

Osteoporosis en el Varón

Cecilia Rojas S.

Depto. Reumatología, Hospital San Juan de Dios,
Area Occidente, Universidad de Chile

INTRODUCCION

Si uno se pregunta en un ambiente médico o en otro medio social si existe osteoporosis en los varones, probablemente la respuesta sea diferente en ambos grupos: en el primero dirán sí, aunque poco frecuente, y en el segundo opinarán que no existe tal problema. Si se analiza el porqué de esas contestaciones diferentes tendremos que convenir que la invasión de la literatura médica y de divulgación mediante trabajos, foros, simposios, análisis terapéuticos sobre la osteoporosis en la mujer cumplió su cometido y el tema es debatido en todos los estratos socioculturales. Se sensibilizó a la mujer sobre la necesidad de controlarse con la densitometría ósea, y este examen se asoció al periodo de la menopausia, tal como las madres en Chile asocian la niñez y las vacunas como un canon que no debe dejar de cumplirse.

La difusión de la osteoporosis en el varón no ha llegado a ese nivel. La densitometría que se solicita a los hombres está restringida a ciertas patologías y no se hace preventivamente, puesto que es demandada, en general, por especialistas.

Y el problema no parece tan menor. Las cifras y estudios epidemiológicos de grandes poblaciones en EE.UU. muestran que 1,5 millones de los hombres tienen osteoporosis y 3,5 millones tienen el riesgo de hacerlo. Si, por otra parte, estudiamos la epidemiología de las fracturas, los individuos más viejos tienen un mayor riesgo de hacer fractura en todos los sitios, como sucede en las mujeres (1, 2). Sin embargo, acontece un hecho muy interesante: en los jóvenes entre los 15 y 49 años, la incidencia se invierte y es en ese grupo de edad donde los hombres hacen fracturas casi tres veces más que las mujeres de ese mismo grupo etario.

Después de los 75 años de edad, tanto los hombres como las mujeres tienen igual riesgo exponencial de hacer fracturas, aunque las mujeres anteceden el aumento de las fracturas en diez años a los varones (3).

Al igual que lo que sucede a las mujeres, las fracturas de caderas en los varones son las que tienen mayor mortalidad y morbilidad, pero, en cuanto a la calidad de vida, son los más afectados, pues el 50% de ellos, después de la fractura de cadera, quedan dependientes en una casa de reposo y los que vuelven a sus hogares son incapaces de retomar las actividades que realizaban antes del evento.

Los hombres después de una fractura de cadera por razones aún no conocidas tienen una mortalidad dos veces mayor que la mujer (4, 5). También su mortalidad es mayor debido a fracturas vertebrales y otras fracturas mayores. Todo lo anterior justifica la importancia del análisis de este tema.

Desarrollo óseo

Veamos algunas diferencias que existen entre el hombre y la mujer desde el punto de vista del desarrollo óseo.

La pubertad en los niños se inicia, en promedio, dos años más tarde que la de las niñas. Estos dos años les dan una ventaja física a los varones, pues ello contribuye a una mayor longitud de las extremidades.

Los hombres alcanzan una mayor masa ósea debido a que sus huesos tienen áreas de sección transversal más grandes y no experimentan una pérdida de masa ósea acelerada en la edad adulta. Pareciera que son capaces de compensar la pérdida de la resistencia de su material óseo incrementando con la edad el área de sección transversal de sus vértebras. Todo lo anterior explica por qué la incidencia de fracturas en el hombre comienza 5 a 10 años más tarde que la mujer.

La prevalencia de fracturas vertebrales o de caderas en el varón es sólo un tercio que la de la mujer, y la fractura de Colles es del 2,5% en relación al 16% que experimenta el sexo femenino.

La densidad ósea está determinada por dos factores esenciales: el nivel máximo de masa ósea obtenido y la posterior pérdida de ella.

En el hombre, la masa ósea aumenta durante la pubertad debido a la producción de las hormonas sexuales. La máxima densidad ósea de la vértebra se alcanza alrededor de los 20 años, y el máximo de la densidad ósea a nivel de la diáfisis del radio y del fémur se logra algunos años más tarde.

La pérdida neta de la masa ósea en el hombre viejo es menor que en la mujer añosa, porque en ellos no existe la menopausia, que es el factor principal que acelera el detrimento de la masa ósea.

Tal como lo describe Mosekilde L. (6), "el tejido óseo está formado por hueso compacto y por hueso trabecular. El hueso compacto provee una cubierta densa alrededor de todos los huesos que proporciona soporte para la retrabecular interna y, al mismo tiempo, contiene la médula ósea. El hueso cortical constituye aproximadamente un 80% del esqueleto. El hueso cortical muy grueso en las diáfisis de los huesos largos les confiere a éstos la extrema resistencia necesaria para soportar el cuerpo durante la carga dinámica diaria.

En otros sitios, por ejemplo, en los cuerpos vertebrales, el cuello femoral y las regiones intradistales del radio y del cúbito, el hueso cortical sólo proporciona una cápsula de unos pocos cm de espesor. En estas regiones, las fracturas por osteoporosis ocurren con más frecuencia. En estas zonas predomina el hueso trabecular, el cual provee aquí la principal resistencia. En síntesis, el hueso trabecular constituye sólo el 20% de la masa ósea total.

La tasa de pérdida ósea es mayor en el hueso trabecular (30%) que en el hueso cortical (20%). Dicha disminución de la masa ósea en el hombre se debe fundamentalmente a la menor formación del tejido óseo y ésta puede alcanzar una pérdida anual del 1% (7).

Otro hecho tan importante como el de la masa ósea es el inicio de la pubertad. En hombres con historia de pubertad retrasada, la densidad ósea de la diáfisis del radio, de la columna lumbar y del fémur proximal fueron 1,4, 0,9 y 0,7 desviaciones estándar, respectivamente, más bajas que en hombres cuya pubertad tuvo su comienzo a una edad normal.

El periostio del hueso apendicular durante el desarrollo sexual de los niños se expande con pocos cambios en el diámetro medular y el hueso cortical se engruesa. En las niñas, la expansión del periostio cesa con la pubertad, pero si continua la formación del hueso endocortical, disminuyendo el diámetro medular. Al final de la pubertad, tanto los niños como las niñas tienen el mismo grosor del hueso cortical; sin embargo, el diámetro cortical es mayor en los hombres, y este mayor diámetro de los huesos infiere a los niños ventajas en el sentido de una mayor resistencia ósea (8).

El anillo vertebral y su profundidad aumenta en los

niños más que en las niñas, y esta mayor anchura de superficie y de altura le confiere también una mayor resistencia ósea, lo cual le resulta una ventaja: menos fracturas vertebrales.

Se ha comprobado que el hombre que ha sufrido una fractura vertebral tiene cuerpos vertebrales más pequeños comparados con aquellos que no han tenido fracturas (9).

La pérdida del hueso en el hombre mayor se hace fundamentalmente en base a un adelgazamiento de las trabéculas, mientras que en las mujeres se agrega la pérdida de trabéculas; esto conduce a una alteración en la conexión entre las trabéculas, lo que contribuye a una disminución de la resistencia ósea si la comparamos con la de los varones (10, 11).

Además de los factores óseos como causa de fracturas, hay que tener en cuenta los factores extraóseos.

Estudios epidemiológicos demuestran que las fracturas en hombres mayores de 50 años se asocian a traumas severos. Sigue siendo el fútbol una de las causas frecuentes de fracturas. En China se considera que las caídas en bicicleta son el factor predominante de producción de fracturas de caderas (12).

Otras causas de caídas en los ancianos, al igual que las ancianas, son los accidentes vasculares, la enfermedad de Parkinson, la disminución de la agudeza visual, medicamentos para dormir, caídas por problemas de alfombras sueltas, pisos resbaladizos; todos estos factores aumentan el riesgo de hacer fracturas.

Se han identificado otros factores de riesgo de osteoporosis en el hombre ante la presencia de una densitometría ósea, baja de menos 2,5 desviaciones estándar; una de ellas son las **hormonas sexuales**: la mayor masa ósea y la menor incidencia de fracturas al compararlas con las mujeres se atribuyó a los altos niveles de andrógenos del varón. Se conoce que la concentración de testosterona disminuye con la edad, y a ello se atribuía la pérdida de masa ósea, ya sea por aumento de la reabsorción o disminución de la formación de hueso. Actualmente un tercio de la osteoporosis en varones se atribuye al hipogonadismo, cuyas causas son diversas: hipogonadismo hipogonadotrófico o hiperprolactinéxico, síndrome de Klinefelter, pubertad retardada, orquitis infecciosa, deportes de alta competición (maratonistas y otros).

El hipogonadismo y, en particular, el bajo nivel de testosterona se asume como la causa más frecuente de osteoporosis en el hombre (7% a 30% de las fracturas vertebrales), pero la exacta relación entre la testosterona, el estrógeno y la osteoporosis en el hombre aún no es clara (13). Se sabe que los hombres que han sido sometidos a una castración terapéutica tienen una remodelación ósea acelerada y un aumento de la pérdida del hueso.

Los niveles de estradiol y de testosterona disminuyen con la edad en el varón, pero no se ha demostrado claramente que los niveles bajos de estas hormonas causan osteoporosis (14).

La mayoría de los estudios han comprobado una baja correlación entre los niveles de testosterona y la densidad mineral ósea en el hombre viejo ($r = 0,3-0,4$) y una mejor, pero no tan impresionante, correlación entre la densidad ósea y los niveles de estradiol.

Existen algunas investigaciones que sugieren que los niveles de estradiol juegan un papel importante en el varón (15).

Estudios recientes sugieren que ambas hormonas, estradiol y testosterona, pueden regular la apoptosis del osteocito (muerte celular programada) (16).

Trabajos en roedores sugieren que la testosterona puede influenciar el riesgo de fractura en el hombre a través de una acción sobre el tamaño del hueso (17).

Un grupo de investigadores finlandeses se ha preocupado de la relación entre la masa ósea y el receptor androgénico desde el punto de vista genético. En el gen receptor de andrógenos se midió cuántas veces se repetía la tripleta CAG (citocina, adenina, guanina). Ellos observaron que aquellos que tenían una menor repetición de esta secuencia de nucleótidos poseían una densidad ósea mayor tanto en la columna vertebral como en la cadera. Pero, paradójicamente, el nivel de testosterona fue mayor en aquellos varones que tenían mayor repetición de la tripleta CAG. No se reportó qué sucedía con los niveles de estradiol (18). Estos datos pudieran confirmar los obtenidos en el estudio Cardiovascular, Health Study (19), en los cuales encontraron que el hombre que tenía mayor repetición de este fragmento de aminoácidos poseía una masa ósea más baja y un riesgo de fractura tres veces mayor que aquellos que tenían una repetición de fragmento CAG menor.

Los autores se preguntan: ¿podría este hallazgo constituirse en un nuevo marcador molecular de riesgo de osteoporosis en el hombre?

Es interesante la asociación que se ha visto entre la testosterona y la densidad ósea que puede ser mediada a través de la aromatización a estradiol. Se describió una deficiencia de la aromatasa (que es miembro de la familia citocromo P450) debido a la mutación de un gen CYP19. Las niñas con esta alteración durante la pubertad presentan una creciente virilización. Los hombres afectados en el cromosoma XY 46 tienen una diferenciación y una maduración normal en la pubertad. Estos varones son extremadamente altos y tienen una figura eunucoide con líneas de crecimiento en el periodo adulto, falta de cierre de las epífisis y osteoporosis debido a la deficiencia de estrógenos. La fusión de la epífisis y la mantención de la masa ósea parece ser

una acción importante del estrógeno en el hombre. Los estrógenos han demostrado ejercer sus efectos tanto en el osteoblasto como osteoclasto a través de la regulación de las citoquinas en el hueso (20). Es asombroso que la concentración baja de estrógenos en el plasma del hombre puede ser suficiente para suprimir la expresión de las citoquinas osteoporóticas del hueso.

Hay otros trabajos que demuestran una asociación entre las concentraciones elevadas de estrógenos y densidad ósea alta en los varones y que son independientes de las concentraciones de andrógenos en el suero.

En este momento hay una creciente evidencia de que los estrógenos pueden jugar un rol muy importante en la masa ósea en los varones, y más aún en los viejos.

Otros determinantes de la pérdida de la masa ósea estarían relacionados con el cigarrillo y la ingesta de alcohol (21).

En relación al alcohol, un gran estudio realizado en Dinamarca demostró que los varones que tomaban más de 28 tragos por semana tuvieron 1,8 veces más fracturas de caderas que los no bebedores, y que en aquellos que tomaban más de 70 tragos por semana el riesgo aumentaba sobre 5 veces. Sin embargo, existen otros trabajos que no demuestran esta asociación. Los alcohólicos pueden tener deficiencias nutricionales y condiciones médicas que afectarían al metabolismo óseo. Además, hay un mayor riesgo a las caídas como resultado de la debilidad muscular (22).

Inmovilización y actividad física. Situaciones como reposo prolongado en cama más de tres semanas, inmovilización, pérdida de la gravidez (viajes en el espacio) son factores que llevan a una disminución de la masa ósea. Los hombres sedentarios pierden más densidad ósea y son los que tienen mayor tendencia para hacer fracturas (23).

El hombre que tiene historia de fracturas previas presenta un mayor riesgo de hacer nuevas fracturas vertebrales (24).

Se ha estudiado, para el desarrollo normal de la pubertad y el crecimiento de los huesos en el varón, la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento insulínico (IGF-1), pues ambos factores disminuyen con la edad (25). Se les implicó en la osteoporosis idiopática en el varón; sin embargo, estudios en grandes poblaciones no encontraron la asociación entre la densidad ósea y el factor de crecimiento insulínico (26).

Otros factores de riesgo de fractura son aquellos secundarios a medicamentos, y hay otras patologías, como se observa en la tabla siguiente.

- _ Corticosteroides
- Anticonvulsivantes

- Ciclosporina
- Exceso de hormona tiroidea de reemplazo
- Anticoagulantes dados a largo plazo.
- Deficiencia de vitamina D (que lleva hiperparatiroidismo secundario) o predispone a una osteomalacia
- Hipercalciuria se asocia con osteoporosis en hombres jóvenes
- Gastrectomía que puede llevar a una mala absorción del Ca y otros nutrientes
- Hipertiroidismo
- Síndrome de Cushing
- Artritis reumatóidea (independiente del uso de corticosteroides)
- Espondiloartritis anquilosante (independiente del uso de corticosteroides)
- Hemocromatosis
- Talasemia.

Las causas de osteoporosis en el varón pueden ser identificadas en un 40% a 60%. Hay un grupo en que no ha sido posible identificar la causa y es catalogado como Osteoporosis Idiopática. Los estudios histomorfométricos sugieren que muchos pacientes tienen la función osteoblástica disminuida y otros, una reabsorción ósea mayor. En este grupo un 2% a 3% de los varones tienen una historia de pubertad tardía que podría ser el precursor de la osteoporosis idiopática. Se especula también que esto pudiera corresponder a una deficiencia de estrógenos debido a una relativa disminución del estradiol testicular o estradiol periférico en la producción de testosterona.

Exceso de glucocorticoides tanto de los hombres como de las mujeres es causa de osteoporosis (27). La acción es directa sobre el hueso, pero el esteroide puede inducir inhibición de la gonadotropina y de la secreción de testosterona; por tanto, pueden ser factores contribuyentes del 15% de las fracturas vertebrales en el hombre. Cuando se inicia el tratamiento con los esteroides se suprime la acción del osteoblasto y comienza una actividad precoz del osteoclasto que conduce a una acelerada pérdida del hueso. Además, el corticosteroide disminuye la absorción de calcio a nivel del tracto gastrointestinal y aumenta la excreción vía urinaria de calcio; disminuye el calcio sérico y se estimula la función y la secreción de la PTH (parathormona). Se puede sostener que los esteroides son hipogonadales: disminuyen los estrógenos, la testosterona y los andrógenos adrenales. Influencia el comportamiento de algunas citoquinas que juegan un rol en la interacción del osteoblasto, tales como las interleuquinas 1, 6, 11 y 17.

Ayuda del laboratorio

Como en toda la medicina, la historia clínica, el

examen físico y los antecedentes mórbidos nos ayudan al diagnóstico. Si la densidad ósea es más baja que lo esperado para la edad y no hay causa aparente, es necesaria la ayuda de algunos parámetros:

- Medición de testosterona plasmática
- TSH
- Test de función tiroidea
- Calcemia y fosfemia
- Fosfatasas alcalinas
- 25 Hidroxivitamina D
- PTH
- Calcio y creatinina urinaria
- Tests bioquímicos para descartar patología renal o hepática
- Hemograma - VHS
- Electroforesis proteínas
- Antígeno prostático específico
- Marcadores de formación y de reabsorción ósea
- Telopéptidos (NTX)
- Biopsia ósea.

Los marcadores de reabsorción ósea tienen poco valor en la práctica clínica diaria, casi no se utilizan, pero hay estudios interesantes en los cuales los niveles bioquímicos de reabsorción ósea, especialmente los N telopéptidos (NTX), son estables y no se elevan entre los 30 y 80 años, a diferencia del aumento sustancial de estos niveles en la mujer posmenopáusia, probablemente debido a deficiencia de estrógenos que reflejaría una reabsorción acelerada.

La biopsia ósea realizada en cresta iliaca después de marcar con tetraciclina es útil para distinguir la osteoporosis de la osteomalacia.

Tratamiento

Si la causa de osteoporosis puede ser identificada, el paciente debe ser tratado apropiadamente. Los agentes potencialmente agravantes, como son los glucocorticoides, el alcohol y el tabaco, debieran ser eliminados en lo posible.

Como regla general, el varón debiera recibir un gramo de calcio al día y vitamina D 800 UI diarias, además de un adecuado ejercicio. En un trabajo randomizado de tres años de evolución en hombres adultos de buena salud se demostró que la suplementación de calcio y de colicalciferol no previenen la pérdida de masa ósea (30).

Estudios controlados han demostrado que los bifosfonatos aumentan la masa ósea y con ello se reduciría el riesgo de fractura en hombres con osteoporosis inducida por corticosteroides y en la forma idiopática (T score < 2). El estudio realizado a dos años plazo

demostró la reducción del riesgo de fracturas en el grupo de osteoporosis a nivel vertebral en un 0,8%, y en el grupo placebo, en un 7,1% ($p = 0,2$). Es de interés hacer notar que en este trabajo un tercio de los hombres que participaban tenían niveles bajos de testosterona, y el bifosfonato (alendronato) fue efectivo en esos hombres que tenían evidencia bioquímica de hipogonadismo (31). El alendronato (Fosamax: producto de investigación) fue aprobado por la FDA y se prescribe en dosis de 70 mg una vez a la semana en ayunas y con abundante líquido para evitar la esofagitis, que es causada por un efecto de irritación local. Algunos estudios han encontrado que el reemplazo con testosterona aumenta la masa ósea en los varones con hipogonadismo, pero no hay grandes trabajos que muestren que la testosterona de reemplazo a largo plazo reduzca la incidencia de fractura.

Otro difosfonato: el risedronato, demostró que la masa ósea aumenta significativamente en los hombres con osteoporosis secundaria a corticosteroides comparados con el grupo placebo y redujo el riesgo de hacer nuevas fracturas vertebrales en un 82%.

Este medicamento fue aprobado por la FDA. El producto de investigación Actonel se indica en comprimidos de 5 mg una vez al día o en comprimidos de 35 mg una vez a la semana. Este producto demostró mejor tolerancia a los efectos gastrointestinales y ello se debería dado que el tránsito esofágico del risedronato es más rápido. Para su mejor absorción se recomienda alejado de las horas de comida con abundante agua (32).

Estos son tratamientos antirresortivos, los cuales tratan de detener la pérdida del hueso, pero que no tienen la capacidad de llenar las cavidades óseas; por ello el interés de los estudios de la familia de los péptidos anabólicos, como la paratohormona, cuyo fragmento 84 puede directamente estimular el crecimiento de los huesos, especialmente las vértebras, que son ricos en tejido trabecular.

En noviembre de 2002 la FDA aprobó un nuevo medicamento para la osteoporosis en el hombre, que es la Teriparatide (Forteo), que es el segmento 84 de la PTH humana. Se aprobó en la osteoporosis primaria y en la osteoporosis hipogonadal, y en aquellos pacientes que tienen alto riesgo de fractura. La Teriparatide es el primer agente anabólico, es decir, aquel que estimula la formación de nuevo hueso.

Es interesante el metabolismo de esta droga, porque altas dosis de la paratohormona produce una reabsorción del tejido óseo (hiperparatiroidismo); en contraste, la administración diaria de 20 µg estimula la formación de nuevo hueso trabecular y cortical.

La seguridad y eficacia de la Teriparatide fue eva-

luada durante dos años de tratamiento. Los efectos adversos fueron vértigos y calambres.

La dosis usada es de 20 µg en inyección subcutánea diaria en un periodo por el momento de 24 meses. Si se sospecha una hipercalcemia, se debe suspender el medicamento 16 a 24 horas después de la última dosis (33).

Futuras terapias

Factor de crecimiento insulina similar I (IGF-1). Su acción sobre la maduración, diferenciación y reclutamiento de los osteoblastos se produce localmente en el tejido óseo y disminuye con la edad tanto en el suero como en el hueso.

La principal fuente de la IGF-1 en la circulación es el hígado, debido a la acción de la hormona de crecimiento sobre la producción hepática. Una estimulación del eje de la hormona de crecimiento pudiera estimular la producción de la IGF-1. La PTH podría potencialmente ser responsable de la reducción de la IGF-1 y de la alteración de la actividad osteoblástica. El efecto anabólico de la PTH sobre los osteoblastos es mediada *in vitro* por la IGF-1.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Garraway WM, Stauffer RN, Kurland LT et al. Limb fractures in a defined population. Frequency and distribution. *Mayo Clin Proc* 1979; 54:701.
2. Kanis JA y Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 13 (suppl):S7 1992.
3. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM et al. Epidemiology of fractures in 15000 adults: The influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80:243.
4. Myers AH, Robinson EG, Van Natta MI et al. Hip fractures among the elderly: Factors associated with in hospital mortality. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1128.
5. Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women. An observational study. *Lancet* 1999; 353:878.
6. Mosekilde L. Histofisiología ósea. En: Zancheta J. (Ed.). *Osteoporosis*, Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2001; 23-38.
7. Wishart JM, Need AG, Horowitz M et al. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:141.
8. Seeman E. The structural basis of bone fragility in men. *Bone* 1999; 25:143.
9. Vega E, Ghiringhelli G, Mautalen C et al. Bone mineral density and bone size in men with primary osteoporosis and vertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:465.
10. Beck TJ, Ruff CB, Scott WW, Jr., et al. Sex differences in geometry of the femoral neck with aging. A structural analysis of bone mineral data. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:24.
11. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop* 1987; 215:260-271.
12. Yan L, Zhou B, Prentice A et al. Epidemiological study of hip fracture in Shenyang, People's Republic of China. *Bone* 1999; 24:151.
13. Amin S, Zhang Y, Sawin CT et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 2000 (Dec 19); 133(12):951-63.

14. Barrett-Connor E, Mueller JE, van Muhlen DG et al. Low levels of estradiol are associated with fractures in older men, but not women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:219-223.
15. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1553-1560.
16. Zhang XZ, Kalu DN, Erbas B, Hopper JL, Seeman E. The effects of gonadectomy on bone size, mass and volumetric density in growing rats are gender-, site-, and growth hormone-specific. *J Bone Miner Res* 1999; 14:802-809.
17. Remes T, Vaisanen SB, Hunsikonnen J et al. Polymorphism in the androgen and estrogen receptor alpha genes are associated with BMD in middle-aged Finnish men. *Bone* 2001; 28(suppl):S128.
18. Zmuda JM, Cauley JA, Kuller LH et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism: a novel molecular marker of osteoporotic risk in men. *Osteoporosis Int (suppl 2)*:S 151.
19. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: antiosteoporotic effects. *Science* 1993; 260:626-627.
20. Carani C, Qin K, Simoni M et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337:91-95.
21. Hoidrup S, Gronbaeck M, Gottschan A et al. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 1999; 149:993.
22. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM et al. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1900.
23. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women. The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:710.
24. Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999; 10:214.
25. Rogol AD. Growth and growth hormone secretion at puberty: The role of gonadal steroid hormones. *Acta Paediatr Suppl* 1992; 383:15.
26. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M et al. Association between insulin-like growth factor 1 and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4257-62.
27. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F et al. Insulin-like growth factor 1 in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2799.
28. American College of Rheumatology Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503.
29. William S., Middleton VAMC, Madison WI. Densitometric diagnosis of osteoporosis in men: effect of measurement site and normative database. *J Clin Densitom* 2002 (Feb); 5(4):383-390.
30. Orwoll ES, Ariatt SK, Mc Clung MR et al. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990; 112:29.
31. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
32. Miller P, Roux C, Mc Clung M et al. Risedronate reduces hip fractures in patients with low femoral neck bone mineral density. *Arthritis Rheum* 1999; 42(suppl 9):S287.
33. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH, Mellstrom D, Oefjord ES, Marciniowska-Suchowierska E, Salmi J, Mulder H, Halse J, Sawicki AZ. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 (May 10); 344:1434-1441.