

I. ANDROGÈNES ET COMPOSITION CORPORELLE

Androgènes et métabolisme osseux

C. ALEXANDRE¹, D. ROSSI, J. TOSTAIN

¹ Service de Rhumatologie, CHU de Saint Etienne

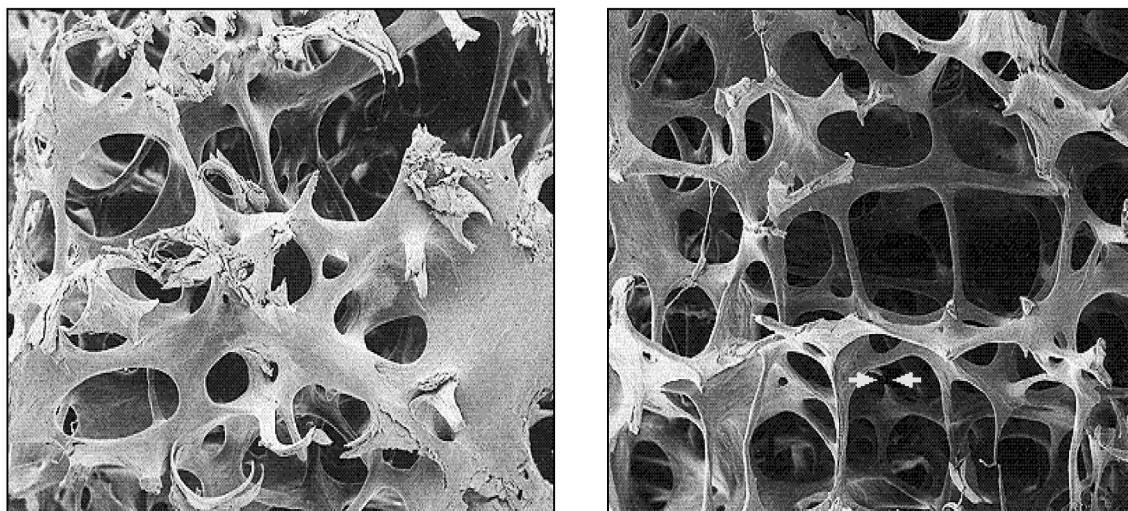
*Toute votre félicité
Sujette à l'instabilité
En moins de rien tombe par terre :
Et comme elle a l'éclat du verre,
Elle en a la fragilité
Pierre Corneille (Polyeucte)*

I. INTRODUCTION

Les androgènes ont des actions multiples sur le squelette au cours de la vie. Ils favorisent la croissance squelettique et l'accumulation de minéraux durant la puberté et l'adolescence. Ils stimulent la fonction, l'activité et la durée de vie des ostéoblastes, chargés de la formation osseuse, et inhibent en miroir les ostéoclastes chargés de la résorption osseuse. Leur action sur le remodelage osseux est donc essentielle et s'exerce au travers de mécanismes complexes. Les androgènes augmentent également l'apposition d'os par le périoste, ce qui rend compte de la taille plus grande des os et de l'épaisseur plus importante de l'os cortical chez l'homme.

Lors du vieillissement, on observe une réduction progressive de la masse squelettique et de sa densité calcique, aussi bien au niveau de l'os cortical que de l'os trabéculaire. Ce phénomène a été décrit dès les premiers travaux histomorphométriques sur les biopsies osseuses trans-iliaques [65] et confirmé en terme de

densité calcique après le développement des analyses densitométriques [118]. L'OMS a établi des critères définissant l'ostéopénie et l'ostéoporose chez la femme à partir de leurs T scores [1]. Des standards identiques sont applicables à l'homme. Une valeur de T représente une déviation standard de la densité minérale osseuse (DMO) de jeunes adultes (20-35 ans) de même sexe de la population générale. Chaque déviation standard, donc chaque unité de T score, correspond à une réduction de 10 à 15% de la DMO et approximativement à un doublement du risque de fracture [58]. Le Z score compare la DMO du sujet à une population témoin du même âge. L'ostéopénie est définie par un T score entre -1 et -2,4. La perte osseuse du vieillissement, à la fois matricielle et minérale, aboutit à l'ostéoporose lorsqu'elle franchit un certain seuil inférieur à 11 % en terme histomorphométrique et à - 2,5 en T score en terme densitométrique [45] (Fig. 1). L'AFSSAPS ne recommande pas la densitométrie systématique chez toutes les femmes ménopausées, mais conseille de rechercher des facteurs de risque comme des



*Figure 1: Os normal
(à gauche),
os ostéoporotique
(à droite)*

antécédents familiaux d'ostéoporose, un faible poids ou une ménopause précoce. L'ostéoporose de l'homme étant surtout d'origine secondaire, la densitométrie doit être pratiquée en présence d'une affection susceptible de s'accompagner d'une raréfaction osseuse comme nous le verrons plus loin. Les radiographies osseuses manquent de sensibilité et ne permettent le diagnostic d'ostéoporose que lorsque la densité osseuse a été réduite de 40 à 50% [32].

II. OSTEOPOROSE, HYPOGONADISME ET RISQUE FRACTURAIRE

La conséquence de l'ostéoporose est un risque accru de fracture vertébrale ou périphérique (Figures 2 a et b). Classiquement, on rapporte cette perte osseuse à l'existence, lors du vieillissement, d'une carence en hormone sexuelle aussi bien chez la femme que chez l'homme. Mais la différence réside dans la cinétique du ralentissement des sécrétions hormonales après 50 ans : rapide chez la femme, la carence oestrogénique explique une perte osseuse brutale dans la période péri- et post-ménopausique précoce (Figure 3). A l'opposé, la carence lente et progressive en androgène observée chez l'homme explique une perte osseuse continue mais linéaire avec l'âge. Cela rend compte de la fréquence de l'ostéoporose plus importante chez la femme que chez l'homme, même si dans ce dernier cas la maladie n'est pas exceptionnelle. D'autres facteurs de résistance osseuse ont été récemment incriminés chez l'homme, en particulier des facteurs micro-architecturaux trabéculaires puisque les perforations des travées osseuses par les ostéoclastes sont moins fréquentes que chez la femme [70] et surtout macro-architecturaux corticaux puisque la formation péri-osseuse au niveau périoste s'accroît avec l'âge beaucoup plus vite chez l'homme que chez la femme [92]. Les os de l'homme sont plus larges et donc moins exposés à la fracture.

La DMO diminue avec le vieillissement masculin [85, 121], comme elle diminue chez les hommes présentant un hypogonadisme d'origine hypophysaire ou testiculaire [30, 35, 105]. La chute de la testostérone est associée à un risque accru de fracture de hanche par traumatisme minime [2, 44, 104]. Dans une étude d'hommes âgés institutionnalisés [2], 66% des résidents qui avaient eu une fracture de hanche et 20% de ceux présentant des fractures-tassements de vertèbres étaient hypogonadiques ($T < 3\text{ng/ml}$).

L'intérêt croissant porté à l'ostéoporose masculine depuis quelques années a beaucoup amélioré nos connaissances : c'est une affection grave dont le retentissement clinique est plus important que chez la femme, en particulier la fracture du col fémoral dont la mortalité à 1 mois est deux fois supérieure [16], avec au bout d'un an un retour au statut fonctionnel pré-fracturaire chez seulement 30% des patients [24]. Le risque de survenue d'une fracture chez un homme de 50 ans pendant le reste de sa vie est estimé entre 13,1% [45] et 25,6% [72] pour l'ensemble des fractures. L'incidence des fractures reste faible avant 65 ans mais est multipliée par 5 tous les 10 ans par la suite. Les facteurs osseux (capital osseux en fin de croissance et, comme nous l'avons vu, architecture osseuse) ont des caractéristiques plus favorables en terme de résistance osseuse à la fracture que chez

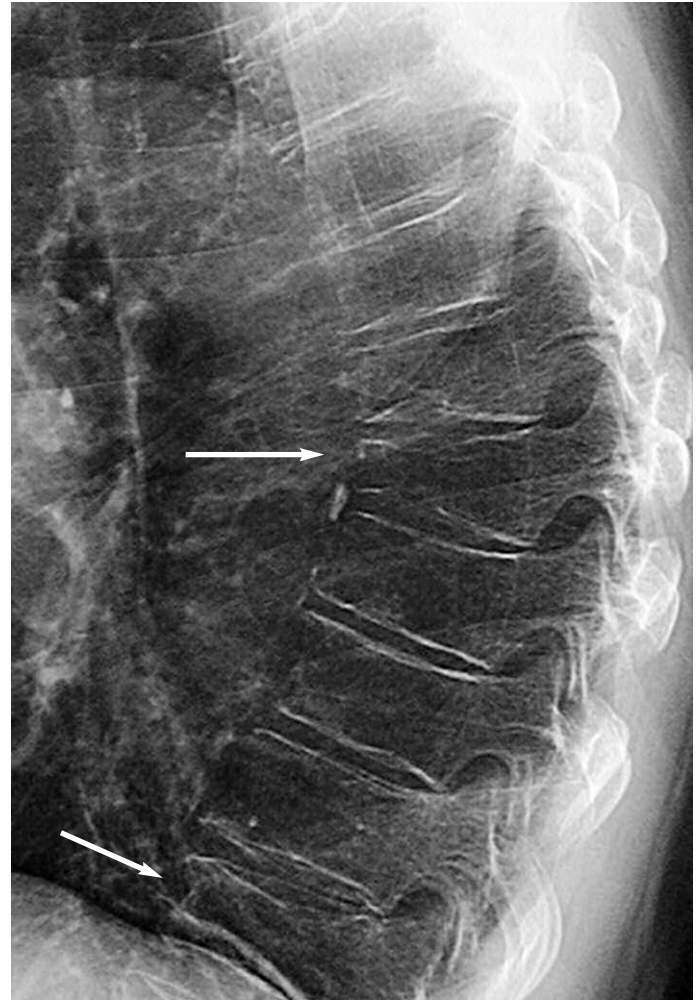


Figure 2 a: Tassements vertébraux d'origine ostéoporotique

la femme. Mais, les facteurs extra-osseux pathologiques ont une importance plus grande : 50 à 70% des ostéoporoses de l'homme sont secondaires à un hypercorticisme (notamment médicamenteux), une intoxication alcoolo-tabagique, une maladie hépato-digestive ou un hypogonadisme retrouvé chez 15% des patients seulement. En outre, de façon relativement récente, le rôle des hormones sexuelles sur les cellules osseuses a été précisé: c'est ainsi que si les œstrogènes possèdent des récepteurs nucléaires α ($RE\alpha$) et β ($RE\beta$) dans les ostéoblastes [13], des récepteurs androgéniques (RA) ont aussi été décrits [117]. A côté de cette voie génomique, intervient une voie non génomique impliquant indifféremment les récepteurs œstrogéniques ou androgéniques dans la régulation de l'apoptose des ostéoblastes [53]. Ainsi, chez l'homme comme chez la femme, la diminution des hormones sexuelles libres circulantes (testostérone et œstrogène) avec l'âge s'accompagne d'une perte osseuse pouvant conduire à l'ostéoporose [3, 30] et les traitements substitutifs hormonaux s'accompagnent chez les patients hypogonadiques masculins et féminins d'un gain osseux [10, 59].

Jusqu'à un passé tout à fait récent, le rôle des androgènes sur l'épargne osseuse chez l'homme était donc bien établi dans la



Figure 2 b: fracture du col fémoral sur un os ostéoporotique

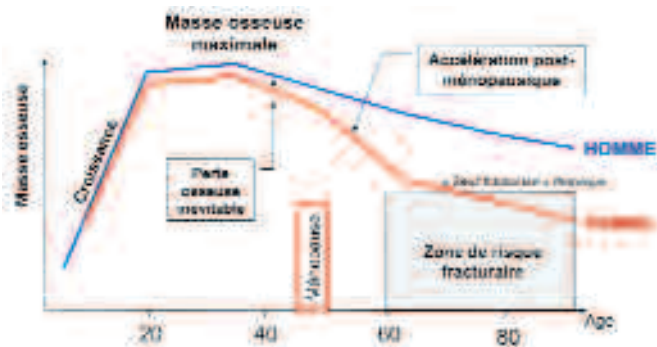


Figure 3: Evolution de la masse osseuse avec l'âge chez l'homme et la femme

logique d'une situation en miroir de la femme malgré l'absence d'une période comparable à la ménopause. Cependant, la corrélation positive entre les taux de testostérone libre, biodisponible ou totale et la DMO (densité minérale osseuse) et le risque fracturaire n'était que faible dans certaines études [18, 31, 34, 50, 71, 76, 77, 87, 90, 113] et absente dans d'autres [4, 15, 27, 47, 61, 63, 73, 82, 83, 107], alors qu'elle était plus marquée avec l'œstradiol [4, 8, 34, 77, 83, 95, 107, 113].

III. REMISE EN QUESTION DE NOS CONNAISSANCES

En 1994, le groupe de Korach [96] rapporte le cas d'un jeune homme de 28 ans ostéoporotique (Z score = - 2) présentant un hyper remodelage avec accélération des paramètres biochimiques de formation et résorption osseuse, porteur d'une mutation homozygote d'une seule base du gène du récepteur α des œstrogènes ce qui le rend non fonctionnel. Par ailleurs, le patient de grande taille (2,04 m) présente des épiphyses incomplètement fusionnées malgré un taux de testostérone circulant normal. L'hypothèse est donc soulevée d'un rôle des œstrogènes dans l'arrêt de la croissance après la puberté et dans l'acquisition ou le maintien du capital osseux chez l'homme.

En 1995, est rapporté le premier cas d'un jeune homme de 24 ans, mesurant 2,04 m, aux épiphyses non fermées, présentant une densité calcique vertébrale réduite (Z score = - 1,68 au rachis) avec un hyper remodelage, porteur d'une mutation du gène de l'aromatase. Son taux d'œstradiol est indétectable alors que sa testostérone est élevée [67]. En 1998, Bilezikian [12] complète cette observation en rapportant les effets du traitement œstrogénique : on observe une normalisation des paramètres biochimiques et une remontée de la densité osseuse de 15 % en 3 ans. En outre, la croissance est stoppée. Ces résultats sont confirmés par la suite par diverses observations chez l'homme [14, 86], et chez l'animal [94] qui permettent de penser que la fermeture des épiphyses ne se fait pas chez l'homme sans l'action des œstrogènes et que les androgènes seuls ne sont pas suffisants pour assurer une minéralisation correcte du squelette.

Cependant, les sujets porteurs d'un testicule féminisant par insensibilité complète ou partielle aux androgènes ont une densité diminuée, mal corrigée par le traitement œstrogénique, ce qui suggère que les androgènes jouent également un rôle important dans le développement et le maintien du contenu minéral osseux chez l'homme [60, 66, 102].

Dès lors, les travaux de la littérature vont tenter de préciser le rôle respectif des androgènes et des œstrogènes chez l'homme normal [23] et les sujets porteurs d'un cancer de la prostate traité ou d'une ostéoporose.

IV. ROLE DES STEROIDES SEXUELS CHEZ L'HOMME NORMAL

Parallèlement à une baisse progressive des androgènes libres avec l'âge de 64 % entre 20 et 90 ans chez l'homme, on observe une baisse de l'œstradiol libre de 47 % qui peut s'expliquer soit par la baisse androgénique soit par réduction de l'activité d'aromatase [50].

1- Densité minérale osseuse

Dans le travail de Khosla [50] portant sur 346 hommes de 23 à 90 ans comparés à 304 femmes de 21 à 94 ans, une analyse multivariée démontre que seul l'œstradiol libre est un prédicteur indépendant de la densité osseuse aussi bien chez l'homme que chez la femme. Ces résultats viennent confirmer les études de

cohorte de Rancho Bernardo [34] et de Slemenda [95] chez des hommes de plus de 65 ans : la densité osseuse présente une corrélation positive avec le taux d'œstradiol après ajustement pour le poids, mais pas avec le taux de testostérone. Elle est négativement corrélée au taux de SHBG, protéine transporteuse des hormones sexuelles qui les inactive. D'ailleurs le taux de SHBG augmente avec le risque de fracture [57]. Dans une étude longitudinale portant sur 88 hommes jeunes dont la DMO augmente au niveau cortical et 130 sujets âgés dont la densité baisse au niveau de l'avant-bras, le taux d'œstrogène bioactif et non le taux de testostérone bioactif est corrélé à l'augmentation ou à la perte osseuse en fonction de l'âge, témoignant du rôle-clé joué par les œstrogènes aussi bien dans l'acquisition du capital osseux que dans la perte osseuse. En outre, chez les sujets âgés présentant un taux d'œstrogène inférieur à 11 pg/ml, la vitesse de perte osseuse et les marqueurs de résorption ostéoclastiques sont significativement plus élevés [49]. Enfin dans une très récente étude longitudinale portant sur des hommes de plus de 70 ans suivis pendant 4 ans, les taux d'œstrogènes bioactifs les plus élevés sont associés à la perte osseuse la plus basse au niveau de l'avant-bras et de la hanche tandis que la perte osseuse la plus forte au niveau de l'avant bras se voit chez les sujets présentant l'allèle le plus court du gène CYP 19, gène de l'aromatase, ce qui traduit bien le rôle modulateur de cette enzyme sur le métabolisme osseux au niveau tissulaire [114]. En revanche, il n'existe à notre connaissance aucune étude longitudinale démontrant une association directe entre la perte osseuse de l'homme et les taux d'androgènes. Une revue générale de la littérature a été récemment proposée par Khosla [51].

Le polymorphisme du récepteur aux œstrogènes (RE) influe sur la quantité et la qualité de l'os de l'homme normal [88]. Les androgènes interviennent aussi dans le métabolisme osseux et il existe une corrélation négative entre les répétitions CAG du gène du RA et la densité minérale osseuse (DMO) [84, 124]. Cette corrélation était absente dans une série Belge d'hommes âgés (71-86 ans) dont 30% avaient des taux de testostérone hypogonadiques, indiquant une activation insuffisante du RA [115]. L'effet du polymorphisme du RA sur la DMO s'observe donc plutôt chez les hommes jeunes, avant que les autres facteurs de déminéralisation n'aient imprimé leur influence prédominante. Chez la femme, on a pu démontrer que la diminution de la DMO accompagnant l'allongement des répétitions CAG se traduisait également par une augmentation de la fréquence des fractures [17, 54, 103, 112].

2- Remodelage osseux

Si l'on s'intéresse au remodelage osseux, une étude portant sur 596 hommes de 51 à 85 ans montre que le taux d'œstradiol bioactif est négativement corrélé aux marqueurs du remodelage osseux [107]. Chez les hommes âgés, l'administration d'un inhibiteur de l'aromatase augmente les marqueurs de résorption osseuse, et la substitution par œstradiol les diminue [108, 109]. Ces données suggèrent un rôle important de la conversion de la testostérone en œstradiol dans la prévention de la résorption osseuse.

Seules deux études longitudinales substitutives en androgène et/ou œstrogène pourraient nous permettre de mieux comprendre

le rôle physiologique des hormones sexuelles sur les activités cellulaires osseuses, si leurs résultats n'étaient à première vue contradictoires : (1) Dans le travail du groupe de Khosla [28] qui porte sur 59 hommes âgés en moyenne de 68 ans dont les sécrétions hormonales sexuelles endogènes et périphériques sont supprimées par un agoniste de la GnRH et un inhibiteur de l'aromatase mais dont les taux circulants d'androgènes et d'œstrogènes sont maintenus à des valeurs normales par des patch transdermiques de testostérone et d'œstradiol, l'œstradiol est le stéroïde qui régule majoritairement la résorption osseuse mais les androgènes interviennent aussi de façon indépendante à un plus faible niveau, alors que la testostérone et l'œstradiol sont impliqués tous deux dans la régulation de la formation osseuse (Fig. 4). (2) Le travail très récent du groupe de Finkelstein [56] qui porte sur 70 hommes jeunes de 20 à 44 ans soumis aux mêmes conditions confirme que androgènes et œstrogènes jouent un rôle indépendant sur la résorption osseuse mais les androgènes paraissent jouer seuls un rôle important dans la régulation de la formation osseuse. Les résultats sur la formation osseuse sont ainsi en contradiction avec ceux de l'étude précédente, peut-être en raison de l'âge des sujets [55].

Au total, il est actuellement impossible de préciser le rôle exact des stéroïdes sexuels sur les activités cellulaires osseuses. Cependant, l'amélioration de la DMO chez les hommes hypogonadiques traités par testostérone se caractérisant par une diminution du turnover osseux plutôt que par une augmentation de la formation osseuse, il semble que les mécanismes luttant contre la résorption, comme ceux observés lors du traitement par œstrogènes, jouent le rôle essentiel.

V. OS ET DEPRIVATION ANDROGENIQUE POUR CANCER DE PROSTATE

La dépendance androgénique du cancer de la prostate est connue depuis plus de 50 ans [42] ce qui fait de la déprivation androgénique la pierre angulaire du traitement palliatif. Celle-ci peut être obtenue par castration ou par traitement médicamenteux en particulier en utilisant les agonistes de la GnRH. Dans ces circonstances d'hypogonadisme aigu, l'homme présente une perte rapide de masse osseuse identique à celle de la femme au moment de la ménopause [105], atteignant 3 à 7% par an [22, 64, 106]. L'hypogonadisme est un facteur de risque indiscutable d'ostéoporose en contribuant pour 20 à 30 % à la perte osseuse [91]. Il en résulte un risque fracturaire accru en particulier au niveau du col du fémur qui peut atteindre 5 fois celui de la population eugonadique [44].

L'institution d'une déprivation androgénique par castration chirurgicale ou par inhibition chimique aboutit à une augmentation du risque fracturaire du col fémoral : 13,6% (contre 1,1%) des malades sont atteints dans le premier cas lors d'un suivi longitudinal de 7 ans [20], 10,2% dans le deuxième cas après un suivi longitudinal de plus de 8 ans [19]. Toutefois le risque fracturaire augmenté n'est pas seulement expliqué par la diminution de la masse osseuse mais aussi par la progression de la maladie [21], l'âge et les localisations métastatiques [64]. Sur le plan densitométrique, l'étude de Wei démontre que la diminution de la masse osseuse est fréquente chez les sujets porteurs d'un can-

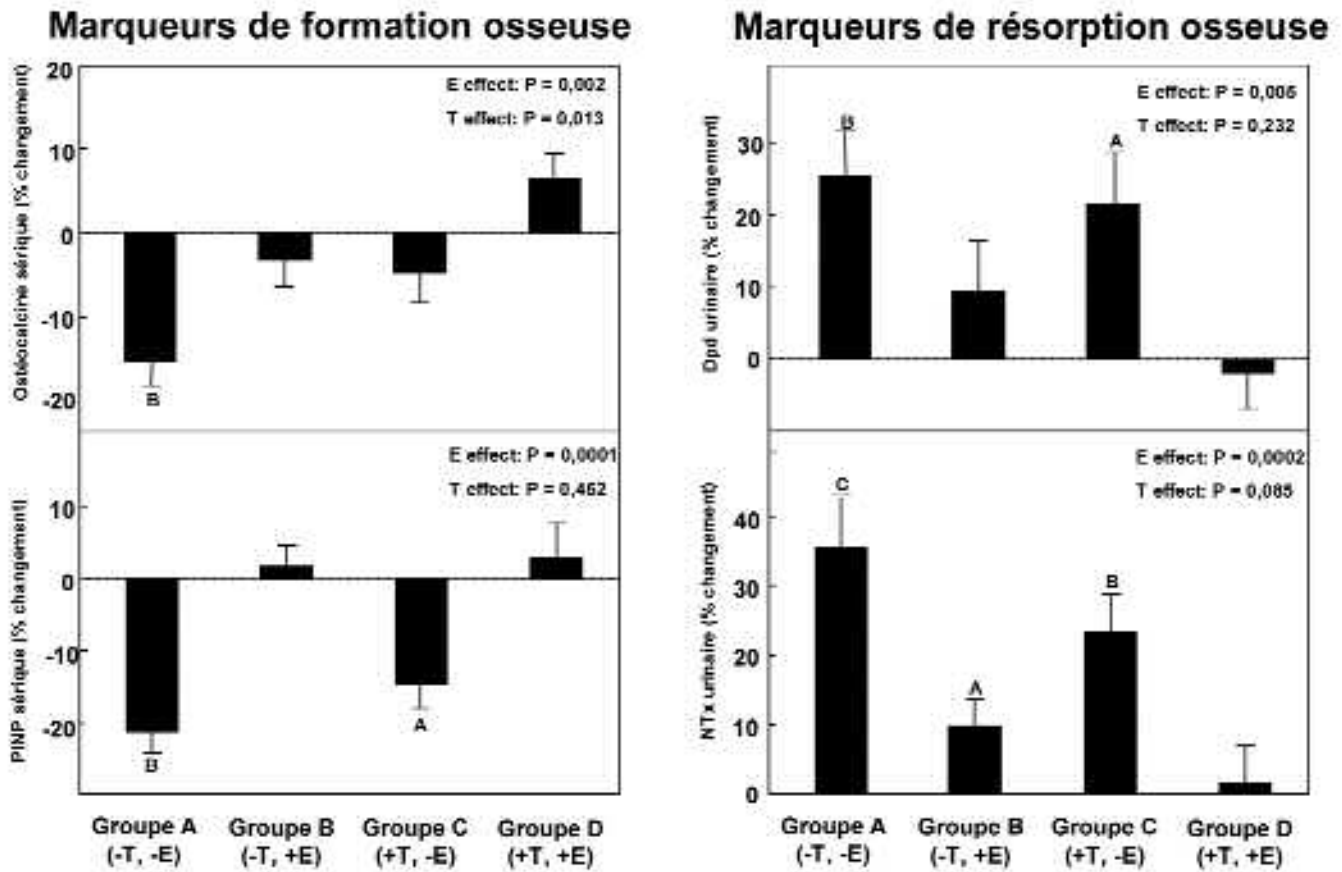


Figure 4: Variations des marqueurs de la formation osseuse (gauche) et de la résorption osseuse (droite) dans les 4 groupes (A : aucune supplémentation en testostérone ou oestradiol ; B : supplémentation en oestradiol ; C : supplémentation en testostérone ; D : supplémentation en testostérone et oestradiol). D'après Falahati-Nini [28].

cer de prostate avant tout traitement [120]. La déprivation androgénique vient donc rajouter ses effets ce qui aboutit à la présence d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose chez près de 90 % des malades après un an de traitement [120]. Tous les sites fracturaires de l'ostéoporose sont touchés [81]. La perte osseuse et le risque fracturaire progressent avec la durée du traitement [39, 69, 75] et il se pourrait que la castration chirurgicale soit plus raréfiante que les traitements médicaux en particulier intermittents [52].

Enfin, sur le plan biochimique, une accélération du remodelage osseux est observée. Il apparaît donc dans la littérature des propositions thérapeutiques préventives par les bisphosphonates chez les sujets les plus à risque [97] : patients de race blanche, maigres, sédentaires, fumeurs et consommateurs d'alcool [75] ou dont le taux sanguin de CTX (marqueur de résorption osseuse) est élevé ou la densitométrie osseuse basse.

VI. PLACE DES STEROIDES SEXUELS DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE MASCULINE

Nous avons vu que chez l'homme normal, les androgènes ne sont pas capables de réguler seuls la masse osseuse et que l'oestradiol participe activement et en priorité à cette régulation à travers des récepteurs spécifiques α et β situés dans les ostéoblastes. Chez le rat hypogonadique, l'efficacité osseuse des œstrogènes est supérieure à celle des androgènes [116]. La question

se pose donc de savoir quel traitement envisager suivant l'état hormonal du patient ostéoporotique.

1- Traitement chez l'homme eugonadique

Si l'on souhaitait utiliser les hormones sexuelles dans le traitement de l'ostéoporose masculine, il paraîtrait donc opportun d'utiliser les œstrogènes. Toutefois, un traitement féminisant ne peut être sérieusement envisagé chez des sujets ostéoporotiques eugonadiques. Des études non contrôlées ont rapporté une augmentation de la DMO par administration de testostérone chez des hommes eugonadiques d'âge moyen et des hommes âgés avec ostéoporose idiopathique [6, 7]. Dans d'autres études, les effets sur la masse osseuse et les paramètres biochimiques de remodelage se sont avérés peu concluants [101, 110]. On ne peut donc, en l'état actuel des connaissances, recommander les androgènes dans la prévention et le traitement de la perte osseuse de l'homme eugonadique, d'autant qu'à notre connaissance l'effet anti-fracturaire n'a pas été démontré.

Dans ce contexte, il faut discuter les autres traitements de l'ostéoporose masculine, en particulier les bisphosphonates qui ont prouvé leur efficacité [33] et dont l'un est remboursé par la Sécurité Sociale (Alendronate). De nouveaux produits synthétiques analogues des androgènes mais ne présentant pas d'effet nocif en particulier sur la prostate (SARMs ou modulateurs sélectifs du récepteur aux androgènes) sont actuellement à l'étude chez l'animal [38].

2- Traitement chez l'homme hypogonadique

Il se conçoit différemment suivant qu'il existe ou non une contre-indication au traitement androgène.

a) Hypogonadisme avec contre-indication au traitement androgène

C'est notamment le cas du cancer de prostate traité par castration médicale ou chirurgicale. Certaines études ont montré l'efficacité des bisphosphonates dans la prévention ou la diminution de la perte osseuse secondaire à la déprivation androgénique pour cancer de prostate. En raison de l'accélération du remodelage osseux constaté sous traitement hormonal palliatif, le pamidronate et le zolédronate, deux bisphosphonates capables de ralentir fortement, ont été testés chez des patients sans métastase osseuse. Le pamidronate a été injecté en IV à la dose de 60 mg toutes les 12 semaines [100] et le zolédronate à la dose de 4 mg tous les 3 mois pendant 1 an [99]: on observe un maintien ou une augmentation de la DMO vertébrale et fémorale par rapport aux témoins, allant de pair avec une réduction du remodelage. Chez des patients traités par blocage androgénique complet pour métastases osseuses, une injection unique de 90 mg de pamidronate apportait un résultat identique qui se maintenait au moins 6 mois après l'injection [25].

Il faut recommander chez les hommes soumis à la déprivation androgénique un traitement prophylactique de l'ostéoporose par un supplément calcique (1,2 à 1,5g sont au total nécessaires chaque jour, apport alimentaire compris) et un apport de vitamine D de 400 UI/j [111]. L'arrêt du tabac et d'une consommation excessive d'alcool, un entraînement en résistance sont conseillés [98]. Le dépistage de l'ostéoporose par la densitométrie osseuse devrait idéalement être effectué avant l'initiation du traitement, puis tous les deux ans [69, 111] (Figure 5). Si le patient développe une ostéoporose, le traitement est indiqué, même si d'autres études sur l'utilisation des bisphosphonates et des œstrogènes en contexte préventif et thérapeutique restent nécessaires [21].

Le coût considérable de l'association déprivation androgénique médicamenteuse et bisphosphonates, même contrebalancé en partie par la réduction des accidents osseux [36] a conduit certains auteurs à envisager la réintroduction du traitement par œstrogènes qui préserve l'os et inhibe la sécrétion de testostérone. Le risque thrombo-embolique serait écarté par l'utilisation de faibles doses [40, 89] et la voie parentérale [40] ou transdermique [74].

Patients débutant ou recevant un traitement de déprivation androgénique

1. DÉTERMINER LE NIVEAU DE RISQUE :

- Risque élevé (1 critère ou plus) : durée de traitement >6 mois, antécédent de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, faible poids corporel, tabagisme, alcoolisation excessive, corticothérapie, comorbidités, taux de vitamine D abaissé)
- Faible risque : aucun critère

2. CONSEILLER DES MESURES PRÉVENTIVES :

- Arrêt de l'alcool et du tabac
- Exercice physique en résistance

3. VÉRIFIER LA NÉCESSITÉ D'UNE SUPPLÉMENTATION EN CALCIUM ET VITAMINE D

4. DENSITOMÉTRIE OSSEUSE

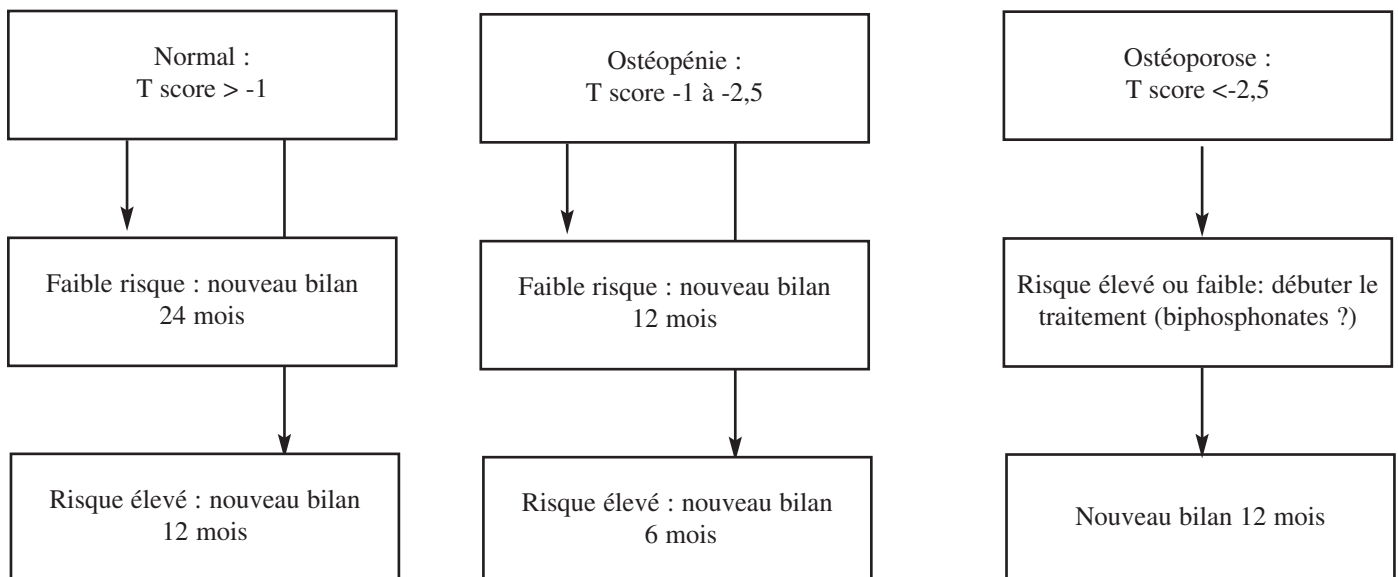


Figure 5 : Stratégie de prise en charge de la perte osseuse chez le patient traité pour cancer de prostate par déprivation androgénique selon Higano [41].

b) Hypogonadisme sans contre-indication au traitement androgène

Chez l'homme hypogonadique, la destruction osseuse liée à l'hyperactivité ostéoclastique est aggravée par la chute simultanée des œstrogènes. Un traitement œstrogénique pourrait donc être proposé. Un travail récent démontre que 0,3 mg/j d'œstrogènes conjugués équins pendant 4 semaines réduit le turn-over osseux chez des hommes hypogonadiques [78]. En outre, le raloxifène, analogue synthétique des œstrogènes capable de moduler leur fixation sur les récepteurs (classe des SERMs ou modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes), ce qui les dote d'un effet agoniste sur le tissu osseux sans effet féminisant, a aussi été utilisé pendant 6 mois chez 50 sujets de 69 ans en moyenne [26]. Pour un taux d'œstradiol basal inférieur à 30 pg/ml, le raloxifène exerce alors une action agoniste favorable sur les récepteurs osseux. Au dessus de cette limite, un effet délétère stimulant encore plus la résorption osseuse pourrait être observé. Cela amène à proposer le raloxifène comme possible traitement des sujets masculins hypogonadiques et à taux d'œstrogène bas. Des études complémentaires restent cependant nécessaires.

Cependant, le traitement de l'homme hypogonadique par la testostérone est aussi le meilleur moyen d'augmenter l'œstradiol sans entraîner de féminisation tout en traitant l'ensemble des troubles liés au déficit androgénique. Différents travaux démontrent l'utilité des androgènes au long cours pour le maintien de la densité osseuse à un niveau normal pour l'âge [123]. La plupart des études [68, 110], mais pas toutes [79, 93], rapportent une amélioration des indices biochimiques de formation osseuse plutôt que de la DMO elle-même. Morley [68] observe une augmentation des taux d'ostéocalcine, un témoin de l'activité ostéoblastique, alors que Tenover [110] rapporte une diminution de l'excrétion d'hydroxyproline, un témoin de la résorption osseuse. La supplémentation en testostérone pendant 1 an prévient la perte osseuse au niveau du col fémoral [48] et augmente la DMO de la colonne lombaire [9] chez les hommes âgés avec une testostérone totale inférieure aux valeurs normales de l'adulte plus jeune. En fait, l'étude de Snyder [101] montre que l'effet bénéfique des androgènes sur la DMO de l'homme âgé est limité à ceux présentant un taux franchement anormal de testostérone (Fig. 6). Une augmentation de 6% de la DMO de la colonne lombaire peut être attendue chez les hommes présentant une testostérone à 2,0 ng/ml, alors que la densité osseuse ne changerait pas chez les hommes présentant une testostérone à 4,0 ng/ml [101]. Les données récentes rapportées par Wang [119] chez 123 patients traités par gel transdermique à 1% durant 36 mois sont en accord avec ces données. L'auteur décrit une évolution biphasique des marqueurs avec une phase précoce (6-12 mois) associant une diminution de la résorption et une augmentation de la formation osseuse, suivie d'une phase où la résorption osseuse ne diminue plus alors que la formation se poursuivrait. Durant la période de traitement, la DMO de la colonne lombaire des patients âgés augmentait de façon conti-

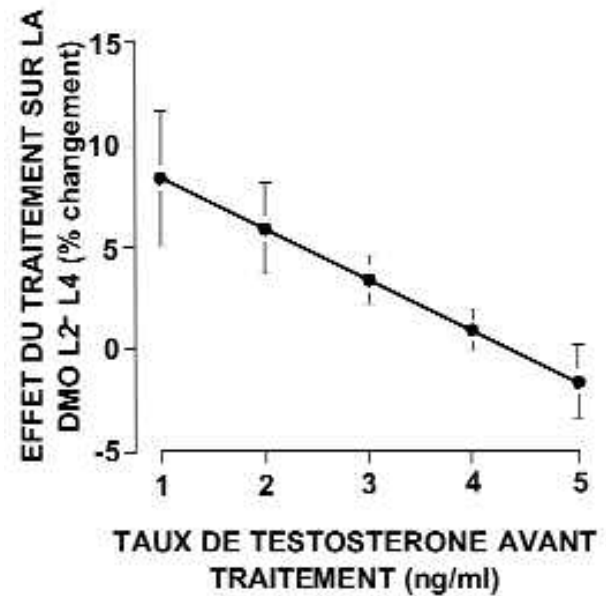


Figure 6: Effet de 36 mois de traitement androgène sur la DMO d'hommes de plus de 65 ans en fonction du taux de testostérone initial: l'effet est d'autant plus marqué que l'hypogonadisme était franc. D'après Snyder [101]. Copyright 1999, The Endocrine Society.

nue pour atteindre +3,8% à 30 mois, de façon d'autant plus marquée que la testostérone sérique et la DMO initiales étaient basses. La réponse au traitement androgène semble meilleure dans l'os trabéculaire, comme la colonne vertébrale, que dans l'os cortical, comme le radius [29]. La supplémentation par la testostérone présente donc une efficacité certaine, bien que limitée, dans l'ostéoporose associée à un hypogonadisme franc (Tableau 1). Cette efficacité persiste avec l'association de la testostérone et du finastéride, semblant démontrer que la DHT n'est pas essentielle à l'action osseuse de la testostérone [5]. L'effet bénéfique de la supplémentation androgène ne devient toutefois manifeste que lorsque les autres causes d'ostéoporose, comme un apport insuffisant en calcium ou vitamine D, ont été compensées [80] et nécessite plusieurs années de traitement avant qu'une amélioration objective soit prouvée [37]. Outre l'action directe sur l'os, les androgènes ont une action favorable sur la force musculaire et la masse maigre, facteurs qui pourraient influencer la qualité de l'os en jouant sur les contraintes mécaniques génératrices du remodelage osseux [62] et diminuer le risque de fracture [122]. La voie d'administration transdermique semble aussi efficace que la voie injectable pour améliorer la masse osseuse [10]. Chez des patients qui n'amélioreraient pas leur masse osseuse après supplémentation androgène, l'utilisation des bisphosphonates s'est montrée efficace [11]. Un dosage des marqueurs de la résorption osseuse (CTX sérique) sera pratiqué 3 à 6 mois après le début du traitement. En raison de la reproductibilité de la méthode, la densitométrie ne sera contrôlée qu'au bout de 18 à 24 mois.

Tableau 1 : Effets osseux de la substitution androgène chez l'homme hypogonadique âgé (↑ : augmenté ; ↓ : diminué ; id : idem)

Auteurs	Traitement (mois)	Nombre de patients	Paramètres de turnover osseux		Densité minérale osseuse	
			Formation	Dégradation	Colonne	Hanche
Tenover [110]	3	13	id	↓	-	-
Morley [68]	3	8	↑	-	-	-
Jackson [43]	7-14	6	↓	↓	-	-
Kenny [48]	12	34	id	id	id	↑
Katznelson [46]	18	29	↓	↓	↑	-
Snyder [101]	36	54	id	id	↑	id
Wang [119]	36	123	↑	↓	↑	↑id

VII. CONCLUSION

Les travaux cliniques et de recherche fondamentale réalisés jusqu'à maintenant démontrent bien la complexité des réponses du tissu osseux aux hormones sexuelles. Même s'il apparaît établi que les œstrogènes jouent un rôle prédominant par rapport aux androgènes en particulier chez l'homme, certains effets comme la réponse spécifique des cellules osseuses aux hormones sexuelles prêtent encore à discussion. S'il apparaît licite de proposer l'usage de ces hormones dans le traitement de l'ostéoporose masculine liée au déficit androgénique, leur utilisation en dehors de ce cadre est plus difficile. Nous pourrions cependant disposer dans le futur de thérapeutiques alternatives basées sur l'utilisation de modulateurs (SERMs et SARMs) exerçant leur effet favorable sélectivement sur l'os sans action secondaire nocive. Des travaux sont encore nécessaires.

REFERENCES

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, World Health Organization, 1994.
2. ABBASIA.A., RUDMAN D., WILSON C.R., AL. E.: Observations on nursing home residents with a history of hip fractures. *Am J Med Sci*, 1995, 310, 229-234.
3. ALBRIGHT F., BLOOMBERG E., SMITH P.: Post-menopausal osteoporosis. *Trans Ass Am Phys*, 1940, 55, 298-305.
4. AMIN S., ZHANG Y., SAWIN C.T., AL. E.: Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med*, 2000, 133, 951-963.
5. AMORY J.K., WATTS N.B., EASLEY K.A., SUTTON P.R., ANAWALT B.D., MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J., TENOVER J.L.: Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 503-510.
6. ANDERSON F., FRANCIS R.M., FAULKNER K.: Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone*, 1996, 18, 171-177.
7. ANDERSON F.H., FRANCIS R.M., PEASTON R.T., WASTELL H.J.: Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six month's treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res*, 1997, 12, 472-478.
8. BARRETT-CONNOR E., MUELLER J.E., VON MUHLEN D.G., LAUGHLIN G.A., SCHNEIDER D.I., SARTORIS D.J.: Low levels of

estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 219-223.

9. BEBB R.A., ANAWALT B.A., WADE J., AL. E.: A randomized, double-blind, placebo controlled trial of testosterone undecanoate administration in aging hypogonadal men: effects on bone density and body composition [abstract]Proceedings of The Endocrine Society, 83rd Annual Meeting; June 20-23, 2001, Denver, CO: Bethesda, MD: The Endocrine Society: pp 100-101, 2001.
10. BEHRE H.M., KLIESCH S., LEIFKE E., LINK T.M., NIESCHLAG E.: Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 2386-2390.
11. BILEZIKIAN J.P.: Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 3431-3434.
12. BILEZIKIAN J.P., MORISHIMA A., BELL J., GRUMBACH M.M.: Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*, 1998, 339, 599-603.
13. BORD S., HORNER A., BEAVAN S., COMPSTON J.: Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 2309-2314.
14. CARANI C., QIN K., SIMONI M., FAUSTINI-FUSTINI M., SERPENTE S., BOYD J., KORACH K.S., SIMPSON E.R.: Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*, 1997, 337, 91-95.
15. CENTER J.R., NGUYEN T.V., SAMBROOK P.N., EISMAN J.A.: Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. *Bone Miner Res*, 2000, 15, 1405-1411.
16. CENTER J.R., NGUYEN T.V., SCHNEIDER D., SAMBROOK P.N., EISMAN J.A.: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 1999, 353, 878-882.
17. CHEN H.Y., CHEN W.C., WU M.C., TSAI F.J., TSAI C.H.: Androgen receptor (AR) gene microsatellite polymorphism in postmenopausal women: correlation to bone mineral density and susceptibility to osteoporosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003, 107, 52-56.
18. CLARKE B.L., EBELING P.R., JONES J.D., AL. E.: Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 2264-2270.
19. DAHMANI L., WAGNER B., AUZANNEAU C., IRANI J., DORE B.: [Prevalence of osteoporotic fractures in patients treated by androgen blockade for prostate cancer]. *Prog Urol*, 2003, 13, 73-78.
20. DANIELL H.W.: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol*, 1997, 157, 439-444.
21. DANIELL H.W.: Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*, 2001, 58, 101-107.
22. DANIELL H.W., DUNN S.R., FERGUSON D.W., LOMAS G., NIAZI Z., STRATTE P.T.: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2000, 163, 181-186.
23. DE VERNEJOU M.C., COHEN SOLAL M.: [Estrogens, androgens, and

- osteoporosis in men]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2003, 64, 137-140.
24. DIAMOND T.H., THORNLEY S.W., SEKEL R., SMERDELY P.: Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust*, 1997, 167, 412-415.
 25. DIAMOND T.H., WINTERS J., SMITH A., DE SOUZA P., KERSLEY J.H., LYNCH W.J., BRYANT C.: The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer*, 2001, 92, 1444-1450.
 26. DORAN P.M., RIGGS B.L., ATKINSON E.J., KHOSLA S.: Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res*, 2001, 16, 2118-2125.
 27. DRINKA P.J., OLSON J., BAUWENS S., VOEKS S.K., CARLSON I., WILSON M.: Lack of association between free testosterone and bone density separate from age in elderly males. *Calcif Tissue Int*, 1993, 52, 67-69.
 28. FALAHATI-NINI A., RIGGS B.L., ATKINSON E.J., O'FALLON W.M., EASTELL R., KHOSLA S.: Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*, 2000, 106, 1553-1560.
 29. FINKELSTEIN J.S., KLIBANSKI A., NEER R.M., DOPPELT S.H., ROSENTHAL D.I., SEGRE G.V., CROWLEY W.F., JR.: Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69, 776-783.
 30. FINKELSTEIN J.S., KLIBANSKI A., NEER R.M., GREENSPAN S.L., ROSENTHAL D.I., CROWLEY W.R.J.: Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med*, 1987, 106, 354-361.
 31. FORESTA C., RUZZA G., MIONI R., AL. E.: Osteoporosis and decline of gonadal function in the elderly male. *Horm Res*, 1984, 19, 18-22.
 32. GENANT H.K.: Current state of bone densitometry for osteoporosis. *Radiographics*, 1998, 18, 913-918.
 33. GONNELLI S., CEPOLLARO C., MONTAGNANI A., BRUNI D., CAFARELLI C., BRESCHI M., GENNARI L., GENNARI C., NUTI R.: Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73, 133-139.
 34. GREENDALE G.A., EDELSTEIN S., BARRETT-CONNOR E.: Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*, 1997, 12, 1833-1843.
 35. GREENSPAN S.L., NEER R.M., RIDGWAY E.C., KLIBANSKI A.: Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med*, 1986, 104, 777-782.
 36. GROOT M.T., BOEKEN KRUGER C.G., PELGER R.C., UYL-DE GROOT C.A.: Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol*, 2003, 43, 226-232.
 37. GUO C.Y., JONES T.H., EASTELL R.: Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 658-665.
 38. HANADA K., FURUYA K., YAMAMOTO N., NEJISHIMA H., ICHIKAWA K., NAKAMURA T., MIYAKAWA M., AMANO S., SUMITA Y., OGURO N.: Bone anabolic effects of S-40503, a novel nonsteroidal selective androgen receptor modulator (SARM), in rat models of osteoporosis. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26, 1563-1569.
 39. HATANO T., OISHI Y., FURUTA A., IWAMURO S., TASHIRO K.: Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing-hormone releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int*, 2000, 86, 449-452.
 40. HEDLUND P.O., HENRIKSSON P.: Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology*, 2000, 55, 328-333.
 41. HIGANO C.S.: Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin North Am*, 2004, 31, 331-352.
 42. HUGGINS C., HODGES C.V.: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*, 1941, 1, 293-297.
 43. JACKSON J.A., KLEEREKOPER M., PARFITT A.M., RAO D.S., VILLANUEVA A.R., FRAME B.: Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65, 53-58.
 44. JACKSON J.A., RIGGS M.W., SPIEKERMAN A.M.: Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci*, 1992, 304, 4-8.
 45. KANIS J.A., MELTON L.J., 3RD, CHRISTIANSEN C., JOHNSTON C.C., KHALTAEV N.: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9, 1137-1141.
 46. KATZNELSON L., FINKELSTEIN J.S., SCHOENFELD D.A., ROSENTHAL D.I., ANDERSON E.J., KLIBANSKI A.: Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 4358-4365.
 47. KENNY A.M., GALLAGHER J.C., PRESTWOOD K.M., GRUMAN C.A., RAISZ L.G.: Bone density, bone turnover, and hormone levels in men over age 75. *J Gerontol Med Sci*, 1998, 53, M419-M425.
 48. KENNY A.M., PRESTWOOD K.M., GRUMAN C.A., MARCELLO K.M., RAISZ L.G.: Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56, M266-272.
 49. KHOSLA S., MELTON L.J., 3RD, ATKINSON E.J., O'FALLON W.M.: Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 3555-3561.
 50. KHOSLA S., MELTON L.J., 3RD, ATKINSON E.J., O'FALLON W.M., KLEE G.G., RIGGS B.L.: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 2266-2274.
 51. KHOSLA S., MELTON L.J., 3RD, RIGGS B.L.: Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 1443-1450.
 52. KIRATLI B.J., SRINIVAS S., PERKASH I., TERRIS M.K.: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*, 2001, 57, 127-132.
 53. KOUSTENI S., BELLIDO T., PLOTKIN L.I., O'BRIEN C.A., BODENNER D.L., HAN L., HAN K., DIGREGORIO G.B., KATZENELLENBOGEN J.A., KATZENELLENBOGEN B.S., ROBERSON P.K., WEINSTEIN R.S., JILKA R.L., MANOLAGAS S.C.: Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell*, 2001, 104, 719-730.
 54. LANGDAHL B.L., STENKJAER L., CARSTENS M., TOFTENG C.L., ERIKSEN E.F.: A CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with reduced bone mass and increased risk of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73, 237-243.
 55. LEDER B.Z., FINKELSTEIN J.S.: Author's response (*In letters to the Editor*). *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 2352-2353.
 56. LEDER B.Z., LEBLANC K.M., SCHOENFELD D.A., EASTELL R., FINKELSTEIN J.S.: Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 204-210.
 57. LEGRAND E., HEDDE C., GALLOIS Y., DEGASNE I., BOUX DE CASSON F., MATHIEU E., BASLE M.F., CHAPPARD D., AUDRAN M.: Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. *Bone*, 2001, 29, 90-95.
 58. LEVIS S., ALTMAN R.: Bone densitometry: clinical considerations. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 577-587.
 59. LINDSAY R., GALLAGHER J.C., KLEEREKOPER M., PICKAR J.H.: Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *Jama*, 2002, 287, 2668-2676.
 60. MARCUS R., LEARY D., SCHNEIDER D.I., SHANE E., FAVUS M., QUIGLEY C.A.: The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 1032-1037.
 61. MARTINEZ DIAZ-GUERRA G., HAWKINS F., RAPADO A., RUIZ DIAZ M.A., DIAZ-CURIEL M.: Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy elderly men: major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight. *Osteoporos Int*, 2001, 12, 178-184.

62. MCDONALD F., HOUSTON W.J.: An in vivo assessment of muscular activity and the importance of electrical phenomena in bone remodelling. *J Anat*, 1990, 172, 165-175.
63. MEIER D.E., ORWOLL E.S., KEENAN E.J., FAGERSTROM R.M.: Marked decline in trabecular bone mineral content in healthy men with age: lack of association with sex steroid levels. *J Amer Geriatr Soc*, 1987, 35, 189-197.
64. MELTON L.J., 3RD, ALOTHMAN K.I., KHOSLA S., ACHENBACH S.J., OBERG A.L., ZINCKE H.: Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol*, 2003, 169, 1747-1750.
65. MEUNIER P., COURPRON P., GIROUX J.M., EDOUARD C., BERNARD J., VIGNON G.: Bone histomorphometry as applied to research on osteoporosis and to the diagnosis of "hyperosteoroidosis states". *Calcif Tissue Res*, 1976, 21 Suppl, 354-360.
66. MIZUNUMA H., SODA M., OKANO H., AL. E.: Changes in bone mineral density after orchidectomy and hormone replacement therapy in individuals with androgen insensitivity syndrome. *Human Reprod*, 1998, 13, 2816-2818.
67. MORISHIMA A., GRUMBACH M.M., SIMPSON E.R., FISHER C., QIN K.: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80, 3689-3698.
68. MORLEY J.E., PERRY H.M., 3RD, KAISER F.E., KRAENZLE D., JENSEN J., HOUSTON K., MATTAMMAL M., PERRY H.M., JR.: Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*, 1993, 41, 149-152.
69. MOROTE J., MARTINEZ E., TRILLA E., ESQUENA S., ABASCAL J.M., ENCABO G., REVENTOS J.: Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol*, 2003, 44, 661-665.
70. MOSEKILDE L.: Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone*, 1990, 11, 67-73.
71. MURPHY S., KHAW K.T., CASSIDY A., COMPSTON J.E.: Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner*, 1993, 20, 133-140.
72. NGUYEN T.V., EISMAN J.A., KELLY P.J., SAMBROOK P.N.: Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol*, 1996, 144, 255-263.
73. NYQUIST F., GARDSSELL P., SERNBO I., JEPSON J.O., JOHNNEL O.: Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to occurrence of fracture in men: a prospective population-based study. *Bone*, 1998, 22, 147-151.
74. OCKRIM J.L., LALANI E.N., LANIADO M.E., CARTER S.S., ABEL P.D.: Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer—forward to the past? *J Urol*, 2003, 169, 1735-1737.
75. OEFELEIN M.G., RICCHUITI V., CONRAD W., SEFTEL A., BODNER D., GOLDMAN H., RESNICK M.: Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol*, 2001, 166, 1724-1728.
76. ONGPHIPHADHANAKUL B., RAJATANAVIN R., CHAILURKIT L., AL. E.: Serum testosterone and its relation to bone mineral density and body composition in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 43, 727-733.
77. ONGPHIPHADHANAKUL B., RAJATANAVIN R., CHANPRASERTYOTHIN S., PIASEU N., CHAILURKIT L.: Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49, 803-809.
78. ONGPHIPHADHANAKUL B., THAMPRAJAMCHIT S., CHANPRASERTYOTHIN S., CHAILURKIT L., RAJATANAVIN R.: Effect of estrogen replacement on insulin sensitivity, serum lipid and bone resorption marker in hypogonadal males. *Maturitas*, 2002, 42, 85-89.
79. ORWOLL E.S., KLEIN R.F.: Osteoporosis in men. *Endocr Rev*, 1995, 16, 87-116.
80. PEACOCK M., LIU G., CAREY M., AL. E.: Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 3011-3019.
81. PRESTON D.M., TORRENS J.I., HARDING P., HOWARD R.S., DUNCAN W.E., MCLEOD D.G.: Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2002, 5, 304-310.
82. RAPADO A., HAWKINS F., SOBRINHO L., AL. E.: Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int*, 1999, 65, 417-421.
83. RAVAGLIA G., FORTI P., MAIOLI F., AL. E.: Body composition, sex steroids, IGF-1, and bone mineral status in aging men. *J Gerontol Med Sci*, 2000, 55A, M516-M521.
84. REMES T., VAISANEN S.B., MAHONEN A., HUUSKONEN J., KROGER H., JURVELIN J.S., PENTTILA I.M., RAURAMAA R.: Aerobic exercise and bone mineral density in middle-aged finnish men: a controlled randomized trial with reference to androgen receptor, aromatase, and estrogen receptor alpha gene polymorphisms small star, filled. *Bone*, 2003, 32, 412-420.
85. RIGGS B.L., WAHNER H.W., SEEMAN E., OFFORD K.P., DUNN W.L., MAZESS R.B., JOHNSON K.A., MELTON L.J., 3RD: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest*, 1982, 70, 716-723.
86. ROCHIRA V., FAUSTINI-FUSTINI M., BALESTRIERI A., CARANI C.: Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 1841-1845.
87. RUDMAN D., DRINKA P.J., WILSON C.R., AL. E.: Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 40, 653-661.
88. SAPIR-KOREN R., LIVSHITS G., LANDSMAN T., KOPYLIANSKY E.: Bone mineral density is associated with estrogen receptor gene polymorphism in men. *Anthropol Anz*, 2001, 59, 343-353.
89. SCHERR D., PITTS W.R., JR., VAUGHN E.D., JR.: Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol*, 2002, 167, 535-538.
90. SCOPACASA F., HOROWITZ M., WISHART J.M., MORRIS H.A., CHATTERTON B.E., NEED A.G.: The relation between bone density, free androgen index, and estradiol in men 60 to 70 years old. *Bone*, 2000, 27, 145-149.
91. SEEMAN E.: Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 2002, 359, 1841-1850.
92. SEEMAN E.: Periosteal bone formation—a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med*, 2003, 349, 320-323.
93. SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M., 3RD, PATRICK P., ROSS C.: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 1661-1667.
94. SIMS N.A., CLEMENT-LACROIX P., MINET D., FRASLON-VANHULLE C., GAILLARD-KELLY M., RESCHE-RIGON M., BARON R.: A functional androgen receptor is not sufficient to allow estradiol to protect bone after gonadectomy in estradiol receptor-deficient mice. *J Clin Invest*, 2003, 111, 1319-1327.
95. SLEMENDA C.W., LONGCOPE C., ZHOU L., HUI S.L., PEACOCK M., JOHNSTON C.C.: Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest*, 1997, 100, 1755-1759.
96. SMITH E.P., BOYD J., FRANK G.R., AL. E.: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 1994, 331, 1056-1061.
97. SMITH M.R.: Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29, 211-218.
98. SMITH M.R.: Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*, 2002, 60, 79-85; discussion 86.
99. SMITH M.R., EASTHAM J., GLEASON D.M., SHASHA D., TCHEK-MEDYIAN S., ZINNER N.: Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol*, 2003, 169, 2008-2012.
100. SMITH M.R., MCGOVERN F.J., ZIETMAN A.L., FALLON M.A., HAY-

- DEN D.L., SCHOENFELD D.A., KANTOFF P.W., FINKELSTEIN J.S.: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2001, 345, 948-955.
101. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., HOLMES J.H., DLEWATI A., STALEY J., SANTANNA J., KAPOOR S.C., ATTIE M.F., HADDAD J.G., JR., STROM B.L.: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 1966-1972.
102. SOULE S.G., CONWAY G., PRELEVIC G.M., PRENTICE M., GINSBURG J., JACOBS H.S.: Osteopenia as a feature of the androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 43, 671-675.
103. SOWERS M., WILLING M., BURNS T., DESCHENES S., HOLLIS B., CRUTCHFIELD M., JANNAUSCH M.: Genetic markers, bone mineral density, and serum osteocalcin levels. *J Bone Miner Res*, 1999, 14, 1411-1419.
104. STANLEY H.L., SCHMITT B.P., POSES R.M., DEISS W.P.: Does hypogonadism contribute to occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39, 766-771.
105. STEPAN J.J., LACHMAN M., ZVERINA J., PACOVSKY V., BAYLINK D.J.: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69, 523-527.
106. STOCH S.A., PARKER R.A., CHEN L., AL. E.: Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 2787-2791.
107. SZULC P., MUNOZ F., CLAUSTRAT B., AL. E.: Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 192-199.
108. TAXEL P., KENNEDY D., FALL P., WILLARD A., SHOUKRI K., CLIVE J., RAISZ L.G.: The effect of short-term treatment with micronized estradiol on bone turnover and gonadotrophins in older men. *Endocr Res*, 2000, 26, 381-398.
109. TAXEL P., KENNEDY D.G., FALL P.M., WILLARD A.K., CLIVE J.M., RAISZ L.G.: The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins, and markers of bone turnover in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 2869-2874.
110. TENOVER J.S.: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 1092-1098.
111. THOMPSON C.A., SHANAFELT T.D., LOPRINZI C.L.: Andropause: symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. *Oncologist*, 2003, 8, 474-487.
112. TOFTENG C.L., KINDMARK A., BRANDSTROM H., ABRAHAMSEN B., PETERSEN S., STIGER F., STILGREN L.S., JENSEN J.E., VESTERGAARD P., LANGDAHL B.L., MOSEKILDE L.: Polymorphisms in the CYP19 and AR genes—relation to bone mass and longitudinal bone changes in postmenopausal women with or without hormone replacement therapy: The Danish Osteoporosis Prevention Study. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74, 25-34.
113. VAN DEN BELD A.W., DE JONG F.H., GROBBEE D.E., POLS H.A., LAMBERTS S.W.: Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 3276-3282.
114. VAN POTTELBERGH I., GOEMAERE S., KAUFMAN J.M.: Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 3075-3081.
115. VAN POTTELBERGH I., LUMBROSO R., GOEMARE S., SULTAN C., KAUFMAN J.M.: Lack of influence of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55, 659-666.
116. VANDENPUT L., BOONEN S., VAN HERCK E., SWINNEN J.V., BOUILLON R., VANDERSCHUEREN D.: Evidence from the aged orchidectomized male rat model that 17beta-estradiol is a more effective bone-sparing and anabolic agent than 5alpha-dihydrotestosterone. *J Bone Miner Res*, 2002, 17, 2080-2086.
117. VANDERSCHUEREN D., BOUILLON R.: Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*, 1995, 56, 341-346.
118. WAHNER H.W., DUNN W.L., RIGGS B.L.: Noninvasive bone mineral measurements. *Semin Nucl Med*, 1983, 13, 282-289.
119. WANG C., CUNNINGHAM G., DOBS A., IRANMANESH A., MATSUMOTO A.M., SNYDER P.J., WEBER T., BERMAN N., HULL L., SWERDLOFF R.S.: 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, 2085-2098.
120. WEI J.T., GROSS M., JAFFE C.A., GRAVLIN K., LAHAIE M., FAERBER G.J., COONEY K.A.: Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*, 1999, 54, 607-611.
121. WISHART J.M., NEED A.G., HOROWITZ M., MORRIS H.A., NORDIN B.E.: Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 42, 141-146.
122. YOSHIKAWA T., MORI S., SANTIESTEBA A.J., SUN T.C., HAFSTAD E., CHEN J., BURR D.B.: The effects of muscle fatigue on bone strain. *J Exp Biol*, 1994, 188, 217-233.
123. ZACHARIN M.R., PUA J., KANUMAKALA S.: Bone mineral density outcomes following long-term treatment with subcutaneous testosterone pellet implants in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58, 691-695.
124. ZITZMANN M., BRUNE M., KORNMANN B., GROMOLL J., JUNKER B., NIESCHLAG E.: The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 22, 649-657.

