

OSTEOPOROZA U MUŠKARACA

Darko KAŠTELAN

Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Primljeno u prosincu 2006.

Prihvaćeno u siječnju 2007.

Produženjem očekivanog trajanja života osteoporoza je postala rastući problem u većini razvijenih zemalja svijeta. U radu se raspravlja o učestalosti, patogenezi, dijagnostičkim kriterijima i mogućnostima liječenja osteoporoze u muškaraca. Svaki treći prijelom kuka događa se u muškaraca, a više od 11 % muškaraca starijih od 50 godina doživi ovaj prijelom. Dijagnoza idiopatske osteoporoze primjenjuje se za muškarce mlađe od 60 godina u kojih nema drugih mogućih uzroka bolesti. U njih je niska mineralna gustoća kosti (BMD) najvećim dijelom posljedica niske vršne koštane mase. U oko 30 % muškaraca nalazi se sekundarna osteoporoza, a involucijska osteoporoza nastaje u muškaraca starijih od 60 godina, kao rezultat smanjenja koncentracije testosterona i IGF-1. S obzirom na rezultate istraživanja koja su pokazala da vrijednost BMD-a u oba spola pruža slične informacije o riziku prijeloma, čini se da se postojeći kriteriji za dijagnozu osteoporoze u žena mogu iskoristiti i za muškarce. U liječenju, bisfosfonati i teriparatid dokazano i značajno povećavaju BMD u muškaraca. Primjena androgena pokazala se učinkovitom u muškaraca s hipogonadizmom, no opravdanost njihove primjene u eugonada još uvijek je predmet rasprava. Povećanjem znanja o metabolizmu kosti i koštanoj pregradnji u novije vrijeme otvorila su se vrata čitavom nizu molekula koje bi u budućnosti mogle postati temelj liječenja osteoporoze u muškaraca.

KLJUČNE RIJEČI: *epidemiologija osteoporoze, genetika, kvantitativni ultrazvuk petne kosti, liječenje osteoporoze*

Produženjem očekivanog trajanja života osteoporoza postaje rastući problem u većini razvijenih zemalja svijeta. S javnozdravstvenog gledišta žene su zanimljivije nego muškarci budući da žive duže i da u svakoj dobi imaju nižu mineralnu gustoću kosti (BMD, od engl. bone mineral density) u usporedbi s muškarcima, što uz ubrzani gubitak koštane mase u prvim godinama nakon menopauze, pridonosi znatno većem riziku prijeloma kosti. Ipak, svaki treći prijelom kuka događa se u muškaraca (1), a više od 11 % muškaraca starijih od 50 godina doživi ovaj prijelom (2). Uz to smrtnost nakon prijeloma kuka u muškaraca je dvostruko češća nego u žena (3). Slično tome, i u muškaraca s drugim osteoporotičnim prijelomima, osim u onih s prijelomima kralježaka, veća je stopa smrtnosti.

UČESTALOST OSTEOPOROZE

Učestalost osteoporoze u muškaraca starijih od 50 godina tri puta je manja nego u žena iste dobi, što je otprilike sukladno spolnim razlikama za rizik osteoporotičnog prijeloma (4). No, pri procjeni učestalosti osteoporoze potrebno je na umu imati činjenicu da učestalost ovisi o referentnim vrijednostima na osnovi kojih je izračunata vrijednost T koja pokazuje odstupanje BMD pojedinca od prosječne vrijednosti BMD u mladoj zdravoj populaciji, na temelju čega se određuje dijagnoza osteoporoze ($T \leq -2,5$). Uzmemo li kao referentnu populaciju za izračun vrijednosti T muškarce u dobi od 20 do 29 godina, procijenjena će učestalost osteoporoze biti veća nego kada za dijagnozu osteoporoze primijenimo kriterije koji

vrijede za žene. Prema podacima trećega NHANES-a (National Health and Nutrition Examination Survey) učestalost osteoporoze u muškaraca bijele rase starijih od 50 godina, temeljena na mjerenju BMD-a bedrene kosti, iznosi 7 % ako za dijagnozu primijenimo kriterije izrađene za muškarce (gustoća kosti $\leq 2,5$ SD u odnosu na prosječnu vrijednost mlade populacije muškaraca), odnosno 4 % koristimo li se standardima koji vrijede za žene (5).

U hrvatskoj populaciji ne postoje podatci o prevalenciji osteoporoze u muškaraca na osnovi mjerenja BMD-a dvoenergetskom apsorpcijom x-zraka (DXA, od engl. dual energy x-ray absorptiometry). Ipak, na temelju rezultata kvantitativnog ultrazvuka petne kosti u sklopu studije ECUM (Epidemiology of Calcaneus Ultrasound) procijenjeno je da u Hrvatskoj 16,2 % muškaraca starijih od 50 godina ima osteoporozu (6). U tom je istraživanju kriterij za dijagnozu osteoporoze bila vrijednost T indeksa kvantitativnog ultrazvuka (QUI, od engl. quantitative ultrasound index) $\leq -1,8$, sukladno preporukama Frosta i sur. (7).

MINERALNA GUSTOĆA KOSTI I RIZIK NASTANKA PRIJELOMA: VRIJEDE LI POSTOJEĆI KRITERIJI ZA DIJAGNOZU OSTEOPOROZE I ZA MUŠKARCE?

Najveća prednost primjene istih dijagnostičkih kriterija u žena i muškaraca očituje se u jednostavnosti primjene u svakodnevnoj praksi, no opravdanost takvog pristupa dijagnozi osteoporoze ovisi o postojanju eventualnih razlika između spolova u riziku prijeloma kod određenog BMD-a. Rješenju toga problema približilo se nekoliko prospektivnih epidemioloških istraživanja koja su pokazala da je odnos između BMD-a i rizika nastanka prijeloma u svakoj životnoj dobi za oba spola jednak. Naime, u Rotterdamskoj studiji, koja se zasnivala na određivanju BMD-a proksimalnog dijela bedrene kosti, utvrđen je jednak rizik nastanka prijeloma kuka u muškaraca i žena kod istog BMD (8). Slično tome, rezultati studije EVOS (engl. European Vertebral Osteoporosis Study) su u oba spola pokazali jednak odnos između rizika prijeloma kralješka i BMD-a kralježnice, odnosno BMD-a proksimalnog dijela bedrene kosti (9).

Sukladno rezultatima tih istraživanja, koja su pokazala da vrijednost BMD-a u oba spola pruža slične informacije o riziku prijeloma, čini se da se postojeći kriteriji za dijagnozu osteoporoze u žena mogu primijeniti i na muškarce.

FIZIOLOGIJA KOSTI

Hormonski i biokemijski čimbenici koji utječu na metabolizam kosti uzrok su temeljnih razlika u fiziologiji kosti između muškaraca i žena. Androgeni potiču proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, inhibiraju novačenje osteoklasta, te djeluju na procese prijenosa signala između osteoblasta i osteoklasta (10). Oni također smanjuju paratiroidnim hormonom potaknutu sintezu cikličkog AMP, potiču sintezu proteina koštanog matriksa, povišuju razinu TGF- β , snižuju IL-6, moduliraju apoptozu osteoklasta i osteoblasta (11, 12), stimuliraju sintezu IGF-1, a time i proliferaciju osteoblasta (13). Ipak, iako su androgeni glavni spolni hormoni u muškaraca, barem dio njihovog učinka na kost ostvaruje se putem aromatizacije u estrogene (14). Štoviše, prema rezultatima novijih istraživanja čini se da razina estradiola ima veći utjecaj na koštanu masu u muškaraca nego li sam testosteron (15).

Bitne razlike u fiziologiji kosti između spolova počinju se iskazivati u doba puberteta. Naime u tom razdoblju, u dječaka pod utjecajem androgena i hormona rasta dolazi do ubrzane periostalne apozicije kosti, a smanjenog endokortikalnog rasta kosti, što rezultira povećanjem vanjskog promjera kosti, povećanjem promjera medularnog kanala, te zadebljanjem kortikalne kosti (16). S druge strane, u djevojaka u pubertetu, pod utjecajem estrogena dolazi do inhibicije periostalnog a stimulacije endokortikalnog rasta kosti što ima za posljedicu suženje medularnog kanala (17). Zbog tih zbivanja kosti su u muškaraca nakon puberteta veće nego u žena.

Tijekom starenja podjednak je gubitak spužvaste kosti u muškaraca i žena (18), no postoje znatne razlike na razini mikroarhitekture kosti. Naime, gubitak spužvaste kosti u muškaraca obilježen je stanjenjem koštanih trabekula, nasuprot prekidu njihova kontinuiteta u žena (19). Stoga se u muškaraca nalazi veći broj koštanih trabekula, a manji broj resorpcijskih udubina. U predjelu kortikalne kosti u muškaraca je tijekom starenja prisutna veća periostalna apozicija kosti, što je uz podjednaku endokortikalnu resorpciju, uzrok manjeg gubitka kortikalne kosti u muškaraca u usporedbi sa ženama (20, 21). Konačni rezultat tih događanja su čvršće kosti i posljedično manja učestalost prijeloma u muškaraca.

ETIOPATOGENEZA OSTEOPOROZE U MUŠKARACA: IDIOPATSKA, INOVOLUCIJSKA, SEKUNDARNA

U oko 30 % muškaraca nastanak osteoporoze posljedica je druge bolesti ili uzimanja nekih lijekova (sekundarna osteoporoza). Najčešći su uzroci sekundarne osteoporoze višak glukokortikoida (bila pritom riječ o endogenom višku ili, što je češće, egzogenom), hipogonadizam i abuzus alkohola (22). Ostali, rjeđi uzroci sekundarne osteoporoze jesu: anorexia nervosa, antikonvulzivi, bolesti hepatobilijarnog sustava, hiperparatiroidizam, hiperprolaktinemija, imobilizacija, malapsorpcijski sindrom, mastocitoza, neoplazma, osteogenesis imperfecta, pušenje, reumatoidni artritis, tip 1 šećerne bolesti, tireotoksikoza i transplantacija organa (23). Njih također treba razmotriti prije nego što se postavi dijagnoza idiopatske osteoporoze.

Dijagnoza idiopatske osteoporoze primjenjuje se za muškarce mlađe od 60 godina, u odsutnosti drugih mogućih uzroka ove bolesti. U tih se bolesnika ne nalazi ubrzani gubitak koštane mase, već je nizak BMD najvećim dijelom posljedica niske vršne koštane mase. Brojni čimbenici utječu na vršnu koštanu masu, no čini se da najveći utjecaj imaju neki genetski polimorfizmi. Kao geni kandidati najčešće se spominju gen za receptor vitamina D (24), gen alfa 1 za kolagen tipa 1 (25), gen za aromatazu (26), gen za čimbenik rasta sličan inzulinu (27), gen za alfa receptor estrogena (28) i gen za receptor androgena (29). Osim naslijeđa, važnu ulogu u postizanju vršne koštane mase imaju i tjelesna aktivnost, količina kalcija u prehrani, te dob ulaska u pubertet (30).

Istraživanje utjecaja pojedinih mikrosatelitskih lokusa na vršnu koštanu masu u muškaraca pokazalo je da je alel (TTTA)_{7-3pb} unutar gena za aromatazu povezan s nižom vršnom koštanom masom u vratu bedrene kosti (26). Slično tome, niža vršna koštana masa u vratu bedrene kosti utvrđena je u homozigota (CA)₁₈/(CA)₁₈ (gen za IGF-1), a u lumbalnoj kralježnici i proksimalnom dijelu bedrene kosti u nosioca alela (TA)₂₁ unutar gena za α -receptor estrogena (neobjavljeni podatci).

Involucijska osteoporoza zaseban je oblik osteoporoze u muškaraca starijih od 60 godina koji nastaje kao posljedica involucijskih procesa, slično postmenopauzalnoj osteoporozi u žena. Niz hormonskih promjena povezan sa starenjem utječe na metabolizam kosti u muškaraca (31). Za razliku od žena, u kojih u razdoblju nakon menopauze dolazi

do naglog smanjenja koncentracije estrogena, u muškaraca ne postoji ekvivalent menopauze, već se serumska koncentracija testosterona postupno smanjuje s dobi. Osim smanjenja koncentracije testosterona, čini se da vrlo važnu ulogu u patogenezi involucijske osteoporoze u muškaraca ima čimbenik rasta sličan inzulinu (IGF-1). Naime, ovaj hormon indirektno utječe na BMD putem inhibicije sinteze globulina koji veže spolne hormone (SHBG), pa je, sukladno tome, smanjena koncentracija IGF-1 u starijoj dobi povezana s većom koncentracijom SHBG-a (31). Povećana koncentracija SHBG-a dovodi do sniženja biorasploživog testosterona i estradiola, a time i do povećanja resorpcije, te smanjene peroistalne apozicije kosti, što u konačnici rezultira smanjenjem BMD-a i povećanjem rizika nastanka prijeloma.

LJEČENJE OSTEOPOROZE U MUŠKARACA

Za razliku od žena, u kojih je učinkovitost antiresorptivnih i anaboličkih lijekova dokazana u velikom broju prospektivnih kliničkih istraživanja (32-35), samo je manji broj istraživanja, s ograničenim brojem ispitanika, proveden u muškaraca. (36-39).

Bisfosfonati su prihvaćeni kao lijekovi prvog izbora u liječenju osteoporoze u muškaraca. Klinička istraživanja pokazala su značajno povećanje BMD-a lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti (36) te smanjeni rizik nastanka prijeloma kralježaka (37) u muškaraca liječenih bisfosfonatima. Ipak, nedavni prikaz 9 bolesnika (8 žena u postmenopauzi, 1 muškarac) koji su imali spontane nevertebralne prijelome tijekom liječenja bisfosfonatima zbog prekomjerne supresije koštane pregradnje (40), stvara određenu zabrinutost pri dugotrajnoj primjeni ovih lijekova.

Suprotno bisfosfonatima, teriparatid (1-34 PTH) ima anabolički učinak na kost. U postmenopauzalnih je žena intermitentna primjena ovog lijeka dovela do smanjenja incidencije prijeloma kralježaka za 65 %, a nevertebralnih prijeloma za 53 % (35). Kliničko istraživanje provedeno na muškarcima s idiopatskom osteoporozom pokazalo je da 1-34 PTH značajno povećava BMD u lumbalnoj kralježnici i vratu bedrene kosti u usporedbi s placebom (38, 39). Važno je naglasiti da je pri uporabi teriparatida u kliničkoj praksi potrebno uzeti u obzir činjenicu da prethodna primjena bisfosfonata može oslabiti anabolički učinak teriparatida na kost (41).

Nadomjesna primjena androgena u muškaraca s hipogonadizmom smanjuje resorpciju, a potiče stvaranje kosti (42), te posljedično dovodi do povećanja BMD-a lumbalne kralježnice i trohantera bedrene kosti (43). S druge strane, primjena androgena u eugonada, koji predstavljaju većinu muškaraca s osteoporozom, još uvijek je predmet rasprava (44, 45). Naime, iako su početne studije pokazale povoljan učinak testosterona na porast BMD-a (45), postoji velika zabrinutost zbog eventualnih rizika dugotrajne primjene androgena, ponajprije što se tiče bolesti prostate. U tom smislu, veliki napredak u liječenju osteoporoze u muškaraca mogao bi biti postignut primjenom selektivnih modulatora androgenih receptora (SARM). Problem većine SARM-ova bio je nezadovoljavajuće razdvajanje njihova učinka na kost i prostatu (46, 47). Ipak, nedavna studija na životinjskom modelu pokazala je da visokoselektivni SARM, LGD2226, inhibira resorpciju spužvaste kosti a potiče stvaranje kortikalne kosti, što rezultira povećanjem čvrstoće kosti (48). Istodobno, u usporedbi s testosteronom, rast prostate je bio značajno manji u životinja koje su dobivale LGD2226 (48).

Iako testosteron ima izravan učinak na metabolizam kosti, većina njegovih učinaka se, kao što je već spomenuto, ostvaruje putem aromatizacije u estradiol. Stoga bi selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM) koji su odobreni za liječenje osteoporoze u postmenopausalnih žena, mogli biti učinkoviti i u liječenju osteoporoze u muškaraca (49). SERM-ovi ostvaruju svoj učinak na kost vežući se na α i β -receptore estrogena, ali bez feminizirajućeg učinka. Primjena raloksifena u muškaraca koji su zbog karcinoma prostate liječeni antiandrogenima, rezultirala je povećanjem BMD-a u proksimalnom dijelu bedrene kosti (50) jednako onom koje je zamijećeno u postmenopausalnih žena. No, za primjenu tih lijekova u muškaraca nedostaju precizni odgovori na pitanja o njihovoj učinkovitosti na smanjenje rizika prijeloma, prikladnoj dozi, te o mogućim nuspojavama koje bi u muškaraca mogle biti drugačije od onih u žena.

TERAPIJSKE PERSPEKTIVE U BUDUĆNOSTI

Kontinuirano povećanje znanja iz područja metabolizma kosti otvorilo je vrata čitavom nizu potencijalno djelotvornih molekula koje bi u budućnosti mogle postati temelj liječenja osteoporoze u muškaraca (51). Nedavno otkriće osteoprotegerina (OPG), RANK (od engl. receptor activator of nuclear factor κ B) i RANK-liganda (RANKL) znatno je proširilo spoznaje

o pregradnji kosti. RANKL je proizvod osteoblasta koji se veže na RANK, receptor smješten na zrelim osteoklastima i njihovim prekursorima, te tako potiče diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta (52). Budući da OPG smanjuje broj osteoklasta sprječavajući interakciju RANKL-RANK, mogao bi, jednako kao i protutijelo na RANKL, biti jedna od novih mogućnosti u liječenju osteoporoze, što su i potvrdili rezultati pretkliničkih istraživanja (53, 54).

Diferencijacija i apoptoza osteoblasta regulirani su preko signalnih putova Wnt i BMP (od engl. bone morphogenetic protein). Brojne su molekule koje interferiraju s putovima Wnt i BMP, a jedna od njih, dickkopf homolog 1 (DKK1), inhibira signalni put Wnt (55, 56). Nedavno istraživanje je pokazalo da kod plazmocitoma protutijelo koje neutralizira DKK1 smanjuje broj osteoklasta, povećava broj osteoblasta, te potiče stvaranje nove kosti (57). Jednako kao i DKK1, sklerostin potiče apoptozu osteoblasta (58), te ima inhibički učinak na stvaranje osteoblasta (59). Mutacija gena koji kodira sklerostin uzrok je osteoskleroze (60), dok je istraživanje na miševima pokazalo da je primjena protutijela na sklerostin udružena s povećanjem BMD-a (61). Cathepsin K je cisteinska proteinaza koja također ima važnu ulogu regulaciji resorpcije kosti. Pokazalo se da inhibicija ove molekule smanjuje resorpciju kosti (62). Rezultati svih navedenih istraživanja pružaju nadu da bi se buduća terapija osteoporoze u muškaraca mogla zasnivati na blokiranju učinka navedenih molekula.

ZAKLJUČAK

Značenje problema osteoporoze u muškaraca uvelike je podcijenjeno zbog veće učestalosti ove bolesti u žena. Još uvijek 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 prosuditi učinak pojedinih lijekova na smanjenje učestalosti osteoporotičnih prijeloma u muškaraca.

LITERATURA

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
2. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Johnson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 1998;8:599-603.

3. Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton III LJ. Age related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcome. *Osteoporos Int* 1995;5:419-26.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MJ, Harris TB, Heyse SP. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74.
5. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Johnsson B. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
6. Kaštelan D, Kujundžić Tiljak M, Kraljević I, Kardum I, Giljević Z, Koršić M. Calcaneus ultrasound in males - normative data in the Croatian population (ECUM study). *J Endocrinol Invest* 2006;29:221-5.
7. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000;11:321-30.
8. 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.
9. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J. Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen european Centres: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997;12:1883-94.
10. Anderson FH, Francis RM, Selby PL, Cooper C. Sex hormones and osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 1998;62:185-8.
11. Orwoll ES. Androgens. U: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GR, urednici. *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press; 1996.
12. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis and bone mass by androgens: the role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1999;95:2886-95.
13. Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, Khosla S. Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 1999;140:5579-86.
14. Khosla S, Melton III LJ, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1443-50.
15. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3626-35.
16. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:25-38.
17. 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.
18. Kalender WA, Felsenberg D, Louis O. Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 1989;9:75-80.
19. Aaron JE, Makins NB, Sagrey K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop* 1987;215:260-71.
20. Seeman E. The growth and age-related origins of bone fragility in men. *Calcif Tissue Int* 2004;75:100-9.
21. Ruff CB, Hayes WC. Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. *J Orthop Res* 1988;6:886-96.
22. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431-4.
23. Kaštelan D, Giljević Z, Aganović I, Koršić M. Osteoporozu u muškaraca. *Liječ Vjesn* 2004;126:71-6.
24. Ferrari S, Manen D, Bonjour JP, Slosman D, Rizzoli R. Bone mineral mass and calcium and phosphate metabolism in young men: relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2043-8.
25. Peris P, Alvarez L, Oriola J, Guanabens N, Monegal A, de Osaba MJ, Jo J, Pons F, Bellesta AM, Munoz-Gomez J. Collagen type 1 alpha 1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men. *Rheumatology* 2000;39:1222-5.
26. Kaštelan D, Grubić Z, Kraljević I, Đurić K, Kardum I, Dušek T, Štingl K, Giljević Z, Kerhin-Brkljačić V, Suchanek E, Koršić M. Decreased peak bone mass is associated with a 3-bp deletion/insertion of the CYP19 intron 4 polymorphism: a preliminary data from the GOOS study. *J Endocrinol Invest* (u tisku).
27. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, Adler RA, Rackoff PJ, Craig WY, Witte S, Rogers J, Bilezikian JP. 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.
28. 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.
29. Zmuda MJ, Cauley JA, Kuller LH, Ferrell RE. 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.
30. Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 1993;38:15-6.
31. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3626-35.

32. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Maskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
33. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
34. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly Mj, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
35. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince L, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2001;344:1434-41.
36. 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.
37. Orwoll ES, 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. *New Engl J Med* 2000;343:604-10.
38. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17.
39. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
40. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-9.
41. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland SS, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *New Engl J Med* 2003;349:1216-26.
42. Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson J, Marshall DH, Horsman A. Osteoporosis in hypogonadal men: Role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. *Bone* 1986;7:261-8.
43. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Santanna J, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Kapoor SC, Atkinson LE, Strom BL. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670-7.
44. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG jr, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72.
45. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell 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.
46. Dalton JT, Mukherjee A, Zhu Z, Kirkovski L, Miller DD. Discovery of nonsteroidal androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:1-4.
47. Hanada K, Furuya K, Yamamoto N, Nejishima H, Ichikawa K, Nakamura T, Miyakawa M, Amano S, Sumita Y, Oguro N. Bone anabolic effects of S-40503, a novel nonsteroidal selective androgen receptor modulator (SARM), in rat models of osteoporosis. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1563-9.
48. Miner JN, Chang W, Chapman MS, Finn PD, Hong MH, Lopez FJ, Marschke KB, Rosen J, Schrader W, Turner R, van Oeveren A, Viveros H, Zhi L, Negro-Vilar A. An orally-active selective androgen receptor modulator is efficacious on bone, muscle and sex function with reduced impact on prostate. *Endocrinology (u tisku)*.
49. Kaštelan D, Giljević Z, Kraljević I, Koršić M. Selective estrogen receptor modulators: a possible new treatment of osteoporosis in males. *Med Hypotheses* 2006;67:1052-3.
50. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3841-6.
51. Kaštelan D, Koršić M. New hopes in the treatment of osteoporosis in men. *Future Rheumatol (u tisku)*.
52. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
53. Kostenuik PJ, Bolon B, Morony S, Daris M, Geng Z, Carter C, Sheng J. Gene therapy with human recombinant osteoprotegerin reverses established osteopenia in ovariectomized mice. *Bone* 2004;34:656-64.
54. Vanderkerken K, De Leenheer E, Shipman C, Asosingh K, Willems A, Van Camp B, Croucher P. Recombinant osteoprotegerin decreases tumor burden and increases

- survival in a murine model of multiple myeloma. *Cancer Res* 2003;63:287-9.
55. Mao B, Wu W, Li Y, Hoppe D, Stanek P, Glinka A, Niehrs C. LDL-receptor-related protein 6 is a receptor for Dickkopf proteins. *Nature* 2001;411:321-5.
56. Ai M, Holmen SL, Van Hul W, Williams BO, Warman ML. Reduced affinity to and inhibition by DKK1 form a common mechanism by which high bone mass-associated missense mutations in LRP5 affect canonical Wnt signaling. *Mol Cell Biol* 2005;25:4946-55.
57. Yaccoby S, Ling W, Zhan F, Walker R, Barlogie B, Shaughnessy JD. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth *in vivo*. *Blood* (u tisku).
58. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Turcott E, Skonier JE, Winkler DG, Catham JA. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone* 2004;35:828-35.
59. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpektor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-76.
60. Beighton P, Barnard A, Hamersma H, van der Wouden A. The syndromic status of sclerosteosis and Van Buchem disease. *Clin Genet* 1984;25:175-81.
61. Warrington K, Morony S, Sarosi I. Sclerostin antagonism in adult rodents, via monoclonal antibody mediated blockade, increases bone mineral density and implicates sclerostin as a key regulator of bone mass during adulthood. U: 27th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research; 23-27 Sep 2005. Nashville (TN), SAD. Sažetak.
62. Kumar S, Dare L, Vasko-Moser JA, James IE, Blake SM, Rickard DJ, Hwang JM, Tomaszek T, Yamashita DS, Marquis RW, O'H, Jeong JU, Veber DF, Gowen M, Lark MW, Stroup G. A highly potent inhibitor of cathepsin K (relacatib) reduces biomarkers of bone resorption both *in vitro* and in an acute model of elevated bone turnover *in vivo* monkeys. *Bone* (u tisku).

Summary

OSTEOPOROSIS IN MEN

With the prolongation of life expectancy, osteoporosis has become an increasing problem in the majority of developed countries worldwide. The paper discusses the frequency, pathogenesis, diagnostic criteria and treatment options for osteoporosis in men. Every third hip fracture occurs in men, and more than 11 % of the male population over the age of 50 years suffer the fracture. Diagnostic tests for idiopathic osteoporosis are performed in men under 60 years of age without other potential risk factors of developing the disease. In the majority of cases, their low bone mineral density (BMD) is caused by a low peak bone mass. Secondary osteoporosis occurs in about 30 % of men, and involutionary osteoporosis developed in men over 60 years of age results from their decreased testosterone and IGF-1 levels. The study results showing that BMD levels in both sexes provide similar fracture risk information suggest that the existing diagnostic criteria for female osteoporosis can also be employed in men. It has been proved that biphosphonate and teriparatide therapy significantly increase BMD levels in men. The administration of androgens has been shown to be effective in men with hypogonadism, although their validity for patients with eugonadism has not yet been discussed. An improved knowledge of the bone metabolism and bone remodelling has recently opened the door to an extensive series of molecules that may play a key role in the treatment of male osteoporosis in the future.

KEY WORDS: *epidemiology of osteoporosis, genetics, osteoporosis treatment, quantitative ultrasound of the heel*

CORRESPONDING AUTHOR:

Darko Kaštelan, dr. med.
Zavod za endokrinologiju
Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, HR-10000 Zagreb
E-mail: dkastelan@inet.hr