

Kvantitativní a kvalitativní parametry mužského skeletu ve vztahu k hormonální homeostáze

I. ŽOFKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Žofková I.: **Kvantitativní a kvalitativní parametry mužského skeletu ve vztahu k hormonální homeostáze**

Osteoporóza u mužů je stejně závažné onemocnění jako u žen. Z mnoha hledisek se však od osteoporózy ženské liší. Incidence onemocnění i riziko fraktur jsou u mužů nižší, ale mortalita na tyto fraktury je vyšší. Mužská osteoporóza častěji než u žen vzniká jako komplikace interního onemocnění. Jednou z častých příčin zrychlené ztráty kostní hmoty u mužů je manifestní hypogonadismus. Diskutován je patogenetický význam latentního hypogonadismu, jenž je fyziologickým důsledkem stárnutí. Dominantním sexuálním steroidem regulujícím metabolismus mužského skeletu v období puberty i v dospělosti je vedle testosteronu estrogen. Diagnosticky významným ukazatelem gonadální funkce se jeví sex hormon-binding globulin (SHBG), který u mužů lépe než sexuální steroidy koreluje s markery kostní remodelace a s hodnotami kostní hmoty v krčku femoru i páteři. Klíčovým osteotropním systémem u mužů je také osa somatotropin/IGF-I. Tento systém v interakci se sexuálními steroidy působí na skelet přímo i prostřednictvím svalů. U chlapců indukuje nárůst pubertální kosti a má protektivní vliv na dospělý skelet. Mužská kost odpovídá méně citlivě na změny hladin PTH souvisejícími s deficitem vitamínu D než kost ženská. Významným mediátorem vlivu vitamínu D na mužský skelet je estrogen, jehož syntézu v kostní tkáni D-hormon aktivuje.

Klíčová slova: mužský skelet, androgeny, estrogeny, somatotropin-IGF-I, vitamín D, kostní denzita, fraktury

SUMMARY

Žofková I.: **Quantitative and qualitative parameters of the male skeleton in relation to hormonal homeostasis**

Hormonal homeostasis in relation to osteoporosis in men is similarly as in women a serious disease. However, it differs from female disorder in some epidemiological and clinical aspects. Incidence, as well as the risk of fractures in men are lower as compared to women, but mortality of men from fractures is markedly higher. Furthermore, osteoporosis in men develops more frequently as a complication of some internal diseases and endocrinopathies, first of all manifest hypogonadism. Pathogenetic importance of physiological age-related decline in production of sexual hormones is discussed. In addition to testosterone, the major sexual steroid regulating metabolism of the male skeleton in puberty and adulthood is estrogen. Diagnostically most important parameter of gonadal function correlating with bone remodeling and bone mass at the femoral neck and spine appears to be sex hormone binding globulin (SHBG). The next key osteotropic system in men is somatotropin/IGF-I axis. In interaction with sexual steroids, this system directly and via the muscles, induces pubertal increase in bone mass and protects adult male skeleton. As compared with women, sensitivity of the male skeleton to variations in serum PTH associated with vitamin D deficiency is lower. Important mediator of vitamin D action on the male skeleton is probably estrogen, synthesis of which is activated by D-hormone at the level of bone tissue.

Keywords: male skeleton, androgens, estrogens, somatotropin-IGF-I, vitamin D, bone density, fractures

Osteologický bulletin 2008;13(1):4–7

Adresa: Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, tel.: +420 224905412, e-mail: izofkova@endo.cz

Došlo do redakce: 7. 1. 2008

Přijato k tisku: 13. 2. 2008

Úvod

Primární osteoporóza u mužů je onemocněním postihujícím bez jakékoliv známé příčiny většinou jedince po 70. roce, i když ji lze prokázat i u mužů mladších. Až u 50 % osteoporotických mužů nelze etiologii onemocnění identifikovat, ale s věkem vyskyt „idiopatických“ forem osteoporózy klesá. Diagnostika se, podobně jako u žen, opírá o průkaz nízké kostní denzity měřené pomocí DXA. Je však obtížná především proto, že u mužů nebylo definováno normální rozmezí hodnot kostní denzity a nebyla stanovena kritéria osteoporózy, takže se používá kritérií pro populaci ženskou (T-skóre < -2,5). Ukazuje se však, že fyziologie,

anatomie i patologie skeletu, ale také epidemiologie, diagnostika a léčba osteoporózy se u mužů a žen liší. Rozdíly spočívají nejen v odlišné geometrii skeletu, ale především v sexuálním dimorfismu rozložení tělesných tkání v průběhu růstu a puberty. Po narození je obsah tuku u chlapců i dívek srovnatelný, ale chlapci jsou již v této době delší a mají více svalové hmoty. Sexuální rozdíly (podmíněné prudkým vzestupem produkce sexuálních hormonů) lze pak pozorovat zvláště v pubertě, kdy růst u chlapců je výrazně rychlejší a také protrahovanější. Dospělí muži mají proto vyšší hodnoty svalové i kostní hmoty (především v důsledku větších rozměrů kosti), ale méně tukové tkáně než ženy

[1]. Těsná závislost vývoje a integrity skeletu na hladinách estrogenů je příčinou větší predispozice žen k osteoporóze při náhle vzniklém menopauzálním hypoestrinismu. Sexuální rozdíly jsou také ve funkci osteoblastů a jejich odpovědi na estrogeny, androgeny a somatotropin (jejichž receptory vlastní). Předpokládá se, že primární osteoporóza u mužů je důsledkem zatím ne přesně definovaného osteoblastického (pravděpodobně geneticky kódovaného) defektu [2].

Prevalence osteoporózy u mužů starších 50 let je 6 %, u stejně starých žen 16 % (poměr mužů k ženám 1 : 2,6). Ekvivalentní ztráta kostní hmoty je u mužů spojena s nižším rizikem fraktur než u žen. Incidence fraktur kyčle je u mužů nad 65 let 4–5, u žen 8–10/1 000 obyvatel za rok [3]. Vyhodnocení rizika fraktur podle hodnot kostní denzity a rychlosti jejího úbytku je však u mužů problematictější, především proto, že nejsou údaje o vztahu standardních parametrů kostní denzity mužské populace k frakturám [3].

Osteoporotické fraktury postihují v porovnání se ženami muže ve vyšším věku, a snad právě proto je mortalita u mužů vyšší (OR po věkové standardizaci – muži vs. ženy – pro frakturu proximálního femoru 3,17 vs. 2,18, pro vertebální fraktury 2,22 vs. 1,92) [4]. Zatímco u žen převažuje primární forma onemocnění, mužská osteoporóza se častěji vyvíjí druhotně na bázi alkoholismu a kouření, léčby glukokortikoidy nebo antikonvulzívy, chronických interních onemocnění (endokrinopatie, gastrointestinální choroby, malignita, transplantace orgánů, idiopatická hyperkalciurie, systémová mastocytóza) a faktorů genetických [5].

Význam hypogonadismu pro vznik osteoporózy u mužů

Deficit androgenů. Z endokrinopatií je u mužů nejčastější příčinou osteoporózy manifestní hypogonadismus při primárním selhávání funkce varlat nebo funkční nedostatečnosti osy hypothalamus – hypofýza. Zvláště rizikovou skupinou jsou kastrovaní muži, u nichž se ztráta kostní hmoty výrazně zrychluje a vyvíjí se osteoporóza [6]. Hypogonadismus u mužů bývá mimoto častým důsledkem léčby glukokortikoidy. Postižení muži mají útlum libida, erektilní dysfunkci, trpí depresí, nespavostí a snížením fyzické výkonnosti. Hladiny volného testosteronu bývají většinou nižší než 5 ng/dl. Histomorfometricky byly u mužů s klinikou i laboratorně prokázaným hypogonadismem a vertebálními frakturami zjištěny snížený počet a konektivita trabekul, jejich zvýšená separace a dezorganizace kostní struktury [7]. Substituce testosteronu u hypogonadálních mužů vedle zlepšení sexuálních funkcí zvýšila objem a kontraktilitu svalové hmoty, a zpomalila úbytek kostní hmoty [8].

Mužský skelet může být ohrožen i fyziologickým poklesem hladin testosteronu, které kolísají v závislosti na ročním období, přičemž nejvyšší hodnoty bývají zaznamenávány v dubnu a nejnižší v říjnu. Prevalence deficitu testosteronu je tedy ve všech věkových skupinách nejvyšší na podzim [9]. Nezávisle na sezónním kolísání sérové hladiny biologicky aktivního testosteronu fyziologicky klesají již od 3. dekády. Přestože pokles testosteronu je na rozdíl od menopauzálního poklesu hladin estrogenů pozvolný (zhruba 1 %/rok), může postupně snižovat kvalitu života, vést k sexuální dysfunkci, kardiovaskulárnímu postižení, negativně

ovlivnit složení tělesných tkání a urychlit ztrátu kostní hmoty. Zatímco prevalence laboratorně verifikované androgenní nedostatečnosti u mužů mezi 30 a 79 lety je zhruba 5,6 %, prevalence osteoporózy je jen 1 %, což lze vysvětlit tím, že zhruba 48 % mužů s nízkým testosteronem nemá výraznější klinické symptomy, a tak i postižení skeletu uniká pozornosti [10].

Patogenetický význam hypogonadismu pro vznik fraktur u mužů byl zkoumán jen na malých souborech a nebyl jednoznačně potvrzen. Stanley a spol. [11] zjistili, že snížený celkový testosteron v séru je asociován s vyšším rizikem fraktury kyčle. Jackson a spol. [12] u starších mužů s frakturou kyčle prokázali deficit testosteronu v 71 % případů, zatímco u kontrol pouze v 32 %. Fyziologická variace volného testosteronu byla mimoto nezávislým prediktorem denzity kortikální kosti i počtu předchozích fraktur [13]. Z jiné studie naopak vyplývá, že vztah hladin testosteronu k riziku fraktur obrátle je jen nevýznamný [14]. Vliv hypogonadismu na periferní skelet tedy může být u mužů překryt působením silnějších prediktorů (kouřením a alkoholismem, a pravděpodobně i estrogenní aktivitou) (viz níže).

Jaká je kritická mez androgenní nedostatečnosti spojená s rizikem osteoporózy? Fink a spol. [15] u souboru 2 447 mužů starších 65 let prokázali častější výskyt osteoporózy v oblasti kyčle při hodnotách testosteronu nižších než 20 ng/dl (incidence 22,5 % proti 8,6 % u kontrol). Tito autoři u osteoporotických mužů zjistili i významně nižší hladiny celkového estradiolu (incidence 22,5 % proti 2,4 % u kontrol).

Androgeny i estrogeny regulují metabolismus mužského skeletu v období pubertálního nárůstu kostní hmoty v dospělosti i v průběhu stárnutí. Projevem jejich anabolického efektu je vzestup osteoformačních markerů v séru [16]. Estrogen mimoto tlumí aktivaci osteoklastů. Nízká hladina sérového estradiolu u mužů významně zvyšuje resorpci kosti [17]. Naopak substituce estrogeny remodelaci kosti tlumí, a to v závislosti na věku (významněji ve stáří) a na závažnosti hypogonadismu. Estrogen i testosteron tedy zajišťují kostní novotvorbu, antiresorpční efekt má však pouze estrogen [18, 19]. Riziko osteoporózy u mužů zvyšuje nejen deficit androgenu, ale i estrogeny.

Deficit estrogenů. Asi 60 % hodnoty sérového estradiolu u mužů je produktem periferní konverze testosteronu (působením aromatázy) a 20 % vzniká konverzí estronu. Další 20 % estradiolu je v závislosti na hladinách LH secernováno z testes. Pro saturaci tkání estrogenem má tedy klíčový význam aromatáza. Enzym je kódován genem pro CYP19 lokalizovaným na lidském chromozomu 15q21.2 (exon 5 a 9). Deficit aromatázy u myších samců vede nejen k postižení mozku, kardiovaskulárního a imunitního systému, k adipozitě a inzulinové rezistenci, ale i ke zrychlení ztráty kostní hmoty. Orchidektomovaní mladí myši samci s knock-outovaným genem pro aromatázu mají závažnější postižení skeletu než zvířata pouze orchidektomovaná nebo pouze knockoutovaná. [20].

Význam estrogeny pro kostní metabolismus byl prokázán i v klinických studiích. Muži s deficitem aromatázy měli kromě větší tělesné výšky poruchy lipidového metabolismu, vyšší hladiny testosteronu a problémů reprodukčních, opoždě

děné zraní skeletu a osteoporózu [21]. U mužů ve věku kolem 19 let, kdy dochází k vrcholu kostní hmoty byl pomocí pQCT nalezen vztah polymorfizmu v genu pro aromatázu (TTTA) k rozměrům kortikální kosti [22]. Význam estrogenů pro homeostázu skeletu podporuje i průkaz zrychlené remodelace a ztráty kostní hmoty u mužů s deficitem estrogenu indukovaným dlouhodobou léčbou karcinomu prostaty agonisty gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH). Postižení skeletu u těchto mužů bylo možno předejít podáváním modulátorů estrogenních receptorů (raloxifen nebo toremifen) [23]. Také studie, v nichž byl měřen volný nebo biologicky dostupný estradiol vztažený na sex hormon vázající globulin (SHBG), vztah ke kosti jednoznačně potvrzují. Pokles biologicky dostupného estradiolu pod hodnotu 40 pmol/l významně zvýšil parametry kostní resorpce i u mužů s normální androgenní aktivitou. V experimentu na myších samcích bylo prokázáno, že podávání modulátoru esterogenních receptorů – raloxifenu zabrání ztrátě kostní hmoty indukované kastrací [24]. Klíčový význam estrogenů pro integritu skeletu u obou pohlaví dokládá i přehledná práce [25].

Negativní výsledky některých jiných autorů zabývajících se vztahem estrogenů k mužskému skeletu lze částečně vysvětlit tím, že sérové hladiny hormonu nekorespondovaly s koncentrací ve skeletu [26]. Přitom efekt estrogenu na mužský skelet zřejmě spočívá především v lokálním působením hormonu produkovaného aktivací aromatázy přímo v kostní tkáni [23]. Vztah cirkulujícího estrogenu ke kostnímu metabolismu může při nízkých hladinách hormonu zkreslovat i nízká citlivost komerčních kitů při měření v oblasti dolní hranice fyziologického rozmezí hladin estrogenu a také fakt, že řada prací se opírá pouze o měření estrogenu celkového. Mimoto referenční hodnoty estrogenu u mužů ve stáří ani hladina, při které se významně zvyšuje riziko osteoporózy, nebyly zatím stanoveny. Sporné jsou i výsledky asociačních studií, v nichž se nepodařilo prokázat vztah vrcholu kostní hmoty u mužů k polymorfizmům XbaI a PvuII v genu pro estrogenní receptor [28]. Estrogen i androgen tedy hrají v řízení kostního metabolismu rostoucího i dospělého mužského organismu každý svou nezastupitelnou roli a jejich efekt je zřejmě aditivní.

Z markerů sexuálních funkcí u mužů byl studován vztah kostních parametrů k sérovým hladinám SHBG. Tento parametr pozitivně koreloval s ukazateli kostní remodelace – telopeptidem kolagenu typu I (CTX) a deoxypyridinolinem v moči. Významný byl i vztah SHBG k výskytu vertebrálních fraktur: pro vzestup sérové hladiny SHBG o 1 σ je OR 2,0 (95% CI 1,2–3,5) [29]. Lormeau a spol. [30], kteří podobně jako Legrand a spol. [29] nenalezli diferenci mezi hladinami estradiolu u mužů zdravých a osteoporotických ani významné vztahy mezi hladinami estradiolu a kostní denzitou v páteři nebo krčku femoru, prokázali významně vyšší sérové hladiny SHBG u osteoporotických mužů než u kontrol. Autoři mimoto našli negativní korelaci mezi SHBG a denzitou krčku femoru a lumbální páteře. U starších mužů polymorfismus v promotorové oblasti genu pro SHBG (TAAA) predikuje současně sérovou hladinu SHBG a také hodnotu kostní denzity v kyčli [31]. Vztah SHBG k ukazatelům kostní homeostázy u mužů byl prokázán i v období dosažení vrcholu kostní hmoty [17]. Ukazuje se

tedy, že sérový SHBG by mohl být využit jako citlivý ukazatel rizika fraktur u mužů staších 65 let (kde korelace mezi hladinami SHBG a parametry kostní remodelace a denzity bývá nejtěsnější) a u mladších mužů jako marker rizika pozdější osteoporózy.

Význam osy somatotropin/IGF-I pro mužský skelet

Druhým klíčovým systémem regulujícím metabolismus mužského skeletu je osa somatotropin/IGF-I. Somatotropin aktivuje osteoblasty, a tak zrychluje novotvorbu kosti přímo. Má však i nepřímý efekt zprostředkovaný nárůstem svalové hmoty a aktivací kostních mechanosenzorů. V interakci se systémem gonadotropním stimuluje nárůst kostní hmoty v pubertě a udržuje integritu skeletu ve stáří. Fyziologický pokles somatotropinu v průběhu stárnutí (somatopauza) zvyšuje nárůst tělesného tuku a kardiovaskulární riziko, ale snižuje i hodnotu svalové hmoty a její síly a zpomaluje novotvorbu kosti. Spolu s poklesem aktivity sexuálních hormonů vede k osteopenii. Nežádoucím zpomalením metabolického obratu kosti při somatopauze lze předejít podáváním rekombinantního somatotropinu [32].

Přímý osteotropní efekt má i produkt somatotropinu IGF-I. Patel a spol. [33] u mužů s nízkou kostní denzitou našli nízké sérové hladiny IGF-I, a to i při normální somatotropní funkci. Jev dokládá, že účinek IGF-I na skelet je na somatotropinu nezávislý. Produkce IGF-I je stimulována také sexuálními steroidy. V průběhu stárnutí hladiny IGF-I klesají souběžně s hladinami sexuálních steroidů. U seniorů byla mezi oběma parametry, nezávisle na věku a BMI, nalezena pozitivní korelace [34]. Estradiol (podobně jako testosteron) indukuje přímo ve skeletu produkci IGF i syntézu receptoru pro tento peptid. Testosteron mimoto tlumí produkci IGFBP-4 ve svalů, čímž zvyšuje biologickou dostupnost peptidu v této tkáni. IGF-I podobně jako somatotropin zrychluje nárůst svalové hmoty a stimuluje novotvorbu kosti i nepřímo prostřednictvím mechanosenzorů, a to významněji u mužů než u žen [35]. Sexuální hormony a osa somatotropin/IGF-I tedy pozitivně ovlivňují svalově-kostní jednotku ve vzájemné interakci.

Stanovení klíčových hladin somatotropinu nebo IGF-I nevypovídá dostatečně o sekreční rezervě osy somatotropin-IGF-I. V tomto směru přinášejí cenné informace dynamické hormonální testy. Kromě cvičení a glukagonového testu jsou preferovány testy se stimulací somatotropin uvolňujícím hormonem (GHRH) (eventuelně v kombinaci s argininem) před inzulinovým tolerančním testem, který má závažné kontraindikace [36].

Vliv PTH a homeostázy vitamínu D na mužský skelet

Také u mužů kostní homeostázu moduluje PTH. U zdravých jedinců nejsou změny produkce PTH v průběhu života tak výrazné jako u žen, avšak mírný fyziologický vzestup hladin PTH ve stáří s následnou aktivací remodelační aktivity mužského skeletu lze také zaznamenat. U mužů mezi 40 a 50 lety i starších 70 let byla kostní resorpce suprimovatelná náloží kalcia, ale vztah remodelačních markerů k hladinám PTH nebyl prokazatelný [37,38]. Sérové hladiny PTH jsou mimoto u mužů citlivější na zpětnovazebný útlum metabolity vitamínu D, takže mírnější deficit vitamínu D se u nich většinou závažnější hyperparatyreózou neprojeví

[39]. Pravděpodobně proto kostní resorpce i denzita v průběhu roku kolísají u mužů méně výrazně než u žen, při čemž u mužů mladších 50 let je toto kolísání prakticky neměřitelné [40]. Zdá se tedy, že mužský skelet je méně citlivý na sezónní výkyvy homeostázy vitamínu D než skelet ženský. Přesto u mladých mužů byla prokázána pozitivní korelace mezi hodnotou vrcholu kostní hmoty a hladinami 25-OH vitamínu D [41]. Také u mužů starších 60 let byl subklinický deficit vitamínu D (hladiny 25OH-vitamínu D nižší než 50 nmol/l) silným prediktorem fraktury kyčle [42]. D-hormon však ovlivňuje skelet i prostřednictvím sexuálních hormonů. Aktivuje estrogenní receptory alfa a pravděpodobně stimuluje i syntézu estrogenu ve skeletu u obou pohlaví [43]. Zdá se tedy, že vitamín D spíše než útlumem PTH ovlivňuje mužský skelet lokální stimulací produkce a funkce estrogenu a má nepochybný význam pro vývoj vrcholu kostní hmoty i pro kvalitu kosti u stárnoucích mužů.

Závěrečné poznámky. Klinicky manifestní hypogonadismus u mužů vznikající na bázi primárního testikulárního poškození nebo hypothallické léze vede jednoznačně k osteoporóze. Negativní vliv na mužský skelet má i fyziologický hypogonadismus prokazatelný pouze laboratorně nižšími hladinami testosteronu. Mužský skelet ovlivňují i estrogény. Zatímco testosteron zvyšuje novotvorbu kosti, estradiol vedle anabolického efektu také tlumí kostní resorpci. Zdá se, že význam estrogenu pro vývoj a integritu mužského skeletu převyšuje význam androgenů.

Metabolismus mužského skeletu je také (v interakci se systémem adenohypofýza-gonády) pod kontrolou osy somatotropin/IGF. Měření funkce obou systémů může být využito při depistáži rizika osteoporózy u mužů. Hormonální léčba osteopenie je plně indikována u případů klinicky i biochemicky prokazatelného hypogonadizmu nebo deficitu somatotropinu. U subklinických (biochemických) forem nedostatečnosti některého z hormonů nebyl pozitivní efekt hormonální léčby jednoznačně prokázán. Konečnou odpověď by měly přinést intervenční studie na velkých souborech osteoporotických mužů. Pozornost bude pravděpodobně směřována k léčebnému využití malých dávek estrogenu nebo modulatorů estrogenních a androgenních receptorů (SERM, SARM), eventuálně i v kombinaci s IGF-I.

Práce byla podpořena grantem MZD ČR NR/9055-4.

Literatura

- Wells JC: Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;21:415–430.
- Ebeling PR: Idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men: current and future treatment options. *Treat Endocrinol* 2004;3:381–391.
- Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata ARM, Carani C: Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol* 2006;154:175–185.
- 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;353:878–882.
- Compston J: Secondary causes of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:193–195.
- Štěpán JJ, Lachman M, Zvěřina J, Pacovský V, Bayling DJ: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:523–527.
- Legrand E, Audran M, Guggenbuhl P, Levasseur R, Chales G, Baslé MF, Chappard D: Trabecular bone microarchitecture is related to the number of risk factors and etiology in osteoporotic men. *Microsc Res Tech* 2007; Jul 27 [Epub ahead of print].
- Lunenfeld B, Nieschlag E: Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male* 2007;10:139–153.
- Trancredi A, Reginster JY, Luyckx F, Legros JJ: No major month to month variation in free testosterone levels in aging males. Minor impact on the biological diagnosis of 'andropause'. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:638–646.
- Araujo AB, Esce GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB: Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, Aug 14 [Rout ahead of print].
- Stanley HL, Schmidt BP, Poses RM, Deiss WP: Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatrics Soc* 1991;39:766–771.
- Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM: Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992;304:4–8.
- Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Ericsson AL, Lorentzon M, Mallmin H, Holmberg A, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C: Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: *J Bone Miner Res* 2006;21:529–535.
- Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chappell CL: Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporosis Int* 1999;9:91–97.
- Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES: Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3908–3915.
- Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S: Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1556–1560.
- Välimäki VV, Alftan H, Ivaska KK, Löyttyniemi E, Pettersson K, Stenman UH, Välimäki MJ: Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate on young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3785–3789.
- Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS: Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:204–210.
- Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL: Estrogens and bone health in men. *Calcif. Tissue Int* 2001;69:189–192.
- Matsumoto C, Inada M, Miyaura C: Estrogen and androgen play distinct roles in bone turnover in male mice before and after reaching sexual maturity. *Bone* 2006;38:220–226.
- Jones MEE, Boon WC, Proietto J, Simpson ER: Of mice and men: the evolving phenotype of aromatase deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:53–62.
- Lorentzon M, Swanson C, Ericsson AL, Mellstrom D, Ohlsson C: Polymorphisms in the aromatase gene predict areal BMD as a result of affected cortical bone size: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 2006;21:332–339.
- Smith MR: Therapy insight: osteoporosis during hormone therapy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:608–615.
- Broulik P, Brouliková K: Raloxifen prevents bone loss in castrated male mice. *Physiol Res* 2007;56:443–447.
- Deroo BJ, Korach KS: Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116:561–570.
- Sasano H, Uzuki M, Sawai T, Nagura H, Matsunaga G, Kashimoto O, Harada N: Aromatase in human bone tissue. *J Bone Miner Res* 1997;12:1416–1423.
- Vanderchuren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C: Androgens and bone. *Endocrine Rev* 2004;25:389–425.
- Välimäki VV, Piippo K, Välimäki S, Löyttyniemi E, Kontula K, Välimäki MJ: The relation of the XbaI and PvuII polymorphisms of the estrogen receptor gene and the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene to peak bone mass and bone turnover rate among young healthy men. *Osteoporosis Int* 2005;16:1633–1640.
- Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasse I, Boux de Casson F, Mathieu E, Baslé MF, Chappard D, Audran M: Osteoporosis in men: a potential role for sex hormone binding globulin. *Bone* 2001;29:90–95.
- Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B: Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone* 2004;34:933–939.
- Ericsson AL, Lorentzon M, Mellstrom D, Vandenput L, Swanson C, Anderson N, Hammond GL, Jakobsson J, Rane A, Orwoll ES, Ljunggren O, Johnell O, Labrie F, Windahl SH, Ohlsson C: SHBG gene promoter polymorphisms in men are associated with serum sex hormone-binding globulin, androgen and androgen metabolite levels, and hip bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5029–5037.
- Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, Musella T, Rota F, Savanelli MC, Colao A: Somatopause: dimetabolic and bone effects. *J Endocrinol Invest* 2005;28:36–42.
- Patel MB, Arden NK, Masterson LM, Phillips DI, Swaminathan R, Syddall HE, Byrne CD, Wood PJ, Cooper C, Holt RI, Hertfordshire Cohort Study Group: Investigating the role of the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis as a determinant of male bone mineral density (BMD). *Bone* 2005;37:833–841.
- Leifke E, Gorenou V, Wichers C, Von Zur Mühlen A, Von Büren E, Brabant G: Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:689–695.