

# Osteoporozna u muškaraca

## *Osteoporosis in Men*

**MIRJANA KARDUM PEJIĆ**

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Osteoporozna je progresivna metabolička bolest karakterizirana sniženjem koštane mase i poremećajem mikroarhitekture koštanog tkiva. Kao posljedica nastaje povećana krhkost kostiju i sklonost prijelomima. Najčešće kliničke manifestacije bolesti su prijelomi kralježaka i vrata bedrene kosti. Produženjem očekivanog trajanja života osteoporozna postaje rastući problem u većini razvijenih zemalja svijeta. Osteoporotični prijelomi su sve češći uzrok smrtnosti, invaliditeta, gubitka samostalnosti i promjene kvalitete života. Zbog starenja stanovništva osteoporozna je među najvažnijim uzrocima zdravstvenih kriza razvijenog dijela svijeta, s visokim troškovima koji imaju tendenciju rasta u budućnosti. S javnozdravstvenoga gledišta žene su zanimljivije nego muškarci jer žive duže i u svakoj dobi imaju nižu mineralnu gustoću kosti u usporedbi s muškarcima, što uz ubrzani gubitak koštane mase u prvim godinama nakon menopauze pridonosi znatno većem riziku prijeloma kosti. Stopa smrtnosti povezana s prijelomima kuka, kao i vertebralnim i drugim većim prijelomima, viša je u muškaraca nego u žena. Dijagnoza idiopatske osteoporozne primjenjuje se za muškarce mlađe od 60 godina u kojih nema drugih mogućih uzroka bolesti. U njih je niska mineralna gustoća kosti (BMD) najvećim dijelom posljedica niske vršne koštane mase. U oko 40 – 60 % muškaraca nalazi se sekundarna osteoporozna, a involucijska osteoporozna nastaje u muškaraca starijih od 60 godina kao rezultat smanjenja koncentracije testosterona i IGF-1. Postojeći kriteriji za dijagnozu osteoporozne u žena mogu se koristiti i kod muškaraca. U liječenju osteoporozne bisfosfonati, teriparatid i denosumab dokazano povećavaju BMD u muškaraca. Primjena androgena pokazala se učinkovitom u muškaraca s hipogonadizmom, no opravdanost njihove primjene u eugonadnih muškaraca još uvijek je predmet rasprava.

**KLJUČNE RIJEČI:** osteoporozna, osteoporotični prijelomi, muški spol

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Osteoporosis is a progressive metabolic disease characterized by decreased bone mass and disruption of bone tissue microarchitecture. It results in increased bone fragility and likelihood of fractures. The most common clinical manifestations of the disease are vertebral and femoral neck fractures. As life expectancy increases, osteoporosis is becoming a rising issue in most developed countries. Osteoporotic fractures are becoming a common cause of mortality, disability, loss of an independent lifestyle and changes in quality of life. Due to the aging population, osteoporosis is one of the greatest causes of health crises in the developed world, with high costs that are likely to increase in the future. From a public health point of view, women are of greater interest than men because they live longer and have lower bone mineral density at every age overall compared to men. This, along with accelerated bone loss in the first years of menopause, contributes to a significantly higher risk of bone fractures. The mortality rate associated with hip fractures, as well as vertebral and other major fractures, is higher in men than in women. The diagnosis of idiopathic osteoporosis applies to men under 60 where there are no other possible causes of the disease. Their low bone mineral density (BMD) is mainly due to low peak bone mass. Roughly 40-60% of men have secondary osteoporosis, and involutional osteoporosis occurs in men over 60, as a result of decreased testosterone concentration and IGF-1. Current criteria for the diagnosis of osteoporosis in women can also be used in men. In terms of treatment, bisphosphonates, teriparatide and denosumab have been shown to increase BMD in males. The use of androgens has been shown to be effective in men with hypogonadism, but the justification of their use in eugonadal men is still a matter of debate.

**KEY WORDS:** osteoporosis, osteoporotic fractures, men



### Epidemiologija

Produženjem očekivanog trajanja života osteoporozna postaje rastući problem u većini razvijenih zemalja svijeta. Osteoporotični prijelomi su sve češći uzrok smrtnosti, invaliditeta, gubitka samostalnosti i promjene kvalitete života. Zbog starenja stanovništva osteoporozna je među najvažnijim uzrocima zdravstvenih kriza razvijenog dijela svijeta, s visokim troškovima koji imaju tendenciju rasta u budućnosti (1).

S javnozdravstvenoga gledišta žene su zanimljivije nego muškarci jer žive duže i u svakoj dobi imaju nižu mineralnu gustoću kosti u usporedbi s muškarcima, što uz ubrzani gubitak koštane mase u prvim godinama nakon menopauze

pridonosi znatno većem riziku prijeloma kosti.

Osteoporozna je rjeđa kod muškaraca nego kod žena, približno 1,5 milijuna muškaraca starijih od 65 godina u SAD-u ima osteoporozu, a još 3,5 milijuna je u riziku od razvoja osteoporozne. Slični podaci su i u europskim zemljama (1, 2).

U muškaraca, kao i u žena, učestalost osteoporotičkih ili niskoenergetskih prijeloma raste eksponencijalno s dobi, iako kod muškaraca počinje otprilike deset godina kasnije (1).

Diljem svijeta 39 % godišnjih osteoporotičnih prijeloma događa se kod muškaraca (2). Muškarac u dobi od 60 godina ima približno 25 % šanse za razvoj osteoporotičnog prijeloma tijekom života (3). Do dobi od 85 godina više od 30 % muškaraca imat će T-score vrata bedrene kosti ispod -2,5, a

u dobi od 90 godina svaki šesti muškarac imat će prijelom kuka (4). Prevalencija prijeloma kralježaka ili kuka u starijih muškaraca čini otprilike jednu trećinu one u žena (56 % naspram 16 – 18 %), a Collesov prijelom (prijelom distalnog dijela palčane kosti) jednu šestinu učestalosti (2,5 % naspram 16 %) (5). Stopa smrtnosti povezana s prijelomima kuka, kao i vertebralnim prijelomima ili drugim većim prijelomima, veća je u muškaraca nego u žena. Također je manja vjerojatnost da će muškarci nakon prijeloma kuka biti dijagnostički obrađeni i primiti odgovarajuću anti-resorptivnu terapiju (4,5 % naspram 49,5 % žena) (6 – 10).

## Patofiziologija

Smanjenje koštane mase može se dogoditi zbog nepostizanja vršne koštane mase tijekom puberteta ili zato što je stopa resorpcije kosti ubrzana nakon što je postignuta vršna koštana masa.

Stjecanje vršne koštane mase najvjerojatnije se događa u trećem desetljeću života kod većine pojedinaca, s razlikama u vremenu zbog genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika. U muškaraca mineralna gustoća kostiju (engl. *Bone mineral density*, BMD) značajno se povećava tijekom puberteta kao odgovor na povećanje proizvodnje spolnih hormona (11, 12). Veliki dio ovog povećanja, osobito kortikalne kosti, posljedica je rasta kosti. Najveća gustoća kosti kralježnice postiže se u dobi od oko 20 godina (13, 14), dok se vršna gustoća palčane i bedrene kosti postiže nešto kasnije (15).

*Spolni steroidi* – važnost normalne proizvodnje spolnih steroida u stjecanju vršne koštane mase ilustrirana je nalazima niske koštane mase u mladim muškaraca s idiopatskim hipogonadotropnim hipogonadizmom (IHH), kongenitalnim poremećajem nedostatka hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) (16).

U ispitivanjima muškaraca s IHH-om koji ne ulaze u pubertet ako se adekvatno ne liječe, kortikalna i trabekularna gustoća kostiju značajno su smanjene. Niska koštana masa kod odraslih muškaraca s IHH-om posljedica je neadekvatnoga pubertetskog povećanja koštane mase, a ne pretjeranoga gubitka koštane mase nakon sazrijevanja. Zapažanja da je vršni BMD smanjen u muškaraca s IHH-om ilustriraju važnost gonadnih steroida u pubertetskoj izgradnji kosti, međutim, taj nalaz ne pokazuje jesu li androgeni, estrogeni ili oboje prvenstveno odgovorni za pubertetski porast BMD-a (17).

Estrogeni i androgeni imaju značajne učinke na homeostazu kostiju kod muškaraca. Pojedinci s mutacijama koje dovode do potpune neosjetljivosti na estrogene ili androgene pružaju dragocjen uvid u neovisne uloge androgena i estrogena u postizanju vršne koštane mase. Opaženo je značajno sniženje BMD-a kod muškaraca s mutacijama u genu za estrogenski receptor što pokazuje da estrogeni igraju ključnu ulogu u postizanju vršne koštane mase kod muškaraca. Slično tome,

značajno sniženje BMD-a kod muškaraca s nultim mutacijama u genu za androgen receptor pokazuje da androgeni također imaju važnu ulogu u postizanju vršne koštane mase. Vrijeme puberteta je još jedna važna odrednica vršne gustoće kosti. U odraslih muškaraca s anamnezom konstitucionalno odgođenog puberteta, BMD radijusa, lumbalne kralježnice i proksimalnog femura je znatno niža već kod normalnih muškaraca iste dobi, a čini se da se BMD ne normalizira ni nakon ponovnog uspostavljanja proizvodnje spolnih steroida. Slični nalazi zabilježeni su kod dječaka adolescenata s odgođenim pubertetom. Ova zapažanja sugeriraju da postoji kritično vremensko razdoblje tijekom kojeg su gonadni steroidi potrebni kako bi se postigao optimalni vršni BMD u muškaraca (18).

## Gubitak koštane mase povezan sa starenjem

Nakon postizanja najveće koštane mase muškarci gube približno 30 % trabekularne kosti i 20 % kortikalne kosti tijekom života. Gubitak trabekularne kosti počinje ubrzo nakon postizanja vršnog BMD-a, dok gubitak kortikalne kosti počinje nešto kasnije.

Iako se čini da spolni steroidi igraju ključnu ulogu u postizanju vršne koštane mase kod muškaraca, manje je jasno igraju li značajnu ulogu u gubitku koštane mase povezano sa starenjem. Za razliku od žena, kod kojih menopauza označava kraj snažne proizvodnje estradiola, stopa opadanja gonadnih steroida povezana sa starenjem manje je nagla kod muškaraca, a većina muškaraca održava normalnu razinu testosterona tijekom života. Kao rezultat toga muškarci ne prolaze razdoblje brzoga gubitka koštane mase, kao što se vidi kod žena na početku menopauze (19).

Testosteron – neke studije su izvijestile o značajnim povezanostima između razine testosterona, slobodnog testosterona i/ili biorasploživog testosterona i BMD-a, stope gubitka koštane mase i posljedičnih prijeloma, dok druge studije to nisu dokazale. Primjerice, u studiji *Osteoporotic Fractures in Men Study* (MrOS) koja je obuhvaćala 24 447 muškaraca starijih od 65 godina, prevalencija osteoporoze kuka ili brzoga gubitka koštane mase kuka bila je triput veća u muškaraca čija je ukupna razina testosterona bila < 200 ng/dL (< 6 nmol/L) u usporedbi s muškarcima čija je razina testosterona bila viša (19 – 24).

Estrogen – općenito povezanost gustoće kosti s estrogenima jača je od povezanosti s androgenima. U studiji MrOS prevalencija osteoporoze u kuku (*T-score* < -2,5) progresivno je rasla kako su padale ukupne ili bioraspložive razine estradiola. Osim toga, niska razina estradiola u krvi povezana je s povećanim rizikom od budućih prijeloma kuka u muškaraca. Čini se da je rizik i veći kod muškaraca s niskom koncentracijom estradiola i testosterona u serumu (19 – 25).

Ostale hormonske promjene koje se mogu povezati s gubitkom koštane mase povezane sa starenjem uključuju više

koncentracije paratireoidnog hormona (PTH) u serumu i niže koncentracije 25-hidroksivitamina D i inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) u serumu (26, 27).

## Etiologija

U odsutnosti drugih mogućih uzroka osteoporoze, u muškaraca mlađih od 60 godina postavlja se dijagnoza idiopatske osteoporoze. Histomorfometrijske studije sugeriraju da mnogi imaju smanjenu izgradnju kosti, a neki i povećanu resorpciju. Mnogi od tih muškaraca imaju i genetsku predispoziciju za razvoj osteoporoze. Koncentracije inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF1) u serumu niske su kod nekih muškaraca s idiopatskom osteoporozom. Otprilike 2 – 3 % muškaraca ima anamnezu odgođenog puberteta, što bi mogao biti prekursor idiopatske osteoporoze. Nedostatak estrogena bi također mogao biti odgovoran za inače neobjašnjivu osteoporozu kod muškaraca (28, 29).

Medicinski poremećaji koji uzrokuju osteoporozu kod muškaraca slični su onima kod žena.

Epidemiološka istraživanja sugeriraju da se sekundarni uzroci osteoporoze mogu identificirati u 40 – 60 % muškaraca koji imaju osteoporotične prijelome (30). Hipogonadizam, glukokortikoidna terapija, gastrointestinalne bolesti, nedostatak vitamina D, nizak indeks tjelesne mase (BMI), antiepileptička terapija, hiperkalciurija, šećerna bolest, pušenje i alkoholizam bili su najčešći uzroci osteoporoze koji se mogu identificirati u navedenim istraživanjima (31).

### Rizični čimbenici

Čimbenici rizika za koje se pokazalo da su najočekivaniji za osteoporotične prijelome kod muškaraca uključuju nisku mineralnu gustoću kostiju, poodmaklu dob, raniji osteoporotični prijelom, kroničnu upotrebu glukokortikoida i roditeljsku povijest prijeloma kuka (32 – 35).

**Pušenje cigareta i prekomjerni unos alkohola** povezani su s povećanim stopama gubitka koštane mase i prijeloma. Unos alkohola obrnuto je povezan s gustoćom kostiju kod muškaraca, a osteoporotični prijelomi česti su kod muškaraca s poremećajem konzumacije alkohola. Mehanizam kojim alkohol smanjuje koštanu gustoću nije poznat, ali se čini da je povezan sa smanjenim stvaranjem kostiju (36).

**Kalcij i vitamin D** – u opservacijskim studijama nedostatak vitamina D i kalcija povezan je s osteoporozom, slabijom fizičkom spremom i povećanim rizikom od prijeloma (37).

**Tjelesna aktivnost i snaga** – niska razina tjelesne aktivnosti povezana je s gubitkom koštane mase i većim rizikom od prijeloma kod starijih muškaraca (38).

**Tjelesna masa** – tjelesna masa je pozitivno povezana s gustoćom kostiju u starijoj životnoj dobi, a čini se da gubitak tjelesne mase povećava stopu gubitka koštane mase u području kuka, čak i kod pretelih pacijenata koji su podvrgnuti namjernom gubitku tjelesne mase. Nizak BMI je dobro po-

znat faktor rizika za prijelome kod muškaraca baš kao i kod žena (39).

**Višak glukokortikoida** – endogeni i egzogeni višak glukokortikoida uzrokuje osteoporozu kod muškaraca i žena. Osteoporozu je prvenstveno posljedica učinka viška glukokortikoida na kost, ali hipogonadizam izazvan glukokortikoidima može biti faktor koji doprinosi nastanku osteoporoze. Višak glukokortikoida, koji je gotovo uvijek uzrokovan egzogenim unosom, odgovoran je za približno 15 % prijeloma kralježaka kod muškaraca (40).

**Šećerna bolest** – iako se šećerna bolest tip 2 povezuje s višom koštanom gustoćom, muškarci sa šećernom bolešću pate od povećanog rizika od prijeloma u usporedbi sa zdravim. Kao i kod žena, stope prijeloma su više kod pacijenata koji imaju inzulinsku terapiju (41).

Hiperkalciurija – muškarci s hiperkalciurijom mogu imati niži BMD od očekivanog za dob, osobito oni u kojih hiperkalciurija perzistira unatoč dijeti s malo kalcija (42).

### Hipogonadizam

Gonadni steroidi igraju važnu ulogu u postizanju i održavanju BMD-a kod muškaraca, kako je ranije detaljno navedeno. Mineralna koštana gustoća smanjuje se u muškaraca s razinama testosterona u serumu ispod 200 ng/dL (33).

Klinička ispitivanja pokazuju da je BMD smanjen u muškaraca s primarnim ili sekundarnim hipogonadizmom, konstitucionalnim kašnjenjem puberteta, idiopatskim hipogonadotropnim hipogonadizmom te u osoba s androgenom neosjetljivošću (34).

Teški hipogonadizam povećava rizik od prijeloma što je dokazano u brojnim kliničkim istraživanjima.

Smanjenje koštane gustoće može se otkriti već nakon 6 – 9 mjeseci od deprivacije androgena. Stoga bi svi muškarci koji započinju takvu terapiju trebali primati kalcij i vitamin D i održavati umjereni režim tjelovježbe uz mjerenje koštane gustoće na početku terapije i periodički tijekom terapije (35).

## Kliničke manifestacije

Osteoporozu nema kliničkih manifestacija sve dok ne dođe do prijeloma. Mnogi prijelomi kralježaka su asimptomatski i dijagnosticiraju se kao slučajni nalaz na radiološkim pretragama. Klinički znakovi kod simptomatskih prijeloma su bol i gubitak visine (43, 44).

## Dijagnoza

Osteoporozu karakterizira niska koštana masa, mikroarhitektonski poremećaji i povećana lomljivost kostiju. Kod svih muškaraca klinička dijagnoza osteoporoze može se postaviti uz prisutnost osteoporotskog prijeloma kralješka, kuka, radijusa, humerusa ili zdjelice. U nedostatku osteoporotskog prijeloma procjena mineralne gustoće kosti (BMD) denzitometrijom (dvoenergetska apsorpciometrija X zraka)

standardni je test za dijagnosticiranje osteoporoze kod muškaraca starijih od 50 godina (SZO) (45).

BMD – definicija osteoporoze na temelju mineralne gustoće kosti kod muškaraca nije tako dobro standardizirana kao kod žena u postmenopauzi (43). Za svako smanjenje standardne devijacije BMD-a muškarci imaju relativni rizik prijeloma koji je sličan, čak i veći od relativnog rizika kod žena. Nasuprot tome, dobno specifična prevalencija osteoporoze i prijeloma niža je u muškaraca nego u žena, stoga muškarci imaju niži apsolutni rizik od prijeloma od žena na bilo kojem T rezultatu gustoće kosti (46).

Dob > 50 godina – na temelju sličnog odnosa između BMD-a i prijeloma kod muškaraca i žena, SZO preporučuje korištenje sličnih dijagnostičkih pragova za osteoporozu kod muškaraca (u dobi od 50 godina i starijih) kao i kod žena (47).

Postoje neke kontroverze oko izbora referentnih vrijednosti T-scorea kod muškaraca, iako za sada većina stručnih društava za osteoporozu preporučuje korištenje istih referentnih vrijednosti kod žena i kod muškaraca. Neki centri u SAD-u osteoporozu u muškaraca definiraju vrijednošću T-scorea -2,5 ili više standardnih devijacija ispod referentne srednje vrijednosti za mlade zdrave muškarce (umjesto referentne srednje vrijednosti za žene) (44, 48).

Dob < 50 godina – ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*) ne preporučuje samo mjerenje BMD-a za dijagnozu osteoporoze kod muškaraca mlađih od 50 godina. U muškaraca mlađih od 50 godina s niskim BMD-om (Z-score -2,0), osteoporozu dijagnosticiramo ako u anamnezi postoji osteoporotski prijelom ili ako su prisutni drugi čimbenici rizika za osteoporozu (terapija glukokortikoidima, hipogonadizam, hiperparatireoidizam) (48).

## Kandidati za mjerenje mineralne gustoće kostiju

Kod muškaraca se ne provodi rutinsko mjerenje samo na temelju dobi. Umjesto toga predlaže se ciljano mjerenje BMD-a kod onih koji imaju kliničke znakove niže koštane mase: anamnezu osteoporotskog prijeloma, gubitak visine viši od 4 cm i radiološki osteopeniju.

Također se preporučuje mjerenje kod muškaraca koji imaju poremećaje koji povećavaju rizik od nastanka osteoporoze kao: hipogonadizam, terapija glukokortikoidima, hiperkalcijemija, primarni hiperparatireoidizam i stanja povezana s malapsorpcijom (primjerice, celijakija) (43).

Pojedina stručna endokrinološka društva preporučuju mjerenje koštane gustoće kod svih muškaraca starijih od 70 godina i za muškarce od 50. do 70. godine života kod kojih postoje čimbenici rizika za razvoj osteoporoze. Ovu preporuku podupiru podaci koji sugeriraju da ukupna gustoća kosti kuka jednako dobro ili bolje predviđa prijelome u muškaraca nego u žena (32, 46). Druga istraživanja ne podržavaju rutinski probir za muškarce temeljen isključivo na dobi zbog

prilično ograničenih podataka u kliničkim ispitivanjima.

U muškaraca koji su kandidati za mjerenje gustoće kostiju, preporučuje se denzitometrijsko mjerenje u području lumbalne kralježnice i kuka jer ti prijelomi imaju najveći klinički značaj. Mjerenje mineralne gustoće kuka ima najveću prediktivnu vrijednost za prijelom kuka, dok je mineralna gustoća kralježnice značajnija za praćenje učinka farmakološke terapije.

Dijagnoza se postavlja prema najniže izmjerenom T-scoreu. Osteofiti i vaskularne kalcifikacije često ometaju procjenu BMD-a kralježnice, tada je dovoljno mjerenje BMD-a kuka. Ako degenerativne promjene ograničavaju tumačenje BMD-a kuka i kralježnice, potrebno je učiniti denzitometriju podlaktice. Tada se koristi 33 % ili 1/3 radijusa nedominantne ruke. Nalaz mineralne gustoće radijusa korelira s nalazom kuka ili lumbalne kralježnice, kao i rizik prijeloma. Osim toga, mjerenja BMD-a podlaktice mogu biti osjetljivija na gubitak koštane mase kod muškaraca koji su podvrgnuti antiandrogenoj terapiji u sklopu liječenja raka prostate (49).

## Dijagnoza i praćenje

Početna obrada treba uključivati detaljnu anamnezu (hipogonadizam, hiperparatireoidizam, terapija glukokortikoidima) i fizikalni pregled. Zatim slijedi rutinska laboratorijska obrada koja uključuje kompletnu krvnu sliku, parametre bubrežne i jetrene funkcije, alkalnu fosfatazu, testosteron, kalcij, 25-OHD, kalcij i kreatinin u 24 h urinu (44).

Muškarci koji imaju odstupanja u početnome laboratorijskom testiranju, te fizikalna i anamnestička odstupanja zahtijevaju dodatnu laboratorijsku obradu koja uključuje:

- Paratireoidni hormon za probir primarnog hiperparatireoidizma. Obično se određuje kod muškaraca s hiperkalcijemijom, hiperkalciurijom ili poviješću bubrežnih kamenaca. Neki kliničari određuju PTH kod svih pacijenata s osteoporozom kao dio početne obrade.
- Estradiol – kod odraslih muškaraca sa stečenim hipogonadizmom, nedostatak estrogena može više pridonijeti gubitku koštane mase nego gubitak androgena.
- Antitijela na tkivnu transglutaminazu za probir celijakije – obično se određuju kod muškaraca koji imaju nisku razinu 25-OHD i/ili nisku razinu kalcija u urinu i kod pacijenata s idiopatskom osteoporozom.
- TSH – tireotropin mjerimo kod muškaraca koji uzimaju levotiroksin ili kod kliničke sumnje na hipertireozu.
- Elektroforeza proteina u serumu i urinu za otkrivanje hematoloških ili mijeloproliferativnih poremećaja, kod pacijenata s anemijom i/ili kompresivnim prijelomima kralježaka.
- Kortizol u 24 h urinu – preporučuje se kod kliničke sumnje na Cushingov sindrom i kod svih pacijenata s izrazito niskom mineralnom gustoćom kostiju ili prijelomima i u slučaju odsutnosti kliničkih znakova hiperkorticizma.

- Serumska triptaza za probir sistemske mastocitoze – razmatra se mjerenje kod muškaraca s prijelomima, neobjašnjivom osteoporozom ili bolovima u kostima.

U rijetkim slučajevima može se učiniti biopsija grebena ili jačne kosti nakon dvostrukog obilježavanja tetraciklinom za razlikovanje osteoporoze od osteomalacije (44, 48, 49).

## Terapija

Promjenu životnih navika treba poticati kod svih muškaraca s osteoporozom. Redovita fizička aktivnost može biti korisna u sprječavanju gubitka koštane mase kako u žena tako i u muškaraca.

Osim toga, treba izbjegavati pušenje i prekomjerni unos alkohola.

Preporučeni dnevni unos kalcija (iz prehrane i dodataka prehrani) kod muškaraca u dobi 19 – 70 godina je 1 000 mg, a u starijih do 71 godinu 1 200 mg. Preporučeni dnevni unos vitamina D je za muškarce 19 – 70 godina 600 UI (internacionalnih jedinica), a 800 UI za muškarce starije od 71 godinu. Starije osobe koje su u zatvorenim prostorima i druge visokorizične osobe zahtijevaju i veće unose vitamina D (50).

Ako je osteoporozu uzrokovana nekim od specifičnih stanja (primjerice, hipogonadizam), potrebno je liječiti osnovnu bolest.

Hipogonadizam – muškarci sa simptomatskim hipogonadizmom ili jasnim uzrokom hipogonadizma (primjerice, tumor hipofize ili Klinefelterov sindrom) i izrazito niskom koncentracijom testosterona u serumu obično se liječe nadomjesno terapijom testosteronom bez obzira na rizik od prijeloma. Za one koji imaju visok rizik od prijeloma svakako je indicirana nehormonska farmakološka terapija osteoporoze (16, 17).

U više kliničkih ispitivanja je dokazan povoljan učinak terapije testosteronom na mineralnu gustoću kostiju kod muškaraca srednje i mlađe životne dobi, dok kod starijih muškaraca nije zamijećen značajan učinak (51 – 53).

Kada hipogonadalne muškarce treba liječiti lijekom za osteoporozu uz testosteron? Ne postoje podaci kliničkih ispitivanja koji bi odgovorili na to pitanje.

Endokrinološka društva savjetuju uvođenje bisfosfonata ili teriparatida kod onih pacijenata liječenih testosteronom za koje se smatra da je rizik od prijeloma visok (44).

*Osteoporozu izazvana glukokortikoidima* – terapija glukokortikoidima povezana je sa značajnim gubitkom koštane mase, što je najizraženije u prvih nekoliko mjeseci upotrebe. Osim toga, glukokortikoidi povećavaju rizik od prijeloma, a prijelomi se javljaju pri višim vrijednostima BMD-a nego kod osteoporoze u postmenopauzi. Povećani rizik od prijeloma zabilježen je kod doze prednizona ili njegovog ekvivalenta od samo 2,5 do 7,5 mg dnevno.

Gubitak koštane mase izazvan glukokortikoidima treba se

agresivno liječiti, osobito kod onih pacijenata koji imaju dodatne čimbenike rizika za prijelom (54).

Gastrointestinalni poremećaji – osteoporozu je česta kod poremećaja malapsorpcije (celijakija) i kod upalnih bolesti crijeva.

Kod celijakije osteoporozu je dijelom posljedica sekundarnog hiperparatireoidizma povezanog s nedostatkom vitamina D. U takvih pacijenata s izrazito niskim razinama vitamina D (a osobito ako je serumski PTH visok), potrebno je ponovno procijeniti potrebu za terapijom osteoporoze nakon nadoknade vitamina D. U pacijenata s teškim nedostatkom vitamina D može doći do značajnog povećanja BMD-a nakon liječenja osteomalacije dodatkom kalcija i vitamina D, tako da liječenje „osteoporoze“ nije potrebno. Slično tome, liječenje celijakije dijetom bez glutena može rezultirati značajnim poboljšanjem mineralne gustoće kostiju.

U pacijenata s upalnom bolesti crijeva postoji više mogućih uzroka osteoporoze, uključujući upalnu aktivnost povezanu s bolešću, terapiju glukokortikoidima, hipogonadizam i nutritivne nedostatke.

## Nehormonska farmakoterapija

Kandidati za farmakološko liječenje – muškarci s najvećim rizikom od prijeloma su oni koji će najvjerojatnije imati koristi od terapije lijekovima za osteoporozu, stoga je važan pravilan probir pacijenata za liječenje.

Prema važećim smjernicama stručnih društava (NOF – Nacionalno društvo za osteoporozu i endokrinološko društvo) kandidati za farmakološko liječenje su:

- Muškarci s osteoporozom (koji u anamnezi imaju osteoporotski prijelom ili koji imaju *T-score* > -2,5 i stariji su od 50 godina). Ova preporuka je široko prihvaćena iako se uglavnom temelji na dokazanoj učinkovitosti farmakološke terapije u žena (44, 55).
- Muškarci stariji od 50 godina s *T-scoreom* između -1,0 i -2,5 koji imaju visok rizik od prijeloma (*FRAX score* za prijelom kuka > 3 % ili velikoga osteoporotskog prijeloma > 20 %) (44, 55).

Hipogonadalni muškarci – većina simptomatskih hipogonadalnih muškaraca bit će na nadomjesnoj terapiji testosteronom. Za hipogonadalne muškarce liječene testosteronom koji imaju visok rizik od prijeloma preporučuje se dodatak nehormonske terapije za osteoporozu. Smatra se da su pacijenti s visokim rizikom oni koji uzimaju visoke doze glukokortikoida, koji imaju učestale padove, povijest nedavnoga osteoporotskog prijeloma (a osobito oni s *T-scoreom* > -2,5), mineralna koštana gustoća s *T-scoreom* > -3,5 ili -3,0 (uz neki dodatni čimbenik rizika), *T-score* > -2,5 (ili osteoporotski prijelom), čak i nakon primanja odgovarajuće nadomjesne terapije testosteronom tijekom dvije godine (u kliničkim ispitivanjima dokazano je da testosteron nastavlja poboljšavati BMD dvije godine nakon uzimanja) (56).

Prema dostupnim kliničkim podacima muškarci reagiraju isto na dostupnu nehormonsku terapiju za osteoporozu kao i žene (57, 58).

Bisfosfonati – za većinu muškaraca kojima je potrebna farmakološka terapija osteoporoze preporučuje se peroralna terapija bisfosfonatima kao početna terapija zbog njihove učinkovitosti, sigurnosti i povoljne cijene. Među dostupnim oralnim bisfosfonatima preporučuje se tjedni alendronat ili risedronat. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima alendronat i risedronat poboljšali su BMD i značajno smanjili rizik od prijeloma kralježaka (59, 60).

Bisfosfonati se ne preporučuju kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (ako je eGFR < 30 – 35 mL/min).

Pacijenti koji ne podnose oralne bisfosfonate kandidati su za parenteralne, preporučuje se parenteralna primjena zoledronatne kiseline ili ibandronata.

Zoledronatna kiselina je jedini intravenski bisfosfonat koji je pokazao učinkovitost u prevenciji prijeloma kod muškaraca i zato je lijek izbora (61). Prije primanja intravenskih bisfosfonata potrebno je korigirati hipokalcijemiju, manjak vitamina D i provjeriti parametre bubrežne funkcije.

Za muškarce koji ne podnose bisfosfonate (peroralne ili parenteralne) ili imaju poteškoću s doziranjem terapija izbora je teriparatid (PTH 1-34) ili denosumab.

Za pacijente koji imaju tešku osteoporozu (BMD T-score > -2,5 ili jedan prijelom) preporučuje se u terapiju uvesti teriparatid (62).

Denosumab može imati ulogu u liječenju kod muškaraca koji ne podnose druge terapije ili ne reagiraju na njih, kao i one koji imaju bubrežno oštećenje. Denosumab povećava BMD kod muškaraca s osteoporozom, ali se još nije dokazalo smanjuje li rizik od prijeloma, osim kod muškaraca s rakom

prostate koji primaju antiandrogenu terapiju. Odgađanje ili prekid terapije denosumabom povećava rizik od višestrukih povratnih prijeloma kralježaka što je problem dokazan kod žena, a prijavljen je i kod muškaraca.

Ostali lijekovi kao romosozumab i abaloparatid su u fazama ispitivanja kao terapija kod muškaraca (63).

Kombinirana terapija – istodobno liječenje alendronatom ili teriparatidom smanjuje sposobnost teriparatida da poveća BMD kralježnice i kuka, stoga se ne preporučuje. Međutim, neposredna primjena bisfosfonata nakon završetka terapije teriparatidom može održati ili povećati BMD kod muškaraca (63).

### ***Praćenje odgovora na terapiju***

Ne postoji konsenzus o učestalosti praćenja odgovora na terapiju. Obično se prva denzitometrija učini godinu do dvije nakon uvođenja terapije. Ako je BMD stabilan ili bolji, kontrole su rjeđe. Upotreba biokemijskih markera koštane pregradnje za praćenje odgovora na terapiju ne preporučuje se rutinski.

### ***Trajanje terapije***

Trenutno ne postoji dogovor o tome koliko dugo treba uzimati terapiju bisfosfonatima kod muškaraca. Zbog mogućih nuspojava bisfosfonata predlaže se odmor od lijeka nakon 5 godina uzimanja alendronata ili risedronata i tri godine nakon uzimanja zolendronata. Pauza se uzima ako je BMD stabilan i nije bilo prijeloma i ako pacijenti nemaju faktore rizika za mogući novi prijelom. Teriparatid se primjenjuje jednom u životu do ukupno 24 mjeseca, a denosumab do maksimalno 10 godina. Svakako je potrebno kontrolirati BMD nakon prekida terapije svake dvije godine (62 – 64).

## LITERATURA

- Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health*. 1984 Dec;74(12):1374-80. doi: 10.2105/ajph.74.12.1374.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol*. 1996 Aug 1;144(3):255-63. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008920.
- Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL i sur. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone*. 2018 Sep;114:116-124. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.004.
- Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 1992 Sep;7(9):1005-10. doi: 10.1002/jbmr.5650070902.
- von Friesendorff M, McGuigan FE, Besjakov J, Akesson K. Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):806-13. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03399.x.
- Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS i sur. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):380-90. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999 Mar 13;353(9156):878-82. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09075-8.
- Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2217-22. doi: 10.1001/archinte.162.19.2217.
- Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2165-72. doi: 10.1001/archinte.163.18.2165.
- Krabbe S, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. I. Bone mineral content, and serum levels of alkaline phosphatase, phosphate and calcium. *Acta Paediatr Scand*. 1984 Nov;73(6):745-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb17769.x.
- Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. II. Relationship between mineralization and serum testosterone. *Acta Paediatr Scand*. 1984 Nov;73(6):750-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb17770.x.
- Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF i sur. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology*. 1988 Mar;166(3):847-50. doi: 10.1148/radiology.166.3.3340782.
- Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Sep;73(3):555-63. doi: 10.1210/jcem-73-3-555.
- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R i sur. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Oct;75(4):1060-5. doi: 10.1210/jcem.75.4.1400871.
- Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley WF Jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med*. 1987 Mar;106(3):354-61. doi: 10.7326/0003-4819-106-3-.
- Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):658-65. doi: 10.1210/jcem.82.2.3758.
- Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):658-65. doi: 10.1210/jcem.82.2.3758.
- Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2008 Feb;23(2):205-14. doi: 10.1359/jbmr.071020.
- Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE i sur. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3908-15. doi: 10.1210/jc.2006-0173.
- Mellström D, Johnell O, Ljunggren O i sur. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res*. 2006 Apr;21(4):529-35. doi: 10.1359/jbmr.060110.
- Ensrud KE, Lewis CE, Lambert LC i sur; Osteoporotic Fractures in Men MrOS Study Research Group. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: the MrOS study. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1329-36. doi: 10.1007/s00198-006-0088-z.
- Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3555-61. doi: 10.1210/jcem.86.8.7736.

24. Araujo AB, Travison TG, Leder BZ, McKinlay JB. Correlations between serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin and bone mineral density in a diverse sample of men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2135-41. doi: 10.1210/jc.2007-1469.
25. Amin S, Zhang Y, Felson DT i sur. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med.* 2006 May;119(5):426-33. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.048.
26. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3626-35. doi: 10.1210/jcem.84.10.6051.
27. Orwoll ES, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging: relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Dec;63(6):1262-9. doi: 10.1210/jcem-63-6-1262.
28. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F i sur. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2799-805. doi: 10.1210/jcem.82.9.4253.
29. Hills E, Dunstan CR, Wong SY, Evans RA. Bone histology in young adult osteoporosis. *J Clin Pathol.* 1989 Apr;42(4):391-7. doi: 10.1136/jcp.42.4.391.
30. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 1995 Feb;16(1):87-116. doi: 10.1210/edrv-16-1-87.
31. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med.* 1995 Sep 15;123(6):452-60. doi: 10.7326/0003-4819-123-6-199509150-00010.
32. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC i sur; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res.* 2007 Feb;22(2):211-9. doi: 10.1359/jbmr.061017.
33. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ i sur. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest.* 2016 Mar 1;126(3):1114-25. doi: 10.1172/JCI84137. Epub 2016 Feb 22.
34. Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Cappa M, Lala R, Saggese G. Altered bone mineral density in patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res.* 1998;50(6):309-14. doi: 10.1159/000023296.
35. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2002 May;167(5):1952-6.
36. Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E i sur. Smoking predicts incident fractures in elderly men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):1010-6. doi: 10.1359/jbmr.091112. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2319.
37. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):513S-519S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.513S.
38. Snow-Harter C, Whalen R, Myburgh K, Arnaud S, Marcus R. Bone mineral density, muscle strength, and recreational exercise in men. *J Bone Miner Res.* 1992 Nov;7(11):1291-6. doi: 10.1002/jbmr.5650071108.
39. De Laet C, Kanis JA, Odén A i sur. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y.
40. Francis RM, Peacock M, Marshall DH, Horsman A, Aaron JE. Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner.* 1989 Mar;5(3):347-57. doi: 10.1016/0169-6009(89)90012-3.
41. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE i sur. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia.* 2014 Oct;57(10):2057-65. doi: 10.1007/s00125-014-3289-6.
42. Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T i sur. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):2006-14. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00302.x.
43. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Jun;36(2):399-419. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.008.
44. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP i sur; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1802-22. doi: 10.1210/jc.2011-3045.
45. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. Dostupno na: [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf). Datum pristupa: 26. 10. 2022.
46. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006 Oct;21(10):1550-6. doi: 10.1359/jbmr.060708.
47. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
48. 2019 ISCD Official Positions Adult. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing Dostupno na: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Adult-1.pdf>. Datum pristupa: 26. 10. 2022.
49. Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology.* 2006 Jan;67(1):152-5. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.017.
50. Dawson-Hughes. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. UpToDate. Sep 2022. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>.



Datum pristupa: 26. 10. 2022.

51. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):4358-65. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954042.
52. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82(8):2386-90. doi: 10.1210/jcem.82.8.4163.
53. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM i sur. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Oct;69(4):776-83. doi: 10.1210/jcem-69-4-776.
54. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 Oct;18(10):1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
55. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS i sur; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):2045-7.
56. Amory JK, Watts NB, Easley KA i sur. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):503-10. doi: 10.1210/jc.2003-031110.
57. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant i sur. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 18;161(10):711-23. doi: 10.7326/M14-0317.
58. Schwarz P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P. The evidence for efficacy of osteoporosis treatment in men with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of antiresorptive and anabolic treatment in men. *J Osteoporos.* 2011;2011:259818. doi: 10.4061/2011/259818.
59. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S i sur. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):604-10. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.
60. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006 Mar;26(5):427-31. doi: 10.1007/s00296-005-0004-4.
61. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM i sur. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012 Nov 1;367(18):1714-23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061. PMID: 23113482.
62. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i sur. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.
63. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int.* 2004 Dec;15(12):992-7. doi: 10.1007/s00198-004-1636-z.
64. Gennari L, Bilezikian JP. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb;19(3):253-264. doi: 10.1080/14656566.2018.1428559.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Mirjana Kardum Pejić, dr. med., specijalist interne medicine, endokrinolog i dijabetolog  
Klinička bolnica Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb  
e-mail: mirjana.kardum@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

6. rujna 2022./September 6, 2022

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. listopada 2022./October 26, 2022

