

Revisiones

Osteoporosis en el varón. Fisiopatología, prevención y tratamiento

ESTEBAN JODAR GIMENO

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid. España.

La osteoporosis en el varón ha sido tradicionalmente infravalorada, aunque supone un problema de salud de primer orden. Sus consecuencias son tanto o más graves que en la mujer. Además, la osteoporosis complica el curso de una gran cantidad de enfermedades endocrinas. En el presente artículo se revisan los aspectos etiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos más novedosos que pueden ser de interés en el manejo de la osteoporosis del varón.

Palabras clave: Osteoporosis. Varón. Etiología. Diagnóstico. Tratamiento.

Key words: Osteoporosis. Male. Etiology. Diagnosis. Therapy.

INTRODUCCIÓN

Aunque la osteoporosis (OP) es una enfermedad muy frecuente en ambos sexos, su prevalencia real es difícil de establecer por ser asintomática hasta la aparición de complicaciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia se estima en un 30% de las mujeres caucásicas y en un 8% de los varones caucásicos mayores de 50 años.

La OP es, además, una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en ancianos. En ambos性, la incidencia de fracturas, especialmente de cadera, aumenta exponencialmente con la edad, aunque en varones comienza entre 5 y 10 años más tarde¹ (fig. 1). Así, un varón de 60 años tiene una probabilidad de tener una fractura de un 25%, mientras que 1/6 varones tendrá una fractura de cadera a los 90 años; estas proporciones de fracturas de cadera o vertebrales son aproximadamente un tercio de las que se presentan en mujeres, aunque para la fractura de Colles, esta proporción es de 1:6 (el 16 frente al 2,5%).³

Por causas poco conocidas, la mortalidad por fractura de cadera, incluso por fractura vertebral, es mayor en varones que en mujeres⁴; además, la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en el caso de los varones (fig. 2) (el 4,5 frente al 49,5%, respectivamente)⁵.

FISIOPATOLOGÍA

El principal determinante del riesgo de fractura por OP es la densidad mineral ósea (DMO). Ésta depende del pico máximo de masa ósea alcanzado en el adulto joven y de la velocidad de pérdida

Correspondencia: Dr. E. Jodar Gimeno.
Unidad de Enfermedad Ósea Metabólica. Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de octubre. Av. Andalucía, s/n. 28041 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 16-1-2006 y aceptado para su publicación el 26-6-2006.

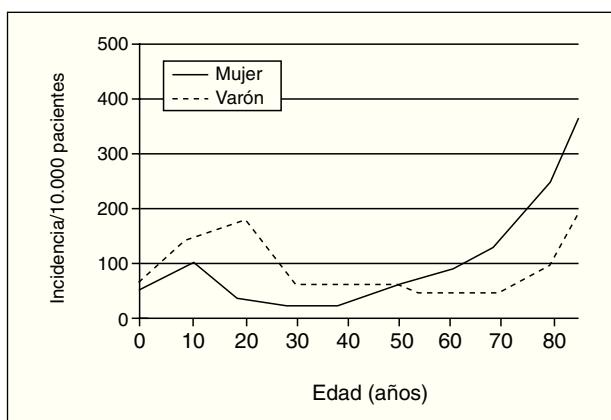


Fig. 1. Incidencia de fracturas según sexo en el Reino Unido (Modificado de Donaldson et al. J Epidemiol Commun Health 1990; 44: 241).

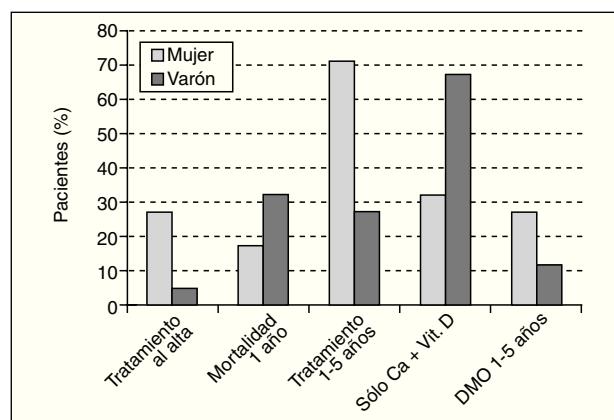


Fig. 2. Diagnóstico, tratamiento, suplementos de calcio y vitamina D y mortalidad tras fractura de cadera según sexo (Kiebzak et al⁵).

(fig. 3). En los niños, la DMO sufre un importante aumento en respuesta a los esteroides sexuales durante la pubertad, cuando aparecen las primeras diferencias de sexo⁶. El pico de DMO se adquiere algo más tarde en varones y, mientras que la aposición ósea trabecular es similar en ambos sexos, los chicos suelen desarrollar huesos más largos y con corticales más gruesas, incluso tras ajuste por el tamaño corporal, que pueden resultar muy favorables desde el punto de vista biomecánico y explican, al menos en parte, la menor tasa de fracturas observada en varones⁷. Se desconoce las causas de estas diferencias, aunque se las ha ligado a diferencias en las acciones de los esteroides sexuales; los andrógenos parecen producir expansión ósea por formación ósea perióstica, concentraciones de factores de crecimiento, factores biomecánicos (mayor actividad física o mayor potencia muscular), entre otras.

En el varón, el pico de DMO se alcanza a los 20 años en la columna lumbar, mientras que el fémur y el radio suelen requerir más tiempo⁸. A partir de ese momento los varones comienzan una fase de meseta, seguida de una lenta pérdida de DMO que alcanza el 30% del hueso trabecular y el 20% del hueso cortical durante el resto de su vida.

Los varones que sufrieron retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) presentan una reducción de DMO radial, lumbar y femoral de 1,4 a 0,7 DE respecto a sujetos controles⁹, y hallazgos similares se detectan en niños prepúberales con RCCD, lo que se ha puesto en relación con una tendencia innata a la osteopenia en esta población¹⁰.

CAUSAS DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN VARONES

Entre las causas ligadas a la pérdida de DMO en varones se incluyen:

- Factores genéticos, confirmados en estudios de gemelos¹¹.

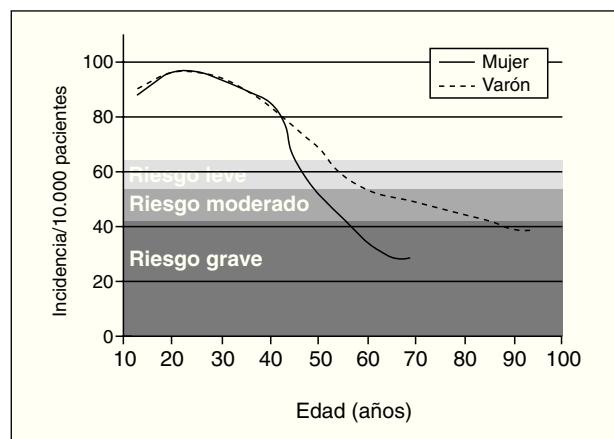


Fig. 3. Densidad mineral ósea (DMO) en función de la edad y el sexo. Se representan los valores de DMO correspondientes a un riesgo de fractura leve, moderado y grave (Riggs et al. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:1229-35).

– Hábitos tóxicos: la ingesta excesiva de alcohol y el tabaquismo se asocian a una reducida DMO por pérdida acelerada de hueso^{11,12}.

– Ingesta adecuada de calcio y vitamina D: las mayores ingestas de calcio y vitamina D tienen un efecto positivo en la DMO, mientras que su déficit –especialmente frecuente es el de vitamina D en casi todos los segmentos de edad– produce un hiperparatiroidismo secundario que se ha implicado tradicionalmente en el desarrollo de la osteoporosis tipo II o senil^{13,14}.

– Actividad física: el sedentarismo y la ausencia de gravedad aumentan la pérdida de DMO, al reducir los efectos tróficos de las fuerzas mecánicas en el hueso, especialmente en personas de edad¹⁵.

– Producción de andrógenos: la testosterona sérica disminuye con la edad, lo que puede contribuir al desarrollo de osteopenia. No obstante, la mayoría de los estudios no ha encontrado relación entre ambos parámetros¹⁶.

– Producción de estrógenos: las mayores concentraciones de estrógenos en varones se asocian a mayor DMO, independientemente de los andrógenos circulantes. Los datos disponibles indican que los estrógenos pueden ser un determinante vital tanto en las mujeres como en los varones, como se pone de manifiesto en el síndrome de insensibilidad androgénica (varones genotípicos con fenotipo femenino y baja masa ósea por déficit de adquisición del pico de masa ósea que revierte parcialmente con terapia estrogénica¹⁷) o incluso, en el caso de varones transexuales (no castrados pero tratados con dosis farmacológicas de estrógenos que suprimen la producción endógena de testosterona y que presentan DMO normal o elevada)¹⁸. También en sujetos de edad se ha demostrado la importancia de los estrógenos en el mantenimiento de la DMO¹⁹.

EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO EN EL ESQUELETO MASCULINO

Al igual que en las mujeres, el envejecimiento se asocia a pérdida de DMO, pero también a cambios en la arquitectura esquelética²⁰. Los varones, como ya se ha mencionado, pierden masa ósea trabecular (vertebral y en fémur proximal) de forma similar a las mujeres, aunque con menos intensidad desde edades medias de la vida y de forma más marcada en edades avanzadas. En ambos sexos se produce una pérdida de DMO endocortical que reduce el espesor cortical, especialmente en huesos largos, aunque en varones ese proceso se ve mitigado por la aposición ósea perióstea (fig. 4) que, por un simple principio físico ayuda a mantener la competencia biomecánica²¹.

ETIOLOGÍA

Las causas de la OP en el varón suelen ser heterogéneas y la mayoría de los sujetos con osteoporosis suelen presentar más de un factor que contribuye al desarrollo de la enfermedad.

Más de la mitad (hasta dos tercios) de los varones con OP tienen OP secundaria a medicaciones, otras enfermedades o condiciones médicas o ciertos estilos de vida insalubres (tabla 1)^{20,22}.

De todas las mencionadas, las más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la OP inducida por corticoides y el hipogonadismo; no obstante, un número no despreciable de varones presentan OP idiopática.

La OP idiopática puede aparecer en varones de cualquier edad²³, aunque resulta más llamativa y preocupante cuando se presenta en varones jóvenes. Las causas, como su nombre indica, son desconocidas, aunque se supone una gran importancia de la carga genética, si bien no se conoce los genes implicados⁷.

Tanto el hipogonadismo primario como el secundario pueden ser causa de OP, ya sea por interferencia

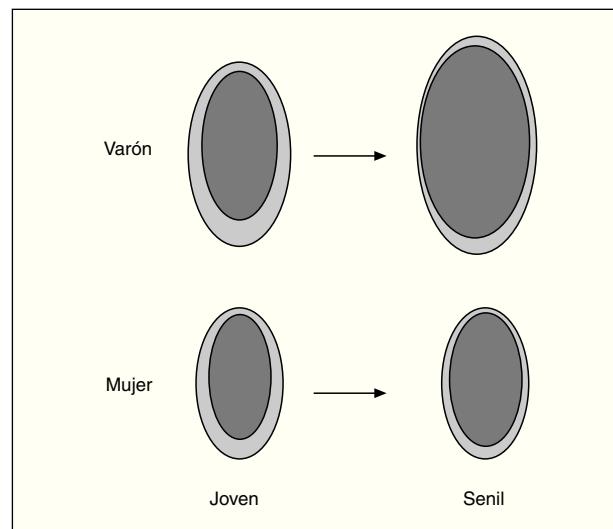


Fig. 4. Cambios en la macroarquitectura de los huesos largos asociados a la edad según sexo (Beck et al. Calcif Tissue Int. 1992; 50:24-6)

TABLA 1. Causas de osteoporosis en varones

Primarias
Asociada al envejecimiento
Idiopática
Secundarias
Abuso de tabaco y alcohol
Hipogonadismo
Hipercortisolismo
Hiperparatiroidismo
Tirotoxicosis
Diabetes mellitus
Déficit de hormona del crecimiento
Insuficiencia renal
Enfermedad gastrointestinal y mala absorción
Hepatopatías
Artritis reumatoide
Enfermedad respiratoria crónica
Hipercalcioria
Anemias, hemoglobinopatías
Fármacos: anticomiales, corticoides, heparina, imundodepresores, dosis supresivas de LT4
Tras trasplante
Inmovilización
Otras: delgadez, osteogénesis imperfecta, homocistinuria, mastocitosis sistémica, sarcoidosis, cáncer

con la adquisición del pico de masa ósea (p. ej., en el RCCD antes mencionado o en los casos de hipogonadismo hipogonadotropo) o por inducir una pérdida acelerada de masa ósea. En varones osteoporóticos, el hipogonadismo está implicado entre el 15 y el 30% de los casos. Contribuye a la patogenia en otras causas de OP secundaria como hiperfunción hipofisaria, ejercicio excesivo, anorexia nerviosa, hemocromatosis, hiperprolactinemia, etc. Se produce una reducción de aposición ósea en ambos sexos y un aumento de la tasa de remodelado con balance negativo en mujeres en la que se han implicado la reducción de factor de

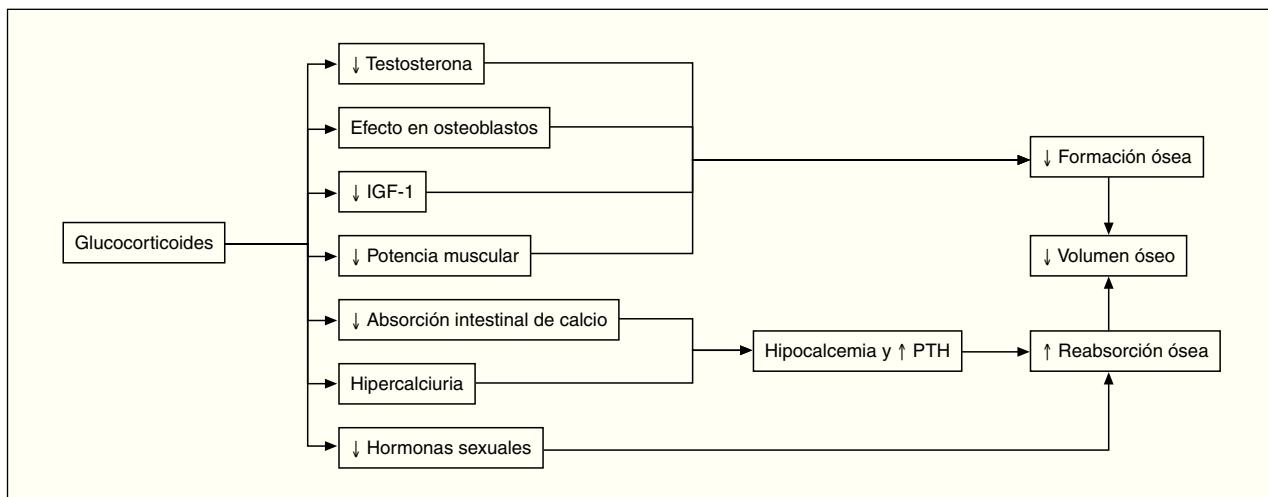


Fig. 5. Esquema de algunas de las vías fisiopatológicas de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (Jodar²⁶).

TABLA 2. Clasificación de los corticoides más comunes según potencia y duración (Petrone et al²⁶)

	Dosis equivalente (mg) ^{a,b}	Potencia antiinflamatoria ^a	Potencia mineralocorticoidea	Vida media en plasma (min)	Vida media biológica (h)
Acción corta					
Cortisol	20	1	1		8-12
Cortisona	25	0,8	0,8	30	8-12
Fludrocortisona	^c	10	125		8-12
Acción media					
Prednisona	5	4	0,8	60	12-36
Prednisolona	5	4	0,8	200	12-36
Triamcinolona	4	5	0	300	12-36
Metilprednisolona	4	5	0,5	160	12-36
Acción larga					
Dexametasona	0,75	25	0	200	36-54
Betametasona	0,75	25	0	300	36-54

^aPara administración oral o intravenosa; las potencias por vía intramuscular o intraarticular pueden variar enormemente.

^bSe asigna arbitrariamente una potencia de 1 al cortisol.

^cPrácticamente desprovisto de efecto glucocorticoideo.

crecimiento tumoral (TGF) β y aumento de factor de necrosis tumoral (TNF) α, interleucina (IL) 1 y 6 y prostaglandinas actuando mediante un desequilibrio del sistema osteoprotegerina-ligando del receptor activador del receptor nuclear kappa (OPG-RANKL). En ambos sexos puede contribuir al desarrollo de OP un déficit de absorción de calcio y un cierto hiperparatiroidismo secundario, que son parcialmente dependientes de las hormonas sexuales²⁴. Una de las causas más comunes es el tratamiento hormonal del cáncer de próstata, que se asocia a una muy rápida pérdida de DMO. Como se ha mencionado antes, la reducción de testosterona asociada al envejecimiento no ha demostrado ser la causa de la OP en el varón, y actualmente se postula un papel más importante de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea del anciano²⁵.

En el hipercortisolismo endógeno o exógeno se describe una reducción del espesor de pared en osteonas,

principalmente en el hueso trabecular axial, por reducción de formación y aumento de reabsorción, aunque predomina la inhibición de la formación manifestada por bajas concentraciones de osteocalcina y fosfatasa alcalina. Se asocia a una reducción de absorción de calcio y fosfato, hipercalciuria con hiperparatiroidismo secundario. Estos efectos se producen por inhibición directa de osteoblastos y activación indirecta de osteoclastos, hipogonadismo, inhibición de secreción de hormonas del crecimiento, IGF-I y TGFβ y reducción de la masa muscular (fig. 5). En los hipercortisolismos endógenos y exógenos se describen fracturas hasta en el 50% de los sujetos. Se acepta que las pausas alternas no protegen el hueso y se discute si realmente son seguras las dosis menores de 5 mg/día de prednisona o equivalente (tabla 2). El riesgo incrementado de fractura aparece pronto tras el inicio del tratamiento esteroideo y se reduce rápidamente tras suspenderlo. La pérdida de masa ósea es máxima du-

rante los primeros meses de tratamiento. La curación del hiper cortisolismo endógeno produce una lenta recuperación de la osteopenia, que puede durar 10 años durante los que persiste un elevado riesgo de fractura²⁷.

La ingesta enólica es inversamente proporcional a la DMO en varones, y son frecuentes las fracturas en los sujetos alcohólicos²⁸. Aunque el mecanismo exacto no es conocido, parece razonable suponer que la mayor tendencia a caídas, la desnutrición y las alteraciones descritas sobre la función paratiroides, gonadal y sobre la vitamina D tienen un papel importante²².

La hipercalciuria, especialmente en sujetos con dieta baja en calcio, se asocia a OP²⁹.

Hiperparatiroidismo: la enfermedad ósea clásica (desmineralización difusa, reabsorción ósea subperióstica y tumores pardos con aumento de prevalencia de fracturas) hoy es excepcional. Más común es la hipercalcemia asintomática con PTH elevada asociada también a un mayor riesgo de litiasis renal y de fractura (fig. 6). Densitométricamente, se caracteriza por osteopenia cortical, especialmente en el tercio distal del radio, y una masa ósea lumbar relativamente bien preservada. Hay aumento de la frecuencia de activación y reducción del espesor cortical de las unidades óseas de remodelado que deriva de los efectos de la PTH en las células óseas y las modificaciones en el microambiente hormonal óseo. Son de resaltar las diferencias que ejerce la elevación crónica de PTH (pérdida de hueso por aumento de reabsorción) frente a la intermitente, que presenta un marcado efecto anabólico óseo con aplicación en el tratamiento de la OP³⁰.

En el hipertiroidismo se produce un aumento de la frecuencia de activación, con acortamiento de las fases reabsortiva y formativa y pérdida neta de hueso por efecto directo en las células óseas. También se asocia a un balance cárneo muy negativo. El antecedente de hipertiroidismo es un factor de riesgo independiente de fractura osteoporótica. Los datos sobre el hipertiroidismo subclínico endógeno y exógeno son menos claros, aunque se debe considerar a las mujeres menopáusicas como población de riesgo³¹.

Los diabéticos tipo 1, especialmente los que presentan complicaciones crónicas microvasculares, muestran una reducción de la formación ósea y de la masa ósea con bajo turnover (incluso cuando desarrollan insuficiencia renal) de incierta significación clínica y sin relación con el control metabólico³². Se ha implicado la glucosilación de proteínas de la matriz ósea. Más llamativa resulta la elevada prevalencia de fracturas osteoporóticas en diabéticos tipo 2 a pesar de la mayor masa ósea que suelen presentar, lo que se ha puesto en relación con una alteración en la calidad ósea o en una mayor tendencia a las caídas³³.

El déficit de somatotropina produce en niños una reducción de la masa ósea. Los adultos con déficit de somatotropina tienen un riesgo de fractura ósea aumentado (hasta el triple) junto a una baja DMO lum-

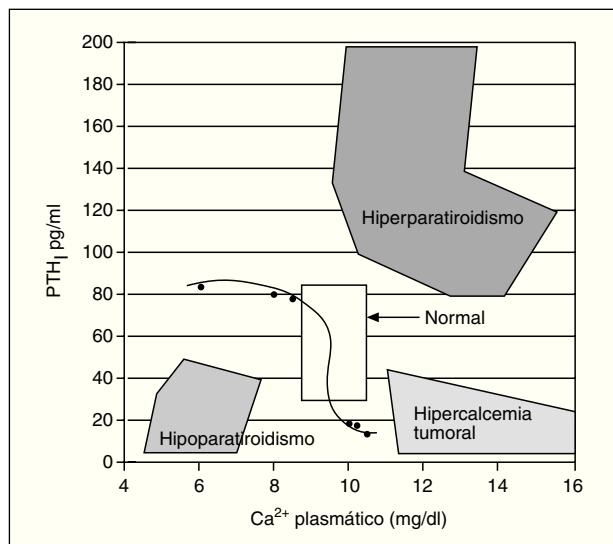


Fig. 6. Relación entre el calcio plasmático (Ca^{2+}) y la PTH sérica (PTH_1) en sujetos normales y con distintas enfermedades metabólicas (Joda²⁹).

bar. La histomorfometría indica una alteración del acoplamiento entre formación y reabsorción ósea³⁴.

Al igual que en la OP menopáusica, el bajo peso se asocia a menos DMO y la pérdida de peso, a la pérdida de DMO femoral, incluso en obesos en programas de reducción de peso³⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Las manifestaciones clínicas de la OP en el varón, como en la mujer, son las fracturas de baja energía y la osteopenia descubierta incidentalmente o durante el proceso diagnóstico en el caso de dolores o molestias osteoarticulares. La presencia de las enfermedades antes mencionadas como relacionadas o causantes de OP deben hacernos aumentar el índice de sospecha.

Se recomienda la medida de DMO por densitometría (preferentemente densitometría dual de rayos X [DXA]) en los sujetos con estas enfermedades, al menos en aquellos con hiper cortisolismo, hipogonadismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo u otros factores de riesgo de osteoporosis conocidos. También debe solicitarse una DXA de los sujetos que hayan perdido más de 3-4 cm de estatura (lo que resulta muy indicativo de fractura o aplastamiento vertebral). En cualquier caso, no se recomienda un cribado de toda la población.

Los criterios diagnósticos no están tan bien establecidos en varones como en mujeres, pero se ha indicado un similar gradiente de riesgo con la DMO, por lo que muchas autoridades recomiendan utilizar los mismos puntos de corte (-2,5 DE de la media de un joven sano de 30 años)²². A partir de los 65 años, la elevada

TABLA 3. Pruebas recomendadas en la valoración inicial y el diagnóstico diferencial de la osteoporosis del varón y sospechas diagnósticas

Valoración inicial	Sospecha diagnóstica
Hemograma completo con VSG Bioquímica básica: creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, transaminasas, proteínas totales, albúmina	Mieloma Enfermedad renal; hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral, mala absorción, déficit de vitamina D, osteomalacia, enfermedad hepática, enfermedad de Paget, desnutrición, enfermedad renal, etc.
Calcio en orina Electroforesis de proteínas 25(OH) vitamina D TSH (ultrasensible) LH/testosterona Radiología lateral de columna torácica y lumbar (anteroposterior si escoliosis grave)	Hiperparatiroidismo, hipercalcemia tumoral, hipertiroidismo Mieloma Déficit de vitamina D Hipertiroidismo Hipogonadismo Metástasis, osteomalacia, hiperparatiroidismo

LH: lutropina; TSH: hormona estimulante de la tiroide; VSG: velocidad de sedimentación globular.

prevalencia de calcificaciones vasculares y de osteofrosis vertebral hace más recomendable la medida de DMO en el fémur proximal.

Recientemente se ha analizado la incidencia de fracturas durante un período de 90 meses en una cohorte de 759 varones de más de 50 años a los que se determinó basalmente la DMO en columna lumbar, fémur, radio distal y corporal total. La incidencia de fracturas por fragilidad aumenta con la edad, con la disminución del peso corporal y en los individuos con una DMO baja ($< -2,0$ DE por *T-score*) la incidencia de fracturas es 2,1 a 3,6 veces más elevada que en los que tienen una DMO normal. Tras ajuste por edad, peso y talla, la DMO basal fue un 3,7-7,9% más baja en todas las localizaciones esqueléticas en los varones que tuvieron fracturas. Sin embargo, el valor predictivo de fracturas de la DMO fue limitado (entre un 25 y un 45% de las fracturas ocurrieron en varones con DMO entre -1 y -2 DE). A la vista de estos datos, aunque la DMO predice las fracturas por fragilidad en el varón independientemente de la edad, el peso y las fracturas precedentes, la sensibilidad de la DMO en la detección de varones con un riesgo elevado de fracturas es bajo³⁶.

Con frecuencia, la historia inicial y la exploración física dan importantes pistas sobre la causa de la OP en el varón (hipogonadismo, hipertiroidismo, hiper cortisolismo). Si a pesar de no detectarse causa aparente la DMO es baja, debe realizarse una evaluación más completa (tabla 3).

TRATAMIENTO

En todos los pacientes debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 U/día) y la adecuada actividad física. Se debe evitar además los hábitos tóxicos. Las causas secundarias de OP deben identificarse y tratarse. Además existen tratamientos que han demostrado elevar la DMO y, en algunos casos, reducir la aparición de fracturas. Las indicaciones de tratamiento en varones son similares a las de las mujeres con OP posmenopáusica.

ca. No debe confundirse el umbral diagnóstico con el terapéutico: una osteopenia densitométrica con factores de riesgo relevantes puede ser tributaria de tratamiento.

En la OP idiopática, tanto el alendronato como la teriparatida han demostrado mejorar la DMO^{37,38} independientemente de la edad o el estado gonadal. El alendronato ha demostrado además reducir las fracturas vertebrales en esa población. Recientemente, la calcitonina nasal ha mostrado un efecto beneficioso en la DMO³⁹.

En la OP inducida por corticoides, los bisfosfonatos (etidronato, alendronato y risedronato) y teriparatida han demostrado mejorar la DMO y, aunque no de forma exhaustiva, probablemente también pueden reducir la aparición de fracturas⁴⁰⁻⁴².

En la OP por hipogonadismo, el tratamiento sustitutivo con testosterona aumenta la DMO, aunque no hay datos fiables sobre la reducción de fracturas. En sujetos ancianos con hipogonadismos subclínicos o leves, no se ha podido probar ningún beneficio del tratamiento con andrógenos. En el caso de que haya OP franca, se debe asociar un bisfosfonato o teriparatida. Los bisfosfonatos han demostrado también ser efectivos en la prevención de OP causada por el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata.

No se considera indicados otros tratamientos como el raloxifeno (un modulador selectivo del receptor androgénico), que también ha mostrado aumentar DMO en varones tratados con superagonistas de GnRH, la GH o los IGF, hasta disponer de pruebas más concluyentes, salvo en el caso de la GH para los pacientes deficitarios en esta hormona. Algo similar puede decirse del ranelato de estroncio, un nuevo tratamiento disponible para el tratamiento de la OP posmenopáusica, sobre cuya eficacia en el varón todavía no se dispone de suficientes datos. En un futuro próximo dispondremos de nuevos tratamientos para la OP del varón como nuevos bisfosfonatos de administración mensual o anual, SARMS (moduladores selectivos del receptor androgénico), anticuerpos dirigidos contra componentes del sistema OPG-RANKL o inhibidores de catepsina K, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health.* 1984; 74:1374-80.
2. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:255-63.
3. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7:1005-10.
4. 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;353:878-82.
5. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2002;162:2217-22.
6. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4576-84.
7. Orwoll ES. Osteoporosis in men. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5.^a ed. Washington: ASBMR; 2003. p. 360-4.
8. 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;73:555-63.
9. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1152-5.
10. Moreira-Andres MN, Cañizo FJ, De la Cruz FJ, Gomez-de la Camara A, Hawkins FG. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:271-5.
11. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med.* 1992;117:286-91.
12. Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Jodar E, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, De la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int.* 1997;60:496-500.
13. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrinol Rev.* 2001;22:477-501.
14. Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *BMJ.* 1990;300:1361-4.
15. 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;7:1291-6.
16. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Diaz-Curiel M, Galvao-Telles A, Arver S, et al. Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:417-21.
17. Muñoz-Torres M, Jodar E, Quesada M, Escobar-Jimenez F. Bone mass in androgen-insensitivity syndrome: response to hormonal replacement therapy. *Calcif Tissue Int.* 1995;57:94-6.
18. Sosa M, Jodar E, Arbelo E, Domínguez C, Saavedra P, Torres A, et al. Bone mass, bone turnover, vitamin D, and estrogen receptor gene polymorphisms in male to female transsexuals: effects of estrogenic treatment on bone metabolism of the male. *J Clin Densitom.* 2003;6:297-304.
19. 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;86:3555-61.
20. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocrinol Rev.* 1995;16:87-116.
21. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
22. Finkelstein JS. Overview of osteoporosis in men. En: Rose BD, editor. Up to Date. Wellesley: 2006.
23. Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R. Osteoporosis and osteoporotic fractures in men: A clinical perspective. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000;14:299-315.
24. Seeman E. Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2:90-6.
25. García Fernández E, Guadalix Iglesias S, Requejo Salinas H, Jodar Gimeno E, Hawkins Carranza F. Esteroides sexuales y hueso: ¿tiene sexo el hueso? REEMO. 2005;14:5-14.
26. Petrone E, Goldman R, Calis K, Chrousos GP, Cizza G. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Basic mechanisms and clinical implications. En: Chrousos G editor. Adrenal physiology and diseases. Endotext. [Consultado 3 enero 2007]. <http://www.endotext.org/adrenal/adrenalframe7.htm>
27. Jodar E. Osteoporosis inducida por corticoides. En: Controversias en osteoporosis. Díez-Pérez A, editor. Barcelona: SEIOMM, MMC; 2006 [en prensa].
28. Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med.* 1986;80:393-7.
29. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, El Esper N, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991;39: 1193-205.
30. Jodar E. Hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario. En: Arboleya L, editor. Guía práctica de enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Madrid: Adalia Farma; 2006 [en prensa].
31. Jodar E, Martínez G, Hawkins F. Tirotoxicosis y osteoporosis. Osteomail: A fondo. 2004;4.
32. Muñoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 1996;58:316-9.
33. Hordon LD. Bone disease in diabetes mellitus. En: Rose BD, editor. UpToDate. Waltham: 2005.
34. Ueland T. Bone metabolism in relation to alterations in systemic growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:404-17.
35. Ensrud KE, Fullman RL, Barrett-Connor E, Cauley JA, Stefanick ML, Fink HA, et al. Voluntary weight reduction in older men increases hip bone loss: the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1998-2004.
36. Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1184-92.
37. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343:604-10.
38. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adamo S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide human parathyroid hormone (1-34) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9-17.
39. Toth E, Csupor E, Meszaros S, Ferencz V, Nemeth L, McCloskey EV, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures –an open label study. *Bone.* 2005;36:47-51.
40. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodson A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997;337:382-7.
41. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adamo S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1006-13.
42. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Therapy of idiopathic osteoporosis in men with parathyroid hormone: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3069-76.