

*PREHLADNÝ REFERÁT***OSTEOPORÓZA U MUŽOV. I. ETIOPATOGENÉZA**

S. TOMKOVÁ, J. ROVENSKÝ

OSTEOPOROSIS IN MEN. I. ETIOPATHOGENESIS

Reumatologická ambulancia, VSŽ Nemocnica a.s., Košice-Šaca

Riaditeľ: MUDr. J. Vančík, CSc.

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Cieľom tejto práce je podať súhrnný pohľad na problém osteoporózy u mužov a porovnať jej etiopatogenézu (I. časť), epidemiológiu a delenie (II. časť), diagnostiku a možnosti liečby (III. časť) s osteoporózou u žien.

Kostná hmota závisí od jej dosiahnutého maxima, od veku, v ktorom sa začína pokles, a od stupňa, akým postupuje. Pohlavné rozdiely sú zrejmé vo všetkých uvedených faktoroch, závisia od rozdielneho účinku androgénov a estrogénov na kosť. Okrem poklesu testosterónu sa na osteoporóze u mužov zúčastňuje aj nedostatok estradiolu.

Väčšie kosti u mužov zabezpečujú ich pevnosť, a to je čiastočne aj základom v rozdielnosti charakteristík neskorších zlomenín.

Riziko zlomenín závisí najmä od úbytku kostnej hmoty kortikálnej, ako aj trabekulárnej. Stupeň úbytku je podobný u oboch pohlaví, ale u mužov sú o niečo väčšie periostálne apozície a nižší endokortikálny úbytok. Ženy majú sklon k úbytku počtu aj stenčeniu trabekúl, pričom u mužov prevažuje len ich stenčenie bez prerušenia. V patogeneze primárnej osteoporózy u mužov prevažuje znížená osteoformácia, kým u žien je to zvýšená osteoresorpcia.

Muži strácajú vekom 15–45 % trabekulárnej kosti a 5–15 % kortikálnej kosti, kým ženy 35–50 % trabekulárnej a 25–30 % kortikálnej kosti. Viac ako 30 % zlomenín v oblasti bedrového kĺbu a 20 % zlomenín stavcov sa vyskytuje u mužov.

Diagnostika a klinické prejavy sú podobné u oboch pohlaví.

Sekundárna osteoporóza je u mužov oveľa častejšia ako primárna. Veľmi často sa vyskytuje u jednotlivého pacienta súčasne niekoľko patogenetických mechanizmov. Identifikácia etiológie je jedným zo základných problémov mužskej osteoporózy.

Liečba sekundárnej osteoporózy je zameraná na odstránenie vyvolávajúcej príčiny. Pri idiopatickej forme je postup podobný ako u žien. Zatiaľ je len málo prác o liečbe primárnej osteoporózy u mužov. **Kľúčové slová:** osteoporóza, muži, kortikálna kosť, trabekulárna kosť, osteoformácia, osteoresorpcia, zlomeniny.

Summary

The aim of this study is to present an overview to osteoporosis in men and to compare its etiopathogenesis with osteoporosis in women. Bone mass depends on its achieved maximum; the age in which it starts to decrease; degree of decrease progression. Sex differences are observed in all these factors and depend on different effect of androgens and estrogens to bone. Besides testosterone decrease, lack of estradiol contributes to osteoporosis in men. Bigger bones in men are also more robust and that is manifested in different characteristics of later fractures.

Risk of a fracture depends mainly from both cortical and trabecular bone loss. Bone loss degree is similar in both sexes; in men, periosteal appositions are more pronounced and endocortical loss is lower. Women incline to both loss and thinning of trabeculae, in men thinning of trabeculae without their break prevails. In the pathogenesis of primary osteoporosis decrease osteoformation prevails in men and increased osteoresorption in women.

Men lose 15–45 % of trabecular and 5–15 % of cortical bone by aging while in women 35–50 % of trabecular and 25–30 % of cortical bone is lost. In men, more than 30 % of fractures occurs in the hip joints and 20 % fractures in vertebrae.

Diagnostics and clinical manifestations are similar in both sexes.

Secondary osteoporosis in men is much more frequent than the primary one. Very often several pathogenetic mechanisms occurs parallelly in one patient. One of the fundamental problems of osteoporosis in men is identification of its etiology.

Therapy of secondary osteoporosis is focused to removal of the underlying factor. In idiopathic form, treatment is similar than treatment of women. Currently the studies of osteoporosis in men are rare.

Key words: osteoporosis, men, cortical bone, trabecular bone, osteoformation, osteoresorption, fractures.

ÚVOD

Osteoporóza sa dlho považovala za ochorenie žien. Len niekoľko posledných rokov sa pripúšťa, že aj osteoporóza u mužov je vážny zdravotnícky problém a vyžaduje seriózne vedecký výskum.

Osteoporózu u mužov tvoria rôzne stavy širokej etiologickej a klinických prejavov.

DEFINÍCIA

Osteoporóza (OP) je progredujúce systémové ochorenie skeletu charakterizované nízkou kostnou hmotou a poruchou mikroarchitektúry kostného tkaniva s následnou zvýšenou krehkosťou a náchylnosťou k zlomeninám (2).

ETIOPATOGENÉZA

Vývoj kostry

V ranom detstve je niekoľko zrejmých rozdielov medzi kostrou chlapca a dievčaťa (3). Počas dospievania majú obe pohlavia dramatický nárast kostnej hmoty (4). Androgény spôsobujú vyššie maximum kostnej hmoty u mužov ako u žien. Estrogény môžu regulovať rast kostí účinkom na uzavretie epifýz. Pri ich nedostatku počas rastu, alebo pri poruche estrogénových receptorov môže dôjsť k predĺženiu dlhých kostí u mužov. Hrubnutie trabekúl v puberte môže závisieť aj od estrogénov (5).

Kostná hmota v každom veku závisí od maxima kostnej hmoty, od veku, v ktorom sa začína jej pokles, a od stupňa, akým postupuje. Chlapci dosahujú maximum kostnej hmoty neskôr nielen preto, že je u nich neskorší nástup puberty, ale aj preto, že prírastok kostnej hmoty trvá dlhšie (3). Počas dospievania skeletu v puberte sa vyskytujú značné rozdiely v morfológii skeletu, pričom sa zdá, že pohlavím je ovplyvnený len k rozdiel v množstve kostnej hmoty, čím všetky parametre skeletu u mužov sú väčšie ako u žien. Napríklad šírka rádia a hrúbka kortikalis (6), stredný priemer krčka femoru (7) a rovnako aj stredný priemer stavcov (8) sú jasne väčšie u mužov. Výsledkom toho je, že obsah celkového minerálu u mužov je väčší ako u žien (3100—3500 g mladý muž, 2300—2700 g mladá žena) (9, 10). V axiálnom skelete, zloženom hlavne z trabekulárnej kosti, je objemová kostná denzita meraná QCT (jediné správne volumetrické stanovenie) na konci puberty aj v dospelosti veľmi podobná u oboch pohlaví (11) a morfometrické štúdie o objeme kostnej hmoty v stavcoch a trabekulárnych spojeniach ukázali, že nie je rozdiel medzi mladými dospelými mužmi a ženami (12), podobné údaje sú aj o kortikálnej kosti (13).

Plošné BMD (meranie DPA, DXA) u mužov v chrbtici je väčšie ako u žien, pretože šírka stavcov (nie výška) je

väčšia (13, 14). Interpretácia pohlavných rozdielov v meraniach BMD stavcov je komplikovaná aj zachytením zadných častí stavca v AP projekcii (15). V mnohých meraniach hodnota denzity proximálneho femoru u mužov dosahuje vyššiu hodnotu ako u žien, ale ak sa berú do úvahy rozdiely vo veľkosti tela, hodnoty sú rovnaké (14, 16). V dôsledku väčšieho množstva kortikálnej hmoty oblasť krčka femoru ako celku (kortikálna aj trabekulárna kosť) môže mať skutočne väčšiu volumetrickú denzitu u mužov (17).

V apendikulárnom skelete, kde je prevaha kortikálnej kosti, muži majú väčšiu hmotu aj v mladosti. Merania hrúbky kortikalis metakarpov sú pravidelne vyššie u mužov v celom období dospievania aj vo včasnej dospelosti. Kostná denzita rádia aj celková denzita tela sa uvádzali ako vyššie u mužov hlavne preto, že objem kortikálnej hmoty je u mužov väčší (14, 18). Teda pohlavné rozdiely v maxime apendikulárnej kostnej hmoty sú hlavne kvôli rozdielom v hrúbke kortikalis a priemere kosti. Ak sa skúmali skutočné rozmery objemu kortikálnej kosti v absolútnych hodnotách, nenašli sa pohlavné rozdiely v denzite kortikálnej kosti.

Pohlavné rozdiely v maxime kostnej hmoty dospelého skeletu majú vplyv na riziká vzniku zlomenín. Napríklad rezistencia proti ťahu dlhých kostí voči zlomeninám exponenciálne závisí od ich priemerov. Teda väčšie kosti u mužov zabezpečujú ich pevnosť a pohlavné rozdiely v maxime kostnej hmoty a veľkosti sú čiastočne základom aj v rozdieloch charakteristík neskorších zlomenín (1).

Involučný úbytok kostnej hmoty

Prierezové štúdie naznačujú, že starnutie je spojené s lineárnym úbytkom kortikálnej kosti, pričom pokles BMD u mužov po 50. roku života nie je taký prudký ako u žien (6, 9, 19—24). Na rozdiel od prierezových štúdií, kde úbytok kortikálnej kosti u mužov bol 1—3 % za dekádu (19, 22, 25), longitudinálne štúdie dokázali, že tento úbytok je značne rýchlejší (5—10 % za dekádu) (20, 21, 23, 26). Rozdiely zistené v longitudinálnych štúdiách v porovnaní s prierezovými štúdiami môžu odrážať ťažkosti v adekvátnom odhade procesu závislého od času pri prierezových metódach, ale naznačujú aj vyšší stupeň úbytku kostnej hmoty u mužov v posledných desaťročiach. Táto možnosť je v zhode so zjavným vzostupom incidencie zlomenín (27).

Prierezové štúdie meraním UZD v oblasti pätovej kosti naznačili zmeny súvisiace s vekom. BUA aj SOS klesali v závislosti od veku u mužov (28) v pomere, ktorý bol jasne menší ako u žien.

V kortikálnej kosti stúpa porozita kostí v závislosti od veku u mužov pomalšie ako u žien (29, 30). Tým dochádza k zníženej denzite a mechanickej sile a hádam aj k zvýšenému riziku zlomenín (31). Aj keď muži s väčšou hmotnosťou a svalstvom majú väčšiu plochu kortikálnej kosti v periférnom skelete, to ich nechráni pred involučným poklesom kostnej hmoty (6).

Úbytok kortikálnej hmoty je do určitej miery kompenzovaný zmenami rozmerov kortikalis. Stupeň úbytku kortikálnej kosti mužov je veľmi podobný úbytku u žien, ale u mužov sú o niečo väčšie periostálne apozície a nižší endokortikálny úbytok, zmiernujúci tým stratu hrúbky a celkovej hmoty kosti (6, 31). Zvýšenie pomeru periostálnych apozícií a o niečo nižší stupeň involučného úbytku kortikálnej kosti je u mužov totožný s výskytom zlomenín pozorovaných v staršom veku, kde počet periférnych zlomenín je u mužov nižší ako u žien (1).

Aj napriek podobnosti tohto procesu u oboch pohlaví pôvod úbytku trabekulárnej kosti môže byť rozdielny. Mosekilde za použitia histomorfometrie stavcov zistil, že kým kostná denzita nie je veľmi odlišná u starších mužov a žien, mikroarchitektúra strát trabekulárnej kosti je odlišná (32). Ženy majú sklon k obom — úbytku aj stenčeniu trabekúl (hlavne horizontálne časti), kým u mužov sa vyskytuje stenčenie trabekúl, ale v menšej miere u nich dochádza k ich prerušeniu. Podobné výsledky boli opísané v bioptických vzorkách z lopaty panvovej kosti (12, 33, 34, 35). Pohlavné rozdiely prirodzených zmien v štruktúre kosti počas starnutia majú dôležité biomechanické následky, akými sú zníženie nosnosti stavcov, ktoré sa viac prejavuje u žien ako u mužov (32).

Úbytok trabekulárnej kostnej hmoty začína asi v 35. roku života u oboch pohlaví, úbytok kortikálnej kostnej hmoty sa začína asi o 10 rokov neskôr. Muži strácajú vekom 15—45 % trabekulárnej kosti a 5—15 % kortikálnej kosti, kým ženy 35—50 % trabekulárnej a 25—30 % kortikálnej (36, 37).

Involučný úbytok kostnej hmoty u mužov je charakterizovaný skôr redukciami osteoformácie ako zvýšením osteoresorpcie (12, 36, 39). Okrem toho u mužov je väčšie zachovanie architektúry trabekúl pri úbytku kostnej hmoty ako u žien. Pri idiopatickej OP u mužov je primárnym defektom osteoblastická nedostatočnosť, ktorá sa vyvíja zdanlivo vo včasnom veku (40).

Starnutie u normálnych mužov je spojené s dokázateľným úbytkom periférnej kostnej hmoty, aj značným úbytkom axiálneho skeletu. Príčina tohto úbytku nie je známa, ale predpokladá sa vplyv viacerých faktorov, aj keď nie je jasné, či tieto faktory ovplyvňujú rovnako mužov aj ženy (36). Bol dokázaný vplyv rozličných génov, ich polymorfizmus na involučný úbytok kostnej hmoty u mužov a dokázala sa aj priama úloha estrogénov v OP u mužov (41).

Pri analýze výskytu polymorfizmu S/s alely kolagénu I alfa 1 (COLIA 1) a jeho vzťah ku kostnému metabolizmu u mužov s idiopatickou osteoporózou autori dokázali, že prevalencia Ss genotypu je vyššia u mužov s idiopatickou OP (42).

Vzťah androgénov a vznik osteoporózy u mužov nie je natoľko kauzálny ako vzťah estrogénov a osteoporózy u žien (43).

Viacere práce spájajú involučný úbytok kostnej hmoty so zmenami vo fyziológii rastových faktorov, alebo cytokínov (44, 45, 46). Johansson a spol. (46) našli prekvapujúco vysokú pozitívnu koreláciu medzi IGFBP-3 a denzitou kostí u mužov. Meraním IGFBP-3, IGF-1, rastových hormónov, PTH a BMI boli schopní odôvodniť v 77 % prípadoch zmeny kostnej denzity v oblasti krčka femoru. Podobne, obsah dôležitých rastových faktorov v skelete, včítane IGF-1 a TGF-beta klesá so starnutím u mužov (45). Okrem týchto domnelých vplyvov aj mnohé iné procesy prispievajú k patofyziológii úbytku kosti vplyvom starnutia, ako sú nutričné nedostatky, inaktivita a pokles gonadálnych funkcií (1).

Senilná OP u mužov (typ 2) aj u žien je spôsobená aspoň čiastočne zmenou kalciového hospodárenia (36). Priemerná hladina príjmu kalcia, ktorá je potrebná na udržanie rovnováhy kalcia, je relatívne nižšia u mladých mužov (400—600 mg na deň), ale rozpätie je široké a existujú údaje, ktoré predpokladajú vyššiu potrebu u starších mužov (47, 48). Aj keď americkí muži dosahujú priemer príjmu kalcia značne vyšší ako ženy (800 oproti 500 mg/deň v roku), tieto údaje stále naznačujú, že asi 1/2 mužov prijíma menej vápnika, ako je odporučená denná dávka (800 mg) a mnohí majú príjem ešte nižší. Navyše starnutie u mužov je asociované so vzostupom hladiny PTH (49, 50), zníženou hladinou 25 OH vit D (51) a so znížením hladiny 1,25 OH vit D (52,53). V štúdií 222 osôb Kroger a Laitinen (54) našli u mužov s vyšším príjmom kalcia (nad 1200 mg/deň) vyššiu BMD proximálneho femoru, ale nie BMD chrbtice, oproti mužom, s nižším príjmom kalcia (pod 800 mg/deň). Príjem kalcia môže mať vplyv na BMD axiálneho skeletu, ale nie (alebo len nižší) na BMD periférneho skeletu. Nie sú známe štúdie o vzťahu medzi príjmom kalcia a štruktúrou skeletu (napr. hrúbka kortikalis, trabekulárna architektúra, stupeň remodelácie, vlastnosti minerálu) (1).

Množstvo štúdií skúmalo vzťah medzi príjmom kalcia v dieťe a zlomeninou proximálneho femoru u mužov, no výsledky neboli zhodné. V niekoľkých z nich sa udáva, že veľmi nízky príjem kalcia (menej ako 75 mg/deň) bol asociovaný s rizikom zlomenín (55), v iných sa dokázalo, že muži s vysokým príjmom kalcia (nad 1041 mg/deň) boli signifikantne chránení (56). Výsledky ďalších niekoľkých longitudinálnych štúdií (57, 58, 59) poukázali na koreláciu medzi príjmom kalcia v dieťe a zníženým rizikom zlomenín proximálneho femoru, ale výsledky neboli štatisticky signifikantné. Dve ďalšie veľmi veľké štúdie (60, 61) poukázali, že neexistuje vzťah medzi príjmom kalcia a rizikom zlomenín proximálneho femoru u mužov. Looker a spol. (59) upozornili na niektoré nedostatky v týchto štúdiách, napríklad ťažký odhad príjmu kalcia v dieťe a podobne. Vo všeobecnosti výsledky štúdií zaoberajúcich sa vzťahom medzi príjmom kalcia a zlomeninami proximálneho femoru u mužov naznačujú priaznivý efekt kalcia, no názory nie sú jednotné.

Okrem toho sa v nich nesledoval efekt príjmu kalcia na iné zlomeniny, hlavne zlomeniny stavcov. Napriek svojej neúplnosti sa tieto štúdie zhodujú, že pri určení stupňa úbytku kostnej hmoty a rizika zlomenín u mužov má čiastočnú úlohu aj nedostatočný príjem kalcia (1).

Pôsobenie mechanických síl má veľký vplyv na kostnú hmotu a je pravdepodobne jednou zo základných zložiek zodpovedajúcich za pohlavný dimorfizmus v kostnej hmote a jej štruktúre. V prierezových štúdiách u fyzicky aktívnych mužov je kostná hmota väčšia, čo môže byť viditeľné na regionálnej úrovni, ako aj celkovo. Aj svalová sila a svalová hmota u mužov korelujú s kostnou densitou lokálnou aj celkovou. Longitudinálnych štúdií, ktoré potvrdzujú vplyv mechanickej sily na kostnú hmotu u mužov, je málo (62). Existuje silná korelácia medzi cvičením a redukciou počtu zlomenín u mužov (58, 60), čo môže vychádzať súčasne zo zníženého rizika pádov. Žiaľ celkom spoľahlivé údaje o pozitívnej korelácii medzi cvičením a/alebo silou a kostnou hmotou v prierezových štúdiách sa nepotvrdili v longitudinálnom sledovaní (1). U žien, ako aj u mužov telesná hmotnosť vysoko koreluje s kostnou densitou (63), čo je vlastne určitý efekt, ktorý by mohol byť závislosťou mechanického vplyvu hmoty samostatne, alebo ako čiastočný efekt aj s ostatnými faktormi (svalstvo, tuk, distribúcia tuku). Reid a spol. (64) predpokladajú pohlavné rozdiely vo vplyve zloženia tela na morfológiu skeletu. V ich štúdiách sa kostná hmota spájala s množstvom tuku u žien, ale nie u mužov (vplyv svalovej hmoty na kostnú hmotu nebol zjavný ani u žien, ani u mužov). Predpokladali, že androgény prispievajú k chýbaniu korelácie medzi tukom a kostnou hmotou u mužov, pretože účinok androgénov je spájaný so zvýšením kostnej hmoty a znížením množstva tukového tkaniva. Na základe existujúcich údajov môžeme predpokladať výrazný vplyv hmotnosti a mechanickej sily na skelet u mužov.

Starnutie u mužov je spojené so zmenami v hypotalamo-pituitárno-gonadálnej osi, čo znamená významné zníženie celkového aj voľného testosterónu. Klinické známky starnutia sú podporené histologickými zmenami v poklese počtu a funkcie Leydigových buniek (65–68). Tieto zmeny dali vznik určitým predpokladom, ako napríklad, či niektoré zo súbežných procesov starnutia nie sú výsledkom aspoň čiastočne poklesu hladiny testosterónu. Rovnako dobre dokumentované zníženie svalovej sily a kostnej hmoty vekom sa tiež považuje za takýto potenciálny následok (69). Existuje veľa dôkazov o vplyve androgénov na skeletálnu hmotu u mužov a bolo množstvo pokusov dať do súvislosti kostnú hmotu a hladinu testosterónu (1, 70). Testosterón má priamy stimulačný vplyv na tvorbu a aktivitu osteoblastov, o čom svedčí nález androgénnych receptorov na ich povrchu. Androgény zrejme

účinkujú aj prostredníctvom rastových faktorov. Deficit testosterónu môže redukovať aj sekréciu kalcitonínu a syntézu kalcitriolu (71, 72).

Deficit androgénov (orchiektómia) sa prejaví stratou trabekulárnej kosti v axiálnom aj periférnom skelete a zvýšeným kostným obratom. Ide o podobný efekt ako pri odobrati estrogénov u ženského pohlavia. Estrogén môže mať účinok ako fyziologický supresor na remodeláciu kostí u mužského pohlavia (73). Predpokladá sa že zmeny v hladine testosterónu nie sú také dôležité v účinku na skelet ako involučné zníženie adrenálnych androgénov (74). Problém dôležitosti gonadálnej nedostatočnosti pri involučnom úbytku kostnej hmoty u mužov ostáva neobjasnený. Zníženie hladiny androgénov v dôsledku starnutia — teda gonadálna insuficiencia sa pravdepodobne zúčastňuje aj na všetkých ostatných zmenách spôsobených starnutím (1). V experimentálnej práci na potkanoch sa dokázalo, že gonadektómia vedie k osteoporóze u samíc a samcov rôznym mechanizmom (75).

Doteraz sa predpokladalo, že hypogonadálna OP u mužov je asociovaná len s poklesom testosterónu a len málo prác hodnotilo aj hladiny estradiolu. Postupne pribúdajú práce o vplyve nedostatku estradiolu. Prekvapujúce výsledky o asociácii poklesu estradiolu s osteoporózou u mužov jasne naznačujú, že neexistuje „mužský typ osteoporózy“, pretože involučná OP u mužov je podobná involučnej OP u žien s poklesom estrogénov (76). Vo vzťahu ku kostnej hmote majú estrogény taký istý dôležitý vzťah ako testosterón. Starší muži majú nižšiu hladinu estrogénov aj testosterónu. Estrogény sú teda dôležité v patogenéze involučnej osteoporózy u mužov. Až 30 % mužov s primárnou, alebo sekundárnou OP stredného veku má deficit estrogénov asociovaný s poklesom kostného obratu (77). U mužov s idiopatickou OP prebieha pravdepodobne účinok gonadálnych hormónov prostredníctvom chybnej expresie receptorov. Mutácia estrogénového receptora, alebo aromatázy sa našla pri OP mužov, čo poukazuje na dôležitosť vplyvu estrogénu na skelet u mužov (78, 79). Viaceré práce zvyrazňujú dôležitosť estrogénov v priebehu normálnej osteogenézy aj u mužov. Bol opísaný vysoký kostný obrat u mužov s deficitom estrogénových receptorov, s deficitom aromatázy (enzým konvertujúci testosterón na estrogén). Otázkou je, či pri involučnej osteoporóze u mužov je hlavnou príčinou nedostatok testosterónu, estrogénu, alebo oboch (80).

Nezistila sa súvislosť medzi kostnou densitou a hladinou IGF pri postmenopauzálny OP (81), ale u mužov s idiopatickou OP bola nižšia hladina IGF-1 (44), čo poukazuje na to, že relatívny deficit IGF (možno aj deficit iných rastových faktorov) môže mať dôležitú úlohu pri idiopatickej OP u mužov, kým pri postmenopauzálny OP hlavnou príčinou je deficit estrogénov.

LITERATÚRA

1. **Orwoll, E.S., Klein, R.F.:** Osteoporosis in men. s. 754—784. In: Marcus, R. (Ed.): Osteoporosis. Academic Press 1996.
2. **WHO.** Assessment of Osteoporotic Fracture Risk and its Role in Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva, WHO Technical Report Series 1994.
3. **Bonjour, J.P. et al.:** Peak bone mass. Osteoporosis, 1994, 1, s. 7—13.
4. **Bonjour, J.P. et al.:** Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73, s. 555—563.
5. **Seeman, E.:** Osteoporosis in Men. Osteoporosis Int, Suppl. 1999, 2, s. 97—110.
6. **Garn, S.M. et al.:** Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample. Amer J Hum Biol, 1992, s. 57—67.
7. **Becker, T.J. et al.:** Sex differences in geometry of the femoral neck with aging. A structural analysis of bone mineral data. Calcif Tissue Int, 1992, 50, s. 24—29.
8. **Gilsanz, V., Beochat, M.L., Roe, T.:** Gender differences in vertebral dimensions in children and adolescents. Radiology, 1993, 190, s. 673—677.
9. **Gotfredsen, A. et al.:** Total body bone mineral in healthy adults. J Lab Clin Met, 1987, 110, s. 362—368.
10. **Rico, H., Revilla, M., Hernandez, E.R.:** Sex differences in the acquisition of total bone mineral mass peak assessed through dual-energy x-ray absorptiometry. Calcif Tissue Int, 1992, 51, s. 251—254.
11. **Genant, H.K. et al.:** Osteoporosis. I. Advanced radiologic assessment using quantitative computed tomography—Medical Staff Conference, University of California, San Francisco. West J Med, 1983.
12. **Aaron, J.E., Makins, N.B., Sagreyia, K.:** The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. Clin Orthop Rel Res, 1987, 215, s. 260—271.
13. **Gilsanz, V. et al.:** Gender differences in vertebral size in adults, biochemical implications. Radiology, 1994, 190, s. 678—694.
14. **Kelly, T.L.:** Bone mineral density reference databases for American men and women. J Bone Miner Res, 1990, 5, s. S249.
15. **Fournier, P.E. et al.:** Relative contribution of vertebral body and posterior arch in female and male lumbar spine peak bone mass. Osteoporosis Int, 1994, 4, s. 264—272.
16. **Krall, E.A., Dawson-Hughes, B.:** Heritable and life-style determinants Of bone mineral density. J Bone Miner Res, 1993, 8, s. 1—9.
17. **Eckert, K.L., Marcus, R., Bachrach, L.K.:** Bone mineral acquisition in healthy adolescents. J Bone Miner Res, 1993, 8, s. S264.
18. **Ruff, C.B., Hayes, W.C.:** Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. J Orthop Res, 1988, 6, s. 886—896.
19. **Mazess, R.B. et al.:** Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in U.S. white men. J Bone Miner Res, 1990, 5, s. 645—652.
20. **Orwoll, E.S. et al.:** Sexton, The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. Ann Intern Med, 1990, 112, s. 29—34.
21. **Davis, J.W. et al.:** Age-related changes in bone mass among Japanese-American men. Bone Miner, 1991, 15, s. 227—236.
22. **Hannan, M.T., Felson, D.T., Anderson, J.J.:** Bone Mineral Density in Elderly Men and Women. Results from the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res, 1992, 7, s. 547—553.
23. **Tobin, J.W., Fox, K.M., Cejku, M.L.:** Bone density changes in normal men, s. A 4-19 years longitudinal study. J Bone Miner Res, 1993, 8, s. 102.
24. **Blunt, B.A. et al.:** Sex differences in bone mineral density in 1653 men and women in the sixth through tenth decades of life. The Rancho Bernardo Study. J Bone Miner Res, 1994, 9, s. 1333—1338.
25. **Riggs, B.L. et al.:** Differential changes in bone mineral density of the appendicular axial skeleton with aging. J Clin Invest, 1981, 67, s. 328—335.
26. **Slemenda, C.W. et al.:** Long-Term Bone Loss in Men. Effects of Genetic and Environmental Factors. Ann Intern Med, 1992, 117, s. 286—291.
27. **Melton, L.J., O'Fallon, W.M., Riggs, B.L.:** Clinical investigations. Secular trends in the incidence of hip fractures. Calcif Tissue Int, 1987, 41, s. 57—64.
28. **Van Daele, P.L.A. et al.:** Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women. THE Rotterdam Study. J Bone Miner Res, 1994, 9, s. 1751—1757.
29. **Laval-Jeantet, A.-M. et al.:** Cortical bone senescence and mineral bone density of the humerus. Calcif Tissue Int, 1983, 35, s. 268—272.
30. **Brockstedt, H., Kassem, M., Eriksen, E.F.:** Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. Bone, 1993, 14, s. 681—691.
31. **Martin, B.:** Aging and strenght of bone as a structural material. Calcif Tissue Int, 1993, 53, s. 34—40.
32. **Mosekilde, L.:** Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure — Biomechanical consequences. Bone, 1989, 10, s. 425-432.
33. **Parfitt, A.M., Mathews, H.E.:** Relationships between surface, wolume and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. J Clin Invest, 1983, 2, s. 1396—1409.
34. **Compston, J.E., Mellish, R.W.E., Garrahan, N.J.:** Age-related changes in iliac crest trabecular microanatomic bone structure in man. Bone, 1987, 8, s. 289—292.
35. **Compston, J.E. et al.:** Structural mechanism of trabecular bone loss in men. Bone, 1989, 8, s. 339—350
36. **Riggs, B.L., Melton, L.J.:** Medical progress. Involutional osteoporosis. New Engl Med, 1986, 314, s. 1676—1686.
37. **Francis, R.M.:** Pathogenesis of osteoporosis. In Francis RM Osteoporosis. Pathogenesis and Management, 1990, s. 51—80. Lancaster, Kluwer.
38. **Francis, R.M. et al.:** Spinal osteoporosis in men. Bone Miner, 1989, 5, s. 347—357.
39. **Ciria, M. et al.:** Clinical, Densitometrical and Histomorphometry Data in Masculine Osteoporosis. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
40. **Tine, H. et al.:** Primary osteoporosis in men. Evidence for an early osteoblastic defect. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR, St. Luis, Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
41. **Gennari, L. et al.:** Candidate Genes Polymorphism, Bone Loss and Bone Turnover in Men — a Two Years Longitudinal Study. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR. St. Luis—Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
42. **Peris, P. et al.:** Collagen Type I alpha 1 Gene in Idiopathic Osteoporosis in Men. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
43. **Payer, J. et al.:** Význam androgénov a rastového hormónu pri vzniku osteoporózy. Osteol Bull, 1999, 4, s. 40—43.

44. **Ljunghall, S. et al.:** Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med*, 1992, 232, s. 59—64.
45. **Nicolas, V., Prewett, A., Bettica, P.:** Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-B in femoral cortical bone from both men and women. Implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78, s. 1011—1016.
46. **Johansson, A.G., Forslung, A., Hambraeus, L.:** Growth-hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men. *J Bone Miner*, 1994, 9, s. 915—921.
47. **Irwin, M.I., Kienholz, E.W.:** A conspectus of research on calcium requirements of man. *J Nutr*, 1973, 103, s. 1019—1095.
48. **Morley, J.E.:** Nutritional status of the elderly. *Amer J Med*, 1986, 81, s. 679—695.
49. **Endres, D.B. et al.:** Age-related changes in serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological action in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65, s. 724—731.
50. **Young, G. et al.:** Age-related rise in parathyroid hormone in man. The use of intact and midmolecule antisera to distinguish secretion from retention. *J Bone Miner*, 1987, 2, s. 367—374.
51. **Orwoll, E.S., Meier, D.E.:** Alterations in calcium, vitamin D and parathyroid hormone physiology in normal men with aging. Relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63, s. 1262—1269.
52. **Slovik, D.M. et al.:** Deficient production of 1,25 dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *New Engl Med*, 1981, 305, s. 372.
53. **Halloran, B.P. et al.:** Production and metabolic clearance of 1,25-dihydroxyvitamin D in men, s. Effect of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70, s. 318—323.
54. **Kroger, H., Laitinen, K.:** Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in normal men. *Europ J Clin Invest*, 1992, 22, s. 454—460.
55. **Lau, J. et al.:** Physical activity and calcium intake in fracture of the proximal femur in Hong Kong. *Brit Med J*, 1988, 297, s. 1441—1443.
56. **Cooper, C., Barker, D.J., Wickham, C.:** Physical activity, muscle strength and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *Brit Med J*, 1988, 97, s. 1443—1446.
57. **Hoolbrook, T.L. et al.:** Dietary calcium and risk hip fracture. 14-year prospective population study. *Lancet*, 1988, 2, s. 1046—1049.
58. **Wickham, C.A.C. et al.:** Dietary calcium, physical activity and risk of hip fracture. A prospective study. *Brit Med J*, 1989, 299, s. 889—892.
59. **Looker, A.C. et al.:** Dietary calcium and hip fracture risk. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporosis Int*, 1993, 3, s. 177—184.
60. **Paganini-Hill, A. et al.:** Exercise and other factors in the prevention of hip fracture. The Leisure World study. *Epidemiology*, 1991, 2, s. 16—25.
61. **Nguyen, T.V. et al.:** Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *Brit Med J*, 1993, 307, s. 1111—1115.
62. **Jones, G. et al.:** Symptomatic fracture incidence in elderly men and women. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporosis Int*, 1994, 4, s. 277—282.
63. **Meier, D.E., Orwoll, E.S., Jones, J.M.:** Marked Disparity Between Trabecular and Cortical Bone Loss with Age in Healthy Men. *Amer Coll Phys*, 1984, 101, s. 605—612.
64. **Reid, I.R., Plank, L.D., Evans, M.C.:** Fat mass is an important determinant of whole body density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, s. 779—782.
65. **Urban, R.J. et al.:** Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. *J Clin Invest*, 1988, 81, s. 1020—1029.
66. **Vermeulen, A.:** Androgens in the Aging Male. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73, s. 221—224.
67. **Vermeulen, A., Kaufman, J.M.:** Editorial. Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, s. 704—706.
68. **Haji, M. et al.:** Sertoli cell function declines earlier than Leydig cell function in aging Japanese men. *Maturitas*, 1994, 18, s. 143—153.
69. **Bardin, C.W., Swerdloff, R.S., Santen, R.J.:** Special Article-Androgens. Risk and benefits. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73, s. 4—17.
70. **Rudman, D. et al.:** Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol*, 1994, 40, s. 653—661.
71. **Killinger, Z., Payer, J. Jr.:** Patogenéza osteoporózy. S. 9—15. In: Spustová, V. (Ed.): *Osteoporóza*. Bratislava, SAP 1998.
72. **Payer, J. Jr., Killinger, Z.:** Osteoporóza pri endokrinných ochoreniach. S. 99—104. In: Spustová, V. (Ed.): *Osteoporóza*. Bratislava, SAP 1998.
73. **Erben, R.G. et al.:** Androgen Deficiency Induced High Turnover Osteopenia in Aged Male Rats. A Sequential Histomorphometric Study. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR, St. Luis, Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
74. **Clarke, B.L., Ebeling, P.R., Jones, J.D.:** Increased Bone Turnover with Aging in Men Is Not Due to Testosterone Deficiency. *Endocrine Society Program and Abstract*, Las Vegas, NV, 1993.
75. **Zhang, X.Z. et al.:** The effects of gonadectomy on bone size, mass and volumetric density in growing rats may be gender-, site- and growth hormone-dependent. *J Bone Miner Res*, 1999.
- Testosterone Deficiency.** *Endocrine Society Program and Abstract*, Las Vegas, NV, 1993.
76. **Kaps, P.H. et al.:** Osteoporosis in Men, the Predominant Role of Estrogen and its Relation to Bone Mineral Density. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
77. **Legrand, E. et al.:** Estrogens and osteoporosis in men. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
78. **Smith, E.P. et al.:** Estrogen Resistance Caused by a Mutation in the Estrogen-Receptor Gene in a Man. *New Engl J Med*, 1994, 331, s. 1056—1061.
79. **Braidman, I. et al.:** Preliminary Evidence for Loss of Osteoblast and Osteocyte ER (alpha) protein, but not mRNA, in Male Idiopathic Osteoporosis. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
80. **Maugeri, D. et al.:** Osteoporosis in Men, s. Sexual Hormones and Euosteogenesis. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
81. **Bennett, A.E. et al.:** Insulin-like growth factor I and II. Aging and bone density in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 59, s. 701—704.

Do redakcie došlo 20.3.2000.

Adresa autorky: MUDr. S. Tomková, Južná tr. 22, 040 01 Košice, Slovensko.