

TRABAJO ORIGINAL

Diferentes respuestas somáticas y densitométricas sobre el hueso cortical y trabecular a la androgenoterapia en varones hipogonádicos.

Different somatic and densitometric responses of cortical and trabecular bone to androgen therapy in hypogonadal men.

Aszpis, S.*; Karlsbrum, Silvia*; Salerni, Helena*; Otero, Patricia*; Schurman, L.**; Levalle, O.*

* División Endocrinología, Hospital Durand, Argentina. ** TCba, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Una consecuencia clínica de la deficiencia de testosterona en el varón es el descenso de la densidad mineral ósea (DMO), asociado a mayor riesgo de fractura (con la consiguiente morbi-mortalidad en el hombre añoso), y cambios de la composición y el contenido de calcio corporal total.

Para cuantificar los efectos de la androgenoterapia sobre la composición corporal y el contenido de calcio corporal, correlacionar los cambios hormonales con los densitométricos y de la composición corporal, y constatar posibles diferencias densitométricas regionales, se incluyeron 15 varones hipogonádicos.

Se determinaron variables antropométricas, bioquímicas, densitométricas y de la composición corporal en condiciones basales y bajo la terapia sustitutiva.

Como resultado, se logró compensar el déficit androgénico y duplicar la concentración de estradiol. El eugonadismo inducido incrementó la DMO como el contenido del calcio corporal total. Además, redujo el porcentaje de masa grasa corporal total (principalmente abdominal) y aumentó la masa muscular corporal total, con incremento de la relación masa magra/masa grasa, sin cambios del índice de masa corporal.

En conclusión, nuestros resultados afirman el papel preponderante de los esteroides sexuales sobre la composición corporal y su rol en el hueso.

El hipogonadismo masculino constituye un factor de riesgo para osteoporosis y enfermedad cardiovascular. (Rev Argent Endocrinol Metab 44:223-231, 2007)

Abstract

A clinical consequence of testosterone deficiency in males is the reduction of bone mineral density (BMD), associated with a higher risk of fracture (and a subsequent increase in morbi-mortality in elderly men) and with changes in body composition and total body calcium content.

In order to quantify the effects of androgen therapy on body composition and body calcium content, and to

Dirección Postal: Htal. Carlos G. Durand. División Endocrinología. Tel. 4958-5212. sm_aszpis@yahoo.com.ar

Palabras clave: Hipogonadismo Masculino - Composición Corporal - Hueso - Osteoporosis - Androgenoterapia.

Key words: Male Hypogonadism - Body Composition - Bone - Osteoporosis - Androgen Therapy.

Recibido: Septiembre 2007

Aprobado: Noviembre 2007

correlate changes in hormone levels with densitometric changes and changes in body composition changes, as well as to determine potential regional densitometric differences, 15 hypogonadal men were included in the present study.

Anthropometric, biochemical, densitometric and body composition variables were analyzed under basal conditions, and under replacement therapy.

As a result, androgen deficiency was compensated, and estradiol level was twice as high. Induced eugonadism increased both BMD and total body calcium content. Also, replacement treatment reduced the percentage of total body fat, (primarily abdominal fat) and increased total muscle mass, with an increment of the lean mass/fat mass ratio, and no change in BMI.

In conclusion, our results strengthen the preponderant role of sexual steroids on body composition, and its effect on bones.

Male hypogonadism is a risk factor for osteoporosis and cardiovascular disease.
(Rev Argent Endocrinol Metab 44:223-231, 2007)

Introducción

El hipogonadismo es un motivo frecuente de consulta en andrología. La deficiencia de testosterona (T) en el varón se manifiesta típicamente por disfunción sexual, pero una de sus principales consecuencias clínicas es el descenso significativo de la densidad mineral ósea (DMO) asociado a mayor riesgo de fracturas, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad en el hombre añoso. Aunque la mejoría de la libido y función eréctil son algunos de los objetivos de la terapia sustitutiva, no todos los hombres hipogonádicos son sustituidos considerando la repercusión de la insuficiencia gonadal sobre la DMO. Se ha reportado que, aproximadamente, un 50% de los varones con fractura de cadera cursa con niveles bajos de andrógenos, aún sin manifestación clínica (Jackson, 1989).

El papel de los andrógenos en el mantenimiento del hueso se evidencia por la pérdida rápida del contenido mineral óseo en hombres hipoandrogénicos con cáncer de próstata a consecuencia de la castración química (Goldray, 1993). La medición de las fracciones biodisponibles de los esteroides, a diferencia de las totales, correlaciona aún mejor con la DMO (van den Beld, 2000). En el estudio de Framingham (Amin, 2000) y de Rancho Bernardo (Barrett-Connor, 2000) se observó una fuerte correlación entre la DMO y el nivel de estradiol e Índice de Testosterona Libre (ITL) más que con la testosterona (T) misma. A su vez, los estudios en ancianos señalan que el estradiol (E2) correlaciona con la

DMO en forma positiva y mejor que la T (Szulc, 2001; Gennari, 2003; Van Pottelbergh, 2003).

La deficiencia de testosterona trae aparejado, además, cambios en la composición corporal, porcentaje de masa magra y distribución de la grasa y el contenido de calcio corporal total. Así, los hipogonádicos tienen mayor porcentaje de grasa corporal y menor de masa magra que los eugonádicos. Sin embargo, hay menos evidencias respecto del impacto del hipoandrogenismo sobre el calcio corporal total.

En los hombres sanos, tanto los marcadores de formación como de resorción ósea permanecen estables hasta la tercer década de la vida. El hecho de que la androgenoterapia disminuya significativamente los N-telopéptidos (Snyder, 1999) y la relación desoxipiridinolina-creatinina (Crawford, 2003; Christmas, 2002; Amory, 2004), sugiere que dicho tratamiento ejerce una acción predominantemente antiresortiva.

Objetivos

Los objetivos de este estudio en una población de varones hipogonádicos fueron:

1) cuantificar los efectos de la androgenoterapia sobre la composición corporal y el contenido de calcio corporal,

2) correlacionar los cambios de las concentraciones hormonales con los densitométricos y de la composición corporal y

3) constatar posibles diferencias densitométricas regionales con el tratamiento instituido.

Material y Métodos

Se incluyeron 15 varones con diagnóstico de hipogonadismo, 11 hipergonadotróficos y 4 hipogonadotróficos idiopáticos de instalación prepuberal, con al menos dos determinaciones de testosterona total inferior a 3 ng / ml. Los pacientes investigados tenían 18 a 51 años de edad (media: 31.3).

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: presencia de otros déficits o alteraciones hormonales, androgenoterapia previa, enfermedad hepática o renal que pudiera afectar el metabolismo óseo, alcoholismo, drogas de abuso, diabetes mellitus, déficit de vitamina D y síndrome de mala absorción.

En cuanto al diseño del estudio longitudinal, en condiciones basales y a los 6 y 12 meses de la terapia con 250 mg de enantato de testosterona intramuscular cada 15 días se determinaron variables antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal (IMC)) y bioquímicas: testosterona total (T), índice de testosterona libre (ITL) y estradiol (E2). Bajo tratamiento, la extracción a los 6 y 12 meses se realizó el día previo a la administración de la siguiente dosis de testosterona. Las determinaciones de composición corporal y densitométricas se efectuaron en condiciones basales y a los 12 meses de tratamiento.

El estudio densitométrico evaluó las siguientes variables óseas: Densidad Mineral Ósea de Raquis Lumbar (DMO rl), de Trocánter (DMO t) y de Cuello Femoral (DMO cf) en g/cm². También, se determinaron variables de composición corporal (CC): Porcentaje de Masa Magra Corporal Total (% MMCT) y de Masa Grasa Corporal Total (% MGCT); Masa Muscular de Miembros Inferiores, en gramos (MMMI

g) y Contenido de Calcio Corporal Total en g/cm² (CCCT). Por último, se estableció la relación entre Masa Magra y Masa Grasa (MM / MG).

Los pacientes cumplieron una dieta que aseguraba la ingesta de 1 gramo de calcio diario y no modificaron su actividad física durante el tratamiento.

El método empleado para las determinaciones de T y E2 fue por quimioluminiscencia directa revelador éster de acridinio; equipo automatizado ACS:180, Bayer. El ITL fue calculado como porcentaje de la relación T (nmol/L) / SHBG (nmol/L). La SHBG se dosó por método quimioluminiscente, IMMULITE, que estima la capacidad de unión de las proteínas a su ligando natural (T). La DMO, así como las variables de composición corporal, se midieron en un equipo Lunar DPX IQ.

Análisis estadístico: Las variables fueron analizadas mediante test de t para muestras pareadas y test de correlación de Pearson. Los datos se muestran como media \pm desvío estándar. Se estableció un nivel de significación de $p < 0.05$.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Carlos G. Durand.

Resultados

De acuerdo con lo esperado, el tratamiento androgénico sustitutivo indujo un aumento significativo de las variables hormonales (Tabla I).

El tratamiento sustitutivo redujo significativamente el porcentaje de masa grasa corporal total y un marcado aumento de la masa muscular corporal

TABLA I. Parámetros hormonales basales y luego de la sustitución androgénica.

| | Basal | 6 Meses | p vs. basal | 12 meses | p vs. basal |
|---|-----------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| Testosterona total (3-9 ng/ml) | 1.29 \pm 0.9 | 4.8 \pm 1.7 | <0.0001 | 5.1 \pm 1.6 | <0.0001 |
| Índice de Testosterona Libre (80-300) | 58.2 \pm 82 | 168 \pm 96 | <0.02 | | |
| Estradiol (< 60 pg/ml) | 14.3 \pm 13.8 | 30.1 \pm 30.3 | <0.01 | 31.1 \pm 12.1 | <0.01 |

total y en miembros inferiores, con incremento de la relación masa magra/masa grasa, sin cambios en el índice de masa corporal (Tabla II).

Respecto de las variaciones densitométricas se observó un aumento significativo de la DMO en todas las áreas exploradas (Tabla III).

En la Tabla IV se muestran las correlaciones entre las diferencias basales y postratamiento de las variables densitométricas y hormonales. El Índice de testosterona libre (ITL) correlacionó positivamente con la variación de la DMO rl, el Contenido de Calcio Corporal Total (CCCT) y la Masa Magra Corporal Total (MMCT). Asimismo, el CCCT correlacionó positivamente con la variación de la T, del E2 y de la DMO rl. La MMCT correlacionó positivamen-

te con la variación de la DMO rl y la DMO cf. La relación Masa Magra / Masa Grasa correlacionó positivamente con la variación de la DMO en raquis lumbar, trocánter y cuello femoral. No se constató correlación entre el incremento de la DMO cf con las variaciones de T, ITL y E2; como así tampoco con el CCCT.

Discusión

Los andrógenos en el varón adulto son esenciales para el mantenimiento de la integridad esquelética. El hipogonadismo constituye el factor de riesgo principal para la osteoporosis masculina (Seeman,

TABLA II. Cambios en la Composición Corporal inducidos por la androgenoterapia.

| | Basal | 12 meses | P |
|----------|--------------------|------------------|---------|
| % MGCT | 32.18 ± 7.2 | 25.0 ± 7.9 | <0.001 |
| MMCT (g) | 50.771 ± 7.622 | 56.511 ± 7.855 | <0.0001 |
| MMMI (g) | 16.912,5 ± 2.567,7 | 18.740,8 ± 2.622 | <0.0001 |
| MM / MG | 2.06 ± 0.71 | 2.85 ± 0.95 | <0.01 |
| IMC | 26.5 ± 4.6 | 27.4 ± 4.6 | NS |

% MGCT Porcentaje de Masa Grasa Corporal Total, MMCT Masa Magra Corporal Total, MMMI: Masa Muscular en Miembros Inferiores, MM / MG Relación Masa Magra / Masa Grasa, IMC Índice de Masa Corporal
NS: no significativo

TABLA III. Cambios en los parámetros densitométricos inducidos por la androgenoterapia.

| | Basal | 12 meses | P |
|--|--------------|--------------|-----------|
| DMO r l (g / cm ²) | 1.14 ± 0.18 | 1.19 ± 0.19 | 0.00075 * |
| DMO c f (g / cm ²) | 1.047 ± 0.16 | 1.153 ± 0.15 | 0.0003 * |
| DMO t (g / cm ²) | 0.88 ± 0.15 | 0.99 ± 0.16 | 0.0016 * |
| CCCT (g / cm ²) | 1.19 ± 0.1 | 1.23 ± 0.02 | 0.022 * |

DMO rl: Densidad Mineral Ósea de Raquis Lumbar, DMO cf: Densidad Mineral Ósea de Cuello Femoral, DMO t: Densidad Mineral Ósea de Trocánter, CCCT: Contenido de Calcio Corporal Total.

TABLA IV. Correlaciones obtenidas entre las diferencias (Δ) densitométricas y hormonales en condiciones basales y post-tratamiento.

| Correlaciones | R | P |
|---------------------------------------|------|---------|
| Δ ITL vs. Δ DMO r l | 0.76 | < 0.01 |
| Δ ITL vs. Δ CCCT | 0.76 | < 0.05 |
| Δ ITL vs. Δ MMCT | 0.60 | < 0.05 |
| Δ CCCT vs. Δ T | 0.78 | < 0.05 |
| Δ CCCT vs. Δ E2 | 0.62 | < 0.05 |
| Δ CCCT vs. Δ DMO r l | 0.76 | < 0.05 |
| Δ MMCT vs. Δ DMO r l | 0.62 | < 0.05 |
| Δ MMCT vs. Δ DMO c f | 0.84 | < 0.001 |
| Δ MM / MG vs. Δ DMO r l | 0.67 | < 0.05 |
| Δ MM / MG vs. Δ DMO t | 0.68 | < 0.05 |
| Δ MM / MG vs. Δ DMO cf | 0.91 | < 0.01 |

ITL: Índice de Testosterona Libre, DMO rl: DMO de Raquis Lumbar, CCCT: Contenido de Calcio Corporal Total, MMCT: Masa Magra Corporal Total, T: Testosterona, E2: Estradiol, DMO cf: DMO de Cuello Femoral, MM / MG: Relación Masa Magra / Masa Grasa, DMO t: DMO de Trocánter.

1995; Finkelstein, 1987). Así, por ejemplo, un 50% de los hombres con fractura de cadera evidencian un hipogonadismo bioquímico (Stanley, 1991). Ello explica un riesgo 5 veces mayor de fractura de cadera en varones hipogonádicos en comparación con los eugonádicos (Jackson, 1992). Por otra parte, la privación de andrógenos por orquidectomía en hombres con cáncer de próstata, genera una incidencia de fractura acumulativa en 7 años del 28 % versus 1 % de aquellos varones sin dicha cirugía (Daniell, 1997). También se evidenció en un análisis retrospectivo que el tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con cáncer de próstata resultó en un incremento de la incidencia de fractura de cadera 3 veces mayor que en varones sanos de igual grupo etario (Townsend, 1997) y, en un corte trans-

versal en 13 hombres igualmente tratados, se demostró osteopenia en cuello femoral a los 18 meses de dicha terapia (Cook, 1997). En un estudio prospectivo de 18 meses, se observó que 6 de 12 varones bajo terapia con dichos agonistas de GnRH tenían un descenso estadísticamente significativo del 6.6% de la DMO en cuello femoral, con respecto al basal (Maillefert, 1999). Más aún, se evidenció afectación de la DMO en casi todos los sitios esqueléticos estudiados con distintas técnicas (6.5 a 17.3%), inclusive las periféricas, que se asoció a un incremento de los marcadores de resorción y formación ósea (Stoch, 2001).

En nuestros pacientes hemos logrado, a los 6 meses del tratamiento instituido, compensar el déficit androgénico, elevando la concentración de T hasta el rango normal y duplicar la concentración de estradiol. El eugonadismo inducido farmacológicamente incrementó al año la densidad mineral ósea en forma significativa en las 3 localizaciones analizadas, así como el contenido del calcio corporal total.

Existe escasa información acerca de los cambios de la composición corporal frente a la privación androgénica. El hipogonadismo cursa con un deterioro de la masa muscular y un incremento de la grasa corporal (Seidell, 1990; Katznelson, 1996). Así, el déficit de testosterona en el varón se asocia a un aumento de la MGCT y a una pérdida de la masa muscular (Tenover, 1992). Por ejemplo, el envejecimiento se asocia a una pérdida de la masa muscular (Forbes & Reina, 1970) de aproximadamente 12 kilos entre los 25 y 70 años y un aumento de la masa grasa de un 18 al 36 % en el mismo período (Bhasin, 1998).

En nuestra experiencia, el control al año de tratamiento demuestra que la normalización de los parámetros hormonales modificó la composición corporal con un descenso porcentual significativo de la masa grasa corporal total, a expensas principalmente de la grasa abdominal (33.42 ± 5.6 a 26.02 ± 5.11), e incrementó significativamente la masa magra corporal total (50.771 ± 7.622 a 56.511 ± 7.855 g) resultando en un aumento del cociente masa muscular/masa grasa (2.06 ± 0.71 a 2.85 ± 0.95), como de la relación masa magra/grasa abdominal (2.03 ± 0.57 a 2.66 ± 0.69).

Dichas modificaciones que correlacionaron con las variaciones de la DMO, no produjeron cambios

en el IMC (26.49 ± 4.6 vs. 26.76 ± 4.95). Como no se modificó la actividad física en los participantes del estudio, interpretamos que este hallazgo podría atribuirse a la redistribución entre la masa grasa y magra de los pacientes.

La testosterona estimula la síntesis proteica en el músculo esquelético. Este efecto anabólico favorece el incremento de la masa y fuerza muscular, según se verificó por dinamometría y, a su vez, se demostró que la fuerza muscular tiene correlación con la testosterona biodisponible (van den Beld, 2000).

Si bien, sabemos la influencia de la composición corporal sobre la masa ósea en el período de crecimiento (infancia y adolescencia) y envejecimiento, poco es lo que se conoce en la literatura acerca de la relación entre la composición corporal y la DMO durante la tercera y cuarta década de la vida, y cuál es el mejor predictor de la masa ósea durante este período (Pietrobelli, 2002). Estudios longitudinales, de hasta 10 años de seguimiento en hombres y mujeres jóvenes, demuestran que el mejor predictor de la DMO en columna lumbar es la masa muscular. La masa magra pudo explicar una variación del 4 al 27% en el desarrollo de la DMO y/o el contenido mineral óseo lumbar en dicho lapso (Bakker, 2003).

La relación entre la masa libre de grasa y la DMO se explica por la acción gravitacional mediada por el estrés mecánico y la contracción muscular sobre el hueso (Stanley, 1991; Jackson, 1989). Además, se estableció que esta relación positiva podría deberse a la aromatización a estrógenos que no sólo ocurre en el tejido adiposo sino también en el muscular (Matsumine, 1986). De hecho, a mayor masa muscular y grasa, mayor es el nivel de estrógeno plasmático (Edelstein, 1993). La presencia de receptores androgénicos en los adipocitos y la acción lipolítica de los andrógenos podrían justificar el impacto de la testosterona sobre el tejido graso.

En la actualidad existe un amplio reconocimiento del rol pivot de los estrógenos en el esqueleto del varón (Khosla, 2002; Khosla, 2005). Los varones con bajos niveles de estrógenos por déficit de aromatasa tienen osteoporosis (Bilezikian, 1998) y se comprobó la correlación del estradiol biodisponible, y no de la testosterona, con los marcadores de recambio óseo en los individuos añosos (Szulc, 2001). Otros autores (Kenny, 2000) hallaron en la andropausia una correlación directa entre la DMO de cuello fe-

moral y la testosterona biodisponible versus testosterona total o el estradiol biodisponible, sugiriendo una función diferenciada de los esteroides sexuales sobre el hueso cortical.

Según nuestros hallazgos, dado que la testosterona y el estradiol correlacionaron positivamente con el CCCT, y éste, a su vez, con la DMO únicamente a nivel de raquis lumbar, inferimos que los cambios logrados en esta localización se deben a los cambios hormonales inducidos por el tratamiento. En cambio, la ausencia de correlación directa entre las variaciones hormonales con la DMO en cuello femoral y trocánter sugiere el papel preponderante que tuvo la variación de la masa muscular a ese nivel, modulando el estímulo mecánico. Este mismo detrimento de la grasa a expensas de la ganancia de la masa muscular correlacionó significativamente con el incremento de la DMO en las tres localizaciones.

En hombres añosos sanos bajo la aplicación de análogos de GnRH, la sustitución secuencial de andrógenos y estrógenos, evidenció que la estrogenterapia previno el aumento de los marcadores de resorción mientras que ambos esteroides beneficiaron la formación ósea (Falahati-Nini, 2000). Por otro lado, en aquellos tratados con análogos de GnRH y un inhibidor de la aromatasa, se demostró que el estrógeno, y no la testosterona, previene el incremento de la resorción ósea (Falahati, 2000). En cambio, en hombres jóvenes son necesarios los andrógenos para el mantenimiento de la formación ósea (Leder, 2003).

Si bien en el joven hipogonádico se afecta principalmente el hueso cortical, en nuestra población de adultos, se comprometió fundamentalmente la DMO en raquis lumbar, zona rica en tejido trabecular. La terapia de reemplazo hormonal, además de mejorar la sarcopenia, incrementó la DMO en las tres 3 áreas estudiadas, beneficiando tanto al hueso trabecular como cortical, a diferencia de otros autores que sólo observaron aumento de la DMO lumbar (Kenny, 2001; Wang, 2004). Debe entenderse que la heterogeneidad observada según estudios por meta-análisis en cuanto a los resultados logrados, puede obedecer a las diferentes formas de administración del andrógeno (que determina el incremento de testosterona y el pico de estradiol) como de las técnicas de medición densitométrica empleadas (Isidori, 2005).

A pesar de que otros autores encontraron una buena correlación entre testosterona y/o estradiol

con la DMO de columna y cadera, en nuestra experiencia con la metodología de laboratorio empleada no pudimos observar dicha correlación en cadera. La ganancia ósea en esta región podría adjudicarse entonces al efecto mecánico generado por el aumento de la masa muscular y, por ende, su repercusión en su capacidad funcional.

Recordemos que la masa magra (más que la masa grasa como en la mujer) demostró ser el determinante más importante de la DMO en columna lumbar en el varón adulto, e incluso, la misma predijo el contenido mineral óseo según la observación longitudinal durante 10 años referida por Bakker, 2003. Si bien, el músculo participaría como en la mujer (Edelstein, 1993; Aloia, 1995; Compston, 1992) a través del estímulo mecánico por contracción sobre el hueso y/o como componente del peso corporal, por su efecto gravitacional sobre la carga esquelética (Kroke, 2000), la relación entre la masa libre de grasa y el contenido mineral óseo lumbar, sugiere la importancia de la actividad física como determinante de la resistencia ósea. Por otra parte, estudios previos demostraron que el componente mecánico de la actividad física, y no el componente metabólico, fue más importante en cuanto al mineral óseo lumbar (Bakker, 2003). Ésto sugiere que la masa libre de grasa no sería probablemente un mediador entre la actividad física y el contenido mineral óseo lumbar.

El peso corporal se relaciona al mineral óseo. Los hombres y mujeres de mayor talla tienen huesos más largos en las tres dimensiones y, por lo tanto, el mayor volumen condiciona un mayor contenido mineral óseo. A pesar de que la altura y el peso corporal están relacionados significativamente con el desarrollo mineral óseo, nosotros no hallamos diferencias significativas del BMI con el tratamiento androgénico, pero sí aumento porcentual de la masa libre de grasa. Estos datos se contraponen a los de la mujer en quienes la masa grasa se relaciona significativamente con la DMO lumbar, lo cual puede explicarse por el efecto gravitacional del tejido blando sobre la carga esquelética o por la asociación de la masa grasa con la secreción de hormonas osteoactivas por el páncreas y el tejido adiposo, como estrógenos y leptina (Reid, 2002).

Por último, con el envejecimiento, el hombre experimenta una declinación de los niveles de testosterona total y biodisponible (ya que con el transcurso de los años se incrementa la SHBG) y de la masa ósea que condiciona un mayor riesgo de fractura osteoporótica (Kenny, 1998; Snyder, 1999).

En conclusión, nuestros resultados afirman el papel preponderante de los esteroides sexuales sobre la distribución de los distintos componentes de la composición corporal y su rol diferencial en el hueso cortical y trabecular.

Bibliografía:

- Aloia JF, Vaswani A, Ruimei MA y col. To what extent is bone mass determined by fat-free or fat mass?. *Am J Clin Nutr*, 6: 1110-1114, 1995
- Amin S, Zhang Y, Sawin CT y col. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Annals Internal Med* 133: 951-963, 2000
- Amory JK, Watts NB, Easley KA y col. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 503-510, 2004
- Bakker I, Twisk JWR, Van Mechelen W y col. Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2607-2613, 2003
- Bakker I, Twisk JWR, Van Mechelen W y col. 10-year longitudinal relationship between physical activity and lumbar bone mass in young adults. *J Bone Miner Res* 18: 325-332, 2003
- Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG y col. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 219-223, 2000
- Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ y col. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin*

- Endocrinol Metab 83: 3435-3448, 1998
- **Bilezikian JP, Morishima A, Bell J y col.** Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 339 (9): 599-603, 1998
 - **Christmas C, O'Connor KG, Harman SM y col.** Growth hormone and sex steroid effects on bone metabolism and bone mineral density in healthy aged women and men. *The J Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 57: M12-M18, 2002
 - **Compston JE, Bhambhani M, Laskey MA y col.** Body composition and bone mass in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 37: 426-431, 1992
 - **Cook D, Sinibaldi V, Carducci M y col.** Osteopenia in men with prostate cancer treated with androgen deprivation. *Proc Am Soc for Clin Oncol* 16: 312a, 1997
 - **Crawford BA, Liu PY, Kean MT y col.** Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3167-3176, 2003.
 - **Daniell H.** Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 157: 439-444, 1997
 - **Edelstein SL; Barrett-Connor E.** Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 138, 160-169: 1993
 - **Falahati A, Riggs BL, Atkinson EJ y col.** Estrogen, but not testosterone, prevents the increase in bone resorption following induction of hypogonadism and aromatase inhibition in normal elderly men. *J Bone Miner Res* 15, suppl 1, S 148, 2000
 - **Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ y col.** Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106: 1553-1560, 2000. *New England Journal of Medicine* 339: 599-603, 1998
 - **Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM y col.** Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med* 106: 354-361, 1987
 - **Forbes GB, Reina IC.** Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism* 19: 653-663, 1970
 - **Gennari L, Merlotti D, Martini G y col.** Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5327-5333, 2003
 - **Goldray D, Weisman Y, Jaccard N y col.** Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl (D-Trp6-GnRH). *J Clin Endocrinol Metab* 76: 288-290; 1993
 - **Isidori AM, Giannetta E, Greco EA y col.** Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 63: 280-293, 2005
 - **Jackson J, Spiekerman A.** Testosterone deficiency is common in men with hip fractures after simple falls. *Clin Res* 37: 131-136, 1989
 - **Jackson J; Riggs M; Spiekerman A.** Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case - control study. *Am J Med Sci*, 304, 4-8, 1992
 - **Katznelson L; Finkelstein J; Schoenfeld D y col.** Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 4358-4365, 1996
 - **Kenny AM; Gallagher JC; Prestwood KM y col.** Bone density, bone turnover, and hormone levels in men over age 75. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 53: M419-M425, 1998
 - **Kenny AM; Prestwood KM; Marcello KM y col.** Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J Gerontological Biological Science Medical Science*, 55, M492-M497, 2000
 - **Kenny AM; Prestwood KM; Gruman CA y col.** Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56, M266-M272, 2001
 - **Khosla S; Melton III LJ; Atkinson EJ y col.** Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3555-3561, 2001

- **Khosla S.** Oestrogen, bones and men: when testosterone just isn't enough. *Clin Endocrinol* 56, 291-293, 2002
- **Khosla S; Riggs BL.** Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34: 1015-1030, xi, 2005
- **Kroke A; Klipstein-Grobusch K; Bergmann MM y col.** Influence of body composition on quantitative ultrasound parameters of the os calcis in a population-based sample of pre-and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 66: 5-10, 2000
- **Leder BZ; LeBlanc KM; Schoenfeld DA y col.** Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 204-210, 2003
- **Maillefert J; Sibilia J; Michel F y col.** Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 161: 1219-1222, 1999
- **Matsumine H; Hirato K; Yanaihara T y col.** Aromatization by skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 63, 717-720, 1986
- **Pietrobelli A; Faith MS; Wang J y col.** Association of lean tissue and fat mass with bone mineral content in children and adolescents. *Obes Res* 10, 56-60, 2002
- **Reid IR.** Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 31: 547-555, 2002
- **Seeman E.** The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 98 (Suppl), 765-885, 1995
- **Seidell J; Bjorntorp P; Sjostrom L y col.** Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metab Clin Exp*, 39, 897-901, 1990
- **Snyder PJ; Peachey H; Hannoush P y col.** Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1966-1972, 1999
- **Stanley H; Schmitt B; Poses R y col.** Does hypogonadism contribute to the occurrence of minimal trauma hip fracture in elderly men?. *J Am Ger Soc*, 39, 766-771, 1991.
- **Stoch SA; Parker R; Chen L y col.** Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 2787-2791, 2001
- **Szulc P; Munoz F; Claustrat B y col.** Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 192-199, 1990
- **Szulc P; Muñoz F; Claustrat B y col.** Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 192-199, 2001
- **Tenover J.** Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin. Endocrinol Metab*, 75, 1092-1098, 1992
- **Townsend M; Sanders W; Northway R y col.** Bone fractures associated with luteinizing hormone agonists used in the treatment of prostate cancer. *Cancer*, 79: 545-550, 1997.
- **Van den Beld AW; de Jong FH; Grobbee DE y col.** 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* 85, 3276-3282, 2000
- **Van Pottelbergh I; Goemaere S; Kaufman JM.** 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* 88: 3075-3081, 2003
- **Wang C; Cunningham G; Dobs A y col.** 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* 89, 2085-2098, 2004