

# КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

## ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН СО ВТОРИЧНЫМ АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

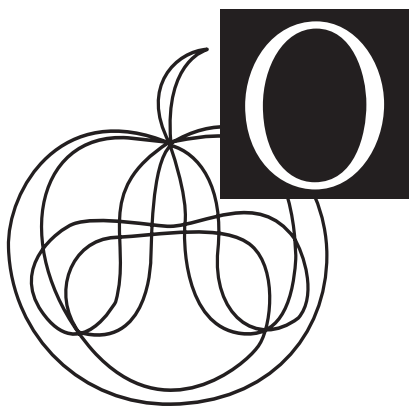
**В.С. Пронин, О.В. Смыкова**

Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»  
(зав. кафедрой – Академик РАН и РАМН, проф. Дедов И.И.).

## DIAGNOSTICS OF OSTEOPOROSIS IN MEN WITH LATE-ONSET HYPOGONADISM

**V.S. Pronin, O.V. Smykova**

Osteoporosis is the most important consequence of late-onset hypogonadism. In spite of lesser fracture prevalence in men in comparison with women, mortality in men is higher. The physiologic role of androgens and estrogens is the maintenance of normal bone turnover in men. Free estradiol and free androgen levels are both decreased during ageing between 50 and 80 years old. Androgen action on the growth plate is, however, clearly mediated via aromatization into estrogens and interaction with ER alpha. Androgens increase radial growth, whereas estrogens decrease periosteal bone formation. Loss of estrogens or androgens increases the rate of bone remodeling by removing restraining effects on osteoblastogenesis and osteoclastogenesis and also causes a focal imbalance between bone resorption and bone formation. Several transversal studies show that, in aged males, estrogens are better correlated to bone density than androgens.



Одним из наиболее значимых последствий возрастного андрогенного дефицита является развитие генерализованного остеопороза (ОП), проявляющегося поступательным снижением плотности и возрастанием структурных изменений костной ткани, приводящих к патологическому увеличению хрупкости костей скелета и высокому риску их переломов [1]. Общеизвестно, что частота выявления ОП повышается с возрастом. У пожилых людей ОП является причиной 90% всех переломов шейки бедра и позвонков. Особенно это касается переломов, возникших спонтанно или от незначительной травмы [2].

В результате проведенного в России денситометрического обследования мужчин старше 50 лет в соответствии с критериями ВОЗ ОП был

выявлен у 22,8–24,1% [3]. Несмотря на относительно меньшую распространенность переломов у мужчин по сравнению с женщинами, смертность в результате переломов у мужчин значительно выше, чем у женщин. Так, если частота переломов бедренной кости у мужчин составляет «только» 11%, по сравнению с 23% у женщин, то смертность в результате осложнений перелома бедренной кости повышается в 3,2 раза, в то время как у женщин в 2,2 раза. Такие же данные и по переломам позвоночника: смертность среди мужчин в 2,4 раза выше, чем среди женщин с аналогичным переломом, пятилетняя выживаемость же после такой травмы составляет 84% у женщин против 72% у мужчин [4].

Как показывает клиническая практика, лечение и реабилитация переломов у пожилых пациентов

имеют низкую эффективность. У выживших после переломов людей значительно снижается качество жизни, причем более 50% больных остаются инвалидами в течение длительного периода времени. В общей структуре заболеваемости эти больные занимают до 20% ортопедических коек в Российской Федерации [5].

Возраст, в котором начинается потеря костной массы, точно не определен. Принято считать, что потеря костного вещества примерно начинается после 30 лет у лиц обоего пола. Скорость потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин составляет 0,3–0,5% в год, а с наступлением периода возрастного андрогенного дефицита интенсивность костной деструкции существенно возрастает. Помимо андрогенной недостаточности в формировании вторичного ОП принимают участие и возрастное снижение продукции гормона роста и инсулиноподобных ростовых факторов (ИРФ-1 и ИРФ-2), что характеризует наступление соматопаузы [6,7,8].

Известно, что конечные размеры костей и костная масса на 80% генетически запрограммированы, однако индивидуальные условия питания, гормональный статус, перенесенные заболевания могут оказывать модулирующее влияние на достижение максимального уровня костной массы и поддержание физиологической скорости ее ремоделирования. Так, для достижения оптимальной плотности костной массы важное значение имеет адекватное потребление кальция в детском и подростковом возрастах. Особенно ответственным в накоплении массы костной ткани считается период между 11 и 16 годами, когда поступление кальция в растущий организм, согласно рекомендациям Национального института здоровья США, должно составлять 1200–1500 мг [5].

Доказано, что низкая физическая активность и вредные привычки (курение, злоупотребление алкогольными напитками) являются факторами риска развития ОП у лиц зрелого и пожилого возраста. У курильщиков МПКТ в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Не подвергается сомнению отрицательное влияние алкоголя на ремоделирование костной ткани даже при употреблении невысоких доз алкоголя (до 30 мл крепких напитков в день), что связано с нарушением абсорбции кальция и витамина Д в кишечнике. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям и травмам, а значит, возрастает риск повторных и множественных переломов костей.

У мужчин старше 65 лет наблюдается прогрессирующее снижение кишечной адсорбции кальция и витамина Д, реабсорбции кальция в почках и уменьшение продукции почками активного метаболита витамина Д – кальцитриола. Все эти факторы, равно как и недостаточное потребление кальция и витамина Д с пищей, приводят к значительной потере костной массы у пожилых мужчин, в то время как

потребность в кальции в этот период составляет 1500 мг кальция в сутки. Употребление кальция в пределах указанных норм является фрагментом системы мер первичной профилактики ОП.

Нельзя забывать, что ряд заболеваний и состояний, равно как и прием некоторых медикаментов, тоже могут служить причиной ОП. Так, прием глюкокортикоидных препаратов продолжительностью более 3 месяцев является одним из ключевых факторов риска генерализованного ОП [9].

Следует подчеркнуть, что сочетание нескольких факторов риска ОП и уже имеющихся в анамнезе переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает. Например, если у пациента отмечается низкая МПКТ, а в анамнезе были переломы, связанные с минимальной травмой, или пациент старше 65 лет и у него низкая МПКТ, то риск остеопоротических переломов значительно возрастает, и данному пациенту требуется первоочередное назначение соответствующей терапии. Наличие нескольких факторов риска у одного пациента следует принимать во внимание и при определении очередности для проведения остеоденситометрии.

Многочисленные исследования убедительно продемонстрировали, что костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани и определяет до 75% её прочности, поэтому костная денситометрия – измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) – может служить предиктором перелома.

В 1994 г. группой экспертов ВОЗ были сформулированы диагностические критерии ОП, основанные на количественной оценке МПКТ различных областей скелета. Плотность костной ткани оценивается в процентах по отношению к пиковой костной массе или при помощи специального показателя – так называемого Т-критерия (стандартного отклонения, standard deviation – SD). По Т-критерию судят о степени потери костной массы. В соответствии с этими критериями, **остеопороз определяют как снижение МПКТ на 2,5 стандартного отклонения и более от среднего показателя МПКТ для молодого взрослого человека**. Если Т-критерий менее – 1 SD, но более – 2,5 SD, то такое состояние костной ткани называется **остеопенией**.

#### **Патогенез возрастного снижения плотности костной ткани**

Частота перелома шейки бедра у мужчин растет после 60 лет. На этот же период жизни приходится и снижение секреции андрогенов. Согласно проспективным исследованиям скорость потери кортикальной МПКТ составляет от 0,2 до 1,0% в год, в то время как скорость снижения МПКТ в позвонках выше и составляет от 1,2 до 2% в год. Таким образом, скорость снижения МПКТ соответствует скорости снижения содержания свободного тестостерона, что

позволяет считать возрастной андрогенный дефицит одной из основных причин возрастного ОП.

Изменения функциональной активности эндокринной системы занимают центральное место в развитии старения. Эти изменения затрагивают и тестикулы. В настоящее время всеми ведущими учеными, изучающими вопросы старения у мужчин, признан факт того, что возрастное снижение содержания в крови тестостерона происходит значительно раньше, чем предполагали, а именно начиная с 30 лет [7,10]. По данным MMAS (Массачусетского исследования старения у мужчин), снижение общего тестостерона происходит на 0,4% в год, а свободного – на 1,2% в год. [4]. Снижение секреции тестостерона происходит одновременно с увеличением емкости секс-связывающего глобулина (ССГ) – специфического транспортного белка, что ведет к ежегодному увеличению дефицита тестостерона в организме. Так, у мужчины 50 лет имеется снижение свободного тестостерона в среднем на 7% по сравнению с 30-летним возрастом, а у 70-летнего – уже на 22%.

Кроме того, помимо снижения уровня тестостерона, у пожилых мужчин наблюдается низкий уровень биодоступного эстрадиола, который также необходим для нормального процесса костного ремоделирования [11,12,13,14,15]. Дефицит эстрогенов (Э) влияет на цикл ремоделирования следующим образом. Во-первых, повышается частота активации базисных многоклеточных единиц, что ведет к повышенному метаболизму костной ткани. Во-вторых, удлиняется фаза резорбции, в результате уменьшения апоптоза остеокластов, и уменьшается фаза формирования из-за повышенного апоптоза остеобластов. В результате вышеперечисленных изменений объем лакуны резорбции повышается настолько, что остеобласты не в состоянии заполнить ее. В губчатой кости увеличение продолжительности жизни остеокластов ведет к увеличению глубины резорбции и перфорации трабекулярной пластины [16,17,18].

На костную ткань андрогены (А) оказывают как прямое, так и не прямое (опосредованное) действие. Прямое действие А заключается в их ингибирующем влиянии на апоптоз, что проявляется в увеличении продолжительности жизни как остеобластов, так и остеокластов. Также А незначительно стимулируют пролиферацию остеобластов. Большая часть эффектов тестостерона на костеобразование осуществляется опосредованно, через действие Э, которые образуются из А под воздействием ароматазы [17,18,19,20,21]. У мальчиков с гомозиготными мутациями эстроген-рецептора  $\alpha$  или гена ароматазы не наблюдалось быстрого увеличения роста в юношеском возрасте, несмотря на нормальный или же повышенный уровень тестостерона [4,22].

Тестостерон и Э влияют, как на различные этапы дифференцировки остеобластов, так и на различные участки костной ткани. Так, тестостерон стиму-

лирует периостальный рост кости, в то время как Э препятствуют ему [17,23]. В постпубертатном возрасте костная масса у мальчиков на 25% больше, чем у девочек, что объясняется повышением уровня именно сывороточного тестостерона, так как уровень гормон роста (ГР) и ИФР-1 одинаков или даже больше у девочек.

Многие работы подтверждают доминирующее значение именно Э в костеобразовании у мужчины [19,24]. Известно, что у пациентов с гомозиготной мутацией гена, кодирующего эстроген-рецептор, несмотря на нормальный уровень тестостерона и повышенный Э, были выявлены тяжелый ОП и «открытые» эпифизы. Положительный эффект был отмечен при применении эстрогенов: отмечались закрытие эпифизов и повышение МПКТ [25,26,27]. Таким образом, судя по всему, именно Э играет существенную роль в поддержании нормальной плотности костной ткани у мужчин: нарушение чувствительности костной ткани к Э или же нарушение их синтеза ведет к развитию остеопении у мужчин, даже при нормальном уровне тестостерона [28].

### Группа риска по остеопорозу

Согласно современным соглашениям в группу риска по ОП должны быть включены мужчины:

1. с семейным анамнезом переломов позвоночника и шейки бедра (предполагается, что при сочетании аллелей ВВ в гене VDR вероятность индукции ОП оказывается более высокой, чем при иных аллельных сочетаниях. Также к числу наиболее изученных могут быть отнесены гены рецептора эстрогена (ER),  $\alpha$ 1-цепи коллагена I типа (COL1A1), аполипопротеина Е (ApoE), трансформирующего фактора роста (TGF) и гена антагониста интерлейкина-1 [1,3,22].

2. с ранним андрогенодефицитом (перенесшие вирусные и бактериальные инфекции после полового созревания, поражающие ткани тестикул, например, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз).

3. имеющие дополнительные факторы риска (прием глюкокортикоидных препаратов, низкая физическая активность, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина Д, злоупотребление алкоголем, курение), а также эндокринные заболевания (первичный гиперпаратиреоз, синдром гиперпролактинемии, гипертиреоз и гиперкортицизм) [29].

### Клиническая картина

Почти в 50% случаев ОП протекает почти бессимптомно или малосимптомно и выявляется уже при наличии переломов костей. При подозрении на ОП необходим тщательный сбор анамнеза: пациента следует расспросить о наличии вышеуказанных факторов риска, характере болевого синдрома в костях (если таковой имеется), а также о перенесенных переломах костей и обстоятельствах, при

которых они произошли. При ОП, связанном с возрастным андрогенным дефицитом, характерны преимущественные потери трабекулярной костной ткани и соответственно переломы тел позвонков, ребер и переломы лучевой кости в «типичном месте» [3].

У многих пациентов с ОП имеются жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Эти боли исчезают или притупляются после отдыха в положении лежа. Выраженность болевого синдрома может быть неодинаковой не только у разных больных, но и у одного и того же пациента в различные периоды заболевания. При осмотре необходимо обращать внимание на изменение осанки пациента, деформацию грудной клетки, снижение роста, образование кожных складок на боковой поверхности грудной клетки, нарушение походки.

### Диагностика

Международным обществом по ОП была предложена скрининг-анкета, заполнение которой позволяет выявить лиц, у которых имеется повышенный риск развития ОП. Данная анкета (табл. 1) заполняется пациентом самостоятельно. Анализ факторов риска рассматривается как первоначальное звено в диагностике ОП. Профилактическое лечение следует начинать при наличии 2 и более факторов риска ОП.

Таблица 1 [3]

#### Скрининг-анкета для выявления лиц с повышенным риском развития ОП

1. Были ли у кого-нибудь из ваших родителей перелом шейки бедра после 50 лет?
2. У вас был когда-нибудь перелом при незначительной травме после 50 лет?
3. Принимали ли вы когда-нибудь стероидные гормоны (преднизолон, кортизон и др.) дольше чем 3 месяца?
4. Стали ли вы меньше ростом более чем на 3 см?
5. Вы злоупотребляете алкоголем?
6. Выкуриваете ли вы более пачки (20) сигарет в день?
7. Есть ли у вас непереносимость молочных продуктов?
8. Были ли у вас проблемы, связанные с низким уровнем тестостерона, такие как эректильная дисфункция, отсутствие либидо?

Диагностические процедуры при ОП делятся на 2 группы.

#### Обязательные:

- анамнез и физический осмотр;
- показатели фосфорно-кальциевого обмена (ионизированный и общий кальций, неорганический фосфор, суточная экскреция кальция и фосфора с мочой);
  - биохимические маркеры костного метаболизма:
    - а) маркеры костеобразования
    - б) маркеры резорбции костной ткани
  - рентгенография поясничного и грудного отдела позвоночника;

- определение минеральной плотности костной ткани (остеоденситометрия);
- общий тестостерон, ССГ, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормон (ФСГ, ЛГ)

#### Дополнительные:

- паратгормон, 25-ОНД, тиреотропный гормон в сыворотке, маркеры злокачественных новообразований;
- гонадотропины и свободный кортизол в моче;
- стеральная пункция;
- биопсия крестцово-подвздошной кости после двойной маркировки тетрациклином для гистоморфометрии и анализа костного мозга (для дифференциальной диагностики миеломной болезни, костных метастазов и др. патологии).

### Биохимические маркеры костного обмена

Костный обмен складывается из сочетания двух процессов – резорбции старой кости, осуществляемой остеокластами, и формирования новой кости, осуществляемого остеобластами. Эти процессы регулируются различными гормональными, гуморальными и тканевыми факторами. Нарушение баланса между процессами ремоделирования кости в сторону преобладания резорбции приводит к постепенному уменьшению костной массы и развитию ОП, а ускорение костного обмена с преимущественной активацией резорбции – к быстрым потерям костной массы.

**Биохимические маркеры костеобразования** включают в себя прямые и косвенные продукты активности остеобластов. Большинство маркеров формирования кости измеряются в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2

#### Биохимические маркеры процессов ремоделирования кости [30]

| Маркеры костеобразования (синтезируются остеобластами)  | Маркеры резорбции кости (осуществляемой остеокластами)   |
|---|--|
| Костная щелочная фосфатаза (КЩФ; bALP) (в сыворотке крови)  | N-телопептид с пиридиновой сшивкой (NTX) (в моче)  |
| Остеокальцин (ОС) (в сыворотке крови)   | С-телопептиды: ICTP, или СТХ-MMP (в сыворотке крови), α-СТХ (в моче); β-СТХ (в моче или сыворотке крови) |
| Карбокси- и аминоконцевые пропептиды проколлагена I типа (С-ПП I и N-ПП I; PICP и PINP) (в сыворотке крови) | Пиридиновые сшивки коллагена: пиридинолин (ПИР; PYD) и дезоксипиридинолин (Д-ПИР; DPD) (в моче)          |
|   | Гидроксипролин (ОП; HYP) (в моче)  |
|   | Галактозил-гидроксилизин (Gal-Hyl) (в моче)  |
|   | Костный сиалопротеин (BSP) (в сыворотке крови)   |
|   | Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ; TRACP) (в плазме крови)                                     |

Для правильной оценки состояния костного обмена желательна определение всех биохимических маркеров костеобразования и хотя бы нескольких маркеров резорбции. А для понимания основных механизмов костного обмена кратко рассмотрим основные маркеры.

**Костная щелочная фосфатаза (КЩФ)** продуцируется остеобластами, и её синтез возрастает при активации дифференцировки этих клеток, происходящей в условиях ускоренного костеобразования. Тканевая специфичность, время полужизни в крови (1–2 дня), элиминация из крови печенью, приближает КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов. У взрослого человека с нормальной функцией печени около 50% общей активности щелочных фосфатаз в сыворотке крови составляет печеночный изофермент и 50% – КЩФ. Для разделения этих двух изоферментов в основном используется иммуноферментный и радиоиммунологический метод определения количественного содержания КЩФ.

**Остеокальцин (ОС)** – небольшой неколлагеновый белок, связывающий гидроксиапатит. Он продуцируется остеобластами. Биологическая функция ОС окончательно не определена, однако последние исследования подтверждают его участие не только в процессе минерализации вновь сформированного остеоида, но и в активации остеокластов. Вместе с тем между уровнем ОС в крови и скоростью костеобразования, получена хорошая корреляция, что позволяет считать ОС специфическим маркером функции остеобластов.

**Карбокси (С)- и аминокислоты (N) – концевые пропептиды проколлагена I типа (С-ПП I и N-ПП I; PICP и PINP)** – это большие частично глобулярные домены, которые отделяются от синтезированной остеобластами молекулы проколлагена с помощью специфических пептидаз. Образовавшаяся в результате молекула коллагена I типа включается в построение фибрилл костного матрикса, а отщепленные пропептиды из внеклеточной среды поступают в кровоток. Соотношение между числом продуцируемых молекул коллагена и числом образовавшегося и поступающего в кровоток PICP или PINP составляет 1:1, а следовательно, оба пропептида могут быть использованы для количественной оценки вновь синтезируемого остеобластами коллагена I типа.

**Биохимические маркеры резорбции кости** – это в основном различные фрагменты коллагена I типа, а также неколлагеновые белки (сиалопротеин и костная кислая фосфатаза), попадающие в кровоток из зоны резорбции костного матрикса. Эти маркеры определяются в моче или сыворотке крови.

**Среди продуктов деградации коллагена I типа** особого внимания заслуживают те его фрагменты, в состав которых входят поперечные сшивки, соединяющие молекулы зрелого коллагена. Сшивки, являющиеся по своей химической структуре преимущественно пиридинолинами, формиру-

ются в костном матриксе в области N- и C-концевых прямых участков (N- и C-телопептидов) молекул коллагена и связывают их со спиралевидными участками соседних молекул. В результате действия протеолитического фермента остеокластов – из зоны резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты коллагена; сокращенное обозначение – NTX (NT – N телопептиды, X – сшивка). Уровень NTX в крови или моче, отражает суммарную активность остеокластов, что позволяет его считать одним из лучших маркеров остеокластической резорбции.

Другой протеолитический фермент образует в зоне резорбции большие фрагменты, состоящие из двух C-телопептидов одной молекулы коллагена I типа, спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной сшивки между ними. Эти ферменты **ICTP**, или **CTX-MMP** попадают в кровоток, а затем выводятся мочой. Для определения этих фрагментов используются методы, названные CrossLaps.

Пиридиновые поперечные связи состоят из пиридинолинов (**ПИР**) и дезоксипиридинолинов (**Д-ПИР**). Из зон резорбции они поступают в кровь, а затем выводятся с мочой.

Между такими маркерами резорбции, как NTX, CTX-MMP, ПИР, Д-ПИР и, гистоморфометрическими показателями резорбции кости получена хорошая корреляция.

**Гидроксипролин (HYP) или оксипролин** составляет 14% аминокислотного состава коллагена I типа. В настоящее время его относят к неспецифическим маркерам и используют для суммарной оценки процессов костного ремоделирования.

**Галактозил-гидроксилизин (Gal-Hyl)** высвобождается в результате резорбции. Является специфическим маркером.

**Костный сиалопротеин** составляет 5–10% неколлагеновых белков костного матрикса. Является специфическим маркером.

**Костная кислая фосфатаза** – изофермент кислых фосфатаз. Участвует в процессе деминерализации кости, по ее уровню судят об активности остеокластической резорбции. В отличие от других маркеров костную фосфатазу исследуют в плазме крови, а не в сыворотке, где ее активность оказывается повышенной из-за выброса изоферментов из тромбоцитов и эритроцитов при образовании кровяного сгустка.

При определении маркеров резорбции кости предпочтения отдают NTX, CTX-MMP, ПИР, Д-ПИР вследствие их большей специфичности. Повышенный уровень маркеров костной резорбции и ОС позволяет прогнозировать риск переломов независимо от данных денситометрии. Однако комбинация биохимических и денситометрических данных улучшает идентификацию пациентов с высоким риском переломов [30].

Таким образом, исследование современных биохимических маркеров костного ремоделирования позволяет оценить состояние обмена костной ткани, скорость процессов ее ремоделирования и, следовательно, темпы потери костной массы, влекущие за собой развитие ОП.

### Литература

1. Юренева С.В. Лечение и профилактика постменопаузального остеопороза. // Консилиум медикум. – 2004 – томб – №9 – с.702–707.
2. Шостак Н.А. Остеопороз: современные аспекты диагностики и лечения. // Лечащий врач. – 2004 – №7, – с 26–29.
3. Торощова Н.В., Беневоленская Л.И. Подходы к профилактике и лечению остеопороза. // Лечащий врач. – 2005. – №4, – с.31–35.
4. Мсхала Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин и остеопороз. // Остеопороз и остеопатии. – 2004 – №1, с.26–31.
5. Скрипникова И.А. Современные подходы к профилактике остеопороза. // Лечащий врач. – 2001 – №2 – с.15–19.
6. Larsen B, Kronenberg B, Melmed A, Polonsky B. // Williams textbook of Endocrinology, tenth edition – 2003.
7. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы // Под ред. Нишлага Э., Бере Г.М., перевод с англ., М.: Миа, 2005 – 551 с.
8. Шварц Г.Я. Общие вопросы рациональной фармакотерапии и фармакопрофилактики остеопороза: особенности целевых групп. // Остеопороз и остеопатии. – 2001 – №2 – с.39–44.
9. Чичасова Н.В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии. // Лечащий врач. – 2003 – №1 – с. 16–19.
10. Карпузерс М. // Революция тестостерона. – М., 2005. – 223 с.
11. de Vernejoul M.C. Coben M. Estrogens, androgens, and osteoporosis in men. // Ann. Endocrinol (Paris) – 2003 – 64 (2): 137–40.
12. Orwoll E.S. Androgens: basic biology and clinical implication. // Calcif. Tissue Int. – 2001 – 69 (4):185–8.
13. Van Pottelberg I et al. Bioavailable estradiol and aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. // J Clin Endocrinol Metab. – 2003 – 88 (7) 3075–81.
14. Orwoll E.S. Men, bone and estrogen: unresolved issues. // Osteoporos. – 2003 – 14 (2) 93–8.
15. Audran M et al. Bone metabolism in men. // Prog Urol. – 2003 – 13 (2 Suppl 1): 3–8.
16. Compston J.E. Sex steroids and bone. – Physiol Rev. – 2001 – 81 (1): 419–447.
17. Lindberg MK et al. Androgens and the skeleton. // Minerva Endocrinol. – 2005 – 30 (1) 15–25.
18. Vanderschueren D et al. Androgens and bone. // Endocr Rev. – 2004 – 25 (3) 389–425.
19. Carreau S. Estrogens – male hormones? // Folia Histochem Cytobiol. – 2003 – 41(3):107–11.
20. Sayed Y, Taxel P. The use of estrogen therapy in men. – 2003 – 3(6): 650–4.
21. Kung A.W. Androgen and bone mass in men. // Asian J Androl. – 2003 – 5 (2): 148–54.
22. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: изучение роли некоторых генов в возникновении и развитии остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 1999 – №4 – с.26–30.
23. Lorentzon M et al. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. // J Bone Miner Res. – 2005 – 20 (8): 1334–41.
24. Vanderschueren D et al. Clinical Review: Sex steroids and the periosteum – reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion. // J Clin Endocrinol Metab. – 2006 – 91 (2): 378–82.
25. de Vernejoul M.C., Coben M. Estrogens, androgens, and osteoporosis in men. – Ann Endocrinol. (Paris) – 2003 – 64 (2): 137–40.
26. Orwoll E.S. Androgens: basic biology and clinical implication. // Calcif. Tissue Int. – 2001 – 69 (4):185–8.
27. Bilezikian J.P. The role of estrogens in male skeletal development. // Reprod. Fertil. Dev. – 2001 – 13 (4): 253–9.
28. Alexandre C. Androgens and bone metabolism. // Joint Bone Spine. – 2005 – 72 (3): 202–6.
29. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом. // Остеопороз и остеопатии. – 1999, №4, с.2–6.
30. Руководство по остеопорозу // под Ред. Беневоленской Л.И., М., Бином – 2003 – 523 с.