

A OSTEOPOROSE NO HOMEM ADULTO

PAULO CLEMENTE COELHO, PAULO REIS, MARIA JOSÉ LEANDRO,
J. CARLOS ROMEU, M. VIANA DE QUEIROZ

Unidade de Reumatologia do Serviço de Medicina IV. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A osteoporose no sexo masculino apesar de ser um problema de saúde pública menos importante do que no sexo feminino, não deve ser negligenciada quanto aos seus efeitos deletérios e aos seus custos económicos e sociais. O diagnóstico etiológico de osteoporose no homem é mais complexo do que no sexo feminino e a sua prevenção deve assentar numa avaliação precoce dos diversos factores de risco possíveis e na tomada de medidas tendentes a melhorar o capital ósseo máximo. São necessários mais estudos para definir com segurança as particularidades e as semelhanças do fenómeno osteoporótico em relação aos dois sexos.

SUMMARY

Osteoporosis in men

Osteoporosis in men, despite being a less important public health problem than osteoporosis in women, should not be neglected as it has many deleterious effects as well as social and economic costs. Finding the cause of osteoporosis is more complex in men than in women, and prevention should be based on an early evaluation of the various possible risk factors and on taking up measures that tend to maximise the peak bone mass. Further studies need to be carried out in order to establish the differences and similarities that characterise this phenomenon when considering different sexes.

INTRODUÇÃO

A osteoporose (OP), reconhecidamente um problema importante de saúde pública a nível mundial, atingindo de forma mais significativa o sexo feminino (SF), afecta também de forma não desprezível o sexo masculino (SM)¹⁻³.

A inexistência de uma andropausa brusca, idêntica à menopausa no SF, levanta questões fisiopatológicas e dificulta a suspeição clínica de OP no homem⁴.

Neste artigo os autores fazem a discussão dos dados actuais quanto à OP no SM e sugerem uma metodologia clínica para o seu diagnóstico mais precoce.

EPIDEMIOLOGIA DAS FRACTURAS ÓSSEAS NO SEXO MASCULINO

No SM a ocorrência de fracturas ósseas apresenta um carácter bimodal, com picos de incidência na juventude e na velhice⁵.

A incidência de fracturas dos ossos longos é significativamente elevada entre os 5 e os 24 anos no SM (17/1000/ano), estando ligada a traumatismos de alta energia (ex: acidentes de viação)⁵.

Vinte a 30% do total das fracturas do colo do fémur, e 12% a 16% das fracturas do antebraço ocorrem no homem^{2-4,6-8}. É controversa a frequência real das fracturas vertebrais no homem, variando este valor entre 1/7 e 1/2 do total de fracturas vertebrais^{2-4,9}.

ASPECTOS PARTICULARES DA FISIOPATOLOGIA DA OP E DAS FRACTURAS OP NO HOMEM

Apesar de partilhar muitos aspectos da OP no SF, a OP no homem apresenta algumas características particulares.

A ausência de uma supressão hormonal brusca, ao invés do sucedido na menopausa, marca a grande diferença entre a fisiopatologia da OP nos dois sexos^{2,4,10}. Este facto concorre também para uma maior importância de outros factores de risco para o aparecimento de OP no SM^{1-4,11,12}.

O declínio de massa óssea com a idade no homem, a partir do pico de massa óssea que é alcançado na 3ª década, é de 0,5% a 0,9% por ano, valores significativamente menores aos encontrados no sexo feminino, principalmente nos 3 a 15 anos seguintes à menopausa^{1,3}. No entanto, o mesmo já não se passa para a perda de densidade óssea, que é semelhante nos dois sexos^{1,3}.

Igualmente o pico de massa óssea é significativamente maior no SM em comparação com o do SF, mas esta diferença não existe quanto ao pico de densidade óssea^{1,3}.

Estes aspectos têm importância na produção de diferenças estruturais ósseas entre os dois sexos, pois o homem apresenta corticais mais espessas e uma menor tendência à fractura total das trabéculas ósseas, o que pode explicar algumas variações na incidência de fracturas ósseas entre os dois sexos, nomeadamente das vertebrais¹⁻³.

As hormonas sexuais jogam um papel importante no metabolismo ósseo do sexo masculino^{2,3}. A testosterona actua sobre receptores próprios dos osteoblastos aumentando a sua actividade ao mesmo tempo que diminui a acção osteoclástica². O osso contém também a enzima 5-alfa-redutase capaz de converter testosterona em dihidrotestosterona, metabolicamente mais activa².

Após os 50 anos de idade, o declínio dos níveis de testosterona é lento e progressivo, devido à diminuição do número de células de Leydig e a alterações do eixo hipotálamo-hipofisário. Estas alterações correlacionam-se com as perdas de massa óssea^{3,4}.

A importância do papel hormonal na fisiopatologia da OP no SM é reforçada pela constatação de que 16% a 30% dos homens com fracturas vertebrais apresentam valores de hipogonadismo^{11,13} e de que a substituição hormonal com androgénios aumenta a massa óssea nestes doentes^{4,14}.

Igualmente foi encontrada uma correlação significativa entre o atraso no início da puberdade e uma menor massa óssea¹⁵.

Outras alterações hormonais podem também estar implicadas em alguns casos de OP no sexo masculino.

Os níveis de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) correlacionam-se positivamente com os valores de massa óssea vertebral e do antebraço¹⁶. A administração de hormona de crescimento em situações carenciais específicas produz um efeito positivo sobre o conteúdo mineral ósseo¹⁷.

Os homens apresentam níveis séricos de calcitonina significativamente mais elevados em relação ao SF, o que pode contribuir para a sua maior massa óssea^{4,18,19}. A deficiência de calcitonina em tiroidectomizados correlacionou-se com o aparecimento de OP, o que parece relacionar-se de forma parcial, mas directa, com os níveis de testosterona sérica^{4,20}.

Os níveis séricos de paratormona aumentam com a idade, ao mesmo tempo que diminui a resposta da 1-alfa-hidroxilase a esta hormona, tendo como consequência uma baixa dos níveis de calcitriol no idoso²¹.

No SM alguns factores de risco não hormonais tem uma acção importante para o aparecimento da OP^{2,4}.

O álcool, mais intensamente consumido pelo homem, é deletério para o osso por um mecanismo multifactorial. A análise por histomorfometria óssea de indivíduos com alcoolismo crónico demonstrou uma diminuição da actividade osteoblástica não acompanhada de alterações da função osteoclástica²². Além desta acção tóxica sobre os osteoblastos, o álcool favorece o aparecimento de OP ao diminuir a produção de testosterona e ao favorecer as carências nutricionais, ao mesmo tempo que aumenta o risco de queda e de consequente fractura óssea^{4,14}. Esta

acção nociva acentua-se quando associada a um emagrecimento²³.

Um estudo realizado em doentes com cirrose alcoólica demonstrou que a diminuição de massa óssea correlaciona-se com o tempo de ingestão de álcool, e encontrou níveis diminuídos de osteocalcina e do propéptido carboxiterminal I do procolagénio (indicadores de actividade osteoblástica) que se normalizavam ao fim de 2 semanas de abstinência alcoólica em internamento²⁴. No entanto a recuperação da total normalidade do metabolismo ósseo com a abstinência é incompleta¹⁴.

As hepatopatias crónicas não alcoólicas são também factores predisponentes para o aparecimento de OP no SM por produzirem alterações no metabolismo da vitamina D e das hormonas sexuais^{2,4}. Na hemocromatose associa-se, além da diminuição da produção de gonadotrofinas, também um efeito tóxico directo sobre as células de Leydig⁴.

O tabaco reduz a absorção intestinal do cálcio e diminui os níveis de testosterona^{1,4}.

A Espondilite Anquilosante, mais frequente no SM, pode originar precocemente uma osteoporose vertebral devido a factores inflamatórios que activam os osteoclastos²⁵.

A relação entre a actividade física e a massa óssea no SM ainda não está correctamente estabelecida, sendo controversos e, por vezes, contraditórios os trabalhos publicados^{1,26-28}.

A baixa ingestão cálcica é um reconhecido factor predisponente para a OP. A deficiência completa em lactase (alactase) que se associa a níveis reduzidos de ingestão láctea parece ser especialmente nociva para a densidade óssea no homem²⁹.

As tubulopatias proximais idiopáticas associadas a aumentos da fosfatúria e/ou da bicarbonatúria são frequentemente de longa evolução subclínica e podem produzir quadros de OP de predomínio trabecular^{30,31}.

A doença pulmonar crónica obstrutiva, mais frequente no SM, associa-se a valores baixos de massa óssea, sendo apontados como mecanismos, além do uso terapêutico de corticóides e de níveis menores de actividade física, uma possível acção negativa da hipóxia crónica sobre a produção de testosterona^{32,33}.

O conteúdo mineral ósseo medido no colo do fémur revelou-se significativamente reduzido em homens com arteriopatias dos membros inferiores por envolvimento da circulação intraóssea^{34,35}.

O tratamento do cancro da próstata com análogos da LH-RH pode ser causa de osteoporose³⁶. Outros medicamentos, como por exemplo os corticóides, tem o mesmo efeito prejudicial sobre o osso que tem sido descrito no sexo feminino⁴.

Os factores genéticos são comprovadamente importantes para os níveis de massa óssea em ambos os sexos^{4,37}.

Quando comparados a homens de raça negra, os indivíduos de raça branca apresentam um pico inferior de massa óssea e um risco maior de fractura osteoporótica. Quando a comparação é feita entre o mesmo grupo de indivíduos de raça branca e homens de origem japonesa estes dados invertem-se².

A influência genética é importante, não só para o valor do pico de massa óssea e para as suas variações com a

idade, como também para a susceptibilidade a factores de risco como o álcool e o tabaco¹.

A densidade óssea de ascendentes e descendentes em primeiro grau está estreitamente correlacionada e o facto de um dos pais ter uma massa óssea baixa implica um risco relativo para os descendentes de 2,13 em média, sendo este superior no SF (rr 2,79) em relação ao SM (rr 1,94)³⁸.

Um estudo recente realizado na Austrália em pares de gémeos mostrou que a análise do gene responsável pelo receptor da vitamina D é capaz de prever, com uma segurança superior a 75%, as variações de massa óssea geneticamente determinadas³⁹. No entanto, estes resultados necessitam de ser avaliados noutras populações para que se possa ter uma ideia real da sua importância⁴⁰.

Algumas doenças geneticamente determinadas, envolvendo mecanismos fisiopatológicos diversos, são causa de OP também no SM (Síndrome de Ehlers-Danlos, Osteogénese Imperfecta, hemoglobinopatias, Síndrome de Klinefelter, etc)⁴¹.

É controversa a importância do risco de queda para as diferentes prevalências de fracturas OP entre os dois sexos, pois, enquanto este risco parece ser superior no SF em termos de frequência, o homem está mais vezes sujeito a quedas de maior gravidade^{4,42}.

Dada a importância da idade para a perda de massa óssea, a esperança de vida mais longa no SF é um factor a ter em conta quando se analisam as estatísticas de frequência das fracturas osteoporóticas nos dois sexos³.

DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE NO HOMEM

O reconhecimento de um valor de massa óssea significativamente diminuído é essencial para o diagnóstico de OP.

Dos vários métodos ao dispor para quantificação da massa óssea, a densitometria óssea radiológica de dupla energia é o meio mais útil em termos de custo/benefício e reprodutibilidade⁴³. No entanto, a densidade mineral óssea é um factor predictor de fractura osteoporótica de valor menor no SM do que no SF⁴⁴.

Uma história clínica e um exame objectivo completos podem orientar para o uso de meios complementares de diagnóstico mais específicos para a identificação de cada situação e são importantes para o despiste de factores de risco de OP e para o diagnóstico de possíveis causas secundárias subjacentes (*Quadro 1*).

Uma avaliação laboratorial que inclua: hemograma completo, ferritina, VS, electroforese das proteínas, creatinina, calcémia, fosforémia, fosfatase alcalina, gamaGT, TGO, TGP, ionograma, testes de função tiroideia, testosterona total, prolactina, ACTH, cortisol, LH/FSH, calcúria, fosfatúria, creatinúria, hidroxiprolinúria (todos em urina das 24 horas com determinação precisa do volume total), permitirá identificar potenciais etiologias, nomeadamente naqueles casos em que esta não é sugerida pela anamnese^{2,4,45,46}. Os valores do metabolismo do fósforo devem ser interpretados segundo os dados do diagrama de reabsorção do fósforo de Walton e Bijvoet³⁰.

O hipogonadismo pode ser um resultado de variadas entidades clínicas (*Quadro 2*). O seu diagnóstico clínico

Quadro 1 – Causas principais de Osteoporose no homem

-
1. Idiopática
 2. Doenças Endocrinológicas
 - Hipogonadismo
 - Hiperparatiroidismo
 - Hiper cortisolismo
 - Hipertiroidismo
 - Hiperprolactinémia
 3. Doença Hepática Crónica
 4. Iatrogenia/tóxicos
 - Corticosteróides
 - Hormonas tiroideias
 - Heparina
 - Anticonvulsivantes
 - Antiandrogénios
 - Alcoolismo
 5. Doenças Neoplásicas
 - Mieloma Múltiplo
 - Doenças Mielo/Linfoproliferativas
 - Mastocitose Sistémica
 - Metastização óssea difusa
 6. Doenças inflamatórias articulares
 - Espondilite Anquilosante
 - Artrite Reumatóide
 7. Doenças Congénitas do Colagénio
 - Osteogénese Imperfecta
 - S. Ehlers-Danlos
 - Homocistinúria
 8. Outras
 - Hiper calcúria idiopática
 - Diabetes Fosforada/Bicarbonatada
 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
 - Imobilização
-

Quadro 2 – Causas de Hipogonadismo Masculino

-
1. Deficiência em testosterona
 - Idiopática
 - Doenças Congénitas
 - Anorquia
 - S. de Klinefelter
 - S. de Turner do homem
 - Secundária
 - Castração
 - Doença Hepática Crónica
 - Malnutrição
 - Insuficiência Renal
 - Alcoolismo
 - Anti-androgénios
 - Orquites
 2. Deficiência em gonadotrofinas
 - Idiopática
 - Autoimune
 - S. de Kallman
 - Tumores supra-selares
 3. Hiperprolactinémia
-

apresenta diferentes nuances consoante a avaliação se faz no período pré ou pós-pubertário¹⁴.

No período pré-pubertário a atenção do exame clínico concentra-se na avaliação do desenvolvimento físico e

mental do doente, ao mesmo tempo que se avalia a presença de alterações testiculares macroscópicas na palpação (testículos ausentes ou atrofiados)¹⁴. O Síndrome de Klinefelter, doença de natureza genética (cariotipo 47xxy), é a causa mais frequente de hipogonadismo no homem, apresentando uma prevalência de 0,2%^{4,14}. No período pós-pubertário, situação mais comum para o reumatologista, podem ou não existir alterações da libido ou da potência sexual e o volume testicular é muitas vezes normal^{2,14}.

A confirmação laboratorial do hipogonadismo pela determinação dos níveis séricos de testosterona total (diminuídos) é complementada pela determinação dos valores séricos de LH e FSH, os quais podem permitir localizar a alteração primária ao nível testicular (hipogonadismo hipergonadotrófico, quando LH e FSH elevados) ou a nível hipotalâmico ou hipofisário (hipogonadismo hipogonadotrófico, quando a LH e FSH baixas). Neste último caso o estudo deve ser completado com estudos imagiológicos (TAC, RNM) da região supra-selar^{2,4,14,47}.

Estas técnicas imagiológicas são igualmente importantes na identificação de adenomas hipofisários associados a hiperprolactinémia⁴⁷.

A realização do cariotipo pode ser necessária na presença de hipogonadismo hipergonadotrófico, especialmente se na presença de esterilidade, pois podem permitir identificar um Síndrome de Klinefelter com mosaicismo (47 xxy/ 46xy) que deve ser considerado no diagnóstico diferencial do hipogonadismo pós-pubertário⁴⁷.

Quando os valores laboratoriais de testosterona, FSH e LH não são suficientemente afirmativos, mas a clínica é sugestiva, devem ser doseados os valores séricos de testosterona livre ou da proteína de transporte das hormonas sexuais^{2,4,14}. Uma elevação desta proteína correlaciona-se com baixos níveis de testosterona livre, apesar dos valores da testosterona total se poderem manter dentro da normalidade^{2,4,14}.

Quando as avaliações clínica e laboratorial consideradas não permitirem identificar factores etiológicos, a biópsia óssea, por via trans-ilíaca, incluindo estudo histomorfométrico usando dupla marcação com tetraciclina, deve ser executada⁴. Este meio pode pôr em evidência uma osteomalácia ou revelar algumas pistas diagnósticas importantes, como por exemplo, um aumento da actividade osteoclástica sugestivo de hiperparatiroidismo⁴.

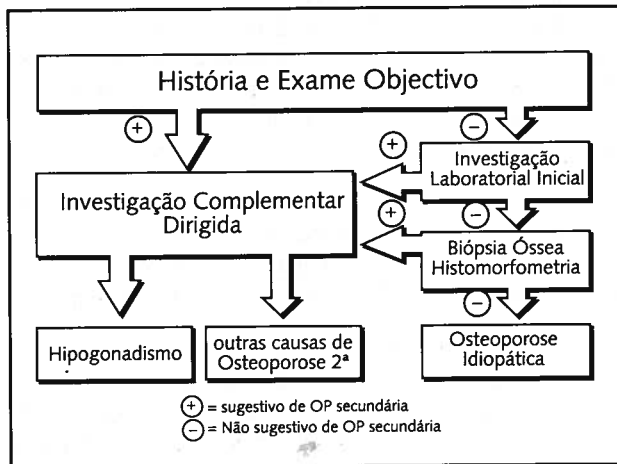
Só após estarem esgotados os meios complementares possíveis para o esclarecimento etiológico é que o diagnóstico de OP idiopática deve ser colocado (Quadro 3)⁴.

PREVENÇÃO DA OSTEOPOROSE E DAS FRATURAS OSTEOPORÁTICAS NO HOMEM

A prevenção da OP no SM partilha com a OP no SF os mesmos objectivos gerais e básicos, ou seja, a optimização do pico de massa óssea durante a maturação do esqueleto e a minimização da perda de osso após esta fase, em conjunto com medidas tendentes a prevenir os traumatismos e as quedas⁴.

Os meios de optimização do pico de massa óssea devem ser empregues o mais precocemente possível antes da idade de 20 anos, altura aproximada em que o

Quadro 3 – Diagnóstico da Osteoporose no Sexo Masculino



pico de massa óssea é atingido no SM⁴⁸. Entre eles devem incluir-se uma educação para a saúde que informe dos perigos da utilização de factores de risco como o tabaco e o álcool, uma actividade física adequada e um consumo cálcico suficiente, principalmente nos períodos de maior crescimento (>1200mg/dia)^{4,49}.

As medidas anteriores são igualmente importantes para a minimização da perda de osso com a idade. Embora a suplementação cálcica pareça ter um efeito menos positivo no SM, do que no SF, ele pode ser optimizado quando se associa ao exercício físico¹.

A descoberta da importância do tipo de receptor da vitamina D como predictor da massa óssea abre uma possibilidade interessante de actuação preventiva nos indivíduos de risco³⁹.

A suplementação com vitamina D em baixa dose (600 a 800 UI/dia) no idoso (>60 anos) mostrou-se capaz de reduzir os níveis séricos de PTH⁵⁰.

Nos doentes com hipertensão arterial deve ser preferido um tratamento com diurético tiazídico dada a capacidade deste reduzir a calciúria e eventualmente diminuir a reabsorção osteoclástica por um mecanismo indirecto sobre a PTH⁵¹.

A prevenção das quedas tanto no jovem (maior frequência de fracturas dos ossos longos), como no idoso deve ser tida em conta. Neste último têm especial importância o uso excessivo de medicamentos psicotrópicos e antihipertensores, associados aos efeitos da senescência sobre os órgãos dos sentidos, e muitas vezes às más condições do ambiente envolvente (má iluminação, obstáculos, etc)⁴. Um estudo recente demonstrou a eficácia da colocação em idosos de amortecedores de choque ao nível das ancas, traduzida por uma redução significativa do número de fracturas do colo do fémur na população de utilizadores⁵².

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DO HOMEM

O tratamento deve ser específico caso exista uma causa primária tratável da OP.

Alguns fármacos mostraram-se eficazes no tratamento da OP do SM.

A testosterona (cipionato ou enantato de testosterona), em doses de 100-300 mg IM cada 2 a 3 semanas, aumentou a massa óssea em homens com OP idiopática ou com OP secundária a hipogonadismo^{2,4,14,53}. Geralmente este efeito benéfico sobre o osso acompanha-se de uma evolução similar do estado geral, do volume da massa muscular e dos níveis de hemoglobina⁴. Esta administração intermitente é pouco fisiológica pois produz níveis séricos de testosterona muito variáveis^{2,14} e parece ser ineficaz no Síndrome de Klinefelter⁵⁴. Actualmente está em fase de estudo a administração contínua por via transdérmica que se aproxima mais do ritmo hormonal fisiológico⁵⁵. A administração oral de anabolizantes foi abandonada dada a grande frequência de toxicidade hepática⁵⁵.

Antes de ser iniciado um tratamento hormonal deve-se excluir a existência de patologia prostática que contraindique este tratamento, através do exame clínico (toque rectal), do pedido de marcadores bioquímicos prostáticos e da ecografia prostática transrectal (principalmente após os 50 anos de idade)^{2,4}. Alguns autores sugerem também que sejam tomadas medidas cautelares em caso de cardiopatia isquémica grave⁴.

Ocasionalmente com esta terapêutica poderão surgir queixas de ginecomastia ou de priapismo, que geralmente cedem com a suspensão do tratamento. Este deve posteriormente ser recomeçado em doses baixas⁴.

A monitorização da terapêutica com esteróides anabolizantes deve ser feita pela determinação dos valores séricos da testosterona e do perfil lipídico⁴.

A calcitonina é uma alternativa válida quando a terapêutica hormonal não está indicada^{4,56}. A calcitonina de salmão parece ser mais eficaz e revelar menos efeitos secundários em relação às calcitoninas humana e porcina⁵⁶.

Os bifosfonatos (ex: etidronato e pamidronato) mostraram-se também eficazes no tratamento da OP do SM^{57,58}. No entanto, o etidronato parece ter um efeito paradoxal, ainda não explicado, diminuindo o conteúdo mineral ósseo ao nível do rádio⁵⁷.

Em alternativa à calcitonina e aos bifosfonatos, particularmente quando a histomorfometria revela uma actividade osteoblástica diminuída pode ser considerado o tratamento com fluór⁴⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. SLEMENDA C, CHRISTIAN JC, REED T, REISTER TK, WILLIAMS C, JOHNSTON C: Long term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Int Med* 1992; 117:286-291
2. NIEWUEHNER C: Osteoporosis in men, is it more common than we think? *Postgrad Med* 1993; 93(8): 59-70
3. SEEMAN E: Epidemiology and diagnosis of osteoporosis in men. *Osteoporosis Proceedings* 1993; ed Claus Christiansen and Bente Riis, Hong Kong, pag:186-189
4. JACKSON J, KLEEREKOPER M: Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine* 1990; 69(3):137-152
5. SEEMAN E: Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, treatment possibilities. *Osteoporosis, consensus development conference program*. 1993; Hong Kong 19
6. CUMMINGS S, KELSEY J, NEVITT M, O'DOWD K: Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208
7. MATKOVIC V, KOSTIAL K, SIMONOVIC I: Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(3):540-549
8. COOPER C, CAMPION G, MELTON L: Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2:285-289
9. SEEMAN E, MELTON L, O'FALLON W, RIGSS L: Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977-983
10. MATKOVIC V, ILICH J, HSIEH L: Influence of age, sex and diet on bone mass and fracture rate. *Osteoporosis Int* 1993; Suppl. 1:S20-22
11. BAILLIE P, DAVISON E, JOHNSON J, FRANCIS M: Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; 21(2):139-141
12. PIETSCHMANN F, NEIGER E, RESCH H, PIETSCHMANN P, WILLVONSEDER R: Contributing diagnoses in male osteoporosis. *Osteoporosis Abstracts, Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis* 1993; pag:32
13. JACKSON J, KLEEREKOPER M, PARFITT AM, RAO DS, VILLANUEVA AR, FRAME B: Bone histomorphometry in hipogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 65:53-58
14. ARVER S: Androgen therapy in men. Current views and future perspectives. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1993; 2(4):301-305
15. FINKELSTEIN J, NEER R, BILLER B, CRAWFORD J, KLIBANSKI A: Osteopenia in men: a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326:600-604
16. LYUNGHALL S, JOHANSSON A, BURMAN P, KAMPE P, KAMPE O, LINDH E, KARLSSON F: Low plasma levels of insulin like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 232(1):59-64
17. VANDEWEGHE M, TAELEMAN P, KANFMAN J: Effects of growth hormone (GH) treatment on forearm and lumbar spine bone mineral content in adult GH-deficient men. *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:184
18. BODY J, HEATH H: Estimates of circulating monomeric calcitonin: Physiological studies in normal and thyroidectomized men. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:897-903
19. DEFLOS L, WEISMAN M, WILLIAMS G, KARPFF D, FRUMAR A, DAVIDSON B, PARTHMORE J, JUDAE H: Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med* 1980; 302:1357-1353
20. FORESTA C, ZANATTA G, BUSNARDO B, SCANELLI C: Testosterone and calcitonin plasma levels in hypogonadal osteoporotic young men. *J Endocrinol Invest* 1985; 8(4):377-379
21. LICATA A, BAUER T, STULBERG B: Chemical and histological features of men with osteoporosis. *Cleve Clin J Med* 1993; 60(1):56-59
22. CHAPPARD D, PLANTARD B, PETITGEAN M, ALEXANDRE C, ROFFAT G: Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light scanning electron microscopy study. *J Stud Alcohol* 1991; 52(3):269-274
23. CRILLY R, DELAQUERRIERE L: Current bone mass and body weight changes in alcoholic males. *Calcif Tissue Int* 1990; 46(3):169-172
24. LAITINEN K, LAMBERG C, TUNNINEN R, HARKOMEM M, VALIMAKA M: Bone mineral density and abstinence-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med* 1992; 93(6):642-650
25. COELHO P, CANAS DA SILVA J, VIANA DE QUEIROZ M: Osteoporose secundária à espondilite anquilosante. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1993; 2(3):211-214
26. HETLAND M, HAARBO J, CHRISTIANSEN C: The impact of running on bone mass in men and women. *Osteoporosis Proceedings* 1993; ed Claus Christiansen and Bente Riis, Hong Kong, pag:195-196
27. HUBLET P, DEVOGELAER J, DEUXCHAINES C: Bone mineral content in male marathonians in Belgium. *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:183
28. HÉRISSON C, KOTZKI P, MARCELLI C, PERENNON P, ROUX S, ROSSI M, SIMON L: Effet de l'activité physique et sportive sur la masse osseuse calcaneene. *Rev Rhum Mal Ost (ed Fr)* 1993; 60(10):710
29. DEVOGELAER J, FAILLE I, DESTREBECQ L, MAINGUET P, DEUXCHAINES C: Lactase deficiency: a role in osteopenia in males? *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:183
30. LAROCHE M, ARLET J, ADER JL, DURAND D, CANTAGREL A, TRANVAN T, MAZILLERES B: Osteoporose masculine, une étiologie méconnue: la tubulopathie proximale idiopathique modérée. *Rev Rhum Mal Ost* 1992; 59:3-9
31. AMOR B, COELHO P, RAJZBAUM G, POIRAUDEAU S, FREI-

- DLANDER G. Adult Idiopathic Phosphorus Diabetes. *Arthritis Rheum*; 1994; N9 S182
32. PRAET J, PERETZ A, ROZENBERG S, FAMAËY J, BOURDOUX P: Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int* 1992; 2(5):257-261
33. BOHNING W, HENS C, RINGE J: Bone lossing males due to chronic obstructive pulmonary disease with and without glucocorticoid treatment. *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:182
34. LAROCHE M, PUECH J, POUILLES J, ARLET J, BOCCALON H, PUEL P, MAZIÈRES B, ARLET P, RIBOT C: Arteriopathie des membres inferieures et osteoporose masculine. *Rev Rhum Mal Ost (ed Fr)* 1992; 59(2):95-101
35. LAROCHE M, LUDOT I, ARLET J, BIERRAGI M, THIECHART M, VALLIERES G, MAZIÈRES B: Arteriosclerose des vaisseux intra-osseux des tetes femorales dans les fractures du col et la coxarthrose. *Rev Rhum Mal Ost (ed Fr)* 1993; 60(10):710
36. PRIER A, ARNOULT C, VERNEJOL M, KAPLAN G: Analogues de la LHRH (A-LHRH): une cause d'osteoporose vertebrale chez l'homme? *Rev Rheum Mal Ost (ed Fr)* 1993; 60(10):715
37. JOHNSTON C, SLEMENDA C: Maximizing peak bone mass. *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:21
38. JOUANNY P, GUILLEMIN F, KUNTZ C, POUREL L: Influence des facteurs genetiques sur l'acquisition du capital osseux: etude osteodensitometrique d'une serie de 129 familles nucleaires. *Rev Rhum Mal Ost (ed Fr)* 1993; 60(10):712
39. MORRISON N, CHENG QI J, TOKITA A, KELLY P, CROFTS L, NGUYEN T, SAMBROOK P, EISMAN J: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-287
40. MUNDY G: Boning up on genes. *Nature* 1994; 367:216-217
- 41 - COELHO PC, SANTOS RA, GOMES JM: Osteoporosis and Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:212-213
- 42 - SHELDON J: On the natural history of falls in old age. *Br Med J* 1960; 2:1685-1690
43. Interet et indications cliniques des mesures de masse osseuse par absorptiometrie biphotonique a rayons x. Rapport du comite scientifique du Groupe de Recherche et d'Information sur les Osteoporoses, Paris 1994
44. ROSS P, YHEE K, DAVIS J, WASNICH R: Bone density predicts fracture incidence among elderly men. *Osteoporosis Proceedings*, ed Claus Christiansen and Bente Riis, 1993; Hong Kong 190-191
45. ANDERSON M: Osteoporosis in men. *BMJ* 1992; 305:489-490
46. ALLAIN T, PITT P, MONIZ C: Osteoporosis in men. *BMJ* 1992; 305:955-956
47. MALTEI J, ARNIAUD D, TONOLLI I, RPUX H: Aetiologies of male osteoporosis: identification procedures. *Clin Rheumatol* 1994; 13:447-452
48. BERNARD J, TELMONT N, GROSJEAN J, RETGES L, TRAMUNT CH, BOIFFIER CH: Age d'aquisition du capital osseux maximal chez l'homme: évaluation par ostéodensitométrie du corps entier. *Rev Rhum Mal Ost (ed Fr)* 1992; 59(10):629
49. HEANEY R, GALLAGHER J, JOHNSTON C, NEER R, PARFITT A, WHEDON G: Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:989-1013
50. LIPS P, WIERSINGA A, VAN GINKEL F, JONGEN M, NETELENBOS J, HACKENG W, DELMAS P, VANDERVIGGH W: The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:644-650
51. WASNICH R, DAVIS J, ROSS P, VOGEL J: Effect of thiazide on rates of bone mineral loss, a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301:1303-1305
52. LAURITZEN J, PETERSEN M, LUND B: Hip fractures prevented by external hip protectors. A randomized study. *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:22
53. FINKELSTEIN J, KLIBANSKI A, NEER R, DOPPELT S, ROSENTHAL D, SEGRE G, CROWLEY W: Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(4):776-783
54. WONG F, PUN K, WANG C: Loss of bone mass in patients with Klinefelter's Syndrome despite sufficient testosterone replacement. *Osteoporosis Int* 1993; 3:3-7
55. MAZER N: Transdermal delivery of testosterone, a new physiological approach for androgen replacement in hypogonadal men. *Endocrinologia Metabolismo Nutrição* 1993; 2(4):306-309
56. GENNARI C, CONNELI C, AGNUSDEI D, CIVITELLI R: Biological activity of different calcitonins in men. *Exp Gerontol* 1990; 25:339-347
57. SELBY P, REHMEN M, ECONOMOU G, WHITEHOUSE R, ADAMS J, ADAMS P, ANDERSON D: Etidronate in male osteoporosis: evidence for a site specific action. *Osteoporosis Proceedings* 1993; ed Claus Christiansen and Bente Riis, Hong Kong, pag:197-198
58. LANDMAN J, HANDY N, PAPAPOULOUS V, PAPAPOULOS S: Osteoporosis in men: outcome of long term uninterrupted treatment with oral pamidronate. *Osteoporosis Abstracts* 1993; Hong Kong, Fourth International Symposium on Osteoporosis, pag:183