

С.І. Сміян

О.М. Масик

Тернопільська державна  
медична академія

# ПРОБЛЕМА ЗМІН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ З ПОЗИЦІЇ СТАТЕВОГО ДИМОРФІЗМУ. II. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ\*

**Ключові слова:** мінеральна щільність кісткової тканини, чоловіки, жінки, поширеність, діагностика, профілактика, лікування.

**Резюме.** Розглядаються переважно клінічні аспекти змін мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків. Оцінюється значення факторів ризику, роль статевих гормонів і генетично обумовлених змін кісткової тканини. Пропонуються методологічні підходи до діагностики, профілактики і лікування остеопорозу у чоловіків.

**Фактори ризику.** У чоловіків остеопороз (ОП), як правило, вторинний і асоційований з трансплантацією, мальабсорбцією, гіпогонадізмом, застосуванням глюкокортикостероїдів та алкоголізмом (Eastell R. et al., 1998; Treves R. et al., 1998). Дуже поширеним неадекватним фактором у чоловіків з остеопоротичними переломами є субклінічний дефіцит вітаміну D у зв'язку з підвищеним рівнем паратгормону та порушенням всмоктування кальцію (Agnusdei D. et al., 1998; Diamond T. et al., 1998b). Маса тіла суттєво впливає на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ): у чоловіків з надмірною масою тіла кісткова маса більша (Nguyen T.V. et al., 1996), а зменшення маси тіла сприяє швидкій втраті маси кістки та підвищенню частоти переломів у чоловіків похилого віку (Mussolino M.E. et al., 1998). Паління також виявляє остеонегативний вплив (Nguyen T.V. et al., 1996; Vogel J.M. et al., 1997). Вагомою складовою загальної проблеми ОП у чоловіків є ідіопатичний ОП. Вважають (Kelepouris N. et al., 1995), що приблизно третина усіх випадків ОП у чоловіків ідіопатичного походження. Не так давно встановлено зв'язок між ідіопатичним ОП та низькими рівнями інсуліноподібного фактора росту-1, або протеїну-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (Kurland T.S. et al., 1997; Johansson A.G. et al., 1997), проте є повідомлення і про відсутність зв'язку між інсуліноподібним фактором росту-1 і масою кістки (Langlois J.A. et al., 1998).

Важливу роль у виникненні (або сприянні) ОП у чоловіків відіграє низка захворювань, патологічних станів, медикаментозна терапія або шкідливі звички, які підвищують ризик розвитку остеопорозу. Результати обстеження чоловіків, які знаходилися на лікуванні з приводу остеопоротичних переломів (Orwoll E.S. et al., 1995; Kelepouris N. et al., 1995), дозволяє представити основні стани (у порядку зменшення клінічної вагомості) у такому вигляді: **первинний ОП** (фактор віку, ідіопатичний, генетично обумовлений); **вторинний ОП** (гіпогонадізм, глюкокортикостероїдіндукований ОП, алкоголізм, порушення травлення та всмоктування,

гіперкальціурія, лікування антиконвульсантами, тиреоз, іммобілізація, незавершений остеогенез, гомотестостеронія, системний мастоцитоз, злоякісні пухлини, ревматоїдний артрит). Успіх лікування даної категорії хворих залежить від своєчасної діагностики цих захворювань та станів.

**Роль статевих гормонів.** Давньому та ефективному застосуванню гормонзамісної терапії як вагомому профілактичному та лікувальному засобу щодо ОП для жінок у постменопаузальний період практично немає відповідної альтернативи у чоловіків. Нещодавно проведені дослідження виявили, що естрогени впливають на репродуктивну функцію (Berg J.P., 1998) та формування скелета (Anderson F.H. et al., 1998; Khosla S. et al., 1998; Riggs B.L. et al., 1998; Marcus R., 1998; Bilezikian J.P., 1998), а біологічна активність естрогенів настільки ж важлива, як і гіпотестостеронія у розвитку інволютивного ОП у чоловіків (Khosla S. et al., 1998; Riggs B.L. et al., 1998). Використання естрогенів у чоловічо-жіночих транссексуалів та андрогенів - у жіночо-чоловічих зумовило зменшення мінеральної щільності хребта у віддалений період в обох групах (Van Kesteren P. et al., 1998b). C.W. Slemenda та співавтори (1997) виявили, а інші автори (Riggs B.L. et al., 1998; Khosla S. et al., 1998; Anderson F.H. et al., 1998; Vanderschueren D. et al., 1998; Clarke B.L. et al., 1998) підтвердили, що у чоловіків похилого віку втрата МЩКТ у більшому ступені корелює із зниженням рівнів естрогенів, ніж тестостерону. Проте виявлені коефіцієнти кореляції (0,1–0,3) не вказують на тісний зв'язок між цими явищами. Призначення естрогенів чоловікам-транссексуалам призводило не тільки до фемінізації зовнішнього вигляду, але й до короточасного підвищення МЩКТ (Reutrakul S. et al., 1998), яка через 2–5 років застосування естрогенів знову поверталася до початкового рівня (Van Kesteren P. et al., 1998a). Клінічні ефекти ендогенного дефіциту та медикаментозної блокади андрогенів на втрату МЩКТ аналогічні (Diamond T. et al., 1998a). Лікування тестостероном знижує темпи втрати кісткової маси у чоловіків з гіпогонадізмом, проте його застосування з цією метою мало-ефективне в осіб старечого віку без клінічних проявів

\* I. Доклінічні аспекти - див. Український ревматологічний журнал № 1(3) 2001.

гіпогонадизму (Brodsky I.G. et al., 1996; Katznelson L. et al., 1996; Guo C.-Y. et al., 1997; Hajjar R.R. et al., 1997; Sih R. et al., 1997; Anderson F.H. et al., 1997; Behre H.M., 1997; Bhasin S. et al., 1997; Leifke E. et al., 1998; Velzaquez E. et al., 1998). Втрата МЩКТ виникає внаслідок розвитку гіпогонадизму у дорослих або через неможливість досягнення піка кісткової маси до періоду статевої зрілості (Finkelstein J.S. et al., 1992). Чітко встановлено, що замісна терапія тестостероном ефективно впливає на масу кістки в осіб із гонадною недостатністю і навіть може призвести до нормалізації МЩКТ (Wang C. et al., 1996; Guo C.-Y. et al., 1997). Оскільки у чоловіків з віком зменшується вироблення наднирковими залозами та гонадами андрогенів, відповідно зменшується маса кістки і підвищується ризик переломів. У деяких дослідженнях встановлено зв'язок між рівнями андрогенів та величинами МЩКТ у чоловіків із нормальною статевою функцією. У деяких була встановлена недостовірною кореляція між рівнем андрогенів та МЩКТ (Kelly P.J. et al., 1990; Murphy S. et al., 1993), проте в тих, у кого використовували статистичне моделювання, не вдалося довести чіткий зв'язок між рівнями андрогенів та масою кістки (Drinka P.J. et al., 1993; Wishart J.M. et al., 1995). J.S. Tenover (1992) виявив, що тримісячне лікування тестостероном групи осіб старечого віку з мінімальним нормальним рівнем тестостерону у крові супроводжувалося суттєвим зменшенням екскреції з сечею гідроксипроліну при незміненому рівні остеокальцину. P.J. Snyder та співавтори (1999) досліджували групу осіб такого ж віку із гранично низьким рівнем тестостерону і трансдермально застосовували останній, порівнюючи результати із плацебо. Виявили, що лікування тестостероном призводило до підвищення МЩКТ, причому ступінь підвищення був пропорційним концентраціям тестостерону в крові.

Повідомлення про розвиток вираженої остеопенії у чоловіків із дефіцитом естрогенів (дефект рецепторів естрогенів або пригнічення (відсутність) активності ароматази, що виявляє активність у кістці) (Morishima A. et al., 1995; Sasano H. et al., 1997) були підставою до визначення ролі естрогенів. У транссексуалів естрогени здатні підтримувати кісткову масу за відсутності андрогенів (Van Kesteren P. et al., 1998b), у зв'язку з чим результати деяких досліджень свідчать про більше значення естрогенів, ніж андрогенів, у підтриманні МЩКТ у чоловіків старших вікових груп (Slemenda C.W. et al., 1997; Greendale G.A. et al., 1997; Khosla S. et al., 1998). Результати досліджень, проведених на експериментальних тваринах та культурах остеобластів, свідчать, що андрогени, які не характеризуються ароматазною активністю, є потужними модуляторами кісткового гомеостазу (Wiren K.M. et al., 1997; Mason R.A. et al., 1997). Хоча ряд авторів визнають сприятливий вплив андрогенів на кістку у чоловіків із зниженим рівнем тестостерону, на сьогодні проведення такого лікування пов'язане із ризиком, враховуючи відсутність чітких даних щодо показань, ризику застосування, доз та шляхів введення препаратів.

**Генетична обумовленість.** Дослідження, проведені за участю близнюків, довели, що маса кістки генетично детермінована (Christian J.C. et al., 1989).

Чоловіки, у батьків яких визначали ОП, мають більш низькі показники МЩКТ, ніж особи контрольної групи (Soroko S.B. et al., 1994). За результатами Європейського вивчення ОП хребта (Diaz M.N. et al., 1997) наявність у матері перелому стегна підвищувала ризик перелому у чоловіків. Проте в результатах інших досліджень не висвітлено взаємозв'язок статі із спадкуванням МЩКТ, що свідчить про те, що ці процеси мають однакову силу як у чоловіків, так і у жінок (Gueguen R. et al., 1995). Не виявлено специфічного гена (генів), який (які) би визначав кісткову масу або асоціювався з ризиком переломів. Відзначається вагомість деяких генів, включаючи зчеплений з 11-ю хромосомою (Johnson M.L., et al., 1997), проколагену I типу та рецепторів вітаміну D (Spolita L.D. et al., 1996), проте останнє припущення не має підтвердження (Pols H.A.P. et al., 1998).

**Діагностика ОП у чоловіків.** На сьогодні не існує єдиного раціонального підходу для ефективної діагностики ОП як у чоловіків, так і у жінок. Існуючі рекомендації скоріше ґрунтуються на даних епідеміологічних та клінічних досліджень (Eastell R. et al., 1998), а не моделях, перевірених у проспективних дослідженнях.

До ситуацій, за яких наявність ОП можна очікувати з високою вірогідністю, належать виникнення переломів при мінімальній травмі, рентгенологічне виявлення низької кісткової маси та деформації хребта, наявність захворювань або станів, які супроводжуються ОП. На жаль, діагностичні критерії ОП лишаються спірними як для жінок, так і (особливо) для чоловіків. На сьогодні достовірними діагностичними ознаками ОП є зниження МЩКТ хребта і стегна нижче - 2,5 за критерієм Т. При цьому у деяких пацієнтів з наявними факторами ризику стан кісткової тканини може бути оцінений песимістично при менших втратах МЩКТ. Хоча чітко доведена ефективність скринінгу МЩКТ у жінок у постменопаузальний період (National Osteoporosis Foundation, 1998), поширеність та економічна доцільність, напевне, ставлять під сумнів проведення таких досліджень у чоловіків. Крім того, є значно менше даних про зв'язок між параметрами кісткової маси та ризиком переломів у чоловіків.

**Підходи до диференціальної діагностики.** При виявленні остеопенії або ОП у чоловіків необхідно з достатньою мірою достовірності встановити їх причину. У жінок з переломами внаслідок мінімальної травми в більшості випадків гістологічно діагностують ОП, а також остеомаліцію. Слід визначити, що частота виявлення остеомаліції при переломах у чоловіків така сама (Campbell G.A. et al., 1984; Hordon L.D. et al., 1990). Вважають, що остеомаліцію спостерігають у 4–20% осіб з переломами стегна, але у більшості робіт є повідомлення про виявлення остеомаліції не більше ніж у 20% пацієнтів. Остеомаліцію частіше виявляють в осіб старших вікових груп, які живуть у країнах, де немає загальнодержавних (як, наприклад, у США) програм збагачення харчових продуктів вітаміном D, причому поширеність остеомаліції у жінок з переломами стегна більша (Hordon L.D. et al., 1990), ніж у чоловіків, інші ж такої відмінності не виявляють (Campbell G.A. et al., 1984). Статистичні дані щодо поширеності остеомаліції найчастіше ґрунтуються

на дослідженні осіб з переломами стегна. Тому невідомо, чи коректно поширювати результати спостережень цих хворих на таких самих з переломами інших локалізацій. Враховуючи це, при виявленні низької МЩКТ, під час проведення диференціальної діагностики слід брати до уваги остеомаліцію, оскільки лікування її та ОП відрізняється.

Запропоновані різні підходи до диференціальної діагностики низької МЩКТ з використанням даних стандартних клінічних та біохімічних досліджень. На нашу думку, більш специфічним є виявлення генетичних, харчових, факторів навколишнього середовища, соціальних (алкоголізм, тютюнопаління), а також ятрогенних факторів. Необхідно визначати рівень креатиніну, кальцію, фосфору, лужної фосфатази, показників функціонального стану печінки та проводити загальний аналіз крові. Якщо результати цих досліджень свідчать про наявність патологічних станів, що асоціюються з втратою МЩКТ (алкоголізм, гіперпаратиреоз, злоякісні новоутворення, гіпогонадізм, тиреоз, хвороба Кушінга, мальабсорбція внаслідок, наприклад, хіміотерапії); подальше проведення диференціальної діагностики пов'язане зі спеціальними дослідженнями. Необхідно встановити будь-які причини змін МЩКТ, які можна коригувати лікуванням.

У чоловіків зі зниженою МЩКТ нез'ясованого генезу обстеження має бути більш різнобічним і інтенсивним, оскільки агресивність деяких вторинних причин ОП у них висока. За таких умов доцільно проводити добове спостереження за рівнями екскреції кальцію з сечею та показниками креатинінемії; за рівнем кортизолу в сечі; дослідження рівня 25-оксиколекальциферолу, сироваткового тестостерону; тиреотропного гормону; електрофорез білків крові.

Високовірогідну інформацію можна отримати за допомогою даних гістоморфометричного дослідження. Вважають, що клубова біопсія кістки - безпечний та ефективний метод оцінки скелетної гістологічної картини і процесів ремоделювання (Weryha G. et al., 1998). Автори пропонують використовувати цей метод у випадках, коли повне біохімічне дослідження не виявило причину ОП (Jackson J.A. et al., 1990). Наприклад, системний мастоцитоз як одна з причин ОП може бути діагностований тільки за результатами гістологічного дослідження (Chines A et al., 1993). Крім того, гістологічне дослідження дає повну інформацію відносно швидкості ремоделювання, що важливо для діагностики доклінічних форм тиреозу та гіперпаратиреозу, а також у плануванні лікувальних заходів. У чоловіків з ОП існує значна гістологічна гетерогенність. Невідомо, чи гістологічна картина відображає різні стадії одного і того самого захворювання, окремі підтипи його або просто різні швидкості нормального ремоделювання кістки. Тому вартість та сумнівна вірогідність отримання корисної інформації змушують проводити біопсію тільки у діагностично складних ситуаціях. З цієї позиції використання біохімічних маркерів кісткової резорбції є більш ощадливим і раціональним підходом до оцінки ремоделювання кістки. Хоча інформації про кореляцію показників гістоморфометричної картини та маркерів резорбції у чоловіків у доступній нам літературі ми не знайшли, не виключено, що підвищення показників ремоделювання можуть свідчити про

наявність захворювання, асоційованого із підвищеною інтенсивністю втрати МЩКТ (гіпогонадізм, тиреоз, мастоцитоз), а їх динаміка допоможе в оцінці адекватності лікування.

**Профілактика ОП у чоловіків.** У літературі відсутні базові принципи, які дають змогу обґрунтувати рекомендації щодо профілактики ОП у чоловіків. Універсальними умовами є забезпечення адекватного надходження з їжею кальцію, вітаміну D до організму та дозовані фізичні навантаження. Крім цього, деяким пацієнтам необхідно додатково проводити фармакотерапію.

А. Лікарі мають враховувати можливість виникнення та клінічні прояви ОП у чоловіків.

Б. Адекватне надходження з їжею кальцію та вітаміну D. Рекомендації щодо кількості зазначених речовин у дієті неоднакові. Dawson-Hughes та співавтори (1997) встановили достатній клінічний ефект добового прийому 500 мг кальцію та 700 МО вітаміну D, одне із джерел рекомендує 1200 мг та 600–800 МО відповідно у дієті дорослих чоловіків (Orwoll E.S., 1998).

В. Фізичні навантаження. Вони корисні не тільки для зміцнення кістки, але й для попередження падінь - найчастішої причини травм скелета (Grisso J.A., et al., 1997; Tromp A.M. et al., 1998). Хоча у літературі відсутні дані щодо певних рухових режимів, будь-яка рухова активність, що сприяє зміцненню кістки і покращує координацію рухів, є корисною.

Г. Стиль життя. Слід ідентифікувати фактори, які сприяють втраті МЩКТ, відмовитись від шкідливих звичок та мінімізувати вплив інших факторів (глюкокортикостероїди, мальабсорбція, ниркова недостатність та ін.).

**Лікування ОП у чоловіків.** Загально визнаного підходу до лікування ОП у чоловіків не існує. Наприклад, FDA (Food and drug administration, USA) не схвалила жодної схеми лікування ОП у чоловіків. У зв'язку з чим у лікуванні необхідно використовувати підходи, засновані на даних, отриманих у жінок. Проте є небагато вагомих причин, що свідчать про неефективність препаратів, які застосовують для лікування ОП у жінок, для чоловіків (Eastell R. et al., 1998).

*Первинний і вікозалежний ОП.* Основою будь-якої схеми лікування повинне бути адекватне забезпечення організму кальцієм та вітаміном D на фоні дозованих фізичних навантажень. Нечисленні дослідження ефективності кальцитоніну не дають можливості визначити особливості його ефекту у чоловіків у порівнянні з жінками. Вважають, що прийом 200 МО на добу назального кальцитоніну зменшує втрату кісткової тканини у чоловіків. Результати неконтрольованих досліджень свідчать про позитивний ефект біфосфонатів у чоловіків з ОП. При проведенні контрольованого проспективного дослідження дії 10 мг алендронату виявлена така ж його ефективність у чоловіків, як і у жінок у постменопаузальний період (Orwoll E. et al. 1999).

Найважливішою умовою лікування вторинного ОП є терапія первинного захворювання.

*Гіпогонадізм.* У хворих із встановленим гіпогонадізмом гормонзамісна терапія тестостероном сприяє підвищенню МЩКТ та зменшенню величини

маркерів ремоделювання кістки. Проте залишається нез'ясованим вплив зазначеного лікування на зниження ризику переломів. Вибір доз та тривалості лікування, як правило, проводиться у відповідності із корекцією клінічних ознак гіпогонадізму. Оптимальні рівні концентрації тестостерону в крові в процесі лікування гіпогонадізму невідомі, проте рекомендують підтримувати її на рівнях, нижчих за такі у здорових чоловіків молодого віку. Вважають, що додатковий прийом алендронату корисний не тільки для чоловіків з гіпогонадізмом, але й для еугонадних чоловіків з ОП (Orwoll E. et al., 1999).

**Надлишок глюкокортикостероїдів.** Дослідження глюкокортикостероїдіндукованого ОП у чоловіків проводили в контексті визначення ефективності різних біфосфонатів (Adachi J.D. et al., 1997; Saag K.G. et al., 1998). Незважаючи на те, що препарати цієї групи не впливали на ризик виникнення переломів, при концентраціях глюкокортикостероїдів, які перевищують фізіологічні, біфосфонати все ж попереджували або повністю нівелювали їх негативні скелетні ефекти.

Отже, виходячи із викладеного, можна зробити висновок, що ні в одному дослідженні зміни МЩКТ у чоловіків чітко не встановлені. Практично усі цитовані роботи планувалися із позиції підтвердження або заперечення тих чи інших феноменів, отриманих при спостереженні жінок. Однак якщо врахувати те, що патогенез змін МЩКТ у жінок більш незрозумілий, ніж очевидний, відсутність визначеності з цього питання у чоловіків не повинна дивувати. Це ж стосується лікування. За відсутності чітких поглядів на патогенез змін МЩКТ у чоловіків дослідники намагаються довести доцільність використання препаратів тих самих груп (статеві гормони, біфосфонати та препарати кальцитоніну), що давно і успішно використовували у жінок. Вважають, що даний напрямок досліджень, у якому намагаються вплинути на кінцевий результат сумісної дії відомих і ще невідомих патогенетичних факторів, найбільш перспективний. Тому необхідно проводити подальші ретельно сплановані комплексні дослідження з цієї проблеми.

## ЛІТЕРАТУРА

**Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J., Bianchi F., Cividino A., Sebaldt R.J., Gordon M., Ioannidis G., Goldsmith C.** (1997) Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 337: 382–387.

**Agnusdei D., Cvitelli R., Camporeale A., Parisi G., Gennari L., Nardi P., Gennari C.** (1998) Age-related decline of bone mass and intestinal calcium absorption in normal males. *Calcif. Tissue Int.*, 63: 97–201.

**Anderson F.H., Francis R.M., Peaston R.T., Wastell H.J.** (1997) Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J. Bone Miner. Res.*, 12: 472–478.

**Anderson F.H., Francis R.M., Selby P.L., Cooper C.** (1998) Sex hormones and osteoporosis in men. *Calcif. Tissue Int.*, 62: 185–188.

**Behre H.M., Kliesch S., Leifke E., Link T.M., Nieschlag E.** (1997) Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 2386–2390.

**Berg J.P.** (1998) Oestrogens-essential for reproduction in males, too. *Europ. J. Endocrinol.*, 138: 497–498.

**Bhasin S., Tenover J.S.** (1997) Editorial: age-associated sarcopenia issues in the use of testosterone as an anabolic agent in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 1659–1660.

**Bilezikian J.P.** (1998) Estrogens and postmenopausal osteoporosis: was albright right after all? *J. Bone Miner. Res.*, 13: 774–776.

**Brodsky I.G., Balagopal P., Sreekumaran N.K.** (1996) Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men - a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 3469–3475.

**Campbell G.A., Hosking D.J., Kemm J.R.** (1984) How common is osteomalacia in the elderly? *Lancet*, 2: 386–388.

**Chines A., Pacifici R., Avioli L.A.** (1993) Systemic mastocytosis and osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 1: S147–S149.

**Christian J.C., Yu P.-L., Slemenda C.W.** (1989) Heritability of bone mass: A longitudinal study in aging male twins. *Amer. J. Hum. Genet.*, 44: 429–433.

**Clarke R.L., Ebeling P.R., Jones J.D., Wahner H.W., O'Fallon W.M., Riggs B.L., Fitzpatrick L.A.** (1998) Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 2264–2270.

**Diamond T., Campbell J., Bryant C., Lynch W.** (1998a) The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma. *Cancer*, 83: 1561–1566.

**Diamond T., Smerdely P., Kormas N.** (1998b) Hip fracture in elderly men: the importance of sub-clinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med. J. Aust.*, 169: 138–141.

**Diaz M.N., O'Neill T.W., Silman A.J.** (1997) The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone*, 20: 145–149.

**Drinka P.J., Olson J., Bauwens S.** (1993) Lack of association between free testosterone and bone density separate from age in elderly males. *Calcif. Tissue Int.*, 52: 67–69.

**Eastell R., Boyle I.T., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M., Hosking D.J., Purdie D.W., Ralston S., Reeve J., Reid D.M., Russell R.G.G., Stevenson J.C.** (1998) Management of male osteoporosis: report of the UK consensus group. *Q. J. Med.*, 91: 71–92.

**Finkelstein J.S., Neer R.M., Biller B.M.K.** (1992) Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *New Engl. J. Med.*, 326: 600–604.

**Greendale G.A., Edelstein S., Barrett-Connor E.** (1997) Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo study. *J. Bone Miner. Res.*, 12: 1833–1843.

**Grisso J.A., Kelsey J.L., O'Brien L.A.** (1997) Risk factors for hip fracture in men: Hip fracture study group. *Amer. J. Epidemiol.*, 145: 786–793.

**Gueguen R., Jouanny P., Guillemin F.** (1995) Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J. Bone Miner. Res.*, 10: 2017–2022.

**Guo C.-Y., Jones H., Eastell R.** (1997) Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 658–665.

**Hajjar R.R., Kaiser F.E., Morley J.E.** (1997) Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 3793–3796.

**Hordon L.D., Peacock M.** (1990) Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner.*, 11: 247–259.

**Jackson J.A., Kleerekoper M.** (1990) Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine*, 69: 137–152.

**Johansson A.G., Eriksen E.F., Lindh E., Mellstrom D.** (1997) Reduced serum levels of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein and a negative bone balance at the level of individual remodeling units in idiopathic osteoporosis in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 2795–2798.

**Johnson M.L., Gong G., Kimberling W.** (1997) Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12–13). *Amer. J. Hum. Genet.*, 60: 1326–1332.

**Katznelson L., Finkelstein J.S., Schoenfeld D.A., Rosenthal D.I., Anderson E.J., 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.

**Kelepouris N., Harper K.D., Gannon F.** (1995) Severe osteoporosis in men. *Ann. Intern. Med.*, 123: 452–460.

**Kelly P.J., Pocock N.A., Sambrook P.N.** (1990) Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *B. M. J.*, 300: 1361–1364.

**Khosla S., Melton L.J. III, Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Klee G.G., Riggs B.L.** (1998) Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 2266–2274.

- Kurland T.S., Rosen C.J., Cosman F.** (1997) Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 2799–2805.
- Langlois J.A., Rosen C.J., Visser M., Hannan M.T., Harris T., Wilson P.W.F., Kiel D.P.** (1998) Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: The Framingham Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 4257–4262.
- Leifke E., Komer H.-C., Link T.M., Behre H.M., Peters P.E., Nieschlag E.** (1998) Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Europ. J. Endocrinol.*, 138: 51–58.
- Marcus R.** (1998) Editorial: new perspectives on the skeletal role of estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 2236–2237.
- Mason R.A., Morris H.A.** (1997) Effects of dihydrotestosterone on bone biochemical markers in sham and oophorectomized rats. *J. Bone Miner. Res.*, 12: 1431–1437.
- Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R.** (1995) Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80: 3689–3698.
- Murphy S., Khaw K.-T., Cassidy A.** (1993) Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 133–140.
- Mussolino M.E., Looker A.C., Madans J.H.** (1998) Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J. Bone Miner. Res.*, 13: 918–924.
- National Osteoporosis Foundation (1998) Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effective analysis. *Osteoporos Int.*, 8(Suppl. 14): S1–S88.
- Nguyen T.V., Eisman J.A., Kelly P.J., Sambrook P.** (1996) Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Amer. J. Epidemiol.*, 144: 258–261.
- Orwoll E.S., Ettinger M., Weiss S.** (1999) Alendronate treatment of osteoporosis in men. *J. Bone Miner. Res.*, 14(Suppl. 1): S184.
- Orwoll E.S., Klein R.F.** (1995) Osteoporosis in men. *Endocr. Rev.*, 16: 87–116.
- Orwoll E.S.** (1998) Osteoporosis in men. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.*, 27: 349–367.
- Pols H.A.P., Uitterlinden A.G., van Leeuwen J.P.T.M.** (1998) How about vitamin D receptor polymorphisms? *Osteoporos Int.*, 8(Suppl.): S20–S23.
- Reutrakul S., Ongphiphadhanakul B., Piaseu N., Krittiyawong S., Chanprasertyothin S., Bunnag P., Rajatanavin R.** (1998) The effects of oestrogen exposure on bone mass in male to female transsexuals. *Clin. Endocrinol.*, 49: 811–814.
- Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. III** (1998) A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone Miner. Res.*, 13: 763–773.
- Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J.** (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 339:292–299.
- Sasano H., Uzuki M., Sawai T.** (1997) Aromatase in human bone tissue. *J. Bone Miner. Res.*, 12:1416–1423.
- Sih R., Morley J.E., Kaiser F.E.** (1997) Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 8: 1661–1667.
- Slemenda C.W., Longcope C., Zhou L.** (1997) Sex steroids and bone mass in older men. *J. Clin. Invest.*, 100: 1755–1759.
- Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P.** (1999) Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 1966–1972.
- Soroko S.B., Barrett-Connor E., Edelstein S.L.** (1994) Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo study. *J. Bone Miner. Res.*, 9: 761–769.
- Spolita L.D., Caminis J., Devoto M.** (1996) Osteopenia in 37 members of seven families: analysis based on a model of dominant inheritance. *Mol. Med.*, 2: 313–324.
- Tenover J.S.** (1992) Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75: 1092–1098.
- Treves R., Louer V., Bonnet C., Vergne P., Remy M., Bertin P.H.** (1998) L'osteoporose masculine. *Presse Med.*, 27: 1647–1651.
- Tromp A.M., Smit J.H., Deeg D.J.H., Bouter L.M., Lips P.** (1998) Predictors for falls and fractures in the longitudinal aging study Amsterdam. *J. Bone Miner. Res.*, 13: 1932–1939.
- Van Kesteren P., Lips P., Gooren L.J.G., Asscheman H., Megens J.** (1998a) Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin. Endocrinol.*, 48: 347–354.
- Van Kesteren P., Lips P., Deville W., Asscheman H., Megens J.** (1998b) The effect of one-year cross-sex hormonal treatment on bone metabolism and serum insulin-like growth factor-1 in transsexuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 2227–2232.
- Vanderschueren D., Boonen S., Bouillon R.** (1998) Action of androgens versus estrogens in male skeletal homeostasis. *Bone*, 23: 391–394.
- Velazquez E., Arata G.B.** (1998) Testosterone replacement therapy. *Arch. Andrology*, 41: 79–90.
- Vogel J.M., Davis J.W., Nomura A.** (1997) The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J. Bone Miner. Res.*, 12: 1495–1501.
- Wang C., Eyre D.R., Clark D.** (1996) Bilingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption, and increases bone formation markers in hypogonadal men: A clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 3654–3662.
- Weryha G., Klein M., Guillemin F., Ledere J.** (1998) L'osteoporose cortisonique de l'adulte. *Presse Med.*, 27: 1641–1646.
- Wren K.M., Zhang X., Chang C.** (1997) Transcriptional up-regulation of the human androgen receptor by androgen in bone cells. *Endocrinology*, 138: 2291–2300.
- Wishart J.M., Need A.G., Horowitz M.** (1995) Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin. Endocrinol.*, 42: 141–146.

## ПРОБЛЕМА ИЗМЕНЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С ПОЗИЦИИ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА.

### II. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*С.И. Смиян, А.М. Масик*

**Резюме.** Рассматриваются преимущественно клинические аспекты изменений минеральной плотности костной ткани у мужчин. Оценивается значение факторов риска, роль половых гормонов и генетически обусловленных изменений костной ткани. Предлагаются методологические подходы к диагностике, профилактике и лечению остеопорозных состояний у мужчин.

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, мужчины, женщины, распространенность, диагностика, профилактика, лечение.

## THE PROBLEM OF BONE MINERAL DENSITY CHANGES IN MEN FROM THE STANDPOINT OF SEX DIMORPHISM. II. CLINICAL ASPECTS

*S.I. Smiyani, O.M. Masik*

**Summary.** In the second part the changes of bone mineral density in men, primary in clinical aspects, are discussed. The importance of risk factors, role of sex hormones and genetic-causes changes at bone tissue are estimated. Methodological approaches for diagnostics, prophylaxis and treatment of osteopenic conditions in men are offered.

**Key words:** bone mineral density, men, women, prevalence, diagnostics, prophylaxis, treatment.

### Адреса для листування:

Смиян Світлана Іванівна  
46001, Тернопіль, Майдан волі, 1  
Тернопільська державна медична академія  
ім. І.Я. Горбачевського