

Osteoporoza u mężczyzn *Osteoporosis in the aging male*

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Streszczenie

Osteoporoza jest tradycyjnie traktowana jako choroba kobiet po menopauzie, jednak mężczyźni również zagrożeni są złamaniami osteoporotycznymi. Przyżyciowe ryzyko co najmniej jednego typowego złamania osteoporotycznego szacowane jest dla 60-letniego mężczyzny na ok. 25% (u kobiet – około 30%). 30% wszystkich złamań bliższej nasady kości udowej dokonuje się u mężczyzn. Przyczyny prowadzące do osteoporozy u mężczyzn są podobne, jak u kobiet: hipogonadyzm, leczenie glukokortykosteroidami, choroby przewodu pokarmowego, niedobór witaminy D, leczenie lekami przeciwdrgawkowymi oraz nadużywanie alkoholu stanowią najczęstsze identyfikowalne czynniki etiologiczne. Podobnie jak u kobiet, hipogonadyzm jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn. Gęstość mineralna kości jest niższa u mężczyzn z pierwotnym i wtórnym hipogonadyzmem - niezależnie od przyczyny, konstytucjonalnym opóźnionym dojrzewaniem płciowym i w przypadkach receptorowej oporności na androgeny. Niedobór testosteronu prowadzi także do wzrostu ryzyka złamań. Należy jednak pamiętać, że w odróżnieniu od kobiet, u których menopauza ma charakter skokowy, obniżanie się z wiekiem stężenia testosteronu u starzejących się mężczyzn wykazuje charakter liniowy, co powoduje, że nie doświadczają oni gwałtownego przyspieszenia ubytku masy kostnej. Wielokrotnie wykazano, że uzupełnianie niedoboru testosteronu powoduje wzrost gęstości mineralnej kości u mężczyzn z hipogonadyzmem. Wydaje się jednak, że korzyść odnoszą jedynie mężczyźni, u których wyjściowe stężenia testosteronu w surowicy nie przekraczały 200 ng/ml, zaś brak spektakularnych wyników leczenia testosteronem nieselekcjonowanych populacji starzejących się mężczyzn wynikał z obecności w nich mężczyzn z prawidłowymi stężeniami testosteronu. Jedynie pojedyncze leki uzyskały rejestrację do leczenia osteoporozy u mężczyzn. Pozostałe nie były przedmiotem długotrwałych i kosztownych badań klinicznych, wymaganych do takiej rejestracji. Po dwóch latach, u mężczyzn leczonych alendronianem wykazano znamienne wzrost BMD i redukcję ryzyka złamań kręgow w porównaniu z placebo. Niedawno zarejestrowany do leczenia osteoporozy u mężczyzn rizedronian efektywnie zwiększa gęstość mineralną kości. Teryparatyd (1-34 rhPTH) został zarejestrowany do leczenia „ciężkiej” osteoporozy u mężczyzn: po złamaniach, z licznymi czynnikami ryzyka lub nieskutecznością wcześniejszej terapii. *Geriatrics 2007; 1: 30-36.*

Słowa kluczowe: osteoporoza, mężczyźni, rozpoznawanie, leczenie

Summary

While most studies of osteoporosis have focused on postmenopausal women, older men are also at increased risk of fragility fractures. Among men aged 50 years, the estimated lifetime risk of hip, spine or distal forearm fracture is 13%. While women have an approximately 40% lifetime risk of fracture, men account for about 30% of all hip fractures. The disorders that cause osteoporosis in men are similar to those in women. Hypogonadism, glucocorticoid therapy, gastrointestinal disease, vitamin D deficiency, anti-convulsant drug therapy, and alcohol abuse were among the most common identifiable causes of male osteoporosis. Hypogonadism is the best-characterized risk factor for osteoporosis and osteoporotic fractures in men. Cross-sectional studies demonstrate that bone mineral density is reduced in men with primary or secondary hypogonadism, men with constitutional delay of puberty, and subjects with androgen insensitivity. Severe hypogonadism increases the risk of fractures in men. However,

unlike women, aging men do not universally experience a reduction of hormone levels leading to accelerated bone loss. Many studies have demonstrated that testosterone replacement increases bone mineral density in men with hypogonadism. However, bone density did increase only in men with pretreatment serum testosterone concentrations below 200 ng/dL. The inability to detect a beneficial effect of testosterone on bone density in the group of all aging males as a whole may have been due to the selection of men whose serum testosterone concentrations were too high to benefit from the therapy. Only a handful of osteoporosis treatments have been approved for use by men – the others have not been subjected to the lengthy and expensive clinical trials that are required. At present the best studied drug for men is alendronate. After two years, the men treated with alendronate had significantly greater increases in lumbar spine density (7.1 versus 1.8 percent with placebo) and femoral neck density (2.5 versus 0.1 percent) and a significant reduction in the risk of new vertebral fractures. Recently approved by FDA for the treatment of men with osteoporosis, risedronate is less well-studied in men than in postmenopausal women with osteoporosis, but it appears to effectively increase BMD. Also PTH 1-34 (teriparatide) has been approved by the FDA for use in men at „high-risk” for fracture, including those with a previous osteoporotic fracture, multiple risk factors for fracture, or failed previous treatment. *Geriatrics 2007; 1: 30-36.*

Keywords: osteoporosis, aging males, diagnosis, treatment

Osteoporoza i związane z nią złamania stanowią znaczącą przyczynę chorobowości i śmiertelności w starzejącej się populacji. Tradycyjnie osteoporoza wiązana jest przede wszystkim z kobietami po menopauzie. Jednak w ostatnim dziesięcioleciu zaistniała i utrwaliła się świadomość, że utrata masy kostnej stanowi również nieodłączny element starzenia się mężczyzn [1-4]. Częstość złamań osteoporotycznych, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, jest różna w poszczególnych krajach, jednak wszędzie gwałtownie rośnie, ponieważ zarówno kobiety, jak i mężczyźni żyją coraz dłużej [5-6]. Stąd, na całym świecie wzrasta liczba ludzi starych, predysponowanych do takich złamań. Zainteresowanie konsekwencjami wpływu menopauzy na jakość życia kobiety rozwinęło się w drugiej połowie XX wieku. Jednakże, problem osteoporozy i związanych z nią złamań kości budzi uwagę dopiero od 20 – 30 lat. Nawet dziś, większość lekarzy pozostaje nieświadoma poważnych implikacji zdrowotnych tych złamań. Nadal większość kobiet zagrożonych złamaniami nie jest kierowana na dalsze badania diagnostyczne oceniające stan ich układu kostnego, a także nie otrzymuje żadnego leczenia, choć leczenie takie jest dostępne [7]. Jednak brak świadomości zagrożenia osteoporozą i złamaniami u mężczyzn jest dziś porównywalny z sytuacją osteoporozy u kobiet przed 50 laty. Chociaż złamania osteoporotyczne występują rzadziej u mężczyzn niż u kobiet, to stanowią one wiodącą przyczynę chorobowości i śmiertelności starzejących się mężczyzn. [8-9]. Następujące obserwacje ilustrują znaczenie problemu osteoporozy u mężczyzn:

- Przyżyciowe ryzyko co najmniej jednego złamania osteoporotycznego szacowane jest dla 60-letniego mężczyzny na ok. 25% (u kobiet – około 30%) [10].
- U starych mężczyzn, ryzyko złamania kręgosłupa jest około dwukrotnie mniejsze niż u kobiet. Badania rtg sugerują, że do 30% mężczyzn po 65 roku życia doznało złamania kręgu [11-14].
- Ryzyko złamania bliższej nasady kości udowej (biodra) u starzejących się mężczyzn wynosi blisko 1/3 ryzyka u kobiet (odpowiednio 5-6% *versus* 16-18%). Oznacza to, że 30% wszystkich złamań bliższej nasady kości udowej dokonuje się u mężczyzn [15].
- Z niewyjaśnionych do końca przyczyn, śmiertelność w konsekwencji złamania biodra [16-18], ale także kręgosłupa [19] i innych dużych złamań osteoporotycznych jest u mężczyzn jest wyraźnie wyższa niż u kobiet.

Masa kostna determinowana jest przez dwa czynniki: szczytową masę kostną oraz postęp jej ubytku. U mężczyzn, masa kostna wzrasta gwałtownie w okresie dojrzewania w odpowiedzi na wzrastające wydzielanie hormonów płciowych. Obserwowany wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) jednak jedynie częściowo odzwierciedla rzeczywisty przyrost masy kostnej, zależąc w dużej mierze także od wzrostu rozmiarów kości. [20,21]. Szczytowa masa kostna osiągnięta jest około dwudziestego (kręgosłup) – trzydziestego (kości obwodowe) roku życia. [22-25]. Następnie, do końca życia mężczyzna traci około 30% kości gąbcz-

stej i 20% kości korowej, które zgromadził w czasie wzrastania i młodości. Ubytek ten jest porównywalny z utratą kości przez kobiety, jednak u mężczyzn jest on lepiej kompensowany przez odkładanie części nowo-tworzonej masy kostnej na zewnętrznych powierzchniach kości (apozycja okołookostnowa). Należy także pamiętać, że szczytowa masa kostna, osiągana przez mężczyzn jest znamienne wyższa w porównaniu do kobiet, oraz, że w odróżnieniu od kobiet, u których menopauza ma charakter skokowy, obniżanie się z wiekiem stężenia testosteronu u starzejących się mężczyzn wykazuje charakter liniowy, co powoduje, że nie doświadczają oni gwałtownego przyspieszenia ubytku masy kostnej. W konsekwencji częstość złamań osteoporotycznych, wzrastająca wykładniczo wraz z wiekiem, wykazuje u mężczyzn opóźnienie o około 5-7 lat w porównaniu do kobiet.

Etiologia

Wiek dojrzewania płciowego stanowi istotny czynnik determinujący wielkość szczytowej masy kostnej u mężczyzn. W przypadkach konstytucjonalnie opóźnionego dojrzewania płciowego osiągana gęstość mineralna kości jest znamienne niższa w porównaniu z mężczyznami prawidłowo dojrzewającymi. [26-28]. Potwierdzono silny udział czynników genetycznych w kształtowaniu się szczytowej masy kostnej, geometrii układu szkieletowego oraz aktywności obrotu metabolicznego kości. Uważa się, że dziedziczność warunkuje wielkość gęstości mineralnej kości (BMD) szkieletu osiowego i bliższych nasad kości udowych w 70–85%, a szkieletu obwodowego w 50–60% [29]. Wykazano także udział czynników genetycznych w patogenezie złamań osteoporotycznych, jednak szacowany jedynie na 25 do 35% ryzyka. Ten wyraźnie mniejszy wpływ dziedziczności na ryzyko złamań niż na wskaźniki fenotypowe szkieletu dowodzi znaczenia pozakostnych czynników ryzyka złamań, przede wszystkim warunkujących skłonność do upadków (zaburzenia równowagi, widzenia itp.). Brak właściwego wysiłku fizycznego, niedostateczna podaż wapnia w diecie, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, stosowanie kortykosteroidów oraz szereg innych czynników środowiskowych może także powodować, że szkielet nie rozwine się w sposób dostateczny, nie osiągnie potencjalnej masy i struktury kości.

Przyczyny prowadzące do osteoporozy u mężczyzn są podobne, jak u kobiet: hipogonadyzm, leczenie

glukokortykosteroidami, choroby przewodu pokarmowego, niedobór witaminy D, leczenie lekami przeciwdrgawkowymi oraz nadużywanie alkoholu stanowią najczęstsze identyfikowalne czynniki etiologiczne [30-35].

Podobnie jak u kobiet, hipogonadyzm jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn. Gęstość mineralna kości jest niższa u mężczyzn z pierwotnym i wtórnym hipogonadyzmem - niezależnie od przyczyny, konstytucjonalnym opóźnionym dojrzewaniem płciowym i w przypadkach receptorowej oporności na androgeny. Niedobór testosteronu prowadzi także do wzrostu ryzyka złamań. U mężczyzn podstawową rolę w utrzymaniu masy kostnej odgrywają hormony płciowe: testosteron, a także estrogeny. Kiedy stężenia obu tych hormonów w wyniku starzenia się spadną poniżej połowy wartości stwierdzanej u młodych mężczyzn, rozpoczyna się utrata masy kostnej i spadek jej wytrzymałości – podobnie jak u kobiet [36-37]. Istnieją jedynie pojedyncze długotrwałe obserwacje wpływu deficytu hormonów płciowych na stan układu kostnego u mężczyzn. Zarówno u młodych, jak i u starych mężczyzn poddanych kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej obserwuje się szybki spadek gęstości mineralnej kości, zauważalny już po 6-9 miesiącach, któremu towarzyszy znamienny wzrost ryzyka złamań [38-43]. U mężczyzn z idopatycznym hipogonadyzmem hipogonadotropowym czy genetycznie uwarunkowaną opornością na androgeny również obserwuje się niższą od oczekiwanej masę kostną [44-46].

Poza niedoborem hormonów męskich, przyczynami ubytku masy kostnej u mężczyzn są palenie papierosów i nadużywanie alkoholu [47-48]. Również szereg chorób, wymagających leczenia kortykosteroidami, np. reumatoidalne zapalenie stawów czy astma, może być powikłanych wtórnie osteoporozą i złamaniami kości, podobnie jak to ma miejsce u kobiet.

Rozpoznawanie i leczenie

Często pierwszym momentem, gdy pacjent zdaje sobie sprawę ze swojej choroby, jest złamanie kości – a nawet wtedy rozpoznanie osteoporozy często bywa przeoczone. Najważniejszym w rozpoznawaniu osteoporozy jest możliwość wczesnego wykrycia zagrożenia tą chorobą. Wobec bezbólowego wczesnego okresu osteoporozy, nie ma żadnego objawu wskazującego na jej rozwój, zanim nie dojdzie do złamań. Podstawą

rozpoznawania osteoporozy są badania absorpcyjometryczne (densytometryczne) określające gęstość mineralną kości w standardowych lokalizacjach: trzonach odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub szyjce kości udowej. Badania te nie tylko umożliwiają ocenę aktualnego zagrożenia złamaniami kości, ale wykonywane co 1–2 lata wykazują także postęp choroby lub efekty stosowanego leczenia. Ryzyko złamania uda lub kręgu w zależności od gęstości kości jest podobne dla kobiet i mężczyzn. Badanie densytometryczne metoda DXA w lokalizacjach centralnych powinno być zalecane u wszystkich mężczyzn po 70. roku życia, u których stwierdzono obecność klinicznych czynników ryzyka złamań lub zmniejszenie wzrostu o 2 cm lub więcej.

Kompleksowa ocena ryzyka złamań w perspektywie dziesięcioletniej integruje wyniki badań diagnostycznych (densytometria, ocena bezobjawowych złamań kręgów, ocena metabolizmu kostnego) oraz wybranych czynników ryzyka złamań (wiek, płeć, przebyte złamanie niskoenergetyczne po 45. r.ż. oraz terapia kortykosteroidami) [49]. Stwierdzenie ryzyka złamania powyżej 20% stanowi wskazanie do podjęcia farmakoterapii. W przypadku średniego zagrożenia złamaniami (10-20%), stwierdzenie któregośkolwiek z poniższych czynników przesuną ryzyko bezwzględne z poziomu średniego (10-20%) do wysokiego (>20%) i nakazuje rozważenie podjęcia farmakoterapii:

- niskoenergetyczne złamanie kręgosłupa lub barku po 45. r.ż,
- wykazanie obecności złamań kręgów w badaniach rtg lub morfometrii densytometrycznej
- przewlekła terapia GKS - powyżej 5 mg prednizonu/ dobę przez ponad 3 miesiące
- przyspieszony metabolizm kostny mierzony poziomem markerów obrotu kostnego.

Należy pamiętać, że ocena dziesięcioletniego ryzyka możliwa jest wyłącznie u osób nieleczonych.

Zdarza się, że dochodzi do typowych złamań osteoporotycznych u osób z prawidłowym T-score. W takich przypadkach, a zwłaszcza niskourazowych złamań kręgów, należy bezwzględnie rozpoznać chorobę i podjąć leczenie. Nie budzi dziś wątpliwości, że dokonane złamanie osteoporotyczne stanowi najważniejszy czynnik ryzyka złamań kolejnych, z wielokrotnością to ryzyko kilka- a nawet kilkanaście razy. W każdym przypadku stwierdzenia obniżenia wzrostu o więcej niż 4 cm oraz znacznej kyfozy zaleca się badanie rtg kręgosłupa w celu wykluczenia utajonych złamań trzonów kręgowych.

Mniej zarejestrowanych leków dla mężczyzn niż dla kobiet

Celem postępowania terapeutycznego w osteoporozie jest zapobieganie złamaniom na przestrzeni całego życia u osób, które ich jeszcze nie doznały oraz redukcja ryzyka złamań u chorych z zaawansowaną osteoporozą. Kompleksowa profilaktyka złamań dotyczy wszystkich mężczyzn po 65. roku życia. Edukacja pacjenta powinna być ukierunkowana na prezentację zagrożeń oraz właściwego stylu życia i odżywiania oraz eliminację pozakostnych czynników ryzyka złamań i zapobieganie upadkom.

Farmakoterapia osteoporozy dotyczy wszystkich mężczyzn ze zdiagnozowanym złamaniami osteoporotycznym oraz wszystkich mężczyzn z wysokim 10-letnim bezwzględnym ryzykiem złamań, obliczonym na podstawie wieku i gęstości mineralnej kości. Istnieje jednak znacznie mniej badań nad leczeniem osteoporozy u mężczyzn, w porównaniu do kobiet. Jedynie pojedyncze leki uzyskały rejestrację do leczenia osteoporozy u mężczyzn. Pozostałe nie były przedmiotem długotrwałych i kosztownych badań klinicznych, wymaganych do takiej rejestracji.

Obecnie, lekiem o najlepiej udokumentowanej skuteczności przeciwzłamaniowej u mężczyzn jest lek z grupy bisfosfonianów, alendronian [50]. Po dwóch latach, u mężczyzn leczonych alendronianem wykazano znamienne wzrost BMD i redukcję ryzyka złamań kręgów w porównaniu z placebo. Niedawno zarejestrowany do leczenia osteoporozy u mężczyzn kolejny bisfosfonian, rizedronian efektywnie zwiększa gęstość mineralną kości. Teryparatyd (1-34 rhPTH) został zarejestrowany do leczenia „ciężkiej” osteoporozy u mężczyzn: po złamaniach, z licznymi czynnikami ryzyka lub nieskutecznością wcześniejszej terapii [51]. Testosteron zwiększa gęstość mineralną kości u mężczyzn z niskimi stężeniami tego hormonu, jednak nie udokumentowano wpływu takiego leczenia na ryzyko złamań. Podstawą zapobiegania oraz uzupełnieniem każdego postępowania leczniczego pozostaje stosowanie preparatów wapnia (1200–1500 mg elementarnego Ca/dobę) oraz witaminy D₃. O ile dobowe zapotrzebowanie na witaminę D u młodych dorosłych wynosi 400–600 jm/dobę, u mężczyzn w starszym wieku zaleca się podawanie 1000–1500, a nawet do 4000 jm wit D/dobę.

Poza bezpośrednim wpływem na metabolizm kostny, witamina D, a zwłaszcza jej aktywne metabolity

wykazują silne, korzystne działanie na stan napięcia i sprawności układu mięśniowego i na tej drodze zmniejszają zagrożenie upadkiem [52].

Zakończenie

Osteoporoza u mężczyzn stanowi problem zdrowia publicznego. Kiedy mężczyzna wchodzi do gabinetu lekarskiego, lekarz myśli o chorobach układu sercowo-naczyniowego, lipidach, nadciśnieniu, nadużywaniu alkoholu i tytoniu, raku gruczołu krokowego – tylko nie o utracie wzrostu, kyfozie, hipogonadyzmie czy objawowych lub nieobjawowych złamaniach. Jest nieprawdopodobne, aby nadciśnienie czy hiperlipidemia pozostały nieleczone u mężczyzny wypisywanego ze szpitala po zawale serca. Jednocześnie, jedynie 10-20% kobiet i prawdopodobnie jeszcze mniej mężczyzn z osteoporozą i złamaniami poddawanych jest dalszym badaniom i leczonych, niezależnie od faktu, że przebyte złamanie jest czynnikiem ryzyka złamań kolejnych. Przyczyna jest historyczna: większość praktykujących współcześnie lekarzy nie uczyła się o osteoporozie na studiach, metody określania gęstości mineralnej kości były wówczas nieznanne a skuteczne leki niedostępne. Stąd, osteoporozę i wynikające z niej złamanie uznawano za „normalne” starzenie się, nieodwracalną

i niepoddająca się leczeniu konsekwencją wieku, a nie za chorobę.

Ponieważ żyjemy dłużej a globalna populacja wzrasta, całkowita liczba złamań kości udowej u mężczyzn w roku 2025 będzie podobna do dzisiejszej liczby takich złamań u kobiet. W roku 2025 oddziały szpitalne będą zapełnione mężczyznami i kobietami ze złamaniami uda. Nietrudno wyobrazić sobie jak wielkie obciążenie finansowe stworzy to dla społeczeństwa. Całkowite koszty opieki nad pacjentami w pierwszym roku po złamaniu uda szacuje się w Europie na 14.7 miliardów euro, jeżeli brać pod uwagę wszystkie typy złamań osteoporotycznych, koszty te wzrastają do 25 miliardów euro.

Konieczne są więc szeroko zakrojone programy edukacyjne, dzięki którym lekarzy zaczną identyfikować problem osteoporozy i złamań u mężczyzn, a w konsekwencji zaczną rozpoznawać i leczyć, podobnie jak to ma miejsce w stosunku do kobiet.

Adres do korespondencji:

Waldemar Misiorowski
Klinika Endokrynologii CMKP
ul. Ceglowska 80
01-809 Warszawa
E-mail: w_misiorowski@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A i wsp.; Long-term risk of Osteoporotic Fracture in Malmö, Osteoporosis International 2000; 11:669-74.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of Osteoporosis and Fracture in Men. Calcified Tissue International, 2004; 10.1077/s00223-004-0287-6 (Published on-line, 8 June 2004).
3. Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G i wsp. On behalf of the Network on Male Osteoporosis in Europe (NEMO). Evidence From Data Searches and Life-Table Analyses For Gender-Related Differences in Absolute Risk of Hip Fracture after Colles' or Spine Fracture: Colles' Fracture as an Early and Sensitive Marker of Skeletal Fragility in Caucasian Men. Journal of Bone and Mineral Research (in press).
4. Kanis JA and Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. Bone 1992; 13:S7-S15.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly. A worldwide projection. Osteoporosis Int. 1992; 2:285-9.
6. Van Der Klift M, De Laet CEDH, McCloskey EV, Hofman A, Pols HAP. The Incidence of Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. J Bone Miner Res 2002; 17: 1051-6.
7. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. Osteoporosis Int 2000; 11: 577-82.
8. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 878-82.
9. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. Clin Orthop Related Research 1995; 319: 260-5.
10. Nguyen, TV, Eisman, JA, Kelly, PJ, Sambrook, PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 1996; 144: 255.
11. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. Am J Med 1995; 98 (Suppl 1A):75S-87S.

12. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Conner MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone Density and Fracture Risk in Men, *JBMR* 1998; 13(12): 1915.
13. De Laet CEDH, 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; 315(7102): 221-5.
14. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E i wsp. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195-202.
15. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C i wsp. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005.
16. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997; 167:412.
17. Melton L, Riggs B. Epidemiology of age-related fractures. W: *The Osteoporotic Syndrome*. Avioli L (ed.). New York: Grune & Stratton; 1983: 45.
18. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K i wsp. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002; 162:2217. Center, JR, Nguyen, TV.
19. Schneider D i wsp. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878.
20. Krabbe S, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. I. Bone mineral content, and serum levels of alkaline phosphatase, phosphate and calcium. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:745.
21. Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. II. Relationship between mineralization and serum testosterone. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73:750.
22. Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF i wsp. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology* 1988; 166:847.
23. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B i wsp. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:555.
24. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R i wsp. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1060.
25. Mazess RB, Cameron JR. Bone mineral content in normal U.S. whites. W: *Proceedings, International Conference on Bone Mineral Measurement*. Mazess, RB (Ed). Washington, D.C.: DHEW Publication NIH 75-683; 1974: 228.
26. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM i wsp. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326:600.
27. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1152.
28. Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R i wsp. Short-term effect of testosterone treatment on reduced bone density in boys with constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1488.
29. Misiorowski W. Genetyczne uwarunkowania osteoporozy. *Endokrynologia Pol.* 2003; 54(3): 321-6.
30. Amin S, Zhang Y, Felson DT i wsp. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006; 119:426.
31. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ i wsp. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1553.
32. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA i wsp. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:204.
33. Seeman E, Melton LJ 3d, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977.
34. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F i wsp. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123:452.
35. Diamond T, Smerdely P, Kormas N i wsp. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169:138.
36. Riggs BL, Kholsa S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type 1 and type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:763-73.
37. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3555-61.
38. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J i wsp. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523.
39. Chen Z, Maricic M, Nguyen P i wsp. Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2136.
40. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL i wsp. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948.
41. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F i wsp. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1219.
42. Mittan D, Lee S, Miller E i wsp. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3656.

43. Daniell, HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439.
44. Shahinian, VB, Kuo, YF, Freeman, JL, Goodwin, JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:154
45. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 658.
46. Sobel V, Schwartz B, Zhu YS i wsp. Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5alpha-reductase-2 deficiency syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3017.
47. Slemenda CW, Christian JC, Reed T i wsp. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 286.
48. Dalen N, Lamke B. Bone mineral losses in alcoholics. *Acta Orthop Scand* 1976; 47: 469.
49. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E, Książopolska-Orłowska K, Misiorowski W, Franek E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9(200): 11-39.
50. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
51. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i wsp. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone mineral density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.
52. Dukas L, Heike MPH, Bischoff A i wsp. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 230-36.