

# Η ανδρική οστεοπόρωση και οι νέες θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισής της

## Ανασκόπηση

Δόκος Χαράλαμπος  
Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μαρία

### Περίληψη

Η οστεοπόρωση αποτελεί σοβαρό μεταβολικό νόσημα των οστών που χαρακτηρίζεται από απώλεια της οστικής μάζας και αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική του οστού. Σήμερα, η γυναικεία οστεοπόρωση μονοπωλεί το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας γιατί το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είναι γυναίκες. Εντούτοις η οστεοπόρωση δεν αποτελεί γυναικείο φαινόμενο. Οι άνδρες αδιαφορούν για τις μεταβολές λόγω ηλικίας, αρχικά σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο, με άρνηση των εμφανών συμπτωμάτων μίας ηλικιοεξαρτώμενης ασθένειας. Συχνά ο Ορθοπαιδικός καλείται να αντιμετωπίσει το σοβαρό αυτό πρόβλημα, αν και οι γνώσεις μας για την ανδρική οστεοπόρωση είναι περιορισμένες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι σημαντική, η δε παρέμβασή μας πρέπει να είναι εξειδικευμένη. Περαιτέρω μελέτες σε κλινικό και εργαστηριακό επίπεδο, θα αποσαφηνίσουν όχι μόνο τα αίτια και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησής της στους άνδρες, αλλά και την εξατομικευμένη φαρμακολογική στόχευσή της.

Εργαστήριο Φαρμακολογίας,  
Ιατρική Σχολή,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλονίκης

---

Λέξεις ευρετηρίου: ανδρική οστεοπόρωση, θεραπεία, οστεοπόρωση, φαρμακολογική στόχευση.

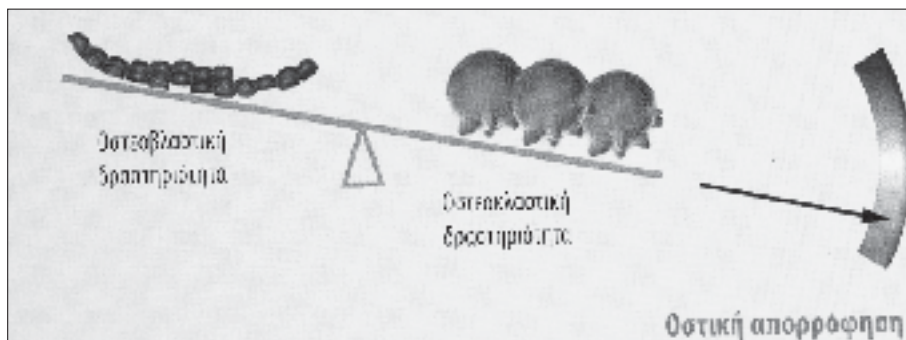
## Εισαγωγή

Τα μεταβολικά νοσήματα του οστού αποτελούν ένα σημαντικό κεφάλαιο της παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος, με κυριότερο εκπρόσωπο την οστεοπόρωση. Αποτελεί μία πολυπαραγοντική μεταβολική νόσο των οστών που χαρακτηρίζεται από αλλαγή της μικροαρχιτεκτονικής τους και απώλεια της οστικής μάζας. Συχνότερα κατάγματα παρουσιάζονται στο ισχίο και στο σπονδυλικό σώμα. Η απώλεια της οστικής μάζας που παρατηρείται στους οστεοπορωτικούς ασθενείς οφείλεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας (Εικ.1). Η διαταραχή αυτή αποτελεί το θεμέλιο λίθο για τις θεραπευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (Κωστούδη Σ. και συν. 2003, Hasseriis R. 2003, Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007).

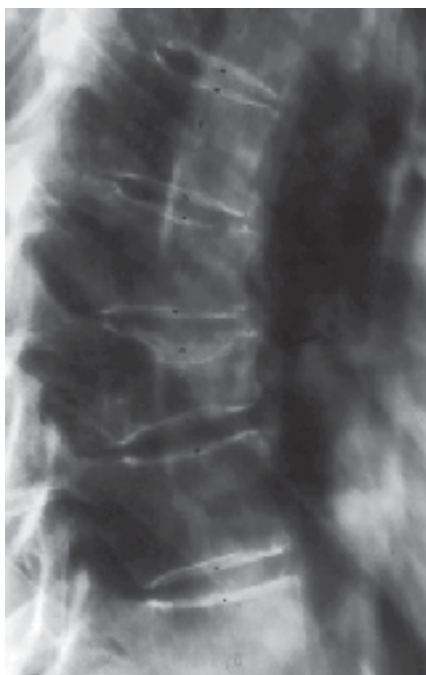
Η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγησή της είναι η απορροφησιμετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DEXA - dual energy x-ray absorbance). Στα ακτινοδιαγνωστικά μέσα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνεται ο ποσοτικός έλεγχος με υπερήχους (QUS - quantitative ultrasound) και η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT - quantitative computerized tomography). Τα τελευταία χρόνια κατέστη αναγκαία, πλην της ποσοτικής και η ποιοτική ανάλυση της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους και φλοιώδους οστού. Στις μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους μελέτης μικροαρχιτεκτονικής του οστού έχουμε την ελικοειδή και πολυτομική υπολογιστική τομογραφία

φία υψηλής ευκρίνειας (HRCT - High resonance computerized tomography), την μικροϋπολογιστική τομογραφία (muCT - micro computerized tomography), την υψηλής ευκρίνειας μαγνητική τομογραφία και μικρομαγνητική τομογραφία (HRMR - high resonance magnetic resonance imaging και muMR - micromagnetic resonance imaging αντίστοιχα) (Εικ.2). Υπάρχουν σημαντικοί βιοχημικοί δείκτες αξιολόγησης τόσο της οστικής παραγωγής (οστικά κλάσματα αλκαλικής φωσφατάσης - ALP, οστεοκαλσίνη - OC) όσο και της οστικής απορρόφησης (TRAP, ασβέστιο). Οι οστικοί βιοχημικοί δείκτες φαίνεται να αποτελούν ένα σημαντικό πεδίο έρευνας όχι μόνο για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης αλλά και για την αξιολόγηση της θεραπείας της. Με τη ραγδαία εξέλιξη των βιοεπιστημών έχουμε τη δυνατότητα χρήσης ευαίσθητων βιοχημικών οστικών δεικτών όπως οι sCTX και sNTX (καρβοξυτελικό και αμινοτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου Ι) για πιο εξειδικευμένες εξετάσεις της οστικής κατάστασης (Gudenberg CM et al. 2002, Κωστούδη Σ και συν. 2003, Rakel RE. and Bore ET. 2003, Λυρίτης ΓΠ. 2005, Τουρνής Σ. και συν. 2005).

Η οστεοπόρωση έχει χαρακτηριστεί ως “η σιωπηλή επιδημία”. Τα μεγέθη αύξησής της στο γενικό πληθυσμό είναι μεγάλα και απαιτούν συντονισμένη προσπάθεια από τους φορείς υγείας για την αντιμετώπισή τους. Η ενημέρωση γύρω από τα θέματα πρόληψης και θεραπείας της απαιτούν την εγρήγορση των κρατικών φορέων. Το κόστος θεραπείας και νοσηλείας των ασθενών με οστεοπόρωση είναι ιδιαίτερα υψηλό, υπολογίζε-



Εικ. 1: Η διαταραχή στην ισορροπία οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας φαίνεται ότι αποτελεί το κλειδί για την ανάπτυξη της οστεοπόρωσης.



*Εικ. 2: Α/α οστεοπορωτικού ασθενή.  
Φαίνεται η χαρακτηριστική δομή ψαριού  
του σπονδυλικού σώματος.*

ται δε ότι ξεπερνά τα 2 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ. Επιπλέον, έχει σοβαρές κοινωνικοοικονομικές και ψυχολογικές επιπτώσεις με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η άμεση παρέμβαση των Ορθοπαιδικών σε περιπτώσεις καταγμάτων οστεοπορωτικού οστού. Η μετεγχειρητική πορεία και η επανάκτηση της κινητικότητας του ασθενούς οφείλονται κυρίως στην προσπάθεια των εξειδικευμένων φυσιοθεραπευτών και των ιατρών φυσικής αποκατάστασης. Το πρόβλημα της οστεοπόρωσης απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, γιατί ολοένα και αυξάνεται ο αριθμός καταγμάτων σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Fink HA. et al. 2003, Finnem HW and Sykes DP. 2003, Gehlbach SH. et al. 2003., Jalava T. et al. 2003, Kanis JA. et al. 2003, Melton LJ et al. 2003, Osnes EK. et al. 2004, Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007).

#### **Μοριακή και γενετική βάση της οστεοπόρωσης: διαλευκάνοντας τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς**

Είναι γνωστό ότι η οστεοπόρωση είναι μία πο-

λυπαραγοντική νόσος. Και μόνο το γεγονός αυτό την καθιστά σοβαρή και δύσκολη στη διαλεύκανσή της αλλά και στη θεραπευτική της προσέγγιση. Το φύλο (σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες), η φυλή (κυρίως σε Καυκάσιους και Ασιάτες), η ηλικία, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η καθιστική ζωή, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η διατροφή και οι ορμονικές διαταραχές αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες εμφάνισής της (Κωστούδη Σ. και συν. 2003).

Αν και γνωρίζουμε ότι έχει ένα ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, οι μελέτες που έχουν γίνει δεν αποσαφηνίζουν πλήρως την εμπλοκή διαφόρων γονιδίων. Με τη βοήθεια μεθόδων μοριακής Βιολογίας εντοπίστηκαν διάφοροι πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν τον αυξητικό παράγοντα μεταμόρφωσης (TGF-β), τον ινσουλινοεξαρτώμενο αυξητικό παράγοντα (IGF-I,-II), τη συσχετιζόμενη πρωτεΐνη-5 του υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LRP5), το κολλαγόνο τύπου 1A1 (COL1A1), τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), κ.ά. Φαίνεται ότι οι πολυμορφισμοί σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων ή/και οστεοπόρωσης, απασχολώντας τους ερευνητές, σε εθνικό επίπεδο αφού η συχνότητα της νόσου ποικίλει στα διάφορα έθνη (Atti E. et al. 2002, Sayer AA. et al. 2002, Babij P. et al. 2003, Gong G. and Hayanatzki G. 2003, Mann V. and Ralston SH. 2003, Langdahl LB 2003, Long JR. et al. 2004, Kung WCA. and Huang Q-Y 2007).

Σημαντικό ρόλο παίζει η αλληλεπίδραση περιβάλλοντος και έκφρασης γονιδίων. Επιπλέον οι επιγενετικοί μηχανισμοί (σταθερές, κληρονομούμενες μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων που δεν περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στην αλληλουχία του DNA) δεν έχουν διαλευκανθεί ακόμη. Είναι ένα ιδιαίτερο πεδίο της σύγχρονης έρευνας για ανάπτυξη νέων φαρμάκων στη θεραπεία ασθενειών όπως το άσθμα, η αλλεργία και η οστεοπόρωση (Kung WCA. and Huang Q-Y 2007).

Η διαλεύκανση των παθοφυσιολογικών και μοριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την οστική ανακατασκευή δεν είναι καθόλα γνωστοί, αν και γνωρίζουμε αρκετά για τους πολύπλοκους μηχανισμούς που εμπλέκουν τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες. Οι οστεοβλάστες φαίνεται

να ελέγχουν τη δραστηριότητα και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω έκφρασης του RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand) και της OPG (osteoprotegerin). Η έκφραση των τοπικών αυτών παραγόντων είναι σημαντική στην οστική ανακατασκευή, όταν υπάρχει υπέρμετρη δραστηριότητα των οστεοκλαστών έναντι των οστεοβλαστών. Στην ομάδα των τοπικών παραγόντων ανήκουν η κυτοκίνη TRANCE (tumor necrosis factor-related activation-induced cytokine) και οι υποδοχείς της, όπως επίσης ο υποδοχέας RANK. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ο άξονας RANK-TRANCE-OPG υποδοχείς αποτελεί ένα σημαντικό φαρμακολογικό στόχο σε φάση εργαστηριακών και κλινικών δοκιμών για νέα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα (Bord S. 2003, Cao J. et al. 2003, Eghbali-Fatourehchi G. et al. 2003, Cheng X. et al. 2004, Βασιλάκος Ι. 2005, Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007).

Προς κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, μελέτες σε μοριακό επίπεδο αναδεικνύουν τη σημαντικότητα παραγόντων που παίρνουν μέρος σε αυτή τη διαδικασία. Τα οστεοκύτταρα συνθέτουν εξειδικευμένες μορφογεννητικές πρωτεΐνες (BMPs - bone morphogenetic proteins). Η noggin, μία γλυκοπρωτεΐνη που συνδέεται με τις BMPs, εκφράζεται σε οστεοβλάστες. Η υψηλή συγγενεία της με συγκεκριμένα μέλη BMP και η σταθερή μοριακή δομή της είναι σημαντικά πλεονεκτήματα για τη χρήση της ως εξειδικευμένου αναστολέα BMP. Οι BMPs αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Σήμερα, οι BMPs μελετώνται εκτενώς γιατί είναι εν δυνάμει φάρμακα για τη θεραπεία συγγενών και μεταβολικών νοσημάτων του οστού. Προς αυτή τη κατεύθυνση στρέφεται η έρευνα με τη χρήση των μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων στη διαδικασία της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για διαλεύκανση της απαρχής της οστεοπόρωσης και γενικότερα της οστικής αναδόμησης. Παράλληλα η Wnt σηματοδοτική οδός, ο μεταγραφικός παράγοντας - κλειδί Runx2/Cbfa1 και άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες φαίνεται ότι όχι μόνο εμπλέκονται στην παθογένεση της οστεοπόρωσης αλλά

και στην απώλεια οστικής μάζας γενικότερα, ως αντιστάθμιση της περίσσειας λιποκυττάρων στο μυελό των οστών και σε άλλα οργανικά συστήματα. Φαίνεται πως η μελέτη της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών ανοίγει νέους δρόμους για τη διερεύνηση του γονιδιακού υπόβαθρου της οστεοβλαστογένεσης. Περαιτέρω έρευνες σε μοριακό επίπεδο θα αποσαφηνίσουν την εμπλοκή των παραγόντων αυτών για νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Shui C. et al. 2003, Devlin RD. et al. 2003, Gaggero E. and Minetti C. 2007).

### **Οστεοπόρωση: όχι μόνο μία καθαρά γυναικεία υπόθεση**

Η οστεοπόρωση από τα αρχικά στάδια έρευνάς της έχει άμεσα συνδεθεί με το γυναικείο οργανισμό. Οι περίοδοι της προεμμηνόπαυσης, της εμμηνόπαυσης και της μετεμμηνόπαυσης παρουσιάζουν εμφανείς βιολογικές μεταβολές με αποτέλεσμα την πτώση τιμών των γυναικείων γοναδοτρόπων ορμονών, όπως της οιστραδιόλης και των οιστρογόνων. Για πολλές δεκαετίες οι γυναίκες λάμβαναν μία ειδική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και με την ανακάλυψη των εκλεκτικών ρυθμιστών υποδοχέων οιστρογόνου (SERMs - selective estrogen receptor modulators) τη δεκαετία του 1970, η ΘΟΥ αναβαθμίστηκε και έγινε ιστικά εκλεκτική με τεράστια πλεονεκτήματα, εντούτοις το πρόβλημα της οστεοπόρωσης παρέμεινε (Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες περιελάμβαναν ελάχιστους ή καθόλου άνδρες. Το ερώτημα που έχει αναθεωρηθεί είναι: πραγματικά η οστεοπόρωση είναι μία γυναικεία υπόθεση;

Ένα τρανταχτό παράδειγμα νόσου που η σύγχρονη επιδημιολογική έρευνα υπέπεσε σε αποπήματα είναι η καρδιακή νόσος που θεωρήθηκε καθαρά ανδρική υπόθεση (Τρόβας Γ. 2004). Θα πρέπει να αναλογιστεί κανείς πως η προσπάθεια εξομάλυνσης των διαφορών μεταξύ γυναίκας και άνδρα, τόσο στους μηχανισμούς πρόκλησης μίας νόσου όσο και στη φαρμακευτική αντιμετώπιση, έχει αρνητικά αποτελέσματα. Είναι γνωστό από

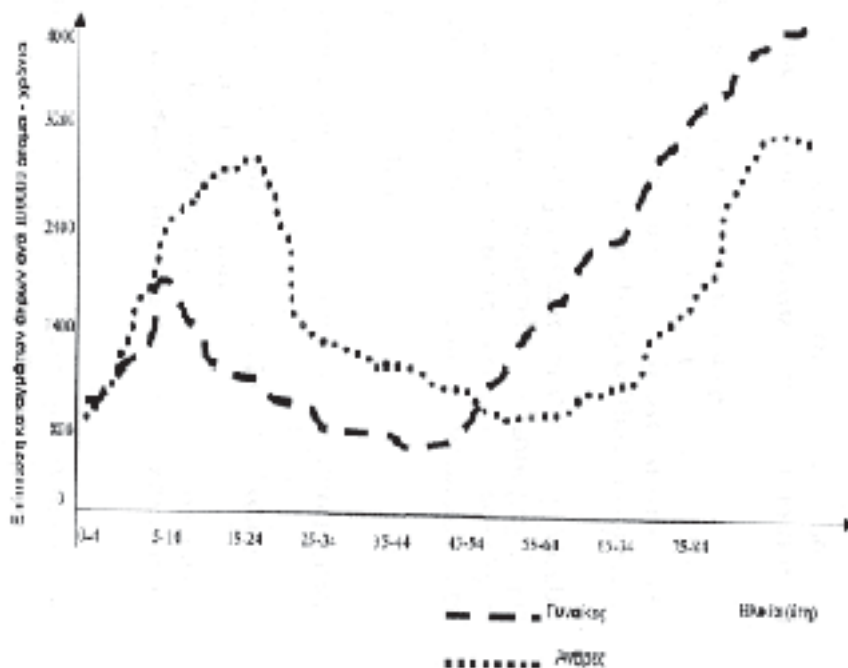
τη σύγχρονη βιβλιογραφία και από νεότερα εγχειρίδια φαρμακολογίας ότι τα φάρμακα που χορηγούνται δεν μεταβολίζονται με τον ίδιο τρόπο στα δύο φύλα. Το φύλο είναι ένας ιδιαίτερος παράγοντας που επηρεάζει κατά πολύ το μεταβολισμό πρώτης διόδου των ουσιών. Γι' αυτό η όλη κατεύθυνση της έρευνας στη θεραπευτική στόχευση νόσων όπως η οστεοπόρωση, η καρδιακή νόσος κ.ά στις μέρες μας έχει εξατομικευθεί (Meyer UA. 2004, Brunton L. et al. 2005).

Αν και το ποσοστό των οστεοπορωτικών ανδρών δεν έχει ποτέ καταμετρηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι σίγουρα πολύ μικρότερο από αυτό των γυναικών. Σε μία παλαιότερη μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ το 20% των καταγμάτων αφορούσε σε οστεοπορωτικούς άνδρες. Το ερώτημα είναι πώς οι περισσότεροι άνδρες διατηρούν την οστική ομοιοστασία; Φαίνεται να διατηρούν τα επίπεδα οιστρογόνων με τοπική παραγωγή οιστραδιόλης στον οστίτη ιστό ή με παραγωγή εναλλακτικών προϊόντων του μεταβολισμού της διϋδροτεστοστερόνης. Εντοπίστηκαν συγκεκριμένοι μεταβολίτες όπως η 3β-adiol, που διατηρούν την ομοιοστασία του οστού με υψηλή συγγένεια με τις δύο

βασικές ισομορφές του υποδοχέα οιστρογόνου ERα και ERβ. Η παρατήρηση αυτή σε συνάρτηση με τη μειωμένη εμφάνιση οστεοπόρωσης στους άνδρες καθιστά τους μεταβολίτες νέα SERMs στη θεραπεία της νόσου (Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007, Ray NF. 2007).

### Ανδρική οστεοπόρωση: υπουλότερη η εμφάνισή της απ' ότι η γυναικεία;

Δυστυχώς σήμερα η έρευνα συνεχίζει να γίνεται σε πειραματικά πρότυπα ζώων εργαστηρίου θηλυκού γένους και στις κλινικές - επιδημιολογικές μελέτες περιλαμβάνονται κατά κόρον μόνο γυναίκες. Ένα ποσοστό όμως των καταγμάτων, σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, το κατέχει το ανδρικό φύλο. Σύμφωνα με μελέτες, υπάρχει μία διφασική κατανομή των καταγμάτων στους άνδρες που οφείλεται στην εφηβική ηλικία κυρίως σε κακώσεις ενώ η δεύτερη αιχμή εμφανίζεται μετά τα 70 έτη (Τρόβας Γ, 2004) (Εικ.3). Η εμφάνιση καταγμάτων μετά την ηλικία των 70 ετών είναι κατά πολύ μικρότερη, αλλά σημαντική, στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Αν αναλογι-



Εικ. 3: Ποσοστό καταγμάτων ανάλογα με την ηλικία και το φύλο (Rochester, Minnesota Garraway et al. 1979).

στεί κανείς ότι υπήρξε μία σοβαρή δημογραφική αλλαγή τα τελευταία χρόνια προς γηραιότερους πληθυσμούς, τα κατάγματα στον ανδρικό πληθυσμό είναι σημαντικό σημείο μελέτης της οστεοπόρωσης.

Δημοσιεύονται ολοένα και περισσότερες μελέτες που άπτονται της ανδρικής οστεοπόρωσης. Έρευνα που έγινε σε διάφορες χώρες έδειξε τις διαφορές καταγμάτων ισχίου μεταξύ φύλων και χωρών. Φαίνεται ότι γενετικοί και βιολογικοί παράγοντες διαφέρουν μεταξύ ανδρικής και γυναικείας οστεοπόρωσης (Lunt M. 1997). Στην περίπτωση αυτή τα ανδρογόνα πιθανόν να έχουν ένα εξειδικευμένο ρόλο στην οστική απορρόφηση, ανεξάρτητο από την οιστραδιόλη του ανδρικού οργανισμού (Leder BZ. et al. 2003). Έχοντας υπόψη ότι οι άνδρες επιτυγχάνουν υψηλότερη κορυφαία οστική μάζα από τις γυναίκες, λόγω μεγαλύτερων οστών στο περιφερικό και αξονικό σκελετικό σύστημα, συμπεραίνεται πως η αυξητική ορμόνη θα ευθύνεται για την οστεοπόρωση στους άνδρες. Αν και η οστική αντοχή δεν εξαρτάται από το μέγεθος του οστού αλλά από το οστικό περιεχόμενο, η αυξητική ορμόνη φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την παρουσία ή μη οστεοπόρωσης στους άνδρες (Τρόβας Γ. 2004).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ανδρική οστεοπόρωση είναι υπαρκτή νόσος στο γενικό πληθυσμό, το γεγονός ότι δεν εκφράζεται από τους πάσχοντες ως ιδιαίτερη συμπτωματολογία ώστε να διαγνωστεί άμεσα, καθιστά την ανδρική οστεοπόρωση μία νόσο ύπουλη στην εμφάνιση. Στις γυναίκες η απώλεια οστικής μάζας γίνεται με ταχύτερους ρυθμούς με απαρχή την προεμμηνοπαυσιακή και περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, λόγω της μείωσης των επιπέδων οιστρογόνων. Η απώλεια οστικής μάζας στους άνδρες γίνεται σταδιακά, πιθανόν λόγω μείωσης των γοναδοτρόπων ορμονών. Ίσως ο μεταβολισμός της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη να αποτελεί τη λύση-κλειδί όχι μόνο για τη γυναικεία οστεοπόρωση αλλά και για την ανδρική. Σύμφωνα με μελέτες οι άνδρες σε αυτή την ηλικία φαίνεται να έχουν τρεις φορές μεγαλύτερα ποσοστά οιστραδιόλης από ότι οι γυναίκες (Rakel RE. and Bore ET. 2003).

### Αίτια της ανδρικής οστεοπόρωσης

Η ιδιοπαθής οστεοπόρωση στους άνδρες αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο το οποίο φθάνει σε ποσοστό περίπου 50%. Ένα από τα συχνότερα αίτια, που πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή της, είναι τα στεροειδή του φύλου. Όπως έχει προαναφερθεί η ύπαρξη όχι μόνο οιστραδιόλης αλλά και μεταλλάξεων σε γονίδια που ενοχοποιούνται για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, έχει ανατρέψει σημαντικά το πεδίο έρευνας, όσον αφορά στην τοπική έκκριση ορμονών στον οστικό μεταβολισμό. Ευγοναδικοί άνδρες παρουσίασαν αύξηση της οιστραδιόλης και όχι της τεστοστερόνης με παράλληλη αύξηση της οστικής μάζας. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνουν μελέτες σε αυτό το επίπεδο με ανίχνευση όχι μόνο των μεταβολιτών της οδού βιοσύνθεσης και μετατροπής των ανδρογόνων και οιστρογόνων, αλλά και των γονιδίων που εμπλέκονται στις παραπάνω διαδικασίες (Leder BZ. et al. 2003, Τρόβας Γ, 2004, Zarrabeitia A. et al. 2004).

Ο IGF-I αποτελεί έναν από τους πιο άφθονους σκελετικούς αυξητικούς παράγοντες και είναι ίσως από τους σημαντικότερους οστεοβλαστικούς παράγοντες. Πολλές μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο του στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας. Σύμφωνα με μεγάλη έρευνα ο αυξητικός αυτός παράγοντας συσχετίστηκε με την οστική πυκνότητα στο ισχίο ανδρών κάτω των 60 ετών. Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον IGF-I ανιχνεύθηκαν σε πληθυσμούς οστεοπορωτικών ανδρών. Η μειωμένη έκφρασή του συνδέθηκε με την επίπτωση των καταγμάτων αυτών. Ο IGF-I είναι ένας ιδιαίτερος φαρμακολογικός στόχος και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εξακρίβωση της εμπλοκής του στους μηχανισμούς απώλειας οστικής μάζας (Bilezikian JP. 1999, Szulc P. et al. 2004, Τρόβας Γ. 2004, Ποντικήδης Ν. 2005).

Από τα συχνότερα αίτια της οστεοπόρωσης στους άνδρες είναι η υπερκορτιζολαιμία, ο υπογοναδισμός και η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ. Η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή παρουσιάζεται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Ο μηχανισμός είναι παρόμοιος και περιλαμβάνει την

καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας με παράλληλη μυϊκή αδυναμία λόγω αρνητικού ισοζυγίου ασβεστίου στον οργανισμό. Η οστική δομή φαίνεται ότι επηρεάζει τη μυϊκή ισχύ. Πολύς φορές σε ασθενείς με οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή εμφανίζονται και μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης του ορού, αν και δεν έχει διευκρινιστεί στους άνδρες ο μηχανισμός εμπλοκής της (Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ. και συν. 2003, Bakhireva LN. et al. 2004, O'Brien CA. et al. 2004, Τρόβας Γ. 2004, Weinstein RS. et al. 2004).

Τα ανδρογόνα και ιδιαίτερα η τεστοστερόνη φαίνεται ότι παίζουν καταλυτικό ρόλο στην εμφάνιση της οστεοπόρωσης. Η μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι μεγαλύτερη από την ολική γιατί η συνδεδεμένη με την ορμόνη σφαιρίνη αυξάνεται με την πάροδο των ετών. Με το γήρας έχει παρατηρηθεί όχι μόνο αύξηση του υποδόριου λίπους αλλά και μικρού βαθμού μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης σε συγκεκριμένες σκελετικές θέσεις όπως ο αυχένας του μηριαίου οστού, το τρίγωνο Ward κ.ά. Ο υπογοναδισμός αποτελεί ένα σημαντικό αίτιο δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης με εμπλοκή του άξονα υπόφυσης - περιφερικού αδέν. Φυσιολογικά τα ανδρογόνα είναι σημαντικά τόσο για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας όσο και για τη διατήρησή της. Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματικά πρότυπα ζώων εργαστηρίου (μετά ορχεκτομή), τα ανδρογόνα αλληλεπιδρούν με τοπικούς αυξητικούς παράγοντες με αποτέλεσμα την αύξηση της θεμέλιας ουσίας και την παραγωγή κυτταρικών και αυξητικών παραγόντων. Η μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης με τα χρόνια επιφέρει στον άνδρα αλλαγές όχι μόνο στο σώμα αλλά και στη ψυχολογική διάθεση. Πρέπει να τονιστεί ότι οι άνδρες έχουν καλύτερη μεταχείριση από τη φύση, αφού τόσο τα ανδρογόνα όσο και τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στον ανδρικό σκελετό και στην ανδρική οστεοπόρωση. Η αρωματοποίηση της τεστοστερόνης γίνεται στους περιφερικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών. Αυτό εξηγεί γιατί πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει παράλληλα με την τεστοστερόνη, την παρουσία οιστραδιόλης ορού ως καταλυτικού παράγοντα για την ανδρική οστεοπόρωση (Τρόβας Γ. 2004,

Vandenput L. et al. 2004, Van Pottelbergh I. et al. 2004, Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007).

### **Θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης της ανδρικής οστεοπόρωσης**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ανδρικής οστεοπόρωσης από την αρχή είχε αντιμετωπιστεί με τον ίδιο τρόπο όπως στις γυναίκες. Η σκελετική ανάπτυξη και η παθογένειά της φαίνεται ότι διαφέρει στα φύλα (Bonnick SL. 2006). Σύμφωνα με μελέτες η πρόληψη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης. Η κατάχρηση αλκοόλ, ο υπογοναδισμός και τα σύνδρομα υπερκορτιζολαιμίας, όπως το σύνδρομο Cushing απαιτούν άμεση αντιμετώπιση από τους ειδικούς γιατί είναι σοβαροί προδιαθεσικοί παράγοντες (Τρόβας Γ. 2004).

Ένα από τα σημαντικότερα θέματα, όσον αφορά στη φαρμακολογική αντιμετώπιση της νόσου είναι η δοσολογία. Συνιστώνται 1500 mg ασβεστίου και 600-800 IU βιταμίνης D για τους άνδρες άνω των 65 ετών. Τα διαθέσιμα στοιχεία για τη θεραπευτική αγωγή των αρρένων ασθενών, όσον αφορά στην οστεοπόρωση, είναι ελάχιστα. Η άσκηση είναι ένας σημαντικός παράγοντας που φαίνεται να ωφελεί έμμεσα τα οστά, διατηρώντας την ισορροπία, το συντονισμό και μειώνοντας τον κίνδυνο των πτώσεων. Είναι ουσιαστική η συμβολή των Ορθοπαιδικών στην άμεση αποκατάσταση των καταγμάτων για την επούλωσή τους και τη διατήρηση της καλής ομοιοστασίας του σκελετού (Bezilikian JP. 1999, Τρόβας Γ. 2004).

Τα δεδομένα, όσον αφορά στη φαρμακευτική παρέμβαση με τα υπάρχοντα σκευάσματα, στην ανδρική οστεοπόρωση είναι λίγα. Δεν υπάρχουν οδηγίες για την ακριβή δοσολογία και τα σχήματα χορήγησης των οστεοπορωτικών φαρμάκων στους άνδρες. Τα αποτελέσματα από τη χρήση των διφωσφονικών αλεδρονάτη και ριζεδρονάτη ήταν ενθαρρυντικά σε οστεοπορωτικούς άνδρες, γι' αυτό και προτείνεται η χορήγησή τους. Τα διφωσφονικά ανήκουν στους αναστολείς των οστεοκλαστών. Ιδιαίτερα η αλεδρονάτη αυξάνει την οστική πυκνότητα τόσο σε άνδρες με χαμηλή τιμή

τεστοστερόνης όσο και με φυσιολογικά επίπεδα της ορμόνης. Αν και η καλσιτονίνη χορηγείται κατά κόρον σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για χορήγησή της στους άνδρες. Όσον αφορά στη χρήση της τεριπαρατίδης τα δεδομένα αλλάζουν αφού πολλές μελέτες έδειξαν την ευεργετική δράση αυτού του ανασυνδυασμένου πεπτιδίου της παραθορμόνης PTH(1-34). Η δόση των 20 µg καθημερινά φαίνεται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα σε οστεοπορωτικούς άνδρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της τεριπαρατίδης είναι οι ίδιες όπως και στις γυναίκες. Περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία αλλά και αύξηση του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Η τεριπαρατίδη αποτελεί ένα πρότυπο αναβολικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους άνδρες. Ήδη εξετάζονται και άλλα ανασυνδυασμένα πεπτίδια της παραθορμόνης για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (Bezilikian JP. 1999, Kurland ES. et al. 2000, Orwoll ES. et al. 2003, Ringe JD. et al. 2004, Τρόβας Γ. 2004, Brown SA and Guise TA. 2007).

Η χορήγηση της αυξητικής ορμόνης έχει θετικά αποτελέσματα στους άνδρες με οστεοπόρωση. Έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα της IGF-I στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση. Για το λόγο αυτό η χορήγηση της ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης αυξάνει όχι μόνο τα επίπεδα IGF-I σε οστικά σημεία, αλλά και στο μυϊκό ιστό. Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που βρίσκονται σε στάδια ερευνών εμπλέκουν τη συγχορήγηση της αυξητικής ορμόνης και της τεστοστερόνης. Η τεστοστερόνη όπως και η αυξητική ορμόνη έχει αναβολικές δράσεις. Εντούτοις η αυξητική ορμόνη χορηγείται με φειδώ λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η μεγαλακρία. Η τεστοστερόνη χορηγείται σε πειραματικό στάδιο υπό μορφή ειδικής γέλης, σε επιθέματα ή ενδομυϊκώς για τη θεραπεία της ανδρικής οστεοπόρωσης. Η τεστοστερόνη συμβάλλει ουσιαστικά και στο μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Γι' αυτό πολλές μελέτες επικεντρώνονται στη συσχέτιση της αυξητικής ορμόνης, των ορμονών του φύλου στην ανδρική οστεοπόρωση και

την εναπόθεση λιπώδους ιστού που παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες (Brill KT. et al. 2002, Gillberg P. et al. 2002, Schroeder ET. et al 2004, Τρόβας Γ. 2004, Wang C, Cunningham G. et al. 2004, Wang C. Swerdloff R. et al. 2004).

### **Μελλοντικές προοπτικές στην ανδρική οστεοπόρωση**

Η ανδρική οστεοπόρωση είναι μία ύπουλη νόσος διότι δεν παρουσιάζει έντονη συμπτωματολογία, γι' αυτό είναι ιδιαίτερα δύσκολη στη διάγνωση. Διαφέρει σημαντικά από την οστεοπόρωση που εμφανίζεται στις γυναίκες διότι η σκελετική ανάπτυξη διαφέρει στα δύο φύλα. Τα τελευταία χρόνια γίνεται ιδιαίτερη προσπάθεια για την εξακρίβωση των μοριακών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών της. Η έρευνα επικεντρώνεται στη διαλεύκανση της σύνδεσης των ορμονών του φύλου και της σκελετικής ανάπτυξης ως παράγοντα αιτιοπαθογένειας της νόσου.

Οι υποδοχείς οιστρογόνων (ERs - estrogen receptors) και ανδρογόνων (ARs - androgen receptors) είναι σημαντικοί φαρμακολογικοί στόχοι για νόσους που εξαρτώνται από τις ανάλογες ορμόνες, όπως και η εμπλοκή τους στη μεταγωγή του ενδοκυτταρίου σήματος γενωμικά και μη-γενωμικά. Έχουν προταθεί τόσο οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs) με κυριότερους εκπροσώπους τη ραλοξιφαίνη και ταμοξιφαίνη όσο και οι νέοι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων ανδρογόνων (SARMs - Selective androgen receptor modulators) για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Βρίσκονται σε ερευνητική φάση δύο σημαντικά μονοκλωνικά αντισώματα για τον RANKL και OPG. Επιπλέον, γίνεται ιδιαίτερη προσπάθεια όσον αφορά στην έρευνα γύρω από τα φυσικά SERMs (genistein), όπως και για τα νέα ανασυνδυασμένα πεπτίδια της παραθορμόνης (Dokos C. and Mironidou-Tzouveleki M. 2007, Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. 2007). Η εξερεύνηση στο “μαγικό κόσμο” του φαινομένου της οστικής ανακατασκευής θα μας φέρει σίγουρα ένα βήμα πιο κοντά στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της μορφής οστεοπόρωσης.

**Abstract****Osteoporosis in men and novel therapeutic strategies****Dokos C. and Mironidou-Tzouveleki M.****Department of Pharmacology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece**

*Osteoporosis is a serious bone metabolic disorder that is characterized by bone loss and deterioration of its microarchitecture. Today women osteoporosis is in the front line of research because the majority of osteoporotic patients are women. However osteoporosis is not a feminine issue. Men may present osteoporosis whether they are not familiar with age-related cellular and tissue changes with a denial of any symptoms of an age-dependent disease. Although our knowledge for men osteoporosis is poor, it is a serious issue that an Orthopaedic Surgeon must face. The therapeutic intervention is an important part because men osteoporosis needs expertise. Further studies in both clinical and laboratory level will clarify not only the causes and pathophysiological mechanisms of men osteoporosis but also the personalized pharmacological therapeutic targets.*

**Key-words:** men osteoporosis, therapeutics, osteoporosis, pharmacological targeting.

**Βιβλιογραφία**

1. Atti E, Gomez S, Wahl SM. et al. Effects of transforming factor- $\beta$  deficiency on bone development: a Fourier transform-infrared imaging analysis. *Bone* 2002; 31:675-84.
2. Babij P, Zhao W, Small C. et al. High bone mass in mice expressing a mutant LRP5 gene. *J Bone Miner Res* 2003; 18:960-74.
3. Bakhireva LN, Barrett-Connor E, Krititz-Silverstein D. et al. Modifiable predictors of bone loss in older men: a prospective study. *Am J Prev Med* 2004; 26:436-42.
4. Βασιλάκος Ι. Το σύστημα OPG/RANKL/RANK και η οστική νόσος. *Σκελετική Υγεία* 2005; 4(4):133.
5. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3431-4.
6. Bonnick SL. Osteoporosis in men and women. *Clin Cornerstone* 2006; 8(1):28-39.
7. Bord S. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003; 32:136-41.
8. Brill KT, Weltman AL, Gentili A. et al. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5649-57.
9. Brunton L, Lazo J. and Parker K. Goodman and Gillmans: the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, 2005.
10. Brown SA and Guise TA. Drug insight: the use of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in men. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(6):310-20.
11. Cao J, Venton L, Sakata T. et al. Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice. *J Bone Miner Res* 2003; 18:270-7.
12. Cheng X, Kinosaki M, Takami M. et al. Disabling of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK) receptor complex by novel osteoprotegerin-like peptidomimetics restore bone loss in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279:8269-77.
13. Devlom RD, Du Z, Pereira RC. et al. Skeletal overexpression of noggin results in osteopenia and reduced bone formation. *Endocrinology* 2003; 144:1972-8.
14. Dokos Ch. and Myronidou-Tzouveleki M. The pharmacological properties of phytoestrogens and bone health. *Cyprus Medical Journal* 2007; 32:(1-2):9-11.
15. Dokos C. and Myronidou-Tzouveleki M. SERMs: the lovely multi-potential drugs tar-

- getting osteoporosis? Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics (International Edition) 2007; 21(1):75-82.
16. **Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S. et al.** Role of RANK ligand in mediating increase bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111:1221-30.
  17. **Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB. et al.** Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). *Osteoporos Int* 2003; 14:69-76.
  18. **Finnem HW and Sykes DP.** The hospital cost of vertebral fractures in the EU: using national datasets. *Osteoporos Int* 2003; 14:429-36.
  19. **Gazzerro E. and Minetti C.** Potential drug targets with bone morphogenetic protein signalling pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:325-333.
  20. **Gehlbach SH, Burge RT, Puelo E. et al.** Hospital care of osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2003; 14:53-60.
  21. **Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M. et al.** Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4900-6.
  22. **Gong G. and Hayanatzki G.** Association between bone mineral density and candidate genes in different ethnic populations and its implications. *Calcif Tissue Int* 2003; 72:113-23.
  23. **Gudenberg CM, Looker AC, Nieman SD. et al.** Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone* 2002; 31:703-8.
  24. **Hasserius R.** Hip fracture patients have more vertebral deformities than subjects in population-based studies. *Bone* 2003; 32:180-4.
  25. **Jalava T, Sarma S, Pylkkanen L. et al.** Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1254-60.
  26. **Kanis JA, Oden A, Johnell O. et al.** The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468-73.
  27. **Kung WCA. and Huang Q-Y.** Genetic and environmental determinants of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(1):26-32.
  28. **Kurland ES, Cosman F, McHanon DJ. et al.** Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrin Metab* 2000; 85(9):3069-76.
  29. **Κωστούδη Σ, Κουτούση Χ, Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ.** Οστεοπόρωση: θεραπεία και αλληλεπιδράσεις. Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής 2003; 21(3):159-195.
  30. **Langdahl LB.** Polymorphisms in the transforming growth factor  $\beta 1$  gene and osteoporosis. *Bone* 2003; 32:297-310.
  31. **Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA. et al.** Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrin Metab* 2003; 88:204-210.
  32. **Long JR, Zhang YY, Liu PY. et al.** Association of estrogen receptor  $\alpha$  and vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese males. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:270-76.
  33. **Lunt M, Felsenberg D, Harlow J. et al.** Bone density variation and its effects on the risk of vertebral deformity in men and women in thirteen European centres: the EVOS study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1883-94.
  34. **Λυρίτης ΓΠ.** Εξελίξεις στα μεταβολικά νοσήματα των οστών. Σκελετική Υγεία 2005; 4(4):137.
  35. **Mann V. and Ralston SH.** Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 2003; 32:711-7.
  36. **Melton LJ, Gabriel SE, Crowson CS. et al.** Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003; 14:383-88.
  37. **Meyer UA.** Pharmacogenetics and pharmacogenomics: the road to individualized pharmacotherapy. Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics (International Edition) 2004; 18:18.

38. Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ. και συν. Αλκοόλ και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2002.
39. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI. et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145:1835-41.
40. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE. et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int* 2004; 17:567-74.
41. Ποντίκιδης Ν. Επίδραση ορμονικών διαταραχών στη σκελετική υγεία. *Σκελετική Υγεία* 2005; 4(4):136.
42. Rakel RE. and Bope ET. Osteoporosis In: Conn's Current Therapy 2003, Saunders, Elsevier 2003.
43. Ray NF, Chan JK, Thamer M et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12:24-35.
44. Ringe JD, Dorst A, Faber H. et al. Aledronate treatment of established osteoporosis in men: 3 year-results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 2004; 24:110-13.
45. Sayer AA, Syddall H, O'Dell SD. et al. Polymorphisms of the IGF2 gene, birth weight and grip strength in adult men. *Age Ageing* 2002; 31:468-70.
46. Schroeder ET, Zheng L, Ong MD. et al. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4836-72.
47. Shui C, Spelsberg TC, Riggs BL. et al. Changes in Runx2/Cbfa1 expression and activity during osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal. *J Bone Miner Res* 2003; 18:730-6.
48. Szulc P, Joly-Pharaboz MO, Marchand F. et al. Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: MINOS Study. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:322-9.
49. Τουρνής Σ. και συν. Εργαστηριακή προσέγγιση της οστεοπόρωσης και ποιοτική διασφάλιση των μετρήσεων. Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ, Αθήνα 2005.
50. Τρόβας Γ. Ανδρική Οστεοπόρωση. Μονογραφίες ΕΛ.Ι.ΟΣ, Αθήνα 2004.
51. Underwood JCE. General and Systemic Pathology. Churchill Livingstone 2004.
52. Vandenput L, Swinnen JV, Boonen S. et al. Role of the androgen receptor in skeletal homeostasis: the androgen-resistant testicular feminized male mouse model. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1462-70.
53. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzak H. et al. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4949-53.
54. Wang C, Cunnigham G, Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2085-98.
55. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M. et al. New testosterone buccal system (striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3821-9.
56. Weinstein RS, Jia D, Powers C. et al. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. *Endocrinology* 2004; 145:1980-7.
57. Zarrabeitia A, Zarrabeitia MT, Valero C. et al. Age-related influence of common aromatase gene polymorphisms on bone mass of healthy men. *Bone* 2004; 35:243-8.

