

# Остеопороз у мужчин

Расширенный реферат статьи Stathopoulos I.S., Ballas E.G., Lampropoulou-Adamidou K., Trovas G. A review on osteoporosis in men // *Hormones (Atens)*, 2014, Oct, 13 (4), 441–457.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской

Традиционно остеопороз рассматривается как болезнь женщин в постменопаузе. Однако уже сегодня установлено, что у каждого третьего мужчины старше 50 лет возникает малотравматичный перелом [1]. При этом последствия перелома у мужчин протекают тяжелее, чем у женщин: более высокая частота летальных исходов, инвалидизации, чаще развивается болевой синдром, кифоз, дыхательная недостаточность [2]. У большинства мужчин остеопороз остается недиагностированным. Так, только 10 % мужчин уже с остеопоротическими переломами получают антиостеопоротическую терапию. И даже в развитых странах до сих пор существует проблема несвоевременной диагностики и лечения остеопороза у мужчин [3, 4]. Наш обзор посвящен эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению остеопороза у мужчин.

## Понятие «остеопороз» у мужчин

В 1994 г. ВОЗ определила критерии нормальной минеральной плотности кости (МПК), остеопороза и остеопении на основании Т-критерия по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Значения МПК по Т-критерию ниже  $-2,5$  расцениваются как остеопороз [5]. К сожалению, при таком подходе учитывается только нарушение минерализации костной ткани, тогда как изменения костной архитектоники остаются без внимания. Другая проблема оценки МПК кроется в отсутствии референсных значений для мужчин, поэтому у мужчин используются Т-критерии женщин. Однако у женщин молодого возраста МПК и пик МПК ниже, чем у мужчин того же возраста. В исследовании NHANES у мужчин старше 50 лет при использовании референсных значений мужчин остеопороз был диагностирован в 3–6 % случаев, а остеопения — в 28–47 %. При использовании у этих же мужчин референсных значений женщин остеопороз был диагностирован в 1–4 % случаев, а остеопения — в 15–33 % [6]. В связи с этим Международное общество по клинической денситометрии (ISCD) рекомендует проводить оценку Т- и Z-критериев с использованием базы данных молодых мужчин европеоидной расы [7].

Возможно, также потребуются создание новой базы данных для разных рас и изменение верхней границы Т-критерия для диагностики остеопороза у мужчин. Пред-

посылкой для изменения границы Т-критерия стали данные многочисленных исследований, показавших, что большинство мужчин с малотравматичными переломами имеют нормальные значения Т-критерия [8]. Повышение порога Т-критерия для диагностики остеопороза приведет к увеличению числа мужчин, у которых будет диагностировано снижение МПК.

## Эпидемиология

По данным Национального общества по остеопорозу (NOF), в США в 2002 г. около 43,6 млн людей старше 50 лет имели низкую МПК, из них 10,1 млн — остеопороз. В 2010 г. их число составило 52,4 и 12 млн соответственно. Число случаев остеопороза среди мужчин составило 2,3 млн в 2002 г. и 2,8 млн в 2010 г., а число мужчин с остеопенией — 11,8 млн в 2002 г. и 14,4 млн в 2010 г. [9].

У мужчин старше 50 лет риск возникновения остеопоротического перелома любой локализации на протяжении оставшейся жизни варьирует от 13,1 % (в США) до 22,4 % (в Швеции). Среди женщин такого же возраста риск выше и составляет 53,2 % (в Великобритании). Если оценить у мужчин риск переломов по локализации, то для перелома бедра риск составляет от 3,1 % (в Великобритании) до 10,7 % (в Швеции), для перелома позвоночника — от 1,2 % (в Великобритании) до 8,3 % (в Швеции) [10]. По данным исследования, проведенного Johnell и Kanis, в 2000 г. было зарегистрировано 8,959 млн остеопоротических пе-

реломов во всем мире, из них 3,463 млн (38,6 %) — у мужчин. При этом у мужчин реже, чем у женщин, возникали переломы бедра (в 30 % случаев), позвоночника (42 % случаев), предплечья и плечевой кости (20 и 25 % соответственно). Переломы других локализаций у мужчин встречались чаще (54 % у мужчин vs 46 % у женщин) [1]. Смертность после перелома бедра у мужчин составляет 6–50 %, т.е. выше, чем у женщин [11]. В период госпитализации смертность среди мужчин почти в 2 раза выше, чем среди женщин [12]. Также более высокая частота летальных исходов у мужчин сохраняется в первый месяц после перелома (12 %) (у женщин — 7 %) [13]. Более того, для мужчин характерна более высокая предоперационная летальность и частота послеоперационных осложнений [12]. К 6-му месяцу после перелома различия по летальности между мужчинами и женщинами уменьшается [14]. Предположительно более высокая летальность у мужчин связана с более высокой частотой сопутствующих заболеваний, приводящих к тяжелым послеоперационным осложнениям: пневмонии, аритмии, эмболии легочной артерии [12, 13].

Остеопоротический перелом бедра приводит к выраженному снижению качества жизни, и большинство пациентов не могут вернуться к прежнему образу жизни. Около 15 % мужчин в течение двух лет после хирургического вмешательства по поводу перелома бедра не могут передвигаться

самостоятельно [15]. По прогнозам, к 2050 г. в Европе число лиц старше 50 лет среди мужчин увеличится на 36 % и на 26 % — среди женщин. Еще больше увеличится число лиц старше 80 лет (на 239 и 160 % соответственно). Конечно же, старение населения приводит не только к росту частоты остеопороза и остеопоротических переломов, но и к увеличению затрат на лечение этих состояний. Считается, что затраты на лечение остеопоротических переломов составят 54 млрд евро в 2025 г. и 76,8 млрд евро в 2050 г., из которых 14,7 и 22,8 млрд евро будут затрачены на лечение остеопоротических переломов у мужчин [16]. В 1997 г. группа исследователей под руководством Gullber на основании эпидемиологических данных оценила распространенность перелома бедра по всему миру. Поскольку в 1990 г. частота переломов бедра во всем мире составляла 1,26 млн случаев (27 % у мужчин), то к 2025 г. ожидается увеличение до 2,6 млн случаев (30 % у мужчин) и к 2050 г. — до 4,5 млн (31 % у мужчин). Таким образом, частота переломов бедра у мужчин в период с 1990 по 2050 г. увеличится на 310 %. Такой значительный рост частоты переломов бедра у мужчин объясняется большей ожидаемой продолжительностью жизни, чем у женщин [17]. Тем не менее еще не до конца понятно, оправдывается ли этот прогноз [18–21]. Однако большинство исследований продолжают указывать на тенденцию увеличения частоты остеопоротических переломов у мужчин по сравнению с женщинами [22–25].

### Классификация остеопороза у мужчин

В зависимости от причин, приводящих к остеопорозу, различают первичный и вторичный остеопороз (табл. 1). Первичный остеопороз можно разделить на обусловленный возрастными изменениями и на идиопатический, который возникает у мужчин моложе 60 лет. Частота вторичного остеопороза среди мужчин варьирует от 30 до 70 % [26, 27]. Основными

**Таблица 1.**  
Классификация остеопороза у мужчин

<b>I. Первичный:</b>
• обусловленный возрастными изменениями
• идиопатический
<b>II. Вторичный, обусловленный:</b>
<b>A. Эндокринными заболеваниями, такими как:</b>
• гиперкортицизм (т.е. синдром Кушинга)
• гипогонадизм
• гиперпаратиреоз
• тиреотоксикоз
• сахарный диабет (1 и 2 типов)
<b>B. Заболеваниями ЖКТ, такими как:</b>
• синдром мальабсорбции
• воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия)
• первичный билиарный цирроз
• печеночная недостаточность
• гастроэнтерит
<b>C. Лекарственными препаратами:</b>
• глюкокортикоидами
• аналогами гонадолиберина
• препаратами тиреоидных гормонов
• антиконвульсантами
• химиотерапией
• антикоагулянтами
• сахароснижающими препаратами
<b>D. Системными заболеваниями:</b>
• ревматоидным артритом
• анкилозирующим спондилитом
• системным мастоцитозом
• неоплазией (множественными миеломами)
<b>E. Генетическими заболеваниями, такими как:</b>
• несовершенный остеогенез
• муковисцидоз
• гомозиготная $\beta$ -талассемия
• серповидно-клеточная анемия
• гемоцистеинурия
<b>F. Другими состояниями:</b>
• почечная недостаточность
• идиопатической гиперкальциемией
• хронической обструктивной болезнью легких
• трансплантацией
• нейромышечными заболеваниями
• иммобилизацией
• алкоголизмом
• курением
• голоданием

причинами вторичного остеопороза являются алкоголизм, терапия глюкокортикоидами, гипогонадизм.

### Патогенез снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин

Как уже упоминалось, первичный остеопороз у мужчин подразделяется на возрастную и идиопатический. В литературе существуют противоречивые данные относительно верхней границы возраста, когда можно говорить об идиопатическом остеопорозе. Некоторые авторы предлагают использовать возраст младше 60 лет, другие авторы говорят о 65 и даже о 70 годах [8, 26]. Необходимо помнить, что у мужчин возрастные изменения скелета развиваются достаточно рано, и недостижение адекватной пиковой массы в молодом возрасте является одной из причин остеопороза. Остеопороз, свя-

занный с возрастом, характеризуется ухудшением количественных и качественных показателей костной ткани и развивается главным образом в результате изменения концентрации эндогенных факторов, регулирующих костный обмен.

### МПК и возрастные изменения костной ткани у мужчин

Количественная компьютерная томография высокого разрешения (HR-QCT и HR-pQCT) позволила детально изучить возрастные изменения костной ткани у мужчин. У мужчин молодого возраста площадь скелета больше на 25–33 %, а костная масса — на 18–21 % по сравнению с женщинами того же возраста [29, 30]. Вероятно, снижение объемной МПК начинается достаточно рано, в 30–40 лет, преимущественно в губчатых костях. При этом в осевом скелете объемная МПК больше снижается у женщин, чем у мужчин (55 % vs 46 %), тогда как в других частях скелета отличия между полами минимальны (24 % vs 26 %) [29]. Таким образом, у женщин снижение объемной МПК губчатых костей происходит достаточно рано, преимущественно в первые годы постменопаузы [29]. Приблизительно 42 % всей объемной МПК трабекулярной кости у мужчин теряется до 50 лет. На протяжении всей жизни скорость снижения МПК неосевого скелета остается почти постоянной, лишь незначительно увеличиваясь в третью декаду жизни, тогда как в поясничном отделе позвоночника после 50 лет скорость потери трабекулярной кости удваивается, достигая максимума после 70 лет [31]. Потеря объемной МПК кортикальной кости больше характерна для женщин (28 % vs 18 %), особенно в пожилом возрасте [29, 31]. Скорость снижения объемной МПК кортикальной кости у мужчин увеличивается в 2–4 раза после 50 лет и достигает максимума после 75 лет [31].

У мужчин и женщин утолщение надкостницы, приводя к увеличению размера костей, является проявлением старения. Увеличе-

ние диаметра трубчатых костей сопровождается усилением их прочности. В то же самое время происходит эндокортикальная резорбция по внутреннему краю кортикального слоя. Riggs отметил, что эндокортикальная резорбция проксимального отдела бедра, проявляющаяся в виде расширения полостей кости, более выражена у женщин, чем у мужчин (38 % vs 25 %) [29]. В популяционном исследовании Lauretan показал, что у женщин расширение медуллярной области большеберцовой кости в 4 раза больше, чем у мужчин (114 % vs 30 %). При этом полученные данные были справедливы для всех возрастных групп [32]. Таким образом, несмотря на то, что для здоровых молодых мужчин характерна большая площадь медуллярной области, у женщин расширение костномозгового канала увеличивается с возрастом [32].

Таким образом, у мужчин кортикальный слой несколько тоньше, чем у женщин, и до 70-летнего возраста площадь кортикальной кости продолжает увеличиваться [32]. Похожие результаты были получены при оценке дистальной части лучевой кости [30]. Интересно, что подобный феномен более выражен в диафизе бедренной кости, чем в шейке [33].

### Возрастные изменения микроархитектоники костей у мужчин

С помощью 3D-рQCT высокого разрешения была проведена оценка влияния возраста и пола на костную микроархитектонику. Соотношение BV/TV трабекулярной кости оказалось выше у мужчин. У обоих полов с возрастом происходит снижение этого соотношения с одинаковой скоростью [30]. Однако имеются структурные различия в снижении трабекулярного объема у мужчин и женщин. У женщин с возрастом происходит потеря трабекул, тогда как у мужчин трабекулы истончаются и увеличивается их число [30].

У мужчин в период между 20–49 годами число трабекул увеличивается на 13,6 %, а затем снижается на 8,2 % вплоть до 90-лет-

него возраста. В 20–49-летнем возрасте толщина трабекул уменьшается на 25,9 % и сопровождается значительным уменьшением разделения трабекул на 8,2 % [30]. С помощью такого механизма скелет мужчин компенсирует потери губчатой кости, поскольку уменьшение числа трабекул оказывает влияние на механические свойства в 2–5 раза сильнее, чем уменьшение толщины трабекул [34].

Эти данные согласуются с результатами более ранних исследований, базирующихся на гистоморфометрическом исследовании биоптата гребня подвздошной кости у здоровых людей [35]. На сегодняшний день имеется недостаточное число данных относительно изменений микроархитектоники кортикальной кости. Считается, что у обоих полов увеличивается пористость за счет усиления костной резорбции, связанной с неадекватным ремоделированием остеонов, которые были разрушены в результате старения организма [29].

### Половые гормоны и скелет мужчин

На клетках, образующих костную ткань, имеются рецепторы как к андрогенам, так и к эстрогенам (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ). Также в клетках костей имеются ферменты, участвующие в метаболизме половых гормонов: 5 $\alpha$ -редуктаза, 17 $\beta$ -дегидрогеназа и 3 $\beta$ -дегидрогеназа. Эстрогены через  $\alpha$ -рецепторы, а также под влиянием ИФР-1 усиливают продольный рост костей в эпифизальных пластинах. Андрогены стимулируют утолщение надкостницы и поперечный рост, что сопровождается утолщением кости или увеличением ее массы. С увеличением возраста половые гормоны играют важную роль в поддержании костной массы: эстрогены оказывают протективное действие на губчатую и кортикальную кость, андрогены — на губчатую кость [36].

С возрастом происходит снижение уровня тестостерона и 17 $\beta$ -эстрадиола и повышение уровня секс-связывающего глобулина (ССГ) [37–40]. В исследовании MrOS было показано, что со старением

происходит снижение уровня общего и биодоступного тестостерона. Скорость снижения составила 10 % за 10 лет. Также есть данные о возрастном снижении уровня общего и биодоступного эстрадиола. Низкий уровень свободного эстрадиола ассоциировался с низким уровнем свободного тестостерона и повышенным уровнем ССГ [38]. Многочисленные исследования показывают связь между вышеупомянутыми возрастными изменениями половых гормонов и снижением МПК. Так, частота остеопороза у мужчин старше 65 лет с низким уровнем общего тестостерона (< 200 нг/дл) составила 12,3 %, а у мужчин с нормальным уровнем тестостерона (> 400 нг/дл) — 6 %. Кроме того, у мужчин с низким уровнем общего эстрадиола (< 10 пг/мл) частота остеопороза составила 15,4 %, тогда как при нормальном уровне эстрадиола (> 20 пг/мл) — 2,8 %. Эти результаты подтверждают тесную связь между низким уровнем общего эстрадиола и низкой МПК. Однако низкие уровни общего и биодоступного тестостерона сильнее коррелировали со снижением МПК бедра, чем низкий уровень общего и биодоступного эстрадиола [41].

Falahati-Nini [42] и Leder [43] оценили влияние искусственно вызванного дефицита эстрадиола и тестостерона на костную ткань у здоровых мужчин. В первом исследовании (здоровые пожилые мужчины) было установлено, что эстрогены ответственные за более чем 70 % костной резорбции, опосредованной половыми гормонами, тогда как на костеобразование эстрогены и андрогены оказывали одинаковое действие [42]. Исследование же, проведенное Leder (здоровые молодые мужчины), показало преобладание роли андрогенов в костеобразовании и независимом влиянии двух видов половых гормонов на костную резорбцию [43].

Применение количественной КТ помогло группе ученых под руководством Khosla установить корреляцию между уровнем биодоступного тестостерона и эстрадиола с объемной МПК и геометрической

кими параметрами кости в разных возрастных группах [37], причем у молодых мужчин с высокими уровнями биоактивных фракций подобной корреляции выявлено не было. У пожилых мужчин низкие уровни фракций этих гормонов ассоциировались с соответствующими параметрами объемной МПК и геометрией кости, при этом биоактивный эстрадиол оказывал большее влияние на измеряемые параметры, чем биодоступный тестостерон. Это относилось к объемной МПК во всех измеряемых точках (поясничный отдел позвоночника, бедро, дистальная часть большеберцовой и лучевой кости), за исключением шейки бедра, поскольку в этой точке большая корреляция была получена с уровнем биодоступного тестостерона. Также получена корреляция биоактивного эстрадиола с параметрами поверхности кортикальной кости (положительная корреляция) и субкортикальной поверхностью (негативная корреляция). Уровень биодоступного эстрадиола, ниже которого начинаются изменения в костной ткани, составляет 8 пг/мл. В первую очередь изменения происходят в кортикальной кости. Принимая во внимание, что  $\alpha$ -рецепторы эстрогенов играют более важную роль в костном метаболизме, чем  $\beta$ -рецепторы, то для реализации таких же эффектов, как и в кортикальной кости, для губчатой кости требуется большая концентрация эстрогенов [44].

В некоторых исследованиях показана слабая связь между уровнем тестостерона и снижением МПК, в других — что низкий уровень тестостерона является важным фактором риска остеопоротических переломов. Одним из возможных объяснений таких различий является то, что тестостерон главным образом оказывает влияние на внескелетные факторы, ассоциированные с риском перелома. Нормальный уровень тестостерона обеспечивает правильное функционирование ментальной сферы, мышечной системы, поддерживает мышечную массу, силу, защищает от падений [45–48]. Некоторые из этих эффек-

тов реализуются под влиянием эстрогенов [49].

Доказанное влияние уровня эстрогенов на скелет мужчины свидетельствует о том, что патогенез снижения МПК у мужчин тесно связан с продукцией эстрогенов и их активностью. Патогенез остеопороза у мужчин тесно связан с качественными и количественными изменениями ароматазы и изменениями рецепторов эстрогенов, развивающихся при различных генетических вариантах. Так, у мужчин с мутацией гена рецептора эстрогена ( $ER\alpha$ ) и гена ароматазы ( $CYP19$ ), сопровождающейся дефицитом эстрогенов, обнаруживается очень низкая МПК [44]. Похожие изменения МПК обнаруживаются при полиморфизме гена ароматазы [36, 50]. Проведение новых исследований, посвященных этим генетическим полиморфизмам, прольет больше света на патогенез снижения МПК у мужчин. И наконец, необходимо проведение исследований, посвященных поиску точного порогового уровня эстрадиола, ниже которого увеличивается риск перелома.

### Влияние других гормонов и эндогенных факторов

*Гормон роста (ГР) — инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)*

ГР и ИФР-1, взаимодействуя с рецепторами ростовой пластинки хондроцитов, стимулируют продольный рост костей. Рецепторы к ГР и ИФР-1 расположены на остеобластах и остеокластах [51].

ГР стимулирует пролиферацию остеобластов и дифференцировку мезенхимальных клеток-предшественников преимущественно в остеобласты. Кроме того, ГР способствует дифференцировке остеобластов и активности зрелых остеобластов за счет усиления синтеза костных морфогенетических белков (BMPs) и остеопротегерина (ОПГ). Помимо прямого эффекта на костную ткань, ГР влияет на циркадность ритма синтеза паратгормона (ПТГ), усиливает продукцию  $1,25(OH)2D_3$  за счет усиления активности  $1\alpha$ -гидроксилазы и ингибирования  $24$ -гидроксилазы [51].

ИФР-1 продуцируется остеобластами под влиянием паратгормона, эстрогенов, тиреоидных гормонов и костных морфогенетических белков [2]. Глюкокортикоиды и тромбоцитарный фактор роста блокируют синтез ИФР-1. Вполне вероятно, что эти вещества оказывают влияние на костный метаболизм посредством изменения локальной концентрации ИФР-1. Основная роль ИФР-1 заключается в стимуляции остеобластов, что приводит к увеличению синтеза коллагена I типа и снижению синтеза коллагеназы 3. При этом ИФР-1 не влияет на остеобластогенез и дифференцировку в зрелые остеобласты. ИФР-1 стимулирует резорбцию костной ткани и увеличивает продукцию RANKL, способствуя остеокластогенезу [51].

С возрастом уровень ГР и ИФР-1 снижается [52], особенно у пожилых мужчин, у которых концентрация ГР может составлять лишь 1/20 от концентрации ГР молодых мужчин [53]. Скорость снижения уровня ГР у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, поэтому у женщин после 50 лет уровень ГР выше, чем у мужчин того же возраста [51]. Основная часть ИФР-1 системного кровотока и образующегося местно связывается со специфическими белками, осуществляющими перенос ИФР-1 и влияющими на его активность (IGFBP). Эти белки могут ингибировать активность ИФР-1, что свидетельствует об их роли в развитии остеопороза. Например, с возрастом у мужчин и женщин концентрация IGFBP-2 увеличивается, что негативно коррелирует с МПК [54] и позитивно коррелирует с уровнем биохимических маркеров костного ремоделирования. С возрастом снижается уровень основного переносчика ИФР-1 в системном кровотоке — IGFBP-3. В первые два десятилетия пожилого возраста изменения в губчатых костях у мужчин связаны именно со снижением ИФР-1. В более старшем возрасте эти изменения уже зависят от половых гормонов [52].

Результаты наших наблюдений с участием трансгенных мышей или людей с дефицитом ГР пока-

зывают, что ИФР-1 системного кровотока участвует в поддержании кортикальной костной массы, тогда как ИФР-1, синтезируемый локально, важен для губчатой кости [51].

#### *Гормоны жировой ткани*

Известно, что масса тела и индекс массы тела оказывают значимое влияние на МПК и риск переломов [55, 56]. Попытки найти связь между жировой тканью и снижением МПК опираются на наблюдения, которые показывают, что у лиц с избыточным весом МПК выше и риск малотравматичных переломов ниже. Вероятно, такие данные можно объяснить более высокой нагрузкой на кости у лиц с ожирением и синтезом в жировой ткани различных веществ, оказывающих протективное действие на костную ткань. Усиленная ароматизация андрогенов в эстрогены при ожирении способствует увеличению костной массы и улучшению ее структуры. Также в адипоцитах синтезируется лептин и адипонектин, оказывающие значительное влияние на костную ткань.

Лептин изменяет костный метаболизм посредством прямого влияния на клетки костной ткани и через центральную нервную систему. Лептин усиливает пролиферацию и дифференцировку остеобластов [57, 58], ингибирует продукцию RANKL и увеличивает продукцию ОПГ, что приводит к замедлению остеокластогенеза [59] и в конечном итоге приводит к увеличению костной массы. Однако экзогенное введение лептина приводит к снижению МПК. В этом случае точкой приложения лептина является медиобазальная часть гипоталамуса — аркуатное ядро, регулирующее баланс между расходом энергии и потреблением пищи. Через сложную систему блокады и индукции различных сигнальных путей, главным образом через симпатическую нервную систему, лептин увеличивает чувство насыщения, что приводит к снижению потребления пищи и снижению веса, что негативно отражается на МПК. Оказывая непрямое

влияние на остеобласты через  $\beta$ -адренэргические рецепторы, лептин тормозит костеобразование и активирует активность остеокластов [60, 61].

Поскольку в большинстве случаев местное влияние лептина превалирует над его системным эффектом, то чаще всего лептин оказывает положительный эффект на костную ткань [62]. Кроме того, введение лептина животным с дефицитом лептина приводило к дозозависимому эффекту (низкие дозы, приводившие к нормализации уровня лептина, оказывали положительное влияние на костную ткань, высокие дозы приводили к снижению массы тела и костной массы) [63].

В противоположность лептину секреция адипонектина уменьшается с увеличением жировой массы [62]. Предположительно, адипонектин индуцирует дифференцировку остеобластов и остеокластогенез посредством увеличения продукции RANKL и уменьшения синтеза ОПГ остеобластами [64, 65]. У лиц с небольшим количеством жировой ткани уровень адипонектина повышен, что приводит к активации остеокластов и снижению МПК. Недавно проведенное исследование показало, что у мужчин старше 60 лет уровень адипонектина негативно коррелирует с индексом массы тела и МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости и позитивно коррелирует с возрастом [66]. Таким образом, увеличение уровня адипонектина может способствовать возрастному снижению МПК у мужчин.

Помимо веществ, вырабатываемых адипоцитами, жировая ткань опосредованно может изменять синтез других факторов, влияющих на костную ткань. При ожирении часто наблюдается инсулинорезистентность, в ответ на которую  $\beta$ -клетки поджелудочной железы начинают вырабатывать избыточное количество инсулина, приводя к гиперинсулинемии. Избыточная концентрация инсулина приводит к увеличению синтеза половых гормонов и снижению ССТ, что сопровождается вышеописанными

изменениями. Помимо инсулина,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы синтезируют амилин, прептин, оказывающие прямой анаболический эффект на остеобласты (индуцируют их пролиферацию). Таким образом, изменение функции  $\beta$ -клеток при ожирении приводит к увеличению костной массы [62]. После поправки на чувствительность к инсулину корреляции между МПК и жировой тканью выявлено не было, что указывает на то, что связь между жировой тканью и костной осуществляется за счет действия инсулина [67]. Таким образом, низкий уровень инсулина коррелирует с низкой МПК, что частично может объяснить патогенез первичного остеопороза у мужчин.

#### **Диагностика**

У мужчин диагностика остеопороза основывается на общепринятых принципах: сборе анамнеза, осмотре и обследовании. Именно такой подход позволяет поставить правильный диагноз, установить причины вторичного остеопороза, оценить риск переломов и принять решение о необходимой терапии.

#### *Сбор анамнеза и физикальное обследование*

Тщательно собранный анамнез позволяет получить важную информацию о возможных факторах риска снижения МПК, наличии малотравматических переломов, не сопровождающихся симптомами, наличии боли в спине (результат деформации позвоночного столба), снижении роста (признак множественных переломов позвоночника), обнаружить признаки ранее недиагностированных заболеваний, которые могут приводить к остеопорозу. Важно тщательно собрать семейный анамнез, информацию о переломах у всех членов семьи, хронических заболеваниях, принимаемых препаратах, образе жизни (питание, курение, алкоголь, физическая активность), частоте падений [8]. К основным факторам риска остеопоротических переломов у мужчин относится возраст старше 70 лет, дефицит массы тела (ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>), сни-

жение веса (> 10 %), низкая физическая активность и остеопоротический перелом в анамнезе. Курение является умеренным фактором риска снижения МПК и незначительным фактором риска перелома. Алкоголь, наоборот, является значимым фактором риска перелома и незначительным фактором риска снижения МПК [68]. Данные физикального обследования могут не дать достаточной информации для диагностики заболевания, особенно при бессимптомном течении. Малотравматичный перелом может быть первым клиническим проявлением остеопороза. Также признаками остеопороза могут быть кифозная деформация позвоночника, боль при пальпации позвонков. Физикальное обследование обязательно включает в себя оценку веса, роста, расчет ИМТ. Также необходимо проведение обследования для выявления вторичных причин остеопороза [8].

*Инструментальные  
и лабораторные методы  
обследования*

К ним относится денситометрия костей, рентгенография позвоночника, анализы крови и мочи, в редких случаях — гистоморфометрия биоптата кости.

**Денситометрия костей**

Методом выбора диагностики остеопороза у мужчин является денситометрия костей (DXA). Согласно рекомендациям ISCD, оценка МПК показана всем мужчинам старше 70 лет. Мужчинам более молодого возраста оценка МПК показана при наличии факторов риска переломов, при указании в анамнезе на малотравматичный перелом, при наличии хронических заболеваний или состояний, ассоциированных со снижением МПК, а также всем пациентам, которым планируется профилактическая терапия остеопороза, или пациентам, уже получающим антиостеопоротическую терапию [7]. Для подсчета Т-критерия рекомендовано использовать базу данных молодых мужчин европеидной расы.

**Таблица 2.** Лабораторные методы обследования мужчин с низкой МПК

<p><b>А. Тесты первого уровня:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• клинический анализ крови + СОЭ</li> <li>• кальций и фосфор крови</li> <li>• креатинин</li> <li>• альбумин</li> <li>• АЛТ, АСТ</li> <li>• ЩФ и костный изофермент ЩФ</li> <li>• ферритин</li> <li>• 25(ОН) витамин D<sub>3</sub></li> <li>• паратгормон</li> <li>• тестостерон</li> <li>• ТТГ</li> <li>• ПСА</li> <li>• электрофорез белков плазмы и мочи</li> <li>• экскреция кальция и креатинина в суточной моче</li> </ul> <p><b>В. Тесты второго уровня:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кортизол в суточном анализе мочи</li> <li>• N-метилгистамин мочи</li> <li>• IgA к транскламиназе</li> <li>• ЛГ</li> <li>• пролактин</li> <li>• эстрадиол</li> <li>• ССГ</li> <li>• биохимические маркеры костного ремоделирования</li> </ul>
--

В качестве критерия остеопороза ВОЗ предлагает использовать Т-критерий (DXA), однако он применим только для мужчин старше 50 лет. У мужчин моложе 50 лет должен использоваться Z-критерий. Пороговым значением Z-критерия принято считать -2, т.е. если Z-критерий выше -2, то МПК соответствует нормальным показателям для данного возраста. Z-критерий от -2 и ниже свидетельствует о более низкой МПК, чем должно быть для данного возраста. Порогового значения Z-критерия для разграничения остеопении и остеопороза нет. Для диагностики остеопороза необходимо провести оценку Т-критерия в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости, шейке бедренной кости и 33 % длины лучевой кости. ISCD рекомендует проводить измерение только в поясничном отделе позвоночника и недоминантной бедренной кости, а оценку плотности лучевой кости недоминантной руки проводить только в случае невозможности оценки МПК в вышеуказанных точках или при гиперпаратиреозе, или при ожирении (стол денситометра имеет ограничения по весу) [7].

Другие методы костной денситометрии [QCT, pQCT, периферическая DXA (pDXA), количественная УЗ-денситометрия (QUS)] не должны использоваться для диаг-

ности остеопороза, за исключением pDXA лучевой кости. Также для оценки возрастных изменений или эффективности проводимого лечения возможно использование QCT для оценки МПК трабекулярной кости, т.е. позвонков поясничного отдела позвоночника. Оценка общей МПК и трабекулярной МПК с помощью pQCT дистальной части лучевой кости может использоваться для мониторинга возрастных изменений МПК. У мужчин старше 65 лет на основании данных QUS пяточной кости можно говорить о риске малотравматичных переломов (бедренной и внепозвоночных) вне зависимости от результатов DXA. Кроме того, QUS и pDXA в сочетании с оценкой факторов риска могут помочь в выделении лиц с очень низким риском переломов, у которых нет необходимости в дальнейшем обследовании [7].

**Обзорная рентгенография**

Обзорная рентгенография позвоночника применяется для выявления остеопоротических переломов при наличии жалоб на боль в спине. Обзорная рентгенография позволяет выявить «молчащие» деформации позвоночника и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, например с болезнью Шейермана [8].

**Лабораторные исследования**

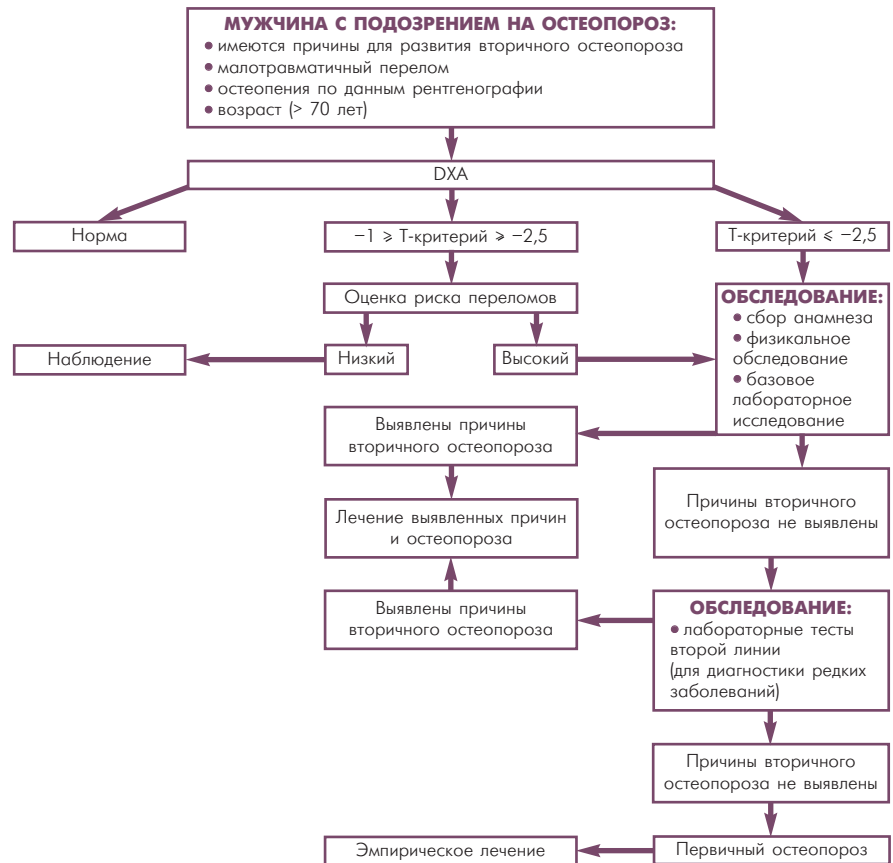
Лабораторные исследования широко применяются у мужчин с низкой МПК или с малотравматичными переломами для выявления причин изменения костного метаболизма, а также позволяют выявить другие остеопенические состояния, например остеопения. В тех случаях, когда анамнез и физикальное обследование не дают достаточной информации о том, какие лабораторные тесты необходимо провести, то можно воспользоваться списком рутинных исследований (табл. 2). К ним относится клинический анализ крови, оценка СОЭ, уровня кальция и альбумина для расчета биоактивного кальция, уровень креатинина, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), костный изофермент

ЩФ, трансаминазы (АЛТ и АСТ), ферритин (для исключения гемохроматоза и хронических заболеваний печени), 25(ОН) витамин D<sub>3</sub>, паратгормон, тестостерон, ТТГ (для исключения гиперпаратиреоза, гипогонадизма, тиреотоксикоза соответственно), белковые фракции крови и мочи (для исключения множественной миеломы), ПСА. Также для выявления идиопатической гиперкальциемии (уровень кальция в 24-часовой моче выше 300 мг) или гипокальциемии (дефицит кальция в питании или сниженная абсорбция кальция) проводится исследование экскреции кальция и креатинина в суточной моче. Если по результатам проведенных тестов так и не удастся выяснить причину нарушения костного метаболизма, то проводится второй комплекс тестов (табл. 2). Оценка уровня свободного кортизола в суточной моче позволяет диагностировать синдром Кушинга. Мастоцитоз можно исключить с помощью оценки уровня N-метилгистамина мочи. Наличие аутоантител IgA к трансклутаминазе будет свидетельствовать о целиакии. У мужчин с дефицитом тестостерона необходимо оценить уровень ЛГ и пролактина для выявления вторичного гипогонадизма и пролактиномы. Не совсем понятно, стоит ли определять уровень эстрадиола и ССГ (биодоступного эстрадиола и тестостерона).

Биохимические маркеры костного метаболизма не используются для диагностики остеопороза или риска переломов [69], однако могут применяться для оценки эффективности проводимой терапии [70].

### Гистоморфометрия

Гистоморфометрия является самым надежным методом диагностики остеопороза, позволяет провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями костей, например остеомалацией и апластической остеодистрофией. Для проведения гистоморфометрии требуется биопсия гребня подвздошной кости, поэтому данное исследование проводится только в тяжелых случаях остеопороза, когда другие методы не позволяют



**Рисунок.** Алгоритм обследования мужчин при подозрении на остеопороз

установить причину остеопороза. Все вышесказанное суммировано на рисунке.

### Профилактика

Методы профилактики остеопороза у мужчин и женщин не различаются. Основной целью является выявление и коррекция возможных вторичных причин остеопороза, изменение образа жизни. Так, в рационе должно присутствовать достаточное количество кальция, для увеличения уровня витамина D необходима адекватная инсоляция, физическая активность. Важно рекомендовать отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Лечение вторичных причин остеопороза является важной составляющей в замедлении прогрессирования заболевания. В случае невозможности устранения факторов, способствующих снижению МПК, например прием глюкокортикоидов, необходимо начать профилактику остеопороза. Необходим контроль уровня вита-

мина D и кальция. При невозможности достичь оптимальных уровней с помощью питания и инсоляции необходимо назначение препаратов. Оптимальный уровень витамина D у мужчин до сих пор не определен. Считается (US Institute of Medicine), что ежедневное употребление 1200 мг кальция и 800 МЕ витамина D является достаточным. Хотя, возможно, требуются большие дозы витамина D — до 1000 МЕ в сутки [71]. Предполагалось, что ежедневное потребление кальция у мужчин старше 65 лет не должно превышать 1500 мг [72]. До сих пор ведутся дискуссии о влиянии препаратов кальция и витамина D на МПК и риск переломов. Два метаанализа показали, что комбинированная терапия кальцием и витамином D снижает риск переломов у мужчин и женщин [73, 74]. Особенно эта терапия эффективна у мужчин с дефицитом кальция и витамина D, у мужчин, получающих терапию глюкокортикоидами или терапию антиостеопоротическими препара-

ратами, у тех мужчин, у которых суточное потребление кальция и витамина D составляет 1000–1200 мг и 800 МЕ соответственно [75].

## Лечение

На сегодняшний день проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований по лечению остеопороза у мужчин. К сожалению, в этих исследованиях участвовало небольшое число пациентов, проводилась оценка динамики МПК, тогда как частота переломов и риск переломов практически не оценивались. Тем не менее ряд препаратов, применяемых у мужчин, показал такую же эффективность и безопасность, как и у женщин. Для лечения остеопороза у мужчин разрешены следующие препараты: алендронат, ризедронат, золендроновая кислота, терипаратид и стронция ренелат. В любом случае, помимо приема остеопоротических препаратов, необходимо адекватное потребление кальция и витамина D.

### *Бисфосфонаты*

Бисфосфонаты являются самыми часто используемыми препаратами для профилактики и лечения низкой МПК у мужчин. Эти препараты блокируют сигнальный путь мевалоновой кислоты и активность остеокластов, что приводит к замедлению костного ремоделирования и в конечном счете — к увеличению МПК.

### *Алендронат*

В исследовании с участием 241 мужчины в возрасте 31–87 лет и с T-критерием от –2 и ниже (в шейке бедренной кости или в поясничном отделе позвоночника) ежедневный прием алендроната 10 мг/сут совместно с приемом 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D показал большее увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с группой плацебо [76]. Причем у мужчин, получающих алендронат, частота переломов позвоночника была меньше, чем в группе плацебо [76]. Похожие результаты были получены в исследовании с использованием алендроната 70 мг 1 раз в неделю [77].

Также алендронат показал свое превосходство над альфакальцидолом в отношении увеличения МПК поясничного отдела позвоночника и уменьшения числа переломов позвоночника [78]. Алендронат может применяться у мужчин и при вторичном остеопорозе, например при глюкокортикоид-индуцированном [79].

### *Ризедронат*

Похожие данные были получены в исследованиях с применением ризедроната для профилактики и лечения остеопороза у мужчин. Двухлетняя терапия ризедронатом 35 мг 1 раз в неделю в комбинации с препаратами кальция и витамином D приводила к большему приросту МПК поясничного отдела позвоночника, чем прием плацебо (6 % vs 1,4 %). Схожий положительный эффект был получен и в других точках скелета [80]. Уже в первые три месяца приема ризедроната уровень биомаркеров костного ремоделирования снижался, а через 6 месяцев терапии отмечалась положительная динамика по DXA. Полученные результаты не зависели от возраста пациента и перенесенных переломов. По частоте новых переломов позвоночника ризедронат не отличался от плацебо [80]. Похожие результаты были получены при двухлетней терапии ризедронатом в дозе 5 мг ежедневно [81]. Частота позвоночных и внепозвоночных переломов на терапии ризедронатом была ниже, чем у пациентов, получающих плацебо (9,2 % и 11,8 % vs 23,6 % и 22,3 % соответственно) [81]. У 65-летних пациентов, перенесших инсульт, также было получено снижение риска перелома бедра по сравнению с группой плацебо [82].

### *Золендроновая кислота*

Биодоступность внутривенных бисфосфонатов, например золендроновой кислоты, выше, чем таблетированных, а частота побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ меньше. Именно внутривенное введение рекомендовано пациентам, которые по той или иной причине не могут полу-

чить таблетированную терапию. Одним из крупных исследований (2127 пациентов, 4 % из них — мужчины) по оценке золендроновой кислоты является исследование HORIZON. Одна группа пациентов получала внутривенную терапию золендроновой кислотой 5 мг 1 раз в год, другая группа получала плацебо. Пациентам с малотравматичным переломом бедра препарат вводился в течение первых 90 дней после проведенного оперативного вмешательства. К 36 месяцу лечения у пациентов, получающих золендроновую кислоту, был отмечен больший прирост МПК в бедре, чем в группе плацебо. Более того, у мужчин риск перелома позвоночника снизился на 46 %, а риск внепозвоночных переломов — на 27 %. Снижение риска переломов любой локализации составило 35 %, частота летальных исходов снизилась на 28 % [83]. FDA одобрило применение инъекций золендроновой кислоты после получения результатов двухлетнего исследования, в котором проводилось сравнение терапии золендроновой кислотой 5 мг в год и алендронатом 70 мг 1 раз в неделю. Несмотря на то что в обеих группах была получена схожая динамика по увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре и снижению маркеров костного ремоделирования, 74 % пациентов предпочли терапию золендроновой кислотой [84]. Также у 50–85-летних пациентов с первичным и вторичным остеопорозом вследствие гипогонадизма лечение золендроновой кислотой 5 мг 1 раз в год приводило к снижению риска новых переломов позвоночника на 67 % [85].

### *Терипаратид*

Наблюдения показывают, что интермиттирующее введение паратгормона оказывает положительное влияние на МПК, тогда как его постоянное введение, создающее высокую концентрацию, приводит к снижению МПК. В связи с этим предпринимаются попытки по использованию аналога паратгормона [рекомбинантный человеческий паратгормон (1–34)] — те-



рипаратиды для лечения остеопороза. Показаниями к терипаратиду является тяжелый остеопороз с высоким риском перелома. В крупнейшем рандомизированном исследовании с участием 437 мужчин с первичным и вторичным остеопорозом вследствие гипогонадизма проводилась терапия терипаратидом 20 или 40 мкг ежедневно или плацебо [86]. Все включенные пациенты дополнительно получали препараты кальция и витамин D. Длительность терапии составила 11 месяцев (2–15). Однако из-за увеличения случаев остеосаркомы у животных, которым вводился терипаратид, исследование было преждевременно прекращено. Тем не менее отмечено статистически значимое увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 5,9 % (20 мкг) и 9,0 % (40 мкг) по сравнению с плацебо. Уже на третий месяц лечения результаты МПК и биохимических маркеров подтверждали положительное влияние терипаратида на костную ткань. В продленную часть исследования (30 месяцев) вошло 355 мужчин [87]. Часть пациентов продолжила получать антирезорбтивную терапию или терапию тестостероном, тогда как другая часть пациентов оставалась без лечения. К 18 и 30 месяцу наблюдения МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости оказалась выше в обеих группах терипаратида, чем в группе плацебо. После прекращения терапии МПК постепенно уменьшалась, но назначение бисфосфонатов привело к росту МПК. Частота новых переломов позвоночника была ниже в группе терипаратида (5,4 % в группе 20 мкг и 6 % в группе 40 мкг терипаратида) по сравнению с группой плацебо (11,7 %). Более того, частоту тяжелых переломов или переломов средней тяжести в группе терипаратида удалось снизить на 83 % [87].

#### *Деносумаб*

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa\beta$  (RANKL). Связывая RANKL и пре-

дотвращая его взаимодействие с рецептором RANK, деносумаб снижает образование, дифференцировку и активность остеокластов. Деносумаб был одобрен для лечения мужчин, получающих андрогенную депривацию при раке предстательной железы. Именно на основании результатов этого исследования FDA одобрило деносумаб. Одна группа пациентов получала деносумаб 60 мг подкожно каждые 6 месяцев, другая группа получала плацебо. К 24 месяцу лечения МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась в группе плацебо МПК снизилась на 1 %. Аналогичные результаты были получены по шейке бедренной кости, бедру, дистальному отделу лучевой кости. К 36 месяцу терапии в группе деносумаба частота новых переломов позвоночника снизилась на 62 % [88].

#### *Ранелат стронция*

Ранелат стронция, широко применяющийся для лечения постменопаузального остеопороза, недавно был разрешен к применению и у мужчин. В открытом рандомизированном исследовании было включено 152 мужчины. На протяжении 12 месяцев одна группа получала ранелат стронция 2 г/сут, вторая — алендронат 70 мг 1 раз в неделю [89]. К концу наблюдения в группе ранелата стронция, помимо более выраженного снижения интенсивности боли в спине, МПК поясничного отдела позвоночника и бедра оказалась на 22 и 23 % выше, чем в группе алендроната [89]. В другом многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании через год терапии ранелатом стронция был отмечен статистически значимый прирост МПК поясничного отдела позвоночника (5,3 %) по сравнению с плацебо (2,9 %) [90].

#### *Тестостерон*

Заместительная гормональная терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом предотвращает снижение МПК и увеличивает МПК трабекулярных костей [91].

У мужчин без гипогонадизма терапия тестостероном не приводит к увеличению МПК. В самом крупном рандомизированном исследовании с участием 108 мужчин в возрасте старше 65 лет с низким уровнем общего тестостерона назначалась либо терапия тестостероном в виде пластыря, либо плацебо. Длительность исследования составила 36 недель [92]. Удивительно, но в обеих группах был отмечен прирост МПК поясничного отдела позвоночника. Минимальный положительный эффект был получен у пациентов с исходным уровнем тестостерона около 400 нг/мл и гораздо более выраженный эффект был продемонстрирован у пациентов с уровнем тестостерона около 200 нг/мл. Однако недавно проведенное исследование показывает другие результаты. В исследовании участвовало 70 мужчин старше 65 лет с уровнем общего тестостерона ниже 12,1 нмоль/л. Терапия тестостероном внутримышечно в дозе 200 мг каждые 2 недели на протяжении 36 месяцев приводила к статистически значимому увеличению МПК поясничного отдела позвоночника и бедра по сравнению с плацебо [93]. Несмотря на положительное влияние тестостерона, данных о влиянии на риск переломов и о долгосрочной безопасности этой терапии нет. Таким образом, терапия тестостероном рассматривается только в качестве второй линии терапии остеопороза у мужчин с низким уровнем тестостерона.

#### **Показания к терапии**

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество руководств по лечению остеопороза. В большинстве из них указано, что важно учитывать данные анамнеза (предшествующие переломы), возраст, прием других препаратов, T-критерий DXA и риск переломов (с использованием шкалы FRAX) [94–97]. Согласно руководствам греческого национального медицинского агентства мужчинам старше 50 лет терапия остеопороза показана:

- при наличии перелома позвоночника и/или перелома бедра;
- наличии двух и более малотравматичных переломов другой локализации (например, дистальной части лучевой кости);
- Т-критерий по DXA  $\leq -2,5$  в шейке бедренной кости, всего бедра или поясничного отдела позвоночника;
- низкой костной массе (Т-критерий между  $-1$  и  $-2,5$ ) в сочетании с 10-летним риском перелома бедра, составляющим 3 % и более, или риском любого другого основного остеопоротического перелома от 20 % и выше, рассчитанного по FRAX;
- низкой костной массе (Т-критерий между  $-1$  и  $-2,5$ ) в сочетании с 10-летним риском основных остеопоротических переломов между 10 и 20 % и наличием одного из следующих факторов риска:

- перелом запястья в возрасте 65 лет и старше,
- МПК поясничного отдела позвоночника значительно ниже МПК бедренной кости,
- быстрое снижение МПК более чем за 1 год,
- андрогенная депривация при раке предстательной железы,
- длительная или периодическая терапия глюкокортикоидами,
- три и более падения за последний год в результате нарушения походки, нарушения зрения и т.д.

## Заключение

Остеопороз и малотравматичные переломы у мужчин представляют собой большую проблему, главным образом из-за последствий, к которым они могут приводить, и экономического бремени, которое они несут. Врачи должны знать признаки и симптомы этого заболевания, основные причины остеопороза. Часто первым проявлением является малотравматичный перелом, что требует дальнейшего обследования и лечения для предотвращения повторных переломов. Поставить диагноз помогает тщательный осмотр. Однако в большинстве случаев решение

о лечении принимается на основании оценки риска переломов. Профилактика и лечение остеопороза у мужчин основывается на тех же принципах, что и у женщин. Хотя число препаратов, разрешенных к применению у мужчин, несколько меньше. Понимание этиологии первичного остеопороза у мужчин позволит улучшить диагностические и терапевтические возможности.

## Литература

1. Johnell O, Kanis JA, 2006. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // *Osteoporos Int* 17: 1726–1733.
2. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al, 2010. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men // *Ann Intern Med* 152: 380–390.
3. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, et al, 2005. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures // *Osteoporos Int* 16: 953–962.
4. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al, 2008. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study // *Osteoporos Int* 19: 581–587.
5. WHO, 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series. WHO, Geneva.
6. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr., et al, 1997. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III // *J Bone Miner Res* 12: 1761–1768.
7. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al, 2008. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference // *J Clin Densitom* 11: 75–91.
8. Kaufman JM, Goemaere S, 2008. Osteoporosis in men // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22: 787–812.
9. NOF, 2002. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.
10. Johnell O, Kanis J, 2005. Epidemiology of osteoporotic fractures // *Osteoporos Int* 16: Suppl 2: 3–7.
11. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C, 2009. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review // *Osteoporos Int* 20:1633–1650.
12. Endo Y, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Egol KA, Koval KJ, 2005. Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men // *J Orthop Trauma* 19: 29–35.
13. Holt G, Smith R, Duncan K, Hutchison JD, Gregori A, 2008. Gender differences in epidemiology and out-

come after hip fracture: evidence from the Scottish Hip Fracture Audit // *J Bone Joint Surg Br* 90: 480–483.

14. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ, 3rd, 2007. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status // *Osteoporos Int* 18:1463–1472.
15. Pande I, Scott DL, O'Neill TW, Pritchard C, Woolf AD, Davis MJ, 2006. Quality of life, morbidity, and mortality after low trauma hip fracture in men // *Ann Rheum Dis* 65: 87–92.
16. Kanis JA, Johnell O, 2005. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe // *Osteoporos Int* 16: 229–238.
17. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA, 1997. World-wide projections for hip fracture // *Osteoporos Int* 7: 407–413.
18. Abrahamsen B, Vestergaard P, 2010. Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997–2006 // *Osteoporos Int* 21: 373–380.
19. Melton LJ, 3rd, Kearns AE, Atkinson EJ, et al, 2009. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence // *Osteoporos Int* 20: 687–694.
20. Fisher AA, O'Brien ED, Davis MW, 2009. Trends in hip fracture epidemiology in Australia: possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy // *Bone* 45: 246–253.
21. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, et al, 2009. Trends in hip fracture rates in Canada // *JAMA* 302: 883–889.
22. Goettsch WG, de Jong RB, Kramarz P, Herings RM, 2007. Developments of the incidence of osteoporosis in The Netherlands: a PHARMO study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16: 166–172.
23. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G, 2008. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population-based study // *Osteoporos Int* 19: 1139–1145.
24. Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G, 2008. Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006 // *BMC Geriatr* 8: 35.
25. Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, et al, 2010. Hip fractures in Italy: 2000–2005 extension study // *Osteoporos Int* 21: 1323–1330.
26. Boonen S, Kaufman JM, Goemaere S, Bouillon R, Vanderschueren D, 2007. The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men // *Eur J Intern Med* 18: 6–17.
27. Trovas GP, Lyritis GP, 1997. Aetiology in male osteoporosis // *J Bone Miner Res* 12: Suppl: 370.
28. Khosla S, Amin S, Orwoll E, 2008. Osteoporosis in men // *Endocr Rev* 29: 441–464.
29. Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA, et al, 2004. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites // *J Bone Miner Res* 19: 1945–1954.

30. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al, 2006. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment // *J Bone Miner Res* 21: 124–131.
31. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al, 2008. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men // *J Bone Miner Res* 23: 205–214.
32. Lauretani F, Bandinelli S, Griswold ME, et al, 2008. Longitudinal changes in BMD and bone geometry in a population-based study // *J Bone Miner Res* 23: 400–408.
33. Marshall LM, Lang TF, Lambert LC, Zmuda JM, Ensrud KE, Orwoll ES, 2006. Dimensions and volumetric BMD of the proximal femur and their relation to age among older U.S. men // *J Bone Miner Res* 21: 1197–1206.
34. Silva MJ, Gibson LJ, 1997. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure // *Bone* 21: 191–199.
35. Aaron JE, Makins NB, Sagreya K, 1987. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women // *Clin Orthop Relat Res* 215: 260–271.
36. Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D, 2010. Sex steroids and the male skeleton: a tale of two hormones // *Trends Endocrinol Metab* 21: 89–95.
37. Khosla S, Melton LJ 3rd, Robb RA, et al, 2005. Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men // *J Bone Miner Res* 20: 730–740.
38. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al, 2006. Testosterone and estradiol among older men // *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1336–1344.
39. Gennari L, Merlotti D, Martini G, et al, 2003. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men // *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5327–5333.
40. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, et al, 2008. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures // *J Bone Miner Res* 23: 1552–1560.
41. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, et al, 2006. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men // *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3908–3915.
42. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S, 2000. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men // *J Clin Invest* 106: 1553–1560.
43. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS, 2003. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men // *J Clin Endocrinol Metab* 88: 204–210.
44. Khosla S, 2008. Estrogen and bone: insights from estrogen-resistant, aromatase-deficient, and normal men // *Bone* 43: 414–417.
45. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, et al, 2009. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men // *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3337–3346.
46. Khosla S, 2010. Update in male osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3–10.
47. Amin S, Zhang Y, Felson DT, et al, 2006. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study // *Am J Med* 119: 426–433.
48. Haney EM, Bliziotis MM, 2008. Male osteoporosis: new insights in an understudied disease // *Curr Opin Rheumatol* 20: 423–428.
49. Khosla S, 2009. Testosterone: more is not always better // *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4665–4667.
50. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM, 2003. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age // *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3075–3081.
51. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E, 2008. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton // *Endocr Rev* 29: 535–559.
52. Khosla S, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL, 2006. Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men // *J Clin Endocrinol Metab* 91: 885–891.
53. Veldhuis JD, Bowers CY, 2003. Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender // *J Endocrinol Invest* 26: 799–813.
54. Amin S, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, 2007. High serum IGFBP-2 is predictive of increased bone turnover in aging men and women // *J Bone Miner Res* 22: 799–807.
55. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ, 1993. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study // *J Bone Miner Res* 8: 567–573.
56. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al, 2005. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos Int* 16: 1330–1338.
57. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al, 2002. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo // *J Endocrinol* 175: 405–415.
58. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE, 2002. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling // *J Cell Biochem* 85: 825–836.
59. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al, 2002. Leptin inhibits osteoclast generation // *J Bone Miner Res* 17: 200–209.
60. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al., 2005. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART // *Nature* 434: 514–520.
61. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al, 2002. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system // *Cell* 111: 305–317.
62. Reid IR, 2008. Relationships between fat and bone // *Osteoporos Int* 19: 595–606.
63. Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust MH, Vico L, Thomas T, 2007. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway // *Endocrinology* 148: 3419–3425.
64. Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al, 2006. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway // *J Bone Miner Res* 21: 1648–1656.
65. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al, 2006. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways // *J Cell Biochem* 99: 196–208.
66. Basurto L, Galvan R, Cordova N, et al, 2009. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men // *Eur J Endocrinol* 160: 289–293.
67. Abrahamson B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H, 2000. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men // *Diabet Med* 17: 124–129.
68. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, et al, 2008. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline // *Ann Intern Med* 148: 685–701.
69. Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA, 2005. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study // *J Bone Miner Res* 20: 579–587.
70. Szulc P, Kaufman JM, Delmas PD, 2007. Biochemical assessment of bone turnover and bone fragility in men // *Osteoporos Int* 18: 1451–1461.
71. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP, 2008. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency // *Expert Opin Pharmacother* 9: 107–118.
72. NIH, 1994. NIH Consensus statement, Volume 12, Number 4 (ed.). Bethesda, MD: National Institutes of Health.
73. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A, 2007. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // *Lancet* 370: 657–666.
74. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P, 2007. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1415–1423.
75. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P, 2006. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis — a clinical update // *J Intern Med* 259: 539–552.

76. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al, 2000. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men // *N Engl J Med* 343: 604–610.
77. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, et al, 2004. Weekly oral alendronic Acid in male osteoporosis // *Clin Drug Investig* 24: 333–341.
78. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, 2004. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study // *Rheumatol Int* 24: 110–113.
79. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, 2007. Effects of antifracture drugs in postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis — usefulness of alendronate and risedronate // *Expert Opin Pharmacother* 8: 2743–2756.
80. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD, 2009. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study // *J Bone Miner Res* 24: 719–725.
81. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A, 2009. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study // *Rheumatol Int* 29: 311–315.
82. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K, 2005. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke // *Arch Intern Med* 165: 1743–1748.
83. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al, 2007. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N Engl J Med* 357: 1799–1809.
84. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, et al, 2010. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study // *J Bone Miner Res* 25: 2239–2250.
85. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al, 2012. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis // *N Engl J Med* 367: 1714–1723.
86. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al, 2003. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis // *J Bone Miner Res* 18: 9–17.
87. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al, 2005. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy // *Osteoporos Int* 16: 510–516.
88. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al, 2009. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *N Engl J Med* 361: 745–755.
89. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P, 2010. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis // *Arzneimittelforschung* 60: 267–272.
90. Kaufman JM, Ringe J, Felsenberg D, et al, 2011. Efficacy and safety of strontium renalate in the treatment of male osteoporosis // *Osteoporos Int* 22: Suppl 1: 114–115.
91. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A, 1996. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism // *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4358–4365.
92. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al, 1999. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age // *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1966–1972.
93. Amory JK, Watts NB, Easley KA, et al, 2004. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone // *J Clin Endocrinol Metab* 89: 503–510.
94. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al, 2013. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 // *Maturitas* 75:392–396.
95. Raef H, Al-Bugami M, Balharith S, et al, 2011. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective // *Annals of Saudi medicine* 31: 111–128.
96. Glusko P, Lorenc RS, Karczarewicz E, Misiorowski W, Jaworski M, 2014. Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 124: 255–263.
97. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al, 2010. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ* 182: 1864–1873.