

## PRACA POGLĄDOWA

## Osteoporoza po stosowaniu hormonalnej terapii antyandrogenowej raka gruczołu krokowego

Osteoporosis after using the hormonal antiandrogen therapy of prostate cancer

Urszula Cegiela, Hanna Korzeniowska, Agnieszka Wilk

## STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym. Jego rozwój jest determinowany brakiem równowagi androgenowej prostaty. W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają także receptory androgenowe, których aktywacja w komórkach nowotworowych prowadzi do wzrostu ich różnicowania i progresji nowotworu. Podstawową metodą jego leczenia jest hormonalna terapia antyandrogenowa, polegająca na obniżeniu poziomu testosteronu lub zahamowaniu oddziaływania androgenów na receptory androgenowe. W celu obniżenia poziomu testosteronu stosuje się orchidektomię oraz terapię analogami lub antagonistami gonadoliberyny, natomiast w celu hamowania oddziaływania androgenów na receptory androgenowe stosuje się antyandrogeny.

Zmniejszenie poziomu testosteronu i zaburzenia w funkcjonowaniu receptorów androgenowych prowadzą do upośledzenia funkcji komórek kostnych (osteoklastów, osteoblastów, osteocytów) i rozwoju osteoporozy u mężczyzn. Androgeny stymulują proliferację, różnicowanie i funkcje osteoblastów. Pobudzają syntezę białek macierzy kostnej i stymulują mineralizację. Wykazują efekt proapoptyczny na osteoklasty i antyapoptyczny na osteoblasty i osteocyty. Hamują rekrutację osteoklastów i zmniejszają resorpcję kości.

## SŁOWA KLUCZOWE

rak gruczołu krokowego, antyandrogeny, analogi i antagoniści gonadoliberyny, osteoporoza, testosteron, receptor androgenowy

## ABSTRACT

Prostate cancer is a malicious tumor. Its development is determined by the lack of androgen equilibrium by the prostate. In pathogenesis of this disease, the androgen receptors also play an essential role. Androgen receptors activation in neoplastic cells leads to their differentiation and tu-

Katedra i Zakład Farmakologii  
Wydziału Farmaceutycznego  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

## ADRES

## DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. farm. Urszula Cegiela  
Katedra i Zakład Farmakologii  
Wydziału Farmaceutycznego  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
ul. Jagiellońska 4  
41-200 Sosnowiec  
tel./fax 32 364 15 40  
e-mail: ucegiela@o2.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 2, 49–54  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

morous progression. Hormonal antiandrogenic therapy is the basic method of prostate cancer treatment, which induces decreased testosterone levels and/or inhibits the effect of androgen on androgen receptors. Orchidectomy or the administration of analogs or antagonists of gonadotropin-releasing hormone are used in order to decrease testosterone levels, whereas antiandrogens are administered in order to block androgen receptors.

The decreased level of testosterone and the disorder in the function of androgen receptors lead to the impairment of bone cell function i.e. (osteoclasts, osteoblasts, osteocytes) and the development of osteoporosis in men. Androgens stimulate the proliferation, differentiation and activity of osteoblast. They stimulate the synthesis of bone matrix proteins and bone mineralization. They have proapoptotic effect on osteoclasts and antiapoptotic effect on osteoblasts and osteocytes. Androgens inhibit recruitment of osteoclasts and reduce bone resorption.

#### KEY WORDS

prostate cancer, antiandrogens, analogs and antagonists of gonadotropin-releasing hormone, osteoporosis, testosterone, androgen receptor

#### WSTĘP

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z komórek prostaty (**gruczołu krokowego**). Najczęściej występuje rak gruczołowy (*prostate adenocarcinoma* – PCa). Obecnie jest on drugim pod względem częstości występowania nowotworem u mężczyzn w Polsce i na świecie [1,2]. W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają dwa czynniki: heterogenność i hormonozależność. Heterogenność komórek nowotworowych prostaty umożliwia im wyłączenie się spod kontrolowanej aktywacji receptora androgenowego i prowadzi do wzrostu ekspresji genów i liczby receptorów androgenowych [3]. Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym. Jego progresję determinuje obecność androgenów, głównie testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT). Androgeny nie wywołują PCa, są natomiast niezbędne do jego rozwoju i progresji. Nowotwór ten rozwija się przy braku równowagi androgenowej prostaty, spowodowanym wzrostem stężenia androgenów we krwi [4].

#### RÓWNOWAGA ANDROGENOWA PROSTATY

Jest ona uwarunkowana wytwarzaniem optymalnej fizjologicznie ilości androgenów, głównie testosteronu, w komórkach Leydiga jąder oraz w nadnerczach. Wytwarzanie androgenów jest kontrolowane przez podwzgórze i przysadkę mózgową. Podwzgórze pobudza czynność wydzielniczą przysadki mózkowej przez uwalnianie gonadoliberyny (GnRH) i kortykoliberyny (CRH).

W komórkach Leydiga jąder wytwarzanie androgenów jest pobudzane przez gonadotropinę LH wydzielaną z przedniego płata przysadki mózkowej pod wpływem pulsacyjnie uwalnianej przez neurony podwzgórza GnRH. U dorosłego mężczyzny w komórkach Leydiga jest wytwarzane 95% całkowitej ilości testosteronu. Pozostała część powstaje w wyniku obwodowej konwersji androgenów nadnerczowych, głównie dehydroepiandrosteronu (DHEA), syntetyzowanego pod wpływem kortykotropiny (ACTH) uwalnianej z przysadki mózkowej przez CRH. Syntetyzowany w korze nadnerczy DHEA jest przekształcany do androstendionu, a następnie do testosteronu, który w komórce gruczołowej ulega przemianie do DHT.

Testosteron wydzielany do krwi hamuje w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego czynność przysadki mózkowej, zmniejszając częstotliwość wydzielania GnRH przez podwzgórze. Zaburzenie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego i nadprodukcja testosteronu zagrażają rozrostem prostaty i rozwojem raka gruczołu krokowego [4,5]. Testosteron i DHT działają za pośrednictwem receptorów androgenowych, które są niezbędne do rozwoju raka gruczołu krokowego [4,5,6].

#### RECEPTOR ANDROGENOWY (AR)

Zalicza się go do receptorów jądrowych, będących białkami wewnątrzkomórkowymi o funkcji czynników transkrypcyjnych. Jest on zbudowany z jednego łańcucha polipeptydowego (919 aminokwasów) o masie 110 kDa [4,5]. W strukturze AR wyróżnia się zmienną domenę N-kończącą (domena A/B), konserwa-

tywną domenę wiążącą DNA (domena C), domenę zawiasową (domena D) i domenę wiążącą androgeny (domena E).

Domena A/B jest zlokalizowana na końcu aminowym białka. Zawiera subdomenę AF-1 (*activation function 1*) o funkcji aktywacji transkrypcji niezależnej od liganda i odpowiada za regulację transkrypcji oraz budowę i funkcję receptora. Domena A/B zawiera także region poliglutaminowy (CAG), obejmujący średnio  $21 \pm 2$  powtórzeń trójnukleotydu CAG i zawierającego cytozynę, adeninę i guaninę. Zmniejszenie liczby powtórzeń CAG wiąże się m.in. z rozwojem raka prostaty.

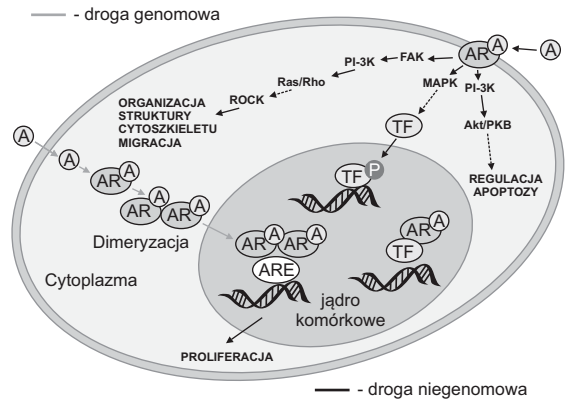
Domena C ma budowę palców cynkowych i warunkuje oddziaływanie receptora z sekwencją nukleotydową DNA, nazywaną elementem odpowiedzi na androgen (*androgen response element* – ARE).

Domena D jest zlokalizowana między domeną wiążącą DNA a domeną wiążącą androgeny i odpowiada za sygnał umożliwiający przeniesienie AR z cytoplazmy do jądra komórkowego. C-Końcowa domena E zawiera subdomenę AF-2 (*activation function 2*) aktywującą transkrypcję niezależnie od liganda i kieszeń wiążącą androgeny. Uczestniczy w regulacji transkrypcji oraz dimeryzacji i aktywacji receptora (ryc. 1). Mutacje domeny E mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka rozwoju raka prostaty [4,5].

Aktywacja AR w komórkach nowotworowych prostaty warunkuje zarówno genomowy, jak i niegenomowy szlak odpowiedzi na androgeny (ryc. 2). Droga genomowa reguluje transkrypcję genów za pośrednictwem AR zlokalizowanych w cytoplazmie. Przyłączenie androgenu do receptora cytoplazmatycznego i utworzenie kompleksu androgen–receptor stymuluje jego zmiany konformacyjne umożliwiające dimeryzację receptora, jego transport do jądra komórkowego i przyłączenie białek koregulacyjnych do AF-1 i AF-2. W jądrze komórkowym aktywny dimer wiąże się z ARE lub czynnikiem transkrypcyjnym, regulując

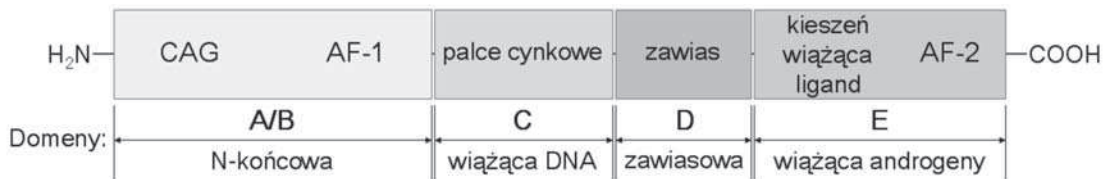
odpowiednio transkrypcję genów w ARE lub innych miejscach promotorowych DNA, odpowiedzialnych za proliferację komórki i progresję nowotworu.

Droga niegenomowa reguluje transkrypcję genów za pośrednictwem receptorów błonowych. W komórkach nowotworowych prostaty przyłączenie androgenu do receptora błonowego powoduje aktywację kaskady kinaz białkowych, regulujących m.in. organizację struktury cytoszkieletu, migrację i proces apoptozy oraz fosforylację czynników transkrypcyjnych i indukcję odpowiedzi DNA [5,7]. Droga niegenomowa jest także w większym stopniu odpowiedzialna za skutki działania androgenów na układ kostny [8]. Zahamowanie aktywacji AR przez stosowanie hormonalnej terapii antyandrogenowej ogranicza proliferację komórek nowotworowych oraz progresję raka gruczołu krokowego.



**Ryc. 2.** Przekazywanie sygnału przez receptor androgenowy. AR – receptor androgenowy; A – androgen; ARE – element odpowiedzi na androgeny; AF – czynnik transkrypcyjny; FAK – kinaza płytek przylegania; PI-3K – kinaza 3-fosfatydoinoazytolu; Ras, Rho – białka z rodziny małych białek G; ROCK – kinaza zależna od Rho; MAPK – kinaza aktywowana przez miogen; Akt/PKB – kinaza białkowa B.

**Fig. 2.** Signal transduction by androgen receptor. AR – androgen receptor; A – androgen; ARE – androgen response element; AF – transcription factor; FAK – focal adhesion kinase; PI-3K – phosphatidylinositol 3-kinase; Ras, Rho – proteins from small G protein family; ROCK – Rho kinase; MAPK – miogen activated protein kinase; Akt/PKB – Akt/protein kinase B.



**Ryc. 1.** Struktura receptora androgenowego.

**Fig. 1.** The structure of androgen receptor.

**HORMONALNA TERAPIA ANTYANDROGENOWA**

Polega na hamowaniu wytwarzania testosteronu lub działania androgenów [9]. Hamowanie wytwarzania testosteronu polega na stosowaniu orchidektomii lub wyłączeniu wydzielania gonadotropin przez stosowanie analogów lub antagonistów GnRH [1,6,9].

**Orchidektomia** jest terapią ablacyjną polegającą na usunięciu jąder. Powoduje zahamowanie wytwarzania i gwałtowny spadek stężenia testosteronu w surowicy krwi poniżej 20 ng/dL [2]. Alternatywnym sposobem ablacji androgenowej jest stosowanie analogów lub antagonistów GnRH [1].

**Analogi GnRH** (goserelina, leuprorelina, triptorelina, buserelina) aktywują receptory dla GnRH w przysadce mózgowej, powodując w początkowym okresie stosowania jej hiperstymulację i wzrost stężenia testosteronu w surowicy krwi. Po upływie 10–20 dni aktywność hormonalna przysadki zmniejsza się na skutek wyczerpania wrażliwości receptorów dla GnRH, a stężenie testosteronu w surowicy krwi obniża się do tzw. poziomu kastracyjnego i utrzymuje się przez cały czas trwania terapii [2,5].

**Antagonistą GnRH** jest abareliks. Lek hamuje aktywność hormonalną przysadki mózgowej przez blokowanie receptorów dla GnRH. Zmniejsza stężenie testosteronu do poziomu kastracyjnego i nie powoduje jego przemijającego wzrostu w surowicy krwi. Kontynuowana infuzja podskórna abareliksu u chorych na zaawansowanego raka prostaty powoduje także zmniejszenie (o 79,7%) stężenia w surowicy krwi FSH [10]. Zmniejszanie stężenia FSH jest szczególnie istotne w leczeniu androgenoopornego raka prostaty. FSH uczestniczy w powstawaniu androgenooporności komórek nowotworowych przez stymulację ich proliferacji i hamowanie apoptozy [1,11]. Hamowanie działania androgenów polega na stosowaniu inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy lub antyandrogenów, blokujących działanie androgenów wytwarzanych zarówno w jądrach, jak i nadnerczach.

**Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy** (dutasteryd, finasteryd) są stosowane głównie w łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Hamują proliferację komórek nowotworowych przez blokowanie aktywności 5 $\alpha$ -reduktazy, enzymu konwertującego testosteron do DHT [5,6].

**Antyandrogeny** (flutamid, nilutamid, bikalutamid) hamują proliferację komórek nowotworowych przez blokowanie wiązania testoste-

ronu i DHT do AR. U chorych na uogólnionego raka prostaty z przerzutami odległymi są stosowane głównie w terapii skojarzonej z analogami GnRH. Leczenie skojarzone ma na celu wytworzenie maksymalnej (całkowitej) blokady androgenowej, polegającej na jednoczesnym stosowaniu antyandrogenu i analogu GnRH. Stosowanie antyandrogenu zapobiega aktywacji AR spowodowanej przejściowym wzrostem stężenia testosteronu po stosowaniu analogów GnRH, który u chorych z zaawansowanym rakiem prostaty z przerzutami do kręgosłupa może powodować progresję raka w kręgosłupie, prowadzącą do patologicznych złamań. Blokada AR przez antyandrogen powoduje brak stymulacji androgenozależnych komórek nowotworowych i zapobiega progresji raka pomimo wzrostu stężenia testosteronu w surowicy krwi [9,12].

Zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy krwi spowodowane hormonalną terapią antyandrogenową raka gruczołu krokowego powoduje zmniejszenie gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) i prowadzi do rozwoju osteoporozy [9,13,14].

**OSTEOPOROZA U MĘŻCZYZN**

Podobnie jak u kobiet, charakteryzuje się ona niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą i zwiększoną łamliwością kości oraz zwiększoną podatnością na złamania [15]. U mężczyzn występuje zarówno osteoporoza pierwotna (inwolucyjna), jak i wtórna. Najczęstszą przyczyną osteoporozy pierwotnej jest hipogonadyzm związany z wiekiem. Hipogonadyzm wywołany orchidektomią oraz stosowaniem analogów lub antagonistów GnRH należy również do najczęstszych przyczyn osteoporozy wtórnej. Powoduje preferencyjną utratę masy kości beczkowej, której tempo jest proporcjonalne do jego nasilenia i czasu trwania [16]. Czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko rozwoju osteoporozy są również przerzuty do kości, które obserwuje się u 65–75 % chorych z zaawansowanym rakiem prostaty [17]. Hipogonadyzm w czasie stosowania hormonalnej terapii antyandrogenowej jest skutkiem gwałtownego obniżenia poziomu androgenów, odgrywających istotną rolę w utrzymaniu homeostazy tkanki kostnej.

Androgeny wpływają nie tylko na wzrost i kształtowanie się szkieletu w okresie jego rozwoju. Regulują także procesy przebudowy kości w dojrzałym organizmie przez wpływ na receptory androgenowe obecne w osteo-



blastach, osteoklastach i osteocytach. Androgeny stymulują proces kościotworzenia przez aktywację osteoblastów odpowiedzialnych za syntezę macierzy kostnej i jej mineralizację. Zmniejszają natomiast resorpcję kości przez hamowanie rekrutacji i dojrzewania osteoklastów odpowiedzialnych za lizę kości [18,19]. Wpływ androgenów na metabolizm kości odbywa się głównie za pośrednictwem transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- $\beta$ ), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i interleukiny 6 (IL-6). Androgeny indukują ekspresję TGF- $\beta$  i IGF-1. Hamują natomiast ekspresję IL-6 oraz białek gp80 i gp130, stanowiących podjednostki receptora dla IL-6. Czynniki TGF- $\beta$  i IGF-1 biorą udział w tworzeniu kości. TGF- $\beta$  jest czynnikiem pobudzającym różnicowanie osteoblastów i syntezę białek macierzy, a IGF-1 pobudza syntezę chrząstki i podziały osteoblastów. IL-6 odpowiada za osteoklastogenezę, stymulując dojrzewanie osteoklastów. Androgeny działają także proapoptycznie na osteoklasty i antyapoptycznie na osteoblasty oraz osteocyty, które odgrywają podstawową rolę w regulacji przebudowy tkanki kostnej. Osteocyty, zależnie od rodzaju bodźca, regulują procesy syntezy i mineralizacji macierzy kostnej oraz resorpcji kości [18,19,20]. Androgeny oddziałują również na gospodarkę wapniową, zwiększając syntezę witaminy 1,25(OH) $_2$ D $_3$  oraz absorpcję wapnia w przewodzie pokarmowym i nerkach. Ponadto warunkują występujące tylko u mężczyzn zjawisko apozycji okołokościowej, polegające na wyrównawczym wzroście kości na grubość na poziomie warstwy korowej. Ten nietypowy mechanizm naprawczy zwiększa wytrzymałość mechaniczną kości [16].

Dotychczasowe badania wskazują, że istotną rolę w rozwoju osteoporozy po stosowaniu hormonalnej terapii antyandrogenowej może odgrywać również zmniejszenie poziomu estrogenów, głównie 17 $\beta$ -estradiolu, który powstaje w obrębie tkanki kostnej przez aromatyzację testosteronu. Stwierdzono, że zmniejszenie aktywności aromatazy lub jej niedobór uwarunkowany genetycznie oraz mutacje receptora estrogenowego nasilają objawy osteoporozy u mężczyzn [21]. Proces aromatyzacji wydaje się mieć kluczowe znaczenie ze względu na rolę 17 $\beta$ -estradiolu w patomechanizmie osteo-

porozy. 17 $\beta$ -Estradiol stymuluje proliferację osteoblastów i hamuje ich apoptozę. Wykazano także, że zmniejsza on powstawanie i dojrzewanie osteoklastów przez hamowanie wytwarzania interleukiny 1 (IL-1), czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ), liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANKL), prostaglandyny E $_2$  (PGE $_2$ ) oraz czynnika pobudzającego tworzenie kolonii makrofagów (M-CSF) [22]. W świetle dotychczasowych badań niedobór 17 $\beta$ -estradiolu, wynikający ze zmniejszenia poziomu testosteronu i jego aromatyzacji, może również nasilać rozwój osteoporozy po hormonalnej terapii antyandrogenowej.

Osteoporoza u mężczyzn po hormonalnej terapii antyandrogenowej stanowi istotny problem kliniczny. Jej najpoważniejszym następstwem są patologiczne złamania kości, a śmiertelność związana ze złamaniami osteoporotycznymi jest zdecydowanie wyższa u mężczyzn niż u kobiet [16,23].

W farmakoterapii osteoporozy u mężczyzn lekiem pierwszego wyboru jest **alendronian**. Redukuje on ryzyko złamań oraz zwiększa gęstość mineralną kości (BMD) w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej, a jego działanie nie zależy od stężenia testosteronu [24]. W terapii osteoporozy u mężczyzn stosuje się także rekombinowany ludzki parathormon (1–34), **teriparatyd**, o sekwencji zgodnej z pierwszymi N-końcowymi 34 aminokwasami ludzkiego parathormonu, oraz **rekombinowany ludzki parathormon o pełnej długości**. Oba leki pobudzają kościotworzenie, zwiększają BMD i zmniejszają ryzyko złamań, a ich działanie, podobnie jak alendronianu, jest niezależne od stężenia testosteronu [5,25].

Nowe możliwości terapii osteoporozy rozwijającej się podczas terapii raka gruczołu krokowego wiąże się z zastosowaniem ludzkiego rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego – **denosumabu**, który wiążąc się z receptorem aktywującym czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANK) hamuje rekrutację osteoklastów [26]. Pewne nadzieje terapeutyczne wiąże się także z blokowaniem syntezy testosteronu i DHT w komórkach prostaty przez zastosowanie inhibitorów 17 $\alpha$ -hydroksylazy, 17,20-liazy, aldo-keto reduktazy i 5 $\alpha$ -reduktazy [27].

## PIŚMIENICTWO

1. Kirby R.S., Fitzpatrick J.M., Clarke N. Abarelix and other gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *BJUI Int.* 2009; 104: 1580–1584.
2. Chłosta P. Leczenie hormonalne chorych na raka gruczołu krokowego. *Geriatrics* 2009; 3: 97–102.
3. Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1–12.
4. Kohli M., Tindall D.J. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 77–86.
5. Reismann P., Likó I., Igaz P., Patócs A., Rác K. Pharmacological options for treatment of hyperandrogenic disorders. *Rev. Med. Chem.* 2009; 9: 1113–1126.
6. Vis A.N., Schröder F.H. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 2: the androgen receptor and 5 $\alpha$ -reductase. *BJUI Int.* 2009; 104: 1191–1197.
7. Papadopoulou N., Papakonstanti E.A., Kallergi G., Alevizopoulos K., Stounaras C. Membrane androgen receptor activation in prostate and breast tumor cells: molecular signaling and clinical impact. *IUBMB Life* 2009; 61: 56–61.
8. Notini A.J., McManus J.F., Moore A. i wsp. Osteoblast deletion of exon 3 of the androgen receptor gene results in trabecular bone loss in adult male mice. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22: 347–356.
9. Pfitzenmaier J., Altwein J.E. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009; 106: 242–247.
10. Wong S.L., Lau D.T., Baughman S.A., Menchaca D., Garnick M.B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of abarelix, a gonadotropin-releasing hormone antagonist, after subcutaneous continuous infusion in patients with prostate cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73:304–311.
11. Debruyne F.M.J. Gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of prostate cancer. *Rev. Urol.* 2004; 6 Suppl. 7: 25S–32S.
12. Dobruch J., Borówka A. Nowy sposób leczenia hormonalnego chorych na raka stercza z użyciem antagonisty LHRH. *Urol. Pol.* 2006; 59: 9–14.
13. Bernat M.M., Pasini J., Mareković Z. Changes in bone mineral density in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Coll. Antropol.* 2005; 29: 589–591.
14. Egerdie B., Saad F. Bone health in the prostate cancer patient receiving androgen deprivation therapy: a review of present and future management options. *Can. Urol. Assoc. J.* 2010; 4: 129–135.
15. Post T.M., Cremers S.C., Kerbusch T., Danhof M. Bone physiology disease and treatment: towards disease system analysis in osteoporosis. *Cin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 89–118.
16. Gennari L., Bilezikian J.P. Osteoporoza u mężczyzn: patofizjologia i leczenie. *Med. Dypl.* 2008, 17: 109–118.
17. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27: 165–176.
18. Chiang C., Chiu M., Moore A.J. i wsp. Mineralization and bone resorption are regulated by the androgen receptor in male mice. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 621–631.
19. Vanderschueren D., Vandenput L., Boonen S., Lindberg M., Bouillon R., Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 389–425.
20. Hazenberg J.G., Taylor D., Lee T.C. The role of osteocytes and bone microstructure in preventing osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 1–8.
21. Gennari L., Masi L., Merlotti D. i wsp. A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men: effects on bone metabolism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2803–2810.
22. Pacifici R. Mechanism of estrogen action in bone. W: *Principles of bone biology.* Red. J.P. Bilezikian, L.G. Raisz, G.A. Rodan. Wyd. II Academic Press, San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo 2002: 693–697.
23. Antoniazzi F., Zamboni G., Bertoldo F., Lauriola S., Tato L. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 47–54.
24. Khan A.A., Hodsman A.B., Papaioannou A., Kendler D., Brown J.P., Olszynski W.P. Management of osteoporosis in men: an update and case example. *CMAJ* 2007; 176: 345–348.
25. Janiec W., Folwarczna J., Kaczmarczyk-Sedlak I. Leki wpływające na układ kostny. W: *Kompendium farmakologii.* Red. W. Janiec. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010: 385–400.
26. Silver D.S. Denosumab reduces the incidence of new vertebral fractures in men with prostate cancer. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2010; 8: 1–3.
27. Penning T.M. New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17: 233–239.