednost.

Oko 30% svih prijeloma kuka događa se u muškaraca.<sup>8</sup> Više od 11% muškaraca starijih od 50 godina doživi tijekom života prijelom kuka,<sup>9</sup> a procjenjuje se da će 2025. godine u svijetu broj prijeloma kuka u muškaraca iznositi 1,16 milijuna.<sup>8</sup> Incidencija prijeloma kuka u muškaraca jednaka je incidenciji prijeloma u 5–6 godina mlađih žena.<sup>10</sup> Kada se govori o prijelomima kralježaka, nužno je razlikovati klinički prijelom od deformiteta kralješka. Podaci o kliničkim prijelomima kralježaka

\* **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (mr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; mr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 1. srpnja 2002., prihvaćeno 15. siječnja 2004.

upućuju na dvostruko veću incidenciju u žena u odnosu na muškarce,<sup>11</sup> dok je prevalencija deformiteta kralježaka podjednaka u oba spola i iznosi oko 12%.<sup>12</sup> Zbog veće izloženosti fizičkoj traumi muškarci mlađe dobi imaju veći rizik od nastanka deformiteta kralježaka nego žene.

Smrtni ishod, kao rezultat prijeloma kuka, u muškaraca je dvostruko češći nego u žena,<sup>13</sup> o čemu također treba voditi računa prilikom utvrđivanja kriterija za dijagnozu osteoporozu u muškaraca. Štoviše, čini se da je kod gotovo svih osteoporotičnih prijeloma, osim kod prijeloma kralješka, stopa smrtnosti u muškaraca veća nego u žena. Pretpostavlja se da je to dijelom rezultat popratnih bolesti, no taj je trend nazočan i nakon eliminacije utjecaja drugih rizičnih čimbenika na mortalitet.

### Etiopatogeneza

Procjenjuje se da je 50–80% koštane mase određeno nasljeđem.<sup>14</sup> Nasljedni čimbenici ponajprije određuju vršnu koštanu masu, koja se postiže oko 20. godine života u aksijalnom skeletu te nešto kasnije u apendikularnom skeletu. Dosadašnje spoznaje o ulozi nasljednih čimbenika u osteoporozu kod muškaraca još su nedovoljne. Studije o učestalosti prijeloma u blizancima pokazale su četverostruko veću podudarnost u jednojajčanih blizanaca nego u dvojajčanih blizanaca.<sup>15</sup> Kao geni kandidati koji bi mogli utjecati na koštanu masu najčešće se spominju gen za receptor vitamin D,<sup>16</sup> gen alfa 1 za tip I kolagena,<sup>17</sup> gen za čimbenik rasta sličan inzulinu,<sup>18</sup> gen za alfa-receptor estrogena<sup>19</sup> i gen za receptor androgena.<sup>20</sup> Osim nasljeđa, važnu ulogu u postizanju vršne koštane mase imaju i fizička aktivnost, količina u prehrani, kao i dob ulaska u pubertet.<sup>21</sup> Opažena je povezanost između konstitucionalno zakasnjelog puberteta u muškaraca i niže mineralne gustoće kosti.<sup>22</sup>

Promjene u sekreciji androgena imaju važnu ulogu u nastanku osteoporozu u muškaraca. Starenjem, u muškaraca dolazi do postupnog sniženja koncentracije slobodnog testosterona (oko 50% između 25. i 75. godine života), što je vjerojatno osnovni razlog gubitka koštane mase. U prilog tomu govori nazočnost receptora za androgene na koštanim stanicama (osteoblasti, osteociti, stromalne stanice, osteoklasti).<sup>23</sup> Pretpostavlja se da androgeni potiču proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, inhibiraju novačenje osteoklasta, odnosno djeluju na procese prijenosa signala između osteoblasta i osteoklasta.<sup>24</sup> Osim toga, androgeni stimuliraju periostalno stvaranje kosti.<sup>25</sup> Zato muškarci imaju veće, a time i čvršće kosti. Androgeni smanjuju sintezu cikličkog AMP-a potaknutu paratiroidnim hormonom, potiču sintezu proteina koštanog matriksa, povišuju razinu TGF- $\beta$ , snižuju IL-6, moduliraju apoptozu osteoklasta i osteoblasta,<sup>26,27</sup> a prema nekim istraživanjima, stimuliraju i sintezu IGF-1, time i proliferaciju osteoblasta.<sup>28</sup> Stoga je razumljivo da je hipogonadizam jedan od vodećih uzroka osteoporozu u muškaraca.<sup>29</sup> Tomu u prilog govori i podatak o većoj učestalosti osteoporotičnih prijeloma nakon kirurške ili kemijske kastracije muškaraca s karcinomom prostate.<sup>30,31</sup> Starenjem, osim smanjenja sekrecije androgena, dolazi do promjena i u drugim hormonskim sustavima koji reguliraju metabolizam kalcija i vitamina D (PTH, GH/IGF-1) te na taj način utječu na nastanak osteoporozu.

Dosta je studija koje pokazuju međuovisnost mineralne gustoće kosti i koncentracije estradiola u krvi.<sup>32</sup> Čini se da razina estradiola ima veći utjecaj na koštanu masu negoli sam testosteron, što je potvrdila i nedavna analiza uloge hormona u očuvanju koštane mase u muškaraca.<sup>33</sup> Nazočnost osteoporozu u bolesnika s mutacijom gena za alfa-receptor za estrogen, odnosno gena za enzim aromatazu<sup>34,35</sup> upućuje na zaključak da je učinak testosterona na kost bar dijelom posredovan njegovom aromatizacijom u estradiol.

Tablica 1. Uzroci osteoporozu u muškaraca  
Table 1. Etiology of osteoporosis in men

<i>Primarna/Primary</i>	
idiopatska idiopathic	
<i>Sekundarna/Secondary</i>	
hipogonadizam hypogonadism	hiperprolaktinemija hyperprolactinemia
višak glukokortikoida glucocorticoid excess	tip 1 šećerne bolesti diabetes mellitus type 1
alkohol alcohol	hiperparatiroidizam hyperparathyroidism
pušenje smoking	malapsorpcijski sindrom malabsorption
tireotoksikoza thyrotoxicosis	bolesti hepatobilijarnog sustava hepato-biliary disorders
imobilizacija immobilisation	transplantacija organa organ transplantation
antikonvulzivi anticonvulsants	anorexia nervosa anorexia nervosa
neoplazma malignancy	mastocitoza mastocytosis
osteogenesis imperfecta	reumatoidni artritis rheumatoid arthritis

U novije vrijeme dosta se govori o ulozi IGF-1 u nastanku osteoporozu u muškaraca. Kost je ciljno tkivo anaboličkog djelovanja IGF-1, što potvrđuje i nazočnost receptora za IGF-1 na osteoblastima. Nekoliko je istraživanja pokazalo korelaciju između niske razine IGF-1 i njegova proteinskog nosača IGF-BP3 i niskog BMD-a.<sup>36,37</sup> Izgleda da je ovo smanjenje razine IGF-1 udruženo s nazočnošću specifičnog alela polimorfne mikrosatelitne regije gena za IGF-1.<sup>18</sup> Povezanost razine IGF-1 i BMD-a mogla bi dijelom biti posredovana inhibicijskim učinkom na sintezu SHBG.

Višak glukokortikoida, bilo da se radi o endogenom višku ili, što je češće, egzogenom, kao rezultat kronične terapije glukokortikoidima, najčešći je uzrok sekundarne osteoporozu u muškaraca, koji se javlja u 16–18% slučajeva.<sup>38</sup> Osim što inhibiraju funkciju osteoblasta i stimuliraju osteoklastogenezu, glukokortikoidi smanjuju reapsorpciju kalcija u bubrenim tubulima, a mogu dovesti i do sekundarnog hipogonadizma.

U 30–50% slučajeva uzrok osteoporozu ostaje nepoznat, pa govorimo o idiopatskoj osteoporozu. Većina autora se slaže da se dijagnoza idiopatske osteoporozu primjenjuje za muškarce ispod 70. godine života. U ovih se bolesnika ne nalazi ubrzani gubitak koštane mase,<sup>39</sup> već je nizak BMD najvećim dijelom posljedica niske vršne koštane mase. Histološke analize u određenog broja muškaraca s idiopatskim oblikom bolesti upućuju na insuficijentnu funkciju osteoblasta. Najčešći uzroci osteoporozu u muškaraca navedeni su na tablici 1.

Osim koštane mase, na rizik od prijeloma utječu i neki drugi čimbenici kao što su geometrija kosti, niska tjelesna težina i visina, kronične bolesti, pušenje, alkohol, nedostatna izloženost suncu, uzimanje psihotropnih lijekova, kvaliteta koštanog tkiva, posebno kolagena, omjer kortikalne i spužvaste kosti, arhitektura koštanih gredica te rizik od pada, koji je povišen u bolestima drugih organskih sustava (neurološke, oftalmološke bolesti). Jednom nastao prijelom kralješka povećava rizik od novog prijeloma.

### Dijagnoza

Prema definiciji osteoporozu aBMD, odnosno njegovo odstupanje od prosječnih vrijednosti za mladu zdravu populaciju (T-vrijednost) osnovni je parametar koji određuje rizik od prijeloma kosti. Ipak, rezultati mjerenja različitim metodama i na različitim dijelovima skeleta ne daju jednake podatke o riziku od prijeloma kosti. Dvostruka apsorpciometrija x-zraka

(DEXA) temeljna je metoda u dijagnostičkom algoritmu osteoporozu. Njome se mjeri mineralni sadržaj kosti u gramima po jedinici površine. U nekim slučajevima degenerativne promjene kralježnice mogu biti uzrok precijenjene gustoće kosti izmjerene ovom metodom, posebno kod anteroposteriornih snimki. Vjerodostojniji rezultat dobije se bočnom snimkom. Budući da nisu utvrđeni kriteriji za mušku populaciju, dijagnoza osteoporozu u muškaraca još se i sad postavlja na osnovi kriterija koji vrijede za žene.

Kvantitativna kompjutorizirana tomografija (QCT) jedina je metoda koja mjeri stvarnu gustoću kosti, odnosno masu kosti po jedinici volumena (vBMD). Veće kosti kakve susrećemo kod muškaraca imaju jednak vBMD kao i manje kosti kod žena, ali i veći aBMD izmjenom denzitometrijom. Ovom se činjenicom možda može objasniti opaženi nerazmjer između učestalosti prijeloma kosti i prevalencije osteoporozu u muškaraca.

Ultrazvučna metoda mjerenja gustoće kosti rabi se ponajprije u epidemiološkim studijama. Metoda je brza, jednostavna, jeftina i bez ionizirajućeg zračenja, a dobiveni rezultat dobro korelira s rizikom od prijeloma. Petna je kosti i zbog svoje dostupnosti i zbog visokog sadržaja spužvaste kosti (90%) uobičajeno mjesto na kojem se mjeri. Ultrazvučno mjerenje gustoće kosti u području proksimalne falange II-V. prsta također dobro korelira s rizikom od prijeloma, no to ne vrijedi za rezultate mjerenja u području tibije i patele.<sup>40</sup>

Određivanje biljega koštane pregradnje ima nezaobilazno mjesto u dijagnozi osteoporozu u muškaraca. Biljezi koštane izgradnje (alkalna fosfataza, osteokalcin, PINP – engl. Procollagen I Aminoterminal Propeptide, P1CP – engl. Procollagen I Carboxyterminal Propeptide) proizvod su aktivnih osteoblasta, dok biljezi koštane razgradnje nastaju kao rezultat razgradnje kolagena (hidroksiprolin, hidroksilizin, piridinolin, deokspiridinolin, NTX – engl. N-terminal Collagen I Telopeptide, CTX – engl. Carboxyterminal Collagen I Telopeptide). Biljezi koštane pregradnje nisu specifični za bolest, već su odraz metaboličkog poremećaja, bez obzira na uzrok. Neki od biljega su nazočni i u drugim tkivima, pa na njihovu razinu mogu utjecati i bolesti izvan koštanog sustava. Razina biljega koštane pregradnje najviša je između 20. i 30. godine života, što odgovara završnoj fazi formiranja vršne koštane mase, da bi se potom smanjivala, dostižući najnižu vrijednost između 50. i 60. godine života. Prema nekim studijama njihova razina ponovno raste u dobi od 70 godina, što je u skladu s fazom ubrzanog gubitka kosti.

Biopsija kosti rabi se u procjeni histomorfometrijskih parametara, kao i pokazatelja dinamike koštane pregradnje. Biopsijom kosti možemo otkriti i neke manje česte uzroke osteoporozu kao što su zloćudna bolest, osteogenezis imperfekta i mastocitoza.

### Liječenje

Primjeren unos kalcija (1000–1500 mg/dan) i vitamina D (400–800 IU) osnovni je preduvjet uspješnog liječenja osteoporozu. Kao što je spomenuto hipogonadizam je vodeći uzrok osteoporozu u muškaraca, odgovoran za 20% osteoporotičnih prijeloma kralježaka i 50% prijeloma kuka. Starenjem dolazi do pada razine testosterona, uz porast SHBG, što dodatno smanjuje razinu slobodnih androgena u serumu. Gubitak kosti rezultat je manjka ne samo androgena već i estrogena, koji nastaju lokalno aromatizacijom iz androgena. Dugotrajna primjena testosterona u hipogonadnih muškaraca povećava koštanu masu u lumbalnoj kralježnici za 25%,<sup>41</sup> uz najveći učinak u prvih nekoliko godina liječenja. Osim porasta koncentracije testosterona, dolazi do smanjenja razine biljega koštane pregradnje, povećanja koncentracije estradiola i vitamina D u

serumu, kao i povećanja mišićne mase i smanjenja količine masnog tkiva. I u eugonadalnih muškaraca primjena testosterona dovela je do porasta koštane mase u kralježnici, no bez učinaka u području vrata bedrene kosti.<sup>42</sup> Još nema podataka o učinku testosterona na smanjenje broja osteoporotičnih prijeloma. Budući da primjena testosterona može dovesti do progresije bolesti u muškaraca s benignom hiperplazijom ili neoplazmom prostate, potrebni su redoviti urološki pregledi. Testosteron se obično primjenjuje u obliku kožnih priljepaka, gela ili intramuskularnih injekcija.

Bisfosfonati su snažni inhibitori koštane razgradnje. Dosađajna istraživanja pokazala su smanjenje broja vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u žena liječenih alendronatom i risedronatom, dok o rezultatima njihove upotrebe u muškaraca još nema dovoljno iskustva. Dvije novije kliničke studije pokazale su porast BMD-a od 7 do 10% u lumbalnoj kralježnici i 2–5% u vratu bedrene kosti, u muškaraca liječenih alendronatom tijekom dvije godine,<sup>43,44</sup> uz značajno manju incidenciju vertebralnih prijeloma u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovi rezultati podjednaki su onima dobivenim u liječenju postmenopausalnih žena. Studije s risedronatom pokazale su porast koštane mase i smanjenje učestalosti prijeloma kralježaka u osteoporozu muškaraca uzrokovanom kortikosteroidima.<sup>45</sup>

Iako antiresorptivni lijekovi uspješno povećavaju koštanu masu, u novije se vrijeme pojavljuju lijekovi s anaboličkim učinkom na kost, od kojih se u budućnosti puno očekuje. Kontrolirana, randomizirana, dvostruko slijepa studija pokazala je porast BMD-a od 13,5% u lumbalnoj kralježnici i 3% u vratu bedrene kosti u muškaraca liječenih 18 mjeseci paratiroidnim hormonom primijenjenim intermitentno, u niskoj dozi,<sup>46</sup> uz značajno smanjenje učestalosti vertebralnih prijeloma.<sup>47</sup> Histomorfometrijska analiza pokazala je ne samo povećanje mineralizacije kosti već i popravak poremećaja na razini mikroarhitekture trabekula, što je jedna od osnovnih značajki osteoporozu.

### Zaključak

Važnost problema osteoporozu u muškaraca uvelike je podcijenjena zbog znatno veće učestalosti ove bolesti u žena. Još ne postoje smjernice koje bi precizno definirale algoritme postupanja i liječenja muškaraca s osteoporozom. S obzirom na mali broj postojećih studija, nužna su nova istraživanja koja će procijeniti učinak pojedinih lijekova na smanjenje učestalosti osteoporotičnih prijeloma u muškaraca.

### LITERATURA

1. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. Perspective: the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–41.
2. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr i sur. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761–8.
3. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915–23.
4. Ross PD, Lombardi A, Freedholm D. The assessment of bone mass in men. U: Orwoll ES, ur. *Osteoporosis in men*. San Diego: Academic Press; 1999, str. 505–525.
5. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five year follow up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1997;12:1075–82.
6. De Laet CEDH, van Hout BA, Burger H, Weel AEAM, Hofman A, Pols HAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587–93.
7. Aaron JE, Makins NB, Sagrey K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop* 1987;215:260–71.
8. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporosis International* 1992;2:285–9.
9. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Johnson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporosis Int* 1998;8:599–603.



10. De Laet C, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;314:221–5.
11. Copper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221–7.
12. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J i sur. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010–8.
13. Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton III LJ. Age related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcome. *Osteoporosis International* 1995;5:419–26.
14. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 1999;20:788–804.
15. Kannus P, Palvanen M, Kaprio J, Parkkari J, Koskenvuo M. Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people: prospective 25-year follow-up of a nationwide cohort of elderly Finnish twins. *BMJ* 1999;319:1334–7.
16. Ferrari S, Manen D, Bonjour JP, Slosman D, Rizzoli R. Bone mineral mass and calcium and phosphorus metabolism in young men: relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2043–8.
17. Peris P, Alvarez L, Oriola J i sur. Collagen type 1 alpha 1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men. *Rheumatology* 2000;39:1222–5.
18. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D i sur. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2286–90.
19. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol* 1998;49:803–9.
20. Zmuda MJ, Cauley JA, Kuller LH i sur. Androgen receptor CAG repeat length is associated with increased hip bone loss and vertebral fracture risk among older men. *J Bone Miner Res* 2000;15(Suppl 1):491.
21. Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. *Clinical Endocrinology*. 1993;38:15–6.
22. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992;326:600–4.
23. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE i sur. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989;86:854–7.
24. Anderson FH, Francis RM, Selby PL, Copper C. Sex hormones and osteoporosis in men. *Calcified Tissue International* 1998;62:185–8.
25. Turner RT, Wakley GK, Hannon KS. Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. *J Orthop Res* 1990;8:612–7.
26. Orwoll ES. Androgens. U: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GR. Principles of bone biology. 1996, Academic Press, San Diego.
27. Bellido T, Jilka RJ, Boyce BF i sur. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis and bone mass by androgens: the role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1989;95:2886–95.
28. Gori F, Haufbauer LC, Conover CA i sur. Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 140:5579–86.
29. Francis RM, Peacock M, Aaron JE i sur. Osteoporosis in hypogonadal men: Role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. *Bone* 1986;7:261–8.
30. Wei JT, Groww M, Jaffe CA i sur. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant bone loss of bone density. *Urology* 1999;54:607–11.
31. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *Journal of Urology* 1997;157:439–44.
32. Slemenda C, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogen and negative associations with androgens. *Journal of Clinical Investigation* 1997;100:1755–9.
33. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:3626–35.
34. Smith EP, Boyd J, Frank GR i sur. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gen in a man. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1056–61.
35. Carani C, Qin K, Simoni M i sur. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New England Journal of Medicine* 1997;337:91–5.
36. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kampe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *Journal of Internal Medicine* 1992;232:59–64.
37. Reed BY, Zerwekh JE, Sakhae K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CYC. Serum IGF-1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 1995;10:1218–24.
38. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F i sur. Severe osteoporosis in men. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:452–60.
39. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000;11:192–202.
40. Wüster C, Hadji P. Use of Quantitative Ultrasound Densitometry (QUS) in Male Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2001;69:225–8.
41. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386–90.
42. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Watell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner res* 1997;12:472–8.
43. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S i sur. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–10.
44. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252–5.
45. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242–7.
46. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Therapy of idiopathic osteoporosis in men with parathyroid hormone: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069–76.
47. Neer RM, Arnaud C, Zanchetta JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2001;344:1434–41.