



Osteoporoza pri moških – pomen hipogonadizma

Osteoporosis in men – the importance of hypogonadism

Kristina Groti Antonič,¹ Tomaž Kocjan^{1,2}

Izvleček

Osteoporoza je sistemska bolezen kosti z znižano mineralno kostno gostoto in spremenjeno mikroarhitekturo kostnine, kar vodi do zlomov ob majhni poškodbi. Čeprav pogosteje prizadene ženske, imajo moški zaradi osteoporoze več zapletov in višjo umrljivost po zlomih. Pri moških diagnozo osteoporoze večkrat postavimo šele po zlomu. Pogosteje je sekundarna, med najpomembnejšimi sekundarnimi vzroki je hipogonadizem, ki je prav tako podcenjeno, premalo prepoznano ter preredko diagnosticirano in zdravljeno stanje. Zdravljenje osteoporoze pri moških je kompleksno, vključuje nefarmakološke in farmakološke ukrepe. Cilj zdravljenja je preprečevanje zlomov. Nadomestno zdravljenje s testosteronom poleg pozitivnih učinkov na skelet pri hipogonadnih moških izboljša tudi kakovost življenja. Neposrednih dokazov, da bi zdravljenje s testosteronom zmanjšalo tveganje za osteoporozne zlome, zaenkrat ni. Pred uvedbo testosterona skupaj z bolnikom skrbno pretehtamo koristi in tveganja. Bisfosfonati, denosumab in teriparatid izboljšajo mineralno kostno gostoto in zmanjšajo tveganje za zlome vretenc. Učinkoviti so tudi pri moških z osteoporozo in s hipogonadizmom.

Abstract

Osteoporosis is a systemic bone disease with reduced bone mineral density and disrupted bone microarchitecture, leading to fractures after minimal trauma. Women are affected more often; however, men have more osteoporosis-related complications and higher mortality after fractures. Osteoporosis in men is frequently diagnosed only after a fracture. It is more often secondary, one of the most important secondary causes being hypogonadism, a condition that is also underestimated, unrecognized, undiagnosed, and untreated. Management of osteoporosis in men is complex, with non-pharmacological and pharmacological interventions. The goal of treatment is the prevention of fractures. Testosterone replacement therapy not only has positive effects on the skeleton, but it can also improve the quality of life of hypogonadal men. Currently, there is no direct evidence that testosterone reduces the risk of osteoporotic fractures. Before starting testosterone, all the benefits and risks should be carefully discussed with the patient. Bisphosphonates, denosumab, and teriparatide improve bone mineral density and decrease vertebral fracture risk. They are also effective in men with osteoporosis and hypogonadism.

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Kristina Groti Antonič, e: kristina.groti@icloud.com

Ključne besede: osteoporoza; hipogonadizem; testosteron

Key words: osteoporosis; hypogonadism; testosterone

Prispelo / Received: 4. 4. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 29. 8. 2023

Citirajte kot/Cite as: Groti Antonič K, Kocjan T. Osteoporoza pri moških – pomen hipogonadizma. Zdrav Vestn. 2023;92(11–12):456–67.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3435>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Osteoporozo je najpogostejša sistemska bolezen kosti, za katero sta značilni znižana mineralna kostna gostota in spremenjena mikroarhitektura kostnega tkiva, kar vodi do zvečane lomljivosti kosti. Predstavlja glavni vzrok za zlome pri starejših od 50 let z vsemi škodljivimi posledicami, kot je npr. povečana umrljivost (1).

V Sloveniji ima osteoporozo približno 125.000 oseb (5,4 % celotne populacije), 80 % med njimi je žensk. Letno se zgodi skoraj 17.000 osteoporoznih zlomov, kar nas stane okrog 96 milijonov evrov. Zaradi staranja prebivalstva pričakujemo zvečanje števila zlomov do leta 2034 na skoraj 22.000 letno (2).

2 Osteoporozo pri moških

Ker osteoporozo večkrat prizadene ženske, ostane – relativni pogostosti navkljub – pri moških večinoma neprepoznana in nezdravljena (3). V Sloveniji ima osteoporozo približno 25.000 moških oziroma 6 % moške populacije nad 50 let (4). Eden od petih moških po 50. letu bo do konca življenja utrpel vsaj en osteoporozni zlom (2). Kostna gostota pri moških znatneje upade kasneje kot pri ženskah, šele okrog 70. leta (5). V povprečju moški s staranjem izgubijo 5–15 % kortikalne in

15–40 % trabekularne kosti. Imajo več z osteoporozo povezanih zapletov in višjo umrljivost zaradi zlomov, osteoporozo je pogosteje sekundarna. Le 30–35 % bolnikov ima namreč primarno osteoporozo, ki je pri mlajših ali pri moških srednjih let idiopatska, po 60. letu pa senilna. Iskanje sekundarnih vzrokov mora biti zato še posebej temeljito, saj je ključno za učinkovito zdravljenje (3). Dejavnike tveganja in sekundarne vzroke za osteoporozo (65–70 %) pri moških prikazuje **Tabela 1** (6).

2.1 Hipogonadizem pri moških

Raven celokupnega testosterona v serumu se pri moških zmanjšuje s staranjem že od 30. leta dalje za približno 1–2 % na leto, kar je posledica različnih dejavnikov, kot so zmanjšano delovanje Leydigovih celic, zmanjšano delovanje hipotalamo-hipofizno-testikularne (HHT) osi in zmanjšana občutljivost androgenega receptorja (7). V starosti 75 let ima moški približno za 30 % nižji serumski testosteron kot v starosti 25 let (8). Več velikih prospektivnih študij je ugotovilo upad celokupnega testosterona pri starajočih se moških, kar kaže na povečanje pojavnosti biokemičnega hipogonadizma s starostjo (9,10).

Tabela 1: Dejavniki tveganja in sekundarni vzroki za osteoporozo pri moških. Prirejeno po Porcelli T, et al., 2020 (6).

Endokrine bolezni	Življenjski slog	Zdravila	Druge bolezni
Hipogonadizem ^a	pretirani vnos alkohola (>14 enot tedensko) ^a	glukokortikoidi ^a	malabsorpcijski sindrom (celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, bariatrična operacija)
Cushingov sindrom	telesna nedejavnost	terapija z odtegnitvijo androgenov	revmatoidni artritis
Akromegalija	kajenje	antiepileptiki	ankilozirajoči spondilitis
Hiperparatiroidizem	podhranjenost	imunosupresivi	kronična bolezen jeter ali ledvic
Hipertiroza	nezadosten vnos kalcija	kemoterapevtiki	okužba z virusom HIV
Sladkorna bolezen	nizek ITM (ITM <20 kg/m ²)	zdravila proti virusu HIV	kronična obstruktivna pljučna bolezen
Zapoznena puberteta			neoplastične bolezni
Pomanjkanje ravnega hormona			idiopatska hiperkalciurija
Pomanjkanje vitamina D			plazmocitom mastocitoza osteogenesis imperfecta živčno-mišične bolezni Ehlers-Danlosov sindrom

Legenda: ^a – pogosti vzroki.

Tabela 2: Značilnosti organskega in funkcionalnega hipogonadizma. Prirejeno po Harman SM, et al., 2001 in Grossmann M, et al., 2021 (10,11).

	Organski hipogonadizem	Funkcionalni hipogonadizem
Etiologija/stanja	organska okvara osi HHT	funkcionalna zavora delovanja osi HHT
	večinoma ireverzibilno	izključitvena diagnoza
		lahko potencialno reverzibilno
Raven serumskega testosterona	večinoma prepričljivo nizka	pogosto mejno znižana
Zdravljenje	nadomeščanje testosterona	poskus odprave reverzibilnih vzrokov (npr. znižanje telesne teže, ukinitvev motečih zdravil)
		nadomeščanje testosterona

Legenda: HHT – hipotalamus-hipofiza-testis.

Čeprav gre lahko za klasični (organski) hipogonadizem, ki je posledica prirojene ali pridobljene organske okvare, je bistveno pogostejša funkcionalna in potencialno reverzibilna motnja v osi HHT, kar označimo kot funkcionalni hipogonadizem (11). Razlike med organskim in funkcionalnim hipogonadizmom prikazuje

Tabela 2, glavne etiološke vzroke pa **Tabela 3**. Tudi za moške s funkcionalnim hipogonadizmom so najbolj značilne motnje spolne funkcije (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali manj jutranjih erekcij) in znižana raven celokupnega testosterona pod 11 nmol/L in/ali prostega testosterona pod 220 pmol/L (12). Simptome in znake hipogonadizma prikazuje **Tabela 4**.

Tabela 3: Glavni vzroki hipogonadizma. Prirejeno po Grossmann M, et al., 2021 in Bhasin S, et al., 2018 (11,12).

	Primarni hipogonadizem	Sekundarni hipogonadizem
Organski hipogonadizem	Klinefelterjev sindrom in druge kromosomske nepravilnosti	tumorji hipofize
	kriptorhizem; anorhija/ gonadna disgeneza	infiltrativne/invazivne bolezni hipotalamusa/hipofize
	po obsevalni terapiji nekaterih karcinomov, poškodba/obsevanje mod	idiopatski hipogonadotropni hipogonadizem
	orhitis/torzija mod	Kalmanov sindrom
	miotonična distrofija	hemokromatoza
	motnje v sintezi testosterona	
Funkcionalni hipogonadizem	zdravila (zaviralci sinteze androgenov)	zdravila (iatrogena hiperprolaktinemija)
	končna ledvična odpoved ^a	zdravljenje z glukokortikoidi
		opioidi, anaboliki
		zloraba alkohola in marihuane ^a
		kronične sistemske bolezni ^a
		podhranjenost/pretirana vadba
		bolezenska debelost/motnje spanja
		okvara organov (jetra, srce in pljuča) ^a
	kronične bolezni, povezane s staranjem ^a	

Legenda: ^a – Kombinirani primarni in sekundarni hipogonadizem, razvrščen po prevladujoči hormonski konstelaciji.

Tabela 4: Simptomi in znaki hipogonadizma. Prirejeno po Grossmann M, et al., 2021 in Bhasin S, et al., 2018 (11,12).

Specifični simptomi	Manj specifični simptomi	Manj specifični znaki
Zmanjšan libido	zmanjšana energija	zmanjšana poraščenost
Manj spontanah erekcij	zmanjšana fizična moč	zmanjšan volumen testisov
Eretilna disfunkcija	zmanjšana motivacija	povečana telesna maščoba/zmanjšana mišična masa
	depresivno razpoloženje	ginekomastija
	zmanjšana koncentracija	osteoporoza/znižana mineralna kostna gostota
	navali vročine/potenje	centralna debelost
	neplođnost	
	anemija	
	nespečnost	

Vzporedno z nižanjem testosterona upada serumski estradiol, ki je zelo pomemben za zdravje kosti pri moških (13). Staranje in hipogonadizem vodita pri moških do zmanjšanja mišične mase in razvoja sarkopenije, kar poveča tveganje za padce in za osteoporozne zlome (14).

2.2 Patofiziološke osnove

Spolni hormoni, tako androgeni kot estrogeni, vplivajo na kostno tkivo in uravnavajo kostno homeostazo (15). V puberteti so estrogeni pomembnejši za kortikalno kost kot androgeni, ki so izključno odgovorni za rast trabekularne kosti (6).

2.2.1 Vpliv androgenov na kost

Androgeni, najpomembnejši je testosteron, vplivajo na prenovo kosti pri moških neposredno z vezavo na androgenske receptorje in posredno preko vezave na estrogenske receptorje (16). Androgenske in estrogenske receptorje izražajo mezenhimske matične celice, osteoklasti, osteoblasti in osteociti (17). Na ta način testosteron vpliva na rast kosti v puberteti, a tudi na kostno prenovo pri odraslih. Androgeni preko modulacije liganda receptorja za aktiviranje jedrnega dejavnika κ B (*angl.* receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL), ki ga izločajo zlasti osteoblasti in osteociti, posredno uravnavajo razmnoževanje in aktiviranje osteoklastov ter s tem razgradnjo kosti (16). Ta proces se začne z vezavo RANKL na receptor RANK na osteoklastih in njihovih predhodnikih. Osteoprotegerin (OPG) deluje kot naravni antagonist, ki veže RANKL in tako blokira aktiviranje RANK (18).

Testosteron in še potentnejši dihidrotestosteron

(DHT) delujeta tudi anabolno s spodbujanjem proliferacije in diferenciacije osteoblastov in osteocitov (19). Testosteron zavira apoptozo osteoblastov, ki gradijo kost (20). Lokalno nastali DHT ima neposreden učinek na kost (21). Androgeni na kostne celice delujejo tudi posredno preko citokinov. Testosteron nadzoruje lokalno nastajanje ravnega hormona in inzulinu podobnega ravnega dejavnika 1 (*angl.* insulin-like growth factor 1, IGF-1) (16). Androgeni pomagajo vzdrževati kostno maso in trdnost z upočasnitvijo kostne preнове ter z vzdrževanjem ravnovesja med razgradnjo in gradnjo preko sistema RANKL – RANK – OPG. Vplivajo tudi na življenjsko dobo osteoklastov (22).

Leydigove celice testisov pod vplivom luteinizirajočega hormona (LH) poleg testosterona tvorijo in izločajo še inzulinu podobni peptid 3 (*angl.* insulin-like peptide 3, INSL3), ki igra pomembno vlogo pri nastajanju osteoblastov (23). Izločanje INSL3 pri hipogonadnih moških je znižano (24). Leydigove celice izražajo gen CYP2R1, ki kodira 25-hidroksilazo, enega ključnih encimov za aktiviranje vitamina D. Okvara Leydigovih celic vodi v hipogonadizem z znižanim testosteronom in INSL3. Poleg tega je moteno aktiviranje vitamina D, kar vse prispeva k zvečanemu tveganju za nastanek osteoporoze (25). Kost vpliva na delovanje Leydigovih celic preko osteokalcina, ki ga tvorijo osteoblasti. Spodbuja tvorbo testosterona in tudi aktiviranje vitamina D (26).

2.2.2 Vpliv estrogenov na kost

Pri moških estrogeni, najpomembnejši je estradiol, nastajajo s pretvorbo iz androgenov s pomočjo encima aromataza, ki je prisoten v številnih tkivih, med drugim v kosteh v fibroblastih, osteoblastih in osteoklastih, kot

tudi v maščevju in kostnem mozgu (27). Delujejo preko vezave na estrogenske receptorje na osteoblastih, osteoklastih in osteocitih (22). Preko sistema RANKL – RANK – OPG spodbujajo apoptozo osteoklastov, zavirajo njihovo diferenciacijo in tako zmanjšajo kostno razgradnjo (28). Estrogeni usmerjajo diferenciacijo mezenhimalnih matičnih celic v osteoblaste in tako povečajo njihovo število, poleg tega zavirajo apoptozo osteocitov. Poleg neposrednih učinkov estrogeni tudi ugodno vplivajo na druge hormone in citokine, ki sodelujejo v prenovi kosti, zlasti na rastni hormon (29).

Pomanjkanje testosterona zaradi staranja privede do zmanjšane aromatizacije in relativnega pomanjkanja estrogenov, kar pospeši fiziološki proces izgube kosti (30).

3 Diagnosticiranje

Nizka mineralna kostna gostota (MKG) je najpomembnejši posamezni dejavnik tveganja za zlom, pomembni pa so tudi drugi – od MKG neodvisni – klinični dejavniki, ki posredno kažejo na slabo kakovost kosti, kot so: starost (>60 let), nizek indeks telesne mase (ITM) <24 kg/m², predhodni osteoporozni zlomi, zlom kolka pri starših, pogosti padci in pospešena razgradnja kosti (31). Bolniki, ki so že utrpeli zlom, imajo do 10-krat večje tveganje za nove zlome (32).

3.1 Anamneza in klinični pregled

Povprašamo o boleznih prebavil, ledvic in jeter. Pozorni smo na pojavnost ledvičnih kamnov, število predhodnih zlomov ter uporabo zdravil, kot so glukokortikoidi, antikonvulzivi, ščitnični in spolni hormoni, terapija z odtegnitvijo androgenov (*angl.* androgen deprivation therapy, ADT). Zanimajo nas motnje spolne funkcije (libido, erektilna disfunkcija, odsotne jutranje erekcije). Preverimo uživanje alkohola in kajenje ter prehranske navade. Okvirno ocenimo povprečen dnevni vnos kalcija in obseg telesne dejavnosti. Pomemben je tudi zlom kolka pri starših, še zlasti pred 80. letom, ter drugi osteoporozni zlomi in pojav osteoporoze v ožji družini (31,33). Klinični pregled poleg tehtanja vključuje merjenje telesne višine. Zmanjšanje telesne višine za več kot 4 cm od mladosti ali poudarjena torakalna kifoza sta lahko posledica klinično nemih osteoporoznih zlomov vretenc (33).

Posebno pozornost namenimo okvirni oceni mišične moči. Za presejanje na sarkopenijo uporabimo vprašalnik SARC-F (34).

3.2 Laboratorijske preiskave

Opravimo osnovne preiskave po smernicah: hemo-gram, kalcij, fosfat, kreatinin, alkalno fosfatazo, transaminazi in tirotropni hormon (TSH), po zlomu vretenca še proteinogram (35). Z določitvijo 25-hidroksivitamina D3 in paratiroidnega hormona (PTH) v serumu ter kalcija s kreatininom v urinu natančneje opredelimo kalciotropno os. V pomoč so tudi označevalci kostne preno-ve. Uporabljamo C-terminalni telopeptid kolagena tipa I (*angl.* C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX) za oceno razgradnje in N-propeptid prokolagena tipa I (*angl.* procollagen type I N propeptide, PINP) za oceno gradnje kosti (33).

Če ima moški klinične simptome in znake hipogonadizma in/ali bi bil kandidat za nadomeščanje testosterona, določimo še celokupni testosteron v serumu, in sicer med 7. in 11. uro zjutraj na tešče. Pri moških, ki imajo celokupni testosteron na spodnji meji normale, določimo vezalno beljakovino za spolne hormone (*angl.* sex hormone binding globulin, SHBG) in albumin, ter izračunamo prosti in biorazpoložljivi testosteron v serumu, ki odražata raven bioaktivnega testosterona bolj natančno kakor meritev celokupnega testosterona (12). Prosti testosteron v serumu natančno izmerimo le z masno spektrometrijo (36).

Če ugotovimo znižan testosteron, bolnika napotimo k endokrinologu zaradi potrditve izvida ter določitve folikle stimulirajočega hormona (FSH) in LH za opredelitev hipogonadizma kot primarni (hipergonadotropni) ali sekundarni (hipogonadotropni). Endokrinolog začrta tudi dodatne preiskave za ugotovitev vzroka, kot so določitev prolaktina, MRI hipofize, kariotip in UZ testisov.

Čeprav sorazmerno pomanjkanje estrogenov pri starejših moških s funkcionalnim hipogonadizmom prispeva k znižanju MKG, merjenje serumskega estradiola v klinični praksi ni priporočljivo, saj komercialno dostopni testi niso dovolj občutljivi za merjenje nizkih vrednosti pri moških, razen v primerih, ko je na voljo masna spektrometrija (37).

3.3 Slikovne preiskave

Merjenje MKG z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (*angl.* dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) je zlati standard za diagnozo osteoporoze pred prvim zlomom, služi pa lahko tudi za spremljanje zdravljenja (33). Z DXA izmerimo MKG v področju najpogostejših zlomov (na ledveni hrbtenici, kolku, včasih tudi na podlakti) (38). Diagnozo osteoporoze z DXA po

priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) lahko postavimo, če pri preiskovancu izmerimo MKG, ki je za 2,5 SD ali več nižja od povprečne maksimalne vrednosti MKG pri mladih belkah. V primeru odklona MKG navzdol nad 1 do 2,5 SD gre za osteopenijo (1).

Meritev MKG z DXA priporočajo pri moških, starih 70 let ali več, pri mlajših med 50 in 69 let pa le, če imajo dodatne klinične dejavnike tveganja za zlom (39).

Na DXA napotimo tudi moške s potrjenim hipogonadizmom in kandidate za zdravljenje z ADT (33).

Ker osteoporozni zlomi vretenc približno v dveh tretjinah nimajo simptomov, svetujemo, če se je bolnik od mladosti zmanjšal za več kot 4 cm, rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice (33) ali še boljše oceno vretenčnih zlomov (*angl.* vertebral fracture assessment, VFA) z DXA zaradi manjše obremenitve s sevanjem (40).

3.4 Ocena tveganja za zlom

Vsak moški nad 50 let si lahko tveganje za zlom oceni s pomočjo enostavnih kliničnih dejavnikov tveganja, ki jih vnese v orodje FRAX (35), pri moških nad 60 let ta izračun izvedejo v referenčnih ambulantah. Rezultat je absolutno tveganje za 4 glavne osteoporozne zlome (klinični zlom vretenca, zlom kolka, zapetja ter proksimalne nadlahtnice) in za zlom kolka v naslednjih 10 letih. Oceno tveganja izboljšamo, če v FRAX vstavimo MKG vratu stegenice (41), še zlasti pa, če ga dopolnimo z rezultatom meritve mikroarhitekture trabekularne kosti (*angl.* trabecular bone score, TBS) z DXA (42). Gre za nov, neodvisen parameter od MKG in kliničnih dejavnikov tveganja, ki je posebej koristen pri obravnavi bolnikov s sekundarno osteoporozo (43). Pri moških s Klinefelterjevimi sindromom in znižano MKG TBS sicer ni bila bistveno spremenjena (44).

Splošnega presejanja moške populacije na visoko tveganje za osteoporozni zlom zaenkrat ne priporočajo (6).

4 Zdravljenje osteoporoze pri moških

4.1 Osnovni nefarmakološki ukrepi: telesna dejavnost, preprečevanje padcev

Ključen je zdrav življenjski slog. Odsvetujemo kajenje in čezmerno uživanje alkohola (>14 enot/teden). Redna aerobna in anaerobna telesna dejavnost z vajami za ravnotežje izboljša ali vsaj ohranja mišično maso in moč ter zmanjša tveganje za padce (45). Čeprav ni trdnih dokazov, da telesna dejavnost prepreči zlome,

lahko pri starejših moških zviša MKG za približno 2 % (46). Ustrezna prilagoditev domačega okolja pri starejših zmanjša tveganje za padce in zlome. Ženske padejo sicer pogosteje kakor moški, vendar imajo moški nekoliko večjo verjetnost, da umrejo zaradi s padcem povezanih poškodb (47).

Pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom in osteoporozo je ugoden učinek telesne dejavnosti sinergističen s testosteronom (48).

4.2 Dodatni ukrepi: beljakovine, kalcij, vitamin D

Zadosten vnos beljakovin je pomemben za vzdrževanje delovanja mišično-skeletnega sistema in zmanjšanje zapletov po zlomu. Svetujemo vsaj 1 g/kg telesne mase beljakovin dnevno. Potrebam po kalciju je najbolj primerno zadostiti s prehrano. Dodatek kalcija predpišemo, če vnos s hrano ni ustrezen. Moškim >70 let priporočamo 1.200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1.000 mg. Vitamin D moramo večinoma dodajati, ker ga z običajno prehrano vnesemo le okrog 100 enot (E) dnevno. Njegovo pomanjkanje je zelo pogosto tudi zaradi premajhne izpostavljenosti sončni svetlobi in zaradi zmanjšane funkcionalne sposobnosti kože za sintezo vitamina D pri starejših. V prvem mesecu zapolnimo zalogo vitamina D s holekalciferolom 2.000 E dnevno (ali 14.000 E tedensko), nato nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom 1.000 E dnevno (ali 7.000 E tedensko) (35). Bolniki z ITM >30 kg/m² in bolniki, ki jemljejo antiepileptike, glukokortikoide ali zdravila proti HIV, potrebujejo dvakrat do trikrat večje vzdrževalne dnevne odmerke (25).

4.3 Nadomestno zdravljenje s testosteronom

Če potrdimo organski hipogonadizem, nadomeščamo testosteron pri vseh bolnikih brez kontraindikacij (12). S testosteronom zdravimo tudi moške s specifičnimi kliničnimi simptomi in znaki funkcionalnega hipogonadizma ter znižano serumsko koncentracijo testosterona ob dveh določitvah (6,12). Skupaj z bolnikom vedno pretehtamo koristi in tveganja nadomestnega zdravljenja, preverimo morebitne kontraindikacije in zdravljenje skrbno spremljamo.

Absolutne kontraindikacije za zdravljenje s testosteronom so karcinom prostate, karcinom dojke, trombofilija, sindrom angine pektoris, miokardni infarkt, revaskularizacijski poseg na koronarnih arterijah in možganska kap v zadnjih 6 mesecih. Relativne kontraindikacije so benigna hiperplazija prostate s hudimi

znaki in simptomi spodnjih sečil – z oceno mednarodnega urološkega vprašalnika za oceno simptomov prostate (*angl.* international prostate symptom score, IPSS) >19 točk, neopredeljen nodus prostate, raven za prostato specifičnega antigena (PSA) >4,0 ng/mL, PSA >3,0 ng/mL v kombinaciji z visokim tveganjem za karcinom prostate, huda in nezdravljena prekinitev dihanja med spanjem, hiperviskoznost krvi (eritrocitoza; hematokrit nad zgornjo mejo normalnih vrednosti), napredovalo srčno popuščanje (NYHA III-IV), duševna manjzavzitost in psihoze (12).

V Sloveniji sta registrirana 2 pripravka za zdravljenje s testosteronom – v obliki injekcij in v obliki gela. Transdermalno nadomeščanje testosterona v gelu je bolj fiziološko, saj posnema dnevni ritem spreminjanja ravni testosterona in omogoča doseganje stabilnih koncentracij testosterona v serumu. Pripravek za parenteralno dajanje je dolgodelujoči testosteron undekanoat v obliki depojskih injekcij v odmerku 1.000 mg. Zdravilo se zelo počasi vbrizga globoko v glutealno mišico vsakih 10–14 tednov. Presledek med dvema injekcijama individualno prilagodimo glede na raven testosterona v serumu, klinični učinek in varnostni profil (49).

Učinek nadomestnega zdravljenja s testosteronom na zdravje kosti pri hipogonadnih moških ni natančno opredeljen (50). Dokazani so pozitivni učinki nadomestne terapije s testosteronom na MKG, zlasti MKG ledvene hrbtenice pri moških s pomanjkanjem testosterona, vendar nobena študija ni primarno ugotavljala vpliva na morebitno zmanjšanje pojavnosti zlomov (51).

Pri mladih hipogonadnih moških testosteron preprečuje nadaljnjo izgubo kostnine in zagotavlja doseganje genetsko določene maksimalne kostne mase (52). Korist testosterona pri starejših moških z osteopenijo ali osteoporozo in hipogonadizmom ni tako jasna. Zviša sicer MKG ledvene hrbtenice v primerjavi s kontrolnimi osebami, vendar obstaja višje tveganje za zaplete zdravljenja kakor pri mlajših moških (53–55).

Moški s funkcionalnim hipogonadizmom lahko pričakujejo, da bo testosteron pomagal pri preprečevanju nadaljnje izgube in zvišal MKG, še zlasti, če je izhodiščni serumski testosteron zelo nizek (56). Učinek testosterona na zvišanje MKG je namreč sorazmeren s stopnjo hipogonadizma (41). Zdravljenje s testosteronom pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom in osteoporozo zviša MKG manj kot zdravila za osteoporozo (57).

Ni dokazov, da bi zdravljenje s testosteronom zmanjšalo tveganje za osteoporozne zlome. Če ima moški s hipogonadizmom hudo osteoporozo ali zelo visoko

tveganje za zlom, moramo zato testosteron kombinirati z zdravilom za osteoporozo, ki dokazano zmanjša tveganje za zlome tudi pri tej populaciji (33). Pri zelo starih moških in pri tistih s kontraindikacijami zdravimo osteoporozo le s t.i. diferencialno terapijo za kosti.

4.4 Zdravila za osteoporozo

Farmakološko terapijo lahko po izključitvi sekundarnih vzrokov predpišemo moškim po osteoporoznem zlomu kolka in/ali vretenca ter moškim z visokim tveganjem za zlome glede na FRAX (vsaj 20 % za glavne osteoporozne zlome in/ali vsaj 5 % za zlom kolka). Zdravila lahko predpišemo tudi na podlagi meritve MKG z DXA, vendar moramo pri odločitvi za zdravljenje poleg T-vrednosti vselej upoštevati starost bolnika (35). T-vrednosti -2,5 SD ali manj zadoščajo pri moških s sekundarno osteoporozo, npr. med zdravljenjem z ADT (58). Pri moških, ki jemljejo glukokortikoide, upoštevamo ustrezna priporočila (59).

Za zdravljenje osteoporoze pri moških lahko uporabimo bisfosfonate, denosumab in teriparatid (60–63). V več velikih, randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskavah pri pomenopavzni osteoporozi so namreč dokazali njihovo učinkovitost proti vsem vrstam osteoporoznih zlomov (64). Na podlagi precej bolj omejenih podatkov domnevamo, da so podobno učinkovita tudi pri moških (6). Učinki zdravil in testosterona na MKG in zlome so prikazani v Tabeli 5.

Bisfosfonati so zdravila prve izbire. Delujejo kot zaviralci kostne razgradnje. Dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave pri moških z osteoporozo so bile opravljene z alendronatom, risedronatom in zoledronsko kislino (60–62,65,66). Alendronat je zvečal MKG ledvene hrbtenice in kolka podobno kot pri pomenopavznih ženskah. Posredno so dokazali tudi zmanjšanje tveganja za zlome vretenc, ne pa za nevretenčne zlome (61,62). Risedronat je pri moških s primarno in sekundarno osteoporozo podobno ugodno učinkoval na MKG kot alendronat (65,66). V eni od raziskav so posredno dokazali tudi zmanjšanje tveganja za zlome vretenc (65), česar pa kasneje ni bilo moč potrditi (66). Učinkovitost zoledronske kisline so preverjali v veliki, dveletni raziskavi, ki je vključevala 1.199 moških s primarno osteoporozo ali z osteoporozo zaradi hipogonadizma. Dokazali so porast MKG na vseh mestih, kot tudi signifikantno zmanjšanje tveganja za zmerne in hude morfometrične zlome vretenc. Tudi kliničnih zlomov vretenc in nevretenčnih zlomov je bilo številčno manj pri aktivno zdravljenih. Zoledronska kislina je bila pri hipogonadnih moških enako učinkovita kot pri

Tabela 5: Povzetek dokazov o zdravljenju osteoporoze pri moških na podlagi randomiziranih in s placebom kontroliranih raziskav. Prirejeno po Porcelli T, et al., 2020 in Boonen S, et al., 2009 (6,66).

Zdravilo	Raziskava	Primarni opazovani dogodek	Vpliv na MKG	Vpliv na ZV	Vpliv na NVZ
Alendronat	Orwoll et al. (62)	učinek na MKG po 2 letih	+	+/-	ns
	Ringe et al. (63)	učinek na MKG po 3 letih	+	+/-	ns
Risedronat	Boonen et al. (66)	učinek na MKG hrbtenice po 2 letih	+	ns	ns
	Ringe et al. (65)	učinek na MKG po 2 letih	+	+/-	ns
Zoledronska kislina	Boonen et al. (61)	učinek na morfometrične zlome vretenc po 2 letih	+	+	ns
Denosumab	Orwoll et al. (64) Langdahl et al. (71)	učinek na MKG hrbtenice po 1 letu in po 2 letih	+	+/-	np
Teriparatid	Orwoll et al. (73) Kaufman et al. (75)	učinek na MKG po 11 mesecih zdravljenja ^a	+	+ ^b	np
Testosteron	Snyder et al. (55)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np
	Laitinen et al. (53)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np
	Tracz et al. (56)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np
	Shigehara et al. (54)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np

Legenda: MKG – mineralna kostna gostota; ZV – zlomi vretenc; NVZ – nevretenčni zlomi; + kaže na statistično značilno izboljšanje primarnega opazovanega dogodka v primerjavi s placebom; +/- kaže na statistično značilno ali skoraj značilno izboljšanje sekundarnega opazovanega dogodka ali na podlagi nadaljnje metaanalize; ns – brez statistično značilne razlike med skupinama; np – ni podatkov.

^a – Raziskava je bila ustavljena po 11 mesecih zaradi odkritja osteosarkomov pri podganah v toksikoloških študijah.

^b – Podatki, pridobljeni iz opazovalne študije po 30-mesečnem spremljanju po zdravljenju.

ostalnih (60). Nedavna velika metaanaliza je potrdila, da alendronat in risedronat statistično značilno zmanjšata tveganje za zlome vretenc. Bisfosfonati kot terapevtska skupina morda zmanjšajo tudi tveganje za nevretenčne zlome (67). Bisfosfonate lahko torej predpišemo moškimi z osteoporozo in s povečanim tveganjem za zlome. Enako velja za moške s sekundarno osteoporozo, tudi zaradi hipogonadizma (33).

S peroralnimi bisfosfonati zdravimo neprekinjeno 5 do največ 10 let, z zoledronske kislino pa 3 do 6 let glede na bolnikovo tveganje za zlom. Dalj zdravimo, če je bolnik utrpel osteoporozni zlom kolka ali vretenca, oziroma če z DXA ugotavljamo osteoporozo na kolku. Neželeni učinki peroralnih bisfosfonatov so predvsem ezofagitis, razjede in zožitve požiralnika. Tveganje za zelo redek pojav osteonekroze čeljusti ali atipičnih zlomov stegenice zmanjšamo z omejitvijo trajanja zdravljenja, kot razloženo zgoraj. Dolžino premora v zdravljenju določimo glede na stopnjo tveganja za zlom in vrsto bisfosfonata. Med premorom bolniki prejema-jo vitamin D in po potrebi pripravke kalcija (35).

Denosumab je monoklonsko protitelo proti RANKL. Je najmočnejši znani zaviralec kostne razgradnje. Tudi pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom so ugotavljali zvišano aktiviranje RANKL (68). Pri moških z osteoporozo je denosumab po letu dni zdravljenja statistično značilno zvišal MKG ledvene hrbtenice in kolka (63,69). V veliki, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi na skoraj 1.500 moških na ADT zaradi raka prostate, so v skupini, ki je prejela denosumab, poleg znatnega porasta MKG ugotovili tudi zmanjšanje tveganja za zlome vretenc za 62 % (70).

Denosumab predpišemo moškimi s primarno osteoporozo, pa tudi za zdravljenje osteoporoze zaradi hipogonadizma ali zaradi ADT pri raku prostate (33). Neželeni učinki denosumaba so hipokalcemija, osteonekroza čeljusti in atipični zlom stegenice. Za razliko od bisfosfonatov se pozitivni učinek denosumaba na kosti hitro izniči, saj se po prekinitvi zdravljenja osteoklastogeneza poveča (63). Z denosumabom zdravimo 5–10 let, po individualni presoji tudi dalj časa, v vsakem primeru pa po koncu zdravljenja še leto ali dve nadaljujemo zdravljenje

z močnim bisfosfonatom. Na ta način preprečimo hiter upad MKG in porast incidence zlomov vretenc, do česar pride že 7 mesecev po zadnjem jemanju zdravila (71).

Teriparatid (rekombinantni humani PTH 1-34) na kosti deluje anabolno (72). Pri moških je po 11 mesecih zdravljenja zvišal MKG in zmanjšal tveganje za zlome vretenc (73). Kot prvo zdravilo ga lahko predpišemo pri moških, ki so utrpeli zlom vretenca, in sicer po individualni obravnavi na ustreznem strokovnem kolegiju UKC Ljubljana ali UKC Maribor. Po zlomu kolka ali proksimalne nadlahtnice pride v poštev šele po letu dni ustreznega zdravljenja z drugimi zdravili za osteoporozo. Zdravljenje je zaenkrat omejeno na dve leti, le enkrat v življenju, nato nadaljujemo z bisfosfonati ali z denosumabom (74,75). Teriparatid je večinoma dobro prenosljiv. Možni neželeni učinki so hiperkalcemija in hiperkalciurija, omotica, slabost, artralgijske in glavobole. Teriparatid je kontraindiciran pri bolnikih s hiperkalcemijo, Pagetovo boleznijo, hiperparatiroidizmom, s primarnimi ali sekundarnimi novotvorbami v kosteh, po radioterapiji, če je obsevalno polje vključilo skelet, pred zaključeno rastjo, v nosečnosti in med dojenjem, pri bolnikih s tveganjem za razvoj osteosarkoma in pri nepojasnjenem zvišanju alkalne fosfataze (76).

V nekaterih evropskih državah, toda ne v Sloveniji, sta od nedavnega za zdravljenje žensk s pomenopavzno osteoporozo in visokim tveganjem za zlom na voljo tudi abaloparatid in romosozumab. Za moške z osteoporozo zaenkrat ni indikacije, na voljo pa so prvi podatki iz kliničnih raziskav na tej populaciji.

Abaloparatid je rekombinantni analog parathormonu podobnega peptida, ki deluje kot anabolno zdravilo na isti receptor kot teriparatid. V enoletni raziskavi, v kateri so zdravili 228 moških z osteoporozo, je abaloparatid bolj zvišal MKG ledvene hrbtenice in kolka kot placebo (77).

Romosozumab je monoklonsko humanizirano protitelo proti sklerostinu, ki zavira gradnjo in posredno spodbuja razgradnjo kosti. Zato ima dvojni učinek. Sprva spodbuja gradnjo, kasneje pa zavira razgradnjo kosti. V enoletni študiji je romosozumab pri moških zvišal MKG hrbtenice in kolka, podobno kot pri ženskah (78).

4.5 Spremljanje bolnikov med zdravljenjem

Bolnike z osteoporozo, kot tudi s hipogonadizmom, kontroliramo enkrat letno. Določimo hemogram in biokemične preiskave, napravimo kontrolno meritev MKG

z DXA. Preverimo sodelovanje in učinkovitost zdravljenja. Med nadomestnim zdravljenjem preverimo celokupni testosteron in varnostne laboratorijske preiskave, predvsem hemogram in PSA. Če hematokrit poraste >0,54, zdravljenje s testosteronom vsaj začasno prekinejo. V perspektivi zmanjšamo odmerke testosterona in iščemo drug vzrok eritrocitoze (prava policitemija, kronična obstruktivna pljučna bolezen, prekinitve dihanja med spanjem). Kadar policitemija vztraja oziroma je ne moremo zdraviti drugače, bolnika napotimo na venepunkcijo za znižanje vrednosti hematokrita, lahko svetujemo tudi prehodno antiagregacijsko zdravljenje. Če se PSA zviša >4,0 ng/mL ali če ugotovimo porast PSA za več kot 1,4 ng/mL od vrednosti pri prejšnjem letnem pregledu, vsaj začasno ukinemo testosteron in svetujemo pregled pri urologu zaradi odločitve o biopsiji prostate in mnenja o možnosti nadaljevanja nadomestnega zdravljenja (12).

5 Zaključek

Zaradi staranja moške populacije naraščata pojavnost osteoporozne in hipogonadizma tudi pri moških. Hipogonadizem pri moških pomembno prispeva k nastanku osteoporozne, vendar ga pogosto ne prepoznamo in zato ne zdravimo. Podobno velja za osteoporozo, razen tedaj, ko je moški že utrpel osteoporozni zlom ali se dolgotrajno zdravi z glukokortikoidi.

Zdravljenje osteoporozne pri moških je kompleksno in vključuje tako nefarmakološke kot farmakološke ukrepe. Nadomeščanje testosterona ne zveča le MKG, pač pa ugodno vpliva tudi na presnovo, mišično moč, spolno funkcijo, aterosklerozo, kognicijo in splošno počutje. Testosteron nima dokazanih učinkov proti zlomu, zato moramo pri moških z visokim tveganjem za zlom uporabiti tudi zdravila za osteoporozo. Ker učinkovito preprečujejo zlome tudi pri moških s hipogonadizmom, moramo individualno pretehtati koristi in tveganja nadomestnega zdravljenja s testosteronom.

V prihodnosti moramo več pozornosti posvetiti zdravju kosti pri moških in bolje prepoznati hipogonadizem, ki je med najpogostejšimi vzroki osteoporozne v tej populaciji. Na ta način bomo preprečili več osteoporoznih zlomov in nekaterim moškim dodatno izboljšali kakovost življenja z nadomeščanjem testosterona.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

Literatura

- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41. DOI: [10.1002/jbmr.5650090802](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802) PMID: [7976495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7976495/)
- Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al.; SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):23. DOI: [10.1007/s11657-021-00969-8](https://doi.org/10.1007/s11657-021-00969-8) PMID: [35079919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35079919/)
- Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 2008;29(4):441-64. DOI: [10.1210/er.2008-0002](https://doi.org/10.1210/er.2008-0002) PMID: [18451258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18451258/)
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82. DOI: [10.1007/s11657-020-00871-9](https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9) PMID: [34080059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34080059/)
- Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata AR, Carani C. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2):175-85. DOI: [10.1530/eje.1.02088](https://doi.org/10.1530/eje.1.02088) PMID: [16452530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452530/)
- Porcelli T, Maffezzoni F, Pezzaoli LC, Delbarba A, Cappelli C, Ferlin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Male osteoporosis: diagnosis and management - should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol.* 2020;183(3):R75-93. DOI: [10.1530/EJE-20-0034](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0034) PMID: [32544873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544873/)
- Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(4):205-15. DOI: [10.1038/nrendo.2013.38](https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.38) PMID: [23438832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23438832/)
- Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-6. PMID: [8626841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8626841/)
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al.; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-35. DOI: [10.1056/NEJMoa0911101](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101) PMID: [20554979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554979/)
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724-31. DOI: [10.1210/jcem.86.2.7219](https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219) PMID: [11158037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11158037/)
- Grossmann M, Jones TH. Functional hypogonadism in middle-aged and older men: testosterone treatment or not? *Eur J Endocrinol.* 2021;185(3):D1-9. DOI: [10.1530/EJE-21-0362](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0362) PMID: [34260411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260411/)
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44. DOI: [10.1210/jc.2018-00229](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229) PMID: [29562364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562364/)
- Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2266-74. PMID: [9661593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9661593/)
- Larsson L, Degens H, Li M, Salvati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev.* 2019;99(1):427-511. DOI: [10.1152/physrev.00061.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00061.2017) PMID: [30427277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427277/)
- Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev.* 2014;35(6):906-60. DOI: [10.1210/er.2014-1024](https://doi.org/10.1210/er.2014-1024) PMID: [25202834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202834/)
- Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2004;25(3):389-425. DOI: [10.1210/er.2003-0003](https://doi.org/10.1210/er.2003-0003) PMID: [15180950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15180950/)
- Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology.* 1989;124(3):1576-8. DOI: [10.1210/endo-124-3-1576](https://doi.org/10.1210/endo-124-3-1576) PMID: [2521824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2521824/)
- Blomberg Jensen M, Andreassen CH, Jørgensen A, Nielsen JE, Juel Mortensen L, Boisen IM, et al. RANKL regulates male reproductive function. *Nat Commun.* 2021;12(1):2450. DOI: [10.1038/s41467-021-22734-8](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22734-8) PMID: [33893301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893301/)
- Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, Ziegler R. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12(3):464-71. DOI: [10.1359/jbmr.1997.12.3.464](https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.3.464) PMID: [9076590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076590/)
- Wiren KM, Toombs AR, Semirale AA, Zhang X. Osteoblast and osteocyte apoptosis associated with androgen action in bone: requirement of increased Bax/Bcl-2 ratio. *Bone.* 2006;38(5):637-51. DOI: [10.1016/j.bone.2005.10.029](https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.10.029) PMID: [16413235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413235/)
- Yarrow JF, Wronski TJ, Borst SE. Testosterone and Adult Male Bone: Actions Independent of 5 α -Reductase and Aromatase. *Exerc Sport Sci Rev.* 2015;43(4):222-30. DOI: [10.1249/JES.0000000000000056](https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000056) PMID: [26196865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196865/)
- Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135-87. DOI: [10.1152/physrev.00033.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2015) PMID: [27807202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807202/)
- Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jørgensen D, Jørgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3410-8. DOI: [10.1210/jc.2004-2257](https://doi.org/10.1210/jc.2004-2257) PMID: [15755855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755855/)
- Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabril P, Meriggiola MC, Garolla A, et al. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):5952-8. DOI: [10.1210/jc.2004-0575](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0575) PMID: [15579743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15579743/)
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. DOI: [10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385) PMID: [21646368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368/)
- Oury F, Ferron M, Huizhen W, Confavreux C, Xu L, Lacombe J, et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest.* 2013;123(6):2421-33. DOI: [10.1172/JCI65952](https://doi.org/10.1172/JCI65952) PMID: [23728177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728177/)
- Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev.* 2017;97(3):995-1043. DOI: [10.1152/physrev.00018.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2016) PMID: [28539434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539434/)
- Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone.* 2016;87:130-5. DOI: [10.1016/j.bone.2016.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016) PMID: [27072516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072516/)
- Birzniece V, McLean M, Reddy N, Ho KK. Disparate Effect of Aromatization on the Central Regulation of GH Secretion by Estrogens in Men and Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2978-84. DOI: [10.1210/jc.2019-00265](https://doi.org/10.1210/jc.2019-00265) PMID: [30920620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920620/)
- Rochira V, Kara E, Carani C. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:165215. DOI: [10.1155/2015/165215](https://doi.org/10.1155/2015/165215) PMID: [25873947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873947/)
- Kocjan T. Epidemiologija in diagnostika osteoporoz. *Farm Vestn.* 2019;2:99-104.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581-9. DOI: [10.1007/s00198-004-1780-5](https://doi.org/10.1007/s00198-004-1780-5) PMID: [15616758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616758/)
- Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology.* 2018;6(2):272-85. DOI: [10.1111/andr.12470](https://doi.org/10.1111/andr.12470) PMID: [29499097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499097/)
- Rotovnik Kozjek N. Zakaj je potrebno prehrano prilagoditi staranju. In: Crnojević A. Vitalna dolgoživost – priložnosti in izzivi za Mestno občino Ljubljana: zbornik prispevkov z znanstvenega posveta. Ljubljana: Gerontološko društvo Slovenije; 2022.

35. Kocjan T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoz. *Zdrav Vestn.* 2013;82(4):207-17.
36. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(2):200-19. DOI: [10.1111/cen.14633](https://doi.org/10.1111/cen.14633) PMID: [34811785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811785/)
37. Rochira V. Late-onset Hypogonadism: bone health. *Andrology*. 2020;8(6):1539-50. DOI: [10.1111/andr.12827](https://doi.org/10.1111/andr.12827) PMID: [32469467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469467/)
38. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D; The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7(4):390-406. DOI: [10.1007/BF01623782](https://doi.org/10.1007/BF01623782) PMID: [9373575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9373575/)
39. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al.; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1802-22. DOI: [10.1210/jc.2011-3045](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3045) PMID: [22675062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675062/)
40. Lewiecki EM. Bone densitometry and vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(3):123-30. DOI: [10.1007/s11914-010-0018-z](https://doi.org/10.1007/s11914-010-0018-z) PMID: [20556673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556673/)
41. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al.; Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395-411. DOI: [10.1007/s00198-011-1713-z](https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z) PMID: [21779818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779818/)
42. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014;47(2):435-48. DOI: [10.1007/s12020-014-0280-4](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0280-4) PMID: [24853880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853880/)
43. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24. DOI: [10.1016/j.bone.2015.05.016](https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016) PMID: [25988660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988660/)
44. Tahani N, Nieddu L, Prossomariti G, Spaziani M, Granato S, Carlomagno F, et al. Long-term effect of testosterone replacement therapy on bone in hypogonadal men with Klinefelter Syndrome. *Endocrine*. 2018;61(2):327-35. DOI: [10.1007/s12020-018-1604-6](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1604-6) PMID: [29696556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696556/)
45. Pfeifer M, Krokter Kogoj T. Vpliv telesne vadbe na zdravje kosti. *Zdrav Vestn.* 2014;83(11):792-801.
46. Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, Nicholson GC, Seibel MJ, Salmon J, et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):955-63. DOI: [10.1210/jc.2010-2284](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2284) PMID: [21209030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21209030/)
47. Peel NM, Kassulke DJ, McClure RJ. Population based study of hospitalised fall related injuries in older people. *Inj Prev*. 2002;8(4):280-3. DOI: [10.1136/ip.8.4.280](https://doi.org/10.1136/ip.8.4.280) PMID: [12460962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12460962/)
48. Kemmler W, von Stengel S, Kohl M. Exercise Frequency and Fracture Risk in Older Adults-How Often Is Enough? *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(6):564-70. DOI: [10.1007/s11914-017-0407-7](https://doi.org/10.1007/s11914-017-0407-7) PMID: [28975497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975497/)
49. Kristina GA, Mojca JS. Pozno nastali hipogonadizem. *Farm Vestn.* 2020;71(4):286-93.
50. Vidal M, Thibodaux RJ, Neira LF, Messina OD. Osteoporosis: a clinical and pharmacological update. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):385-95. DOI: [10.1007/s10067-018-4370-1](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4370-1) PMID: [30542797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30542797/)
51. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(1):103-12. DOI: [10.1007/s40618-014-0155-9](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0155-9) PMID: [25384570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384570/)
52. Laitinen EM, Hero M, Vaaralahti K, Tommiska J, Raivio T. Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl*. 2012;35(4):534-40. DOI: [10.1111/j.1365-2605.2011.01237.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01237.x) PMID: [22248317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248317/)
53. Shigehara K, Konaka H, Koh E, Nakashima K, Iijima M, Nohara T, et al. Effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with osteopenia or osteoporosis: a subanalysis of a prospective randomized controlled study in Japan (EARTH study). *Aging Male*. 2017;20(3):139-45. DOI: [10.1080/13685538.2017.1303829](https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1303829) PMID: [28347184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347184/)
54. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):1966-72. DOI: [10.1210/jc.84.6.1966](https://doi.org/10.1210/jc.84.6.1966) PMID: [10372695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10372695/)
55. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2011-6. DOI: [10.1210/jc.2006-0036](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0036) PMID: [16720668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720668/)
56. Herrmann M, Engelke K, Ebert R, Müller-Deubert S, Rudert M, Ziouti F, et al. Interactions between Muscle and Bone-Where Physics Meets Biology. *Biomolecules*. 2020;10(3):432. DOI: [10.3390/biom10030432](https://doi.org/10.3390/biom10030432) PMID: [32164381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164381/)
57. Welch BJ, Denke MA, Kermani A, Adams-Huet B, Gazmen NM, Gruntmanis U. Comparison of testosterone, alendronate, and a combination of both therapies in men with low bone mineral density. *J Investig Med*. 2007;55(4):168-73. DOI: [10.2310/6650.2007.06047](https://doi.org/10.2310/6650.2007.06047) PMID: [17651670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17651670/)
58. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017;7:1-12. DOI: [10.1016/j.jbo.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.03.001) PMID: [28413771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413771/)
59. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095-110. DOI: [10.1002/acr.23279](https://doi.org/10.1002/acr.23279) PMID: [28585410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585410/)
60. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714-23. DOI: [10.1056/NEJMoa1204061](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061) PMID: [23113482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23113482/)
61. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604-10. DOI: [10.1056/NEJM200008313430902](https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430902) PMID: [10979796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979796/)
62. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int*. 2004;24(2):110-3. DOI: [10.1007/s00296-003-0388-y](https://doi.org/10.1007/s00296-003-0388-y) PMID: [13680141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13680141/)
63. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3161-9. DOI: [10.1210/jc.2012-1569](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1569) PMID: [22723310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723310/)
64. Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):273-83. DOI: [10.1016/S2213-8587\(22\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00012-2) PMID: [35247315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247315/)
65. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int*. 2009;29(3):311-5. DOI: [10.1007/s00296-008-0689-2](https://doi.org/10.1007/s00296-008-0689-2) PMID: [18762944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762944/)
66. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):719-25. DOI: [10.1359/jbmr.081214](https://doi.org/10.1359/jbmr.081214) PMID: [19049326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19049326/)
67. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):490-5. DOI: [10.1111/jgs.14668](https://doi.org/10.1111/jgs.14668) PMID: [28304090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304090/)

68. Pepene CE, Crişan N, Coman I. Elevated serum receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin levels in late-onset male hypogonadism. *Clin Invest Med*. 2011;34(4):E232-7. DOI: [10.25011/cim.v34i4.15365](https://doi.org/10.25011/cim.v34i4.15365) PMID: 21810381
69. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1335-42. DOI: [10.1210/jc.2014-4079](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4079) PMID: 25607608
70. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55. DOI: [10.1056/NEJMoa0809003](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003) PMID: 19671656
71. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-8. DOI: [10.1002/jbmr.3337](https://doi.org/10.1002/jbmr.3337) PMID: 29105841
72. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18(1):9-17. DOI: [10.1359/jbmr.2003.18.1.9](https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.9) PMID: 12510800
73. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int*. 2005;16(5):510-6. DOI: [10.1007/s00198-004-1713-3](https://doi.org/10.1007/s00198-004-1713-3) PMID: 15322742
74. Burkard D, Beckett T, Kourtjian E, Messingschlager C, Sipahi R, Padley M, et al. Effects of bone remodeling agents following teriparatide treatment. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1351-7. DOI: [10.1007/s00198-018-4434-8](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4434-8) PMID: 29541794
75. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1723-32. DOI: [10.1007/s00198-017-3919-1](https://doi.org/10.1007/s00198-017-3919-1) PMID: 28144701
76. Sikon A, Batur P. Profile of teriparatide in the management of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2010;2:37-44. DOI: [10.2147/IJWH.S4919](https://doi.org/10.2147/IJWH.S4919) PMID: 21072295
77. Czerwinski E, Cardona J, Plebanski R, Recknor C, Vokes T, Saag KG, et al. The Efficacy and Safety of Abaloparatide-SC in Men With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2435-42. DOI: [10.1002/jbmr.4719](https://doi.org/10.1002/jbmr.4719) PMID: 36190391
78. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3183-93. DOI: [10.1210/jc.2017-02163](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02163) PMID: 29931216