

70 Yaş ve Üzeri Erkek Cinsiyette Kemik Mineral Dansitesinin İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 ve Estradiol Düzeyleri ile İlişkisi**The Relationship of Bone Mineral Density with IGF-1 and Estradiol Levels in Males Aged 70 and Over**Çağatay Emir ÖNDER¹, Nisbet YILMAZ²**ÖZET**

AMAÇ: Hastalar, over rezerv testlerinden yola çıkarak; ovaryen stimülasyona (OS) zayıf, normal veya aşırı yanıt vermesi beklenenler olarak sınıflandırılır. Hastaları zayıf, normal ve aşırı yanıt verenler olarak üç kategoriye ayırmanın, yeterliliği sorgulanmaktadır ve suboptimal (beklenenin altında) yanıt verenlerin ayrı bir grup olarak dahil edilmesi önerilmektedir. Suboptimal yanıt verenler, OS sonrası 4'ten az oosit toplanan zayıf ve 10-15 arası oosit toplanan normal yanıt verenler arasındaki gruptur. Bu hastalardan 4-9 arası oosit toplanır ve POSEIDON sınıflamasına göre grup 1b-2b'yi (PG1b-2b) oluşturur. Çalışmamızın amacı PG1b-2b hastaların IVF (in vitro fertilizasyon) sonuçlarını normal yanıt verenlerle karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, bir IVF kliniğinde retrospektif data analizi yapıldı. Normal yanıt verenlerle (yeterli over rezervine sahip ve ≥ 9 oosit toplanan) ve PG1b-2b kadınların (yeterli over rezervine sahip standart OS sonrası 4-9 arası oosit toplanan, sırasıyla < 35 yaş ve ≥ 35 yaş) embriyo transferi (ET) başına canlı doğum ve gebelik oranları karşılaştırıldı.

BULGULAR: PG1b ve 2b ile normal yanıt verenler arasında gebelik ve düşük oranlar benzerdi. Canlı doğum oranları, normal yanıt verenlerde PG1b-2b hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (%29.8 vs %6.3, $p=0.02$).

SONUÇ: Bu çalışmada normal yanıt veren kadınlarda, PG1b-2b grubuna kıyasla artmış canlı doğum oranları gösterildi. Normal yanıt verenlerin gebelik sayısı, PG1b-2b'dekinin yaklaşık dört katı olmasına rağmen iki grup arasında gebelik oranları açısından anlamlı fark gösterilememesi gruplardaki hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. PG1b ve 2b grubundaki azalmış canlı doğum oranları yeni tanımlanan bu hasta grubunda prognozu iyileştirecek ek yaklaşımlar gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ovulasyon indüksiyonu; in vitro fertilizasyon; gebelik oranı

ABSTRACT

AIM: Based on the ovarian reserve tests, patients' expected response to ovarian stimulation (OS) can be classified into three groups as poor, normal and high response. The adequacy of dividing patients into three categories as poor (PR), normo (NR) and high responders (HR) is questioned and including suboptimal responders (SR) as a separate group is recommended. SRs are between PRs with less than 4 oocytes retrieved and NRs with 10-15 oocytes retrieved after OS. SRs with 4-9 oocytes retrieved are classified as group 1b-2b (PG1b-2b) according to POSEIDON classification. The aim of our study is to compare IVF (in vitro fertilization) outcomes of PG1b-2b patients with NRs.

MATERIAL AND METHOD: This was a retrospective data analysis of patients presenting at an IVF clinic. NRs were compared to and PG1b-2b patients (4-9 oocytes retrieved after OS with adequate ovarian reserve, < 35 years and ≥ 35 years, respectively) in terms of pregnancy rates and live birth rates (LBR).

RESULTS: Pregnancy and miscarriage rates were comparable between PG1b-2b PRs and NRs. LBRs were significantly higher in NRs compared to PG1b-2b PRs (29.8% vs 6.3%, $p=0.02$).

CONCLUSION: Higher LBRs were observed in NRs compared to the PG1b-2b PRs. Despite the four times higher pregnancy rates in NRs, lack of a significant difference in pregnancy rates between groups may be due to the small number of patients. Lower LBRs in PG1b-2b PRs suggest that new treatment options are required to improve prognosis in SRs.

Keywords: Ovulation induction; in vitro fertilization; pregnancy rate

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye.

²Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

Makale geliş tarihi / submitted: Temmuz 2023 / July 2023

Makale kabul tarihi / accepted: Ağustos 2023 / August 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Çağatay Emir ÖNDER

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Hacettepe Mah. Ulucanlar Cad. No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 539 343 0034

E-posta: drcagatayonder@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0293-2309

Yazar Bilgileri / Author Information:

Nisbet YILMAZ: ORCID: 0000-0002-6401-1716, nisbetyilmaz@gmail.com

GİRİŞ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır.¹ Osteoporozun en önemli klinik sonuçları kırıklar ve ilişkili komplikasyonlardır. Özellikle yaşlı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Osteoporoz kadınlarda daha yaygın görülmeyle beraber erkeklerde de ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmada osteoporoz prevalansının 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde %7,50; kadınlarda %12,90 olduğu saptanmıştır.² Başka bir çalışmada 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde hayat boyu kırık riskinin %13-30 olduğu gösterilmiştir.³ Erkeklerdeki osteoporozla ilgili kırıkların etyolojisinde %40-60 oranında sekonder nedenler sorumlu tutulmaktadır.^{4,5} Gonadal steroidlerden testosteronun erkeklerdeki zirve kemik kütesinin oluşmasındaki etkisi bilinmektedir. Bunun yanı sıra östrojenin de kemik kütlesi kazanılmasında yeterli düzeyde olması önemlidir ve eksikliği kemik kaybı ile doğrudan ilişki bulunmuştur.⁶ Literatürde azalmış estradiol düzeyinin erkeklerde kırık için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁷ Nitekim Szulc ve ark.'nın 596 kişide yapmış olduğu çalışmada total estradiol (E2) seviyesinin kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸ İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) kemikteki osteoblast hücrelerinin olgunlaşmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır ve yaşlanmayla birlikte IGF-1 düzeyinde azalma olduğu, bu azalmanın erkek osteoporozunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{9,10} Kurland ES ve ark.'nın 1997 yılında 48 kişide (24 vaka 24 kontrol) yapmış olduğu çalışmada primer osteoporozu olan erkeklerde IGF-1 düzeyi yaşa göre beklenen düzeyden daha düşük saptanmıştır.¹¹ Çalışmamızda 70 yaş ve üzeri erkeklerde kemik mineral dansitesinin IGF-1 ve Estradiol düzeyleri ile ilişkisini değerlendirildik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 1 Aralık 2014 - 1 Mart 2015 tarihleri arasında başvuran 70 yaş üzeri erkek hastalar dahil edildi. Çalışma için etik kurulundan onay alındı (Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu, sayı:20796219, E-Kurul:900/2014, 20/11/2014). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Dahil etme kriterleri; 70 yaş ve üzeri erkek hastalar idi. Dışlama kriterleri ise; sekonder osteoporozu yol açacak ek hastalık ve/veya ilaç kullanımı olan hastalar (Cushing sendromu, günlük en az 5 mg prednizolon veya eş değeri steroid olmak üzere üç aydan fazla steroid kullanım öyküsü, aşırı alkol tüketimi (≥ 3 ünite/gün), primer veya sekonder hipogonadizm, sigara kullanımı, hipertiroidi, hiperparatiroidi, gastrointestinal hastalıklar, hiperkalsümi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, transplantasyon öyküsü, maligniteler, inflamatuvar romatizmal hastalıklar, osteoporoz etkisi bilinen ilaçları [Selektif serotonin gerilim inhibitörü, anti konvülzan, tiroid hormon replasmanı, proton pompa inhibitörü kullanımı, kemoterapötik tedavi vb] kullanan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm vakaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri Discovery QDR Series cihazı ile Dual Enerji X Ray Absorbsiyometre (DEXA) yöntemi ile ölçüldü. T skoru -1 SD ve altında olan (Osteoporotik ve osteopenisi olan) katılımcılar hasta grubu olarak kabul edildi. Kriterlere uygun olarak çalışmaya 28 hasta ve 23 kontrol grubu olmak üzere toplam 51 kişi dahil edildi.

Hastalar ve kontrol gruplarının yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), kronik hastalık öyküsü, alkol ve sigara tüketimi, diyetle üç günlük ortalama kalsiyum alımları, egzersiz durumları kaydedildi. Albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi (Alb-sCa), fosfor (P), paratiroid hormon (PTH), 25 (OH) D3 vitamini, total testosteron, estradiol (E2), IGF-1, 24 saatlik idrar kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kortizolu ile KMY ölçümleri yapılarak kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldı.

Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah 08:00-09:00 saatleri arasında ön kol venlerinden 3 cc olarak alındı. IGF-1 düzeyi Immulite 2000 XPi cihazıyla kemiluminesans yöntemi ile, total testosteron ve estradiol düzeyleri Beckman Coulter DXI800 cihazıyla Kemiluminesans Enzim İmmun Assay (CLEIA) yöntemiyle ölçüldü.

Hastaların fiziksel aktivite durumları uluslararası fiziksel aktivite anketi ile değerlendirildi. Hastaların diyetteki kalsiyum alımları günlük tükettikleri süt ve süt ürünleri kullanılarak 3 günlük ortalama olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 18 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normallik testi Kolmogorov Smirnov ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için normal dağılan verilerde ortalama±standart sapma, normal dağılmayan verilerde ortanca (en küçük-en büyük) biçiminde; kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Parametrik verilerde gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelenirken; non-parametrik verilerde ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, sayısal verilerin ilişkisi için Pearson Correlation testi kullanıldı. $p < 0,050$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri

Hasta grubunun yaş ortalaması $72,14 \pm 4,67$, kontrol grubunun yaş ortalaması $72,65 \pm 3,27$ olarak saptandı. Hasta grubunun boy ortalaması $160,29 \pm 6,83$ cm, kontrol grubunun boy ortalaması $168,74 \pm 7,97$ cm'di. Hasta grubunun ortalama ağırlığı $69,57 \pm 11,05$ kg, kontrol grubunun ortalama ağırlığı $79,50 \pm 13,35$ kg saptandı. Gruplar arasında yaş ve BMI açısından anlamlı fark yok iken (sırasıyla; $p = 0,200$ ve $p = 0,430$), kontrol grubunda boy ve ağırlık istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (sırasıyla; $p < 0,001$ ve $p = 0,005$). Komorbid hastalık yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,840$). Çalışmamızda hastaların demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri.

BMI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, KVH: Kardiyovasküler hastalık, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, HLP: Hiperlipidemi. Normal dağılım gösteren veriler (yaş, boy, ağırlık, BMI) ortalama±SD olarak sunuldu. Kategorik değişkenler n (yüzde) olarak verildi. Parametrik verilerde gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, kategorik değişkenler karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

| | Hasta (n=28) | Kontrol (n=23) | P |
|--------------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Yaş (yıl) | 74,14±4,67 | 72,65±3,27 | 0,200 |
| Boy (cm) | 160,29±6,83 | 168,74±7,97 | <0,001* |
| Ağırlık (kg) | 69,57±11,05 | 79,50±13,35 | 0,005* |
| BMI (kg/m ²) | 27,06±3,61 | 27,94±4,33 | 0,430 |
| Komorbidite (n) | | | 0,840 |
| Yok | 10 (%35,70) | 9 (%31,10) | |
| HT | 11 (%39,30) | 8 (%34,80) | |
| KVH | 7 (%25,00) | 4 (%17,40) | |
| BPH | 7 (%25,00) | 4 (%17,40) | |
| HLP | 1 (%3,60) | 1 (%4,40) | |

Hastaların laboratuvar bulguları

Hasta ve kontrol grubundan alınan örneklerde ölçülen Alb-sCa, P, PTH, 25 (OH) Vitamin D3, 24 saatlik idrar kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kortizolu sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının Alb-sCa, P, PTH, 25 (OH) Vitamin D3, 24 saatlik idrar kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kortizolu düzeyleri.

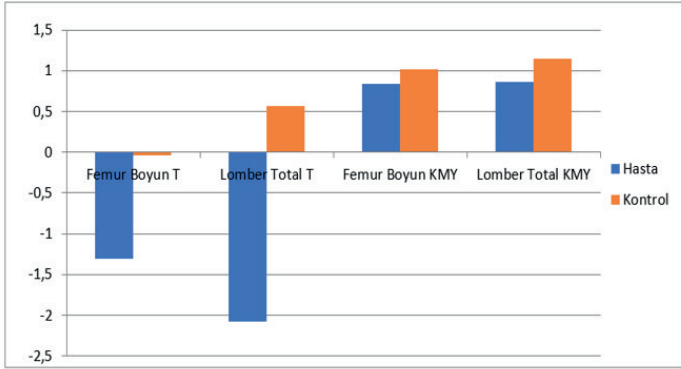
| | Hasta (n=28) | Kontrol (n=23) | p | Referans |
|--|-----------------|-------------------|---------------|------------|
| Kalsiyum (mg/dl) | 9,58±0,49 | 9,71±0,49 | 0,342 | 8,50-10,50 |
| Fosfor (mg/dl) | 3,14±0,51 | 3,10±0,57 | 0,779 | 2,50-4,50 |
| Paratiroid hormon (pg/mL) | 51,88±17,63 | 48,26±18,51 | 0,479 | 12-88 |
| 25 (OH) Vitamin D ₃ (ng/mL) | 25,13±9,80 | 35,06±10,58 | 0,001* | 20-100 |
| 24 h idrar Ca (mg/dl) | 157,70±88,72 | 150,38±95,29 | 0,778 | 0-300 |
| 24 h idrar kortizolu (mcg/dl) | 32,97±9,48 | 32,70±10,61 | 0,922 | 3,50-45 |

Alb-sCa: Albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi, Ca: Kalsiyum, h: Saat. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak sunuldu. Parametrik verilerde gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelendi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Alb-sCa, P, PTH, 24 saatlik idrar kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kortizolu açısından gruplar arasında fark saptanmazken (p>0,050), 25 (OH) Vitamin D3 düzeyi kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001).

Hastaların fiziksel aktiviteleri ve diyetle alınan kalsiyum miktarı Hasta grubu ve kontrol grubu arasında fiziksel aktivite açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,050). Hasta grubun son üç gün içerisinde almış oldukları ortalama kalsiyum miktarı 1000 mg/gün iken, kontrol grubunda 1300 mg/gün'dü. Kontrol grubunun üç günlük diyetle ortalama kalsiyum alım miktarının hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (p<0,050).

Hastaların IGF-1, Estradiol, Total testosteron seviyeleri ile KMY Hasta ve kontrol gruplarının Femur boyun ve Lomber total bölgelerdeki T skorları ve santimetrekareye düşen KMY değerleri Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1: Hasta ve kontrol gruplarının femur boyun ve lomber bölgelerdeki T Skorlarının ve KMY'nin karşılaştırılması (KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu)

Hasta grubunun T skorları ve KMY'si kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,050).

Kontrol grubunun ortalama IGF-1 düzeyi ve total testosteron düzeyleri hasta grubundan daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; p=0,177 ve p=0,662). Estradiol düzeylerinde ise hasta grubunun ortalaması 26,14±18,07 pmol/L iken, kontrol grubunun ortalaması 35,83±15,49 pmol/L olarak saptandı. Kontrol grubunun ortalama estradiol düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,048). İstatistiksel analiz gruplar arasında farklılık gösteren demografik özelliklerden boy ve ağırlık çıkartılarak yapıldığında da sonuçların değişmediği görüldü. Tüm bulgular Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının Femur boyun ve Lomber total bölgelerindeki T skorları, KMY ile serum IGF-1, total testosteron ve E2 düzeylerinin karşılaştırılması.

| | Hasta (n=28) | Kontrol (n=23) | p |
|--|-----------------|-------------------|-------------------|
| Femur boyun T skoru | -1,30±0,71 | -0,04±0,71 | <0,001* |
| Lomber total T skoru | -2,08±0,72 | 0,56±1,63 | <0,001* |
| Femur boyun KMY (gr/cm ²) | 0,84±0,11 | 1,02±0,10 | <0,001* |
| Lomber total KMY (gr/cm ²) | 0,86±0,08 | 1,15±0,18 | <0,001* |
| IGF-1 (ng/mL) | 99,62±35,20 | 113,41±36,50 | 0,177 |
| Total testosteron (nmol/L) | 3,60±0,98 | 3,74±1,10 | 0,662 |
| Estradiol (pmol/L) | 26,14±18,07 | 35,83±15,49 | 0,048* |

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak sunuldu. Parametrik verilerde gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelendi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun alt grupları (osteopeni ve osteoporoz) ile kontrol grubunun IGF-1, Total testosteron ve E2 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hasta alt grupları (Osteoporoz ve Osteopeni) ve kontrol gruplarının IGF-1, total testosteron ve Estradiol düzeylerinin karşılaştırılması.

| | Osteopeni (n=20) | Osteoporoz (n=8) | Kontrol (n=23) | p |
|----------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| IGF-1 (ng/mL) | 103,51±33,80 | 89,88±39,05 | 113,41±36,50 | p ¹ =0,360 |
| | | | | p ² =0,130 |
| | | | | p ³ =0,360 |
| Total testosteron (nmol/L) | 3,86±0,84 | 2,95±1,06 | 3,74±1,10 | p ¹ =0,700 |
| | | | | p ² =0,080 |
| | | | | p³=0,020* |
| Estradiol (pmol/L) | 31,05±10,56 | 31,00±16,87 | 35,83±15,49 | p ¹ =0,230 |
| | | | | p ² =0,440 |
| | | | | p ³ =0,990 |

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak sunuldu. Parametrik verilerde gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelendi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. p¹: Osteopeni vs Kontrol, p²: Osteoporoz vs Kontrol, p³: Osteopeni vs Osteoporoz.

Alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı çıkan tek sonuç osteoporoz ile osteopeni grubu arasındaki total testosteron düzeyiydi. Osteoporoz grubunun ortalama total testosteron düzeyi 2,95±1,06 nmol/L iken, osteopeni grubunun ortalama total testosteron düzeyi 3,86±0,84 nmol/L olarak saptandı. Osteoporoz grubunun ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak düşüktü (p=0,020). Çalışmamızda total testosteronun ve IGF-1 düzeylerinin Femur boyun T ve Lomber total T skorları ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,050). Estradiol düzeyinin ise Lomber total T skoru ile arasında anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (p=0,028, r=0,307)

Tablo 5. Total testosteron, IGF-1 ve Estradiol düzeylerinin Femur boyun T ve Lomber total T skorları ile arasındaki ilişki.

| | | Femur Boyun T skoru | Lomber Total T skoru |
|----------------------------|---|------------------------|-------------------------|
| Total testosteron (nmol/L) | r | -0,065 | -0,034 |
| | p | 0,650 | 0,814 |
| IGF-1 (ng/mL) | r | 0,041 | 0,082 |
| | p | 0,776 | 0,567 |
| Estradiol (pmol/L) | r | 0,188 | 0,307 |
| | p | 0,186 | 0,028 |

Sayısal verilerin ilişkisi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Kadın hastalarda osteoporozun daha sıklıkla görülmesi, erkek hastalarda görülen osteoporozun zaman içinde göz ardı edilmesine yol açmış, bu sebeple erkek osteoporozu hakkında bilgiler sınırlı kalmış-

tir.¹² Daha sonrasında yapılan çalışmalar osteoporozun erkek bireyler için de ciddi bir sağlık problemi olduğunu göstermiştir.¹²⁻¹⁵ Araştırmacılar, yaşlı erkeklerde kalça kırığı ile vertebral kırık prevalansının kadın hasta popülasyonundakine benzer olması ve erkek hastalarda da mortalite ve morbidite oranlarının yüksek seyretmesi nedeni ile erkek osteoporozuna dikkatleri çevirmiştir.^{12,16,17}

Son birkaç dekatta IGF-1'in osteoporozla ilişkisi konusunda çalışmalar yayınlanmıştır. IGF'nin kemik yapım ve yıkımında önemli role sahip olduğu, kemik yoğunluğu ile primer ilişkili olduğu bu nedenle kemik gücünün dolaylı göstergesi olduğu bildirilmiştir.¹⁸⁻²³ Reed ve ark. idiopatik osteoporozu ve spinal veya appendikler kırığı olan 30 (18 erkek ve 12 kadın; 44 yaş) hastada IGF -1 düzeylerini ölçerek; osteoporozlu genç bireylerde IGF-1'in daha düşük olduğunu dolayısıyla ile osteoporoz etyolojisinde IGF-1'in yer aldığını ifade etmişlerdir.²⁴ Ljunghall ve ark. 12 erkek osteoporozlu hastanın IGF-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu ve hasta grubunda omurga, femur boynu ve önkol kemik mineral yoğunluklarının daha düşük olduğunu saptamışlardır.²⁵ IGF-1 ayrıca PTH'nin kemik döngüsünde de rol oynamaktadır.^{26,27} Büyüme hormonu (GH) ise, IGF-1'in sistemik üretimini artırmak suretiyle kemiğe doğrudan etki ederek kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu uyaran bir unsurdur. IGF-1 ve/veya GH'ları düşük olan bireylerde (diyetle yetersiz protein alımı ve anoreksia nervosa) osteoporoz sık görülmektedir.²⁸ Ayrıca yaşlanma ile IGF-1 düzeylerinin düştüğü, fakat bu düşüşün idiopatik osteoporozu olan erkeklerde anlamlı olarak daha fazla olduğu raporlanmıştır.¹² Çalışmamızda hasta grubunun IGF-1 düzeyi literatür ile benzer olarak daha düşük çıkmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca IGF-1 için alt grup karşılaştırmasında osteopeni-kontrol, osteoporoz-kontrol ve osteopeni-osteoporoz grupları arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun çalışmamızda hasta grubundaki birey sayısının az olmasının oluşan farkın anlamsız çıkmasına yol açmış olabileceği nedeni ile geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Osteoporozun sex steroidleri ile de doğrudan ilişkili olduğunu gösteren birçok yayın vardır. Khosla ve ark. çalışmasında 205 kadın ve 269 erkekte ulanan distal ucuındaki trabeküler yapının mikrostriktüller yapısı üzerine olan biyokimyasal ve hormonal etkiyi incelemiştir; genç erkeklerde ince trabeküler kemikten, kalın trabeküler kemiğe dönüşüm üzerine en etkili markerin IGF-1 olduğunu buna karşılık yaşlı bireylerde ise trabeküler yapının mikrostriktüller yapısı için en etkili faktörün seks steroidleri olduğunu ifade etmişlerdir.²⁸ Khosla ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada 88 genç ve 130 yaşlı hastanın seks steroidlerini ve bu steroidlerin kemik yapısı üzerine olan etkilerini incelemişler; yaşlı bireylerde SHBG yaşla birlikte arttığını ve estradiol'ün buna bağlı olarak azaldığını ifade etmiştir. Özellikle estradiolun genç erişkinlikte doruk kemik kütlesi kazanımında, yaşlanmada ise kemik kaybının azalmasında önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir.²⁹ Orwoll ve ark.'nın yaşlı 2623 erkekte yaptığı çalışmada yaş ile, serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin ters orantılı olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada serbest testosteron; Asya ırkı olan ve vücut kitle indeksi, SHBG, sağlık durumu düşük olan erkeklerde daha düşük bulunmuştur. Serbest östradiol ise düşük vücut kitle indeksi ve yüksek SHBG seviyeleri olan erkeklerde daha düşük bulunmuştur.³⁰ Seks hormonlarının konsantrasyonlarında azalma sonucu osteoporoz meydana gelebilmektedir.³¹

Yaşa bağlı kemik kaybı, her iki cinstede de görülmekle birlikte, erkeklerde testosteron düzeyleri, kadınlardaki östrojen düzeyine kıyasla nispeten sabit kalır.¹² Katznelson ve ark. yaptıkları çalışmada, testosteron tedavisi alan hipogonadal erkeklerde gözlenen KMY artışı; artmış kemik oluşumu veya azalmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak osteotrofik etki gösterdiklerini kanıtlamıştır.³² Bununla birlikte bazı çalışmalarda da androjen ve KMY arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Drinka ve ark. çalışmada, ölçülen toplam/serbest testosteron düzeyi ve lomber vertebrada yaptıkları kemik ölçümleri arasında bir ilişki saptamamıştır.³³ Yine Rapado ve ark. sağlıklı yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmada androjen ve androjen bağlayıcı protein düzeylerinin kemik yoğunluğu ile ilişkisi olmadığını göstermiştir.³⁴ Ülkemizde Sezgin ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada da androjen ve kemik yoğunluğu arasında bir ilişki saptamamıştır.³⁵ Çalışmamızda, toplam testosteron düzeyinin kontrol grubunda (T skoru > -1,00) yüksek olmakla birlikte, aradık fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca testosteron için alt grup karşılaştırmasında osteopeni-kontrol ve osteoporoz-kontrol grupları arasında da anlamlı farklılık saptanmazken; osteoporoz grubunda, osteopeni grubuna kıyasla testosteron düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durum özellikle testosteron düzeyi yeterli olan grubun osteopeni kalmamasına yetersiz olan grubun ise osteoporoz ilerlediğini göstermektedir. Osteopenik hastaların testosterone seviyelerinin ölçümü osteoporozla ilerlemeyi öngörebilir.

Östrojen yetersizliği, yetersiz kemik formasyonu ile birlikte aşırı kemik rezorpsiyonuna da yol açar. Osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar, hepsi östrojen reseptörleri ekspresse ederler. Ek olarak, östrojenler kemiği sitokinler ve lokal büyüme faktörleri vasıtasıyla indirekt olarak da etkilerler. Östrojen yeterli olduğunda transforming growth factor (TGF) betanın üretimini artırarak osteoklast apoptozisini artırabilir. Östrojen yokluğunda T hücreleri, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa yolağı ile osteoklastın farklılaşmasını ve uzun süreli sağkalımını teşvik eder. T hücreleri aynı zamanda IL-7 gibi sitokinler vasıtası ile osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe eder ve osteoblastların prematür apoptozisine neden olurlar. Ayrıca, östrojen yetersizliği kemiği paratiroid hormonun etkilerine karşı duyarlı hale getirir.²⁶ Kadınlarda kemik metabolizmasında östrojenin majör rol oynadığı bilinmektedir. Kadınlardaki östrojene karşılık erkeklerde testosteronun rol aldığı düşünülmekle beraber yapılan çalışmalarda östrojenin erkek osteoporozunda da etkili bir hormon olduğu görülmüştür.^{36,37} Morishima ve Carani çalışmasında bildirilen erkek androjenin yüksek ancak aromataz geninde mutasyonu olan (östrojen sentezleyemeyen) erkeklerde, osteopeni ve epifiz plaklarının kapanmamasının saptanması ve verilen östrojen tedavisi sonrası artan kemik gelişimi, dikkatleri erkek osteoporozunda östrojene çevrilmesine yol açmıştır.^{38,39} Östrojenin, iskeletteki etkilerinin mekanizmaları tam açık değildir. Estradiol'ün, erişkin erkeklerde trabeküler kemik yapısının düzenlenmesindeki hormonal belirleyici olduğunu belirten çalışmalar vardır.^{40,41}

Slemenda ve ark. 87 yaşlı ve sağlıklı erkeğin kemik döngüsü üzerine seks steroidlerinin etkisini incelemiş ve estradiolün total ya da serbest testosterona göre kemik yoğunluklarının daha iyi korelasyon gösterdiğini belirtmiştir.⁴¹ Estradiol'ün total ya da serbest testosterona göre kemik yoğunluklarının daha iyi korelasyon gösterdiği benzer çalışmalarda da gösterilmiştir.^{8,12,29,42} Gilleberg ve ark. idiopatik osteoporozu olan erkeklerin, önemli ölçüde düşük estradiol düzeyleri ve yüksek SHBG düzeyleri olduğunu bildirmiştir.⁴³ Khosla ve ark.'nın 346 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada kemik yoğunluğu ve östradiol arasında korelasyon olduğunu belirtmiştir.⁴⁴ Khosla ve ark. ile Gennari ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, erkek osteoporozunda östradiol düzeylerinde %45-50 oranında düşüklük belirlenmiştir.^{45,46} Mellström ve ark.'nın erkeklerde yaptıkları çalışmada, düşük östradiol düzeylerinde fraktür riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir.⁴⁷ Ülkemizde de bu konuda yapılan bazı çalışmalar vardır. Sezgin ve ark. erkeklerde estradiolün kemik döngüsü üzerine etkisi olduğunu bildirmiştir.³⁵ Gürlek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, önkol ve kalça kemik yoğunlukları estradiol arasında korelasyon saptanmıştır.⁴⁸ Yine ülkemizde Keleş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise toplam östrojen ile kemik yoğunluğu arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.⁴⁹ Çalışmamız bu açıdan incelendiğinde, hasta grubun estradiol seviyelerinin literatür ile uyumlu olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu, özellikle de lomber kemik yoğunluğu ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bunun birçok mekanizmanın ortak bir sonucu olduğu, ancak en büyük faktörün TGF-beta üzerinden gelişen mekanizma ile olduğu kanısındayız. TGF-beta'ya bağlı olarak artan yapım ve azalan yıkımının kemik metabolizmasındaki süreci net bir şekilde ortaya koyduğu kanısındayız.

Çalışmamızda sekonder osteoporozu yol açacak tüm faktörler dışlandı için IGF-1 ve E2 düzeyleri ile KMY'nin ilişkisinin daha doğru bir şekilde gösterildiği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu dışlama kriterleri çalışmamıza dahil edilebilen katılımcı sayısının sınırlı sayıda kalmasına yol açmıştır. Bundan dolayı daha geniş popülasyon kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda hasta grubunun IGF-1 düzeyleri anlamlı derecede olmasa da literatür ile benzer olarak daha düşük saptandı. Estradiolün kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi ise aşikar bulunmuştur. Herhangi bir nedene bağlı olarak estradiol seviyesi düşük olarak ölçülen erkeklerde kemik mineral yoğunluğunun azalacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16):9465. Published 2022 Aug 21. doi:10.3390/ijms23169465.
2. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarımak U, Sarıdoğan M, Senocak M, Johansson H, et al. Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012; 23(3):949-955. doi: 10.1007/s00198-

- 011-1655-5. PMID: 21594756.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301(5):513-521. doi: 10.1001/jama.2009.50. PMID: 19190316.
 4. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*. 1995; 123(6):452-60. doi: 10.7326/0003-4819-123-6-199509150-00010. PMID: 7639446.
 5. Seeman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*. 1983 Dec;75(6):977-83. doi: 10.1016/0002-9343(83)90878-1. PMID: 6650552.
 6. Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex steroids and the male skeleton: a tale of two hormones. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(2):89-95.
 7. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, BarrettConnor E, Ensrud KE, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3337-46.
 8. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnerio P, Marchand F, Duboeuf F, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):192-199. doi: 10.1210/jcem.86.1.7126. PMID: 11232000.
 9. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995; 16(1):3-34. doi: 10.1210/edrv-16-1-3. PMID: 7758431.
 10. Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994; 206(2):83-102. doi: 10.3181/00379727-206-43726. PMID: 8208742.
 11. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9):2799-2805. doi: 10.1210/jcem.82.9.4253. PMID: 9284699.
 12. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005; 36(3):175-183.
 13. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986; 314(26):1676-1686. doi: 10.1056/NEJM198606263142605. PMID: 3520321.
 14. Gennari L, Bilezikian JP. Idiopathic osteoporosis in men. *Curr Osteoporosis Rep*. 2013; 11(4):286-98. doi: 10.1007/s11914-013-0164-1. PMID: 24052235.
 15. Arıoğul S. Yaşlıda Osteoporoz ve Tedavisi. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2012; 25:38-40.
 16. Giusti A, Bianchi G. Male osteoporosis. *Reumatismo*. 2014; 66(2):136-143. doi: 10.4081/reumatismo.2014.786. PMID: 25069495.
 17. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36(2):399-419. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.008. PMID: 17543726.
 18. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest*. 2002; 110(6):771-781. doi: 10.1172/JCI15463. PMID: 12235108; PMCID: PMC151128.
 19. Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D, Orwoll E, Ljunggren O, Karlsson MK, et al. Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(4):865-872. doi: 10.1002/jbmr.281. PMID: 21433071.
 20. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008; 29(5):535-559. doi: 10.1210/er.2007-0036. Epub 2008 Apr 24. PMID: 18436706; PMCID: PMC2726838.
 21. Kawai M, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and bone: lessons from mice and men. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(7):1277-1285. doi: 10.1007/s00467-008-1040-6. Epub 2008 Nov 15. PMID: 19011906.
 22. Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev*. 2009; 30(5):494-535. doi: 10.1210/er.2009-0010. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19589948; PMCID: PMC2759708.
 23. Sjögren K, Sheng M, Movérare S, Liu JL, Wallenius K, Törnell J, et al. Effects of liver-derived insulin-like growth factor I on bone metabolism in mice. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(11):1977-1987. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.11.1977. PMID: 12412805.
 24. Reed BY, Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CY. Serum IGF 1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1995; 10(8):1218-1224. doi: 10.1002/jbmr.5650100812. PMID: 8585426.
 25. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med*. 1992; 232(1):59-64. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00550.x. PMID: 1640193.
 26. Arslı T. Osteoporozda Temel Fizyopatoloji Osteoporozda Tanı ve Tedavi Edt: Meray J, Peker O. İstanbul 2012 8-22.
 27. Lian JB, Stein G. Osteoblast biology. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001:(1)21-71.
 28. Khosla S, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(3):885-891. doi: 10.1210/jc.2005-2065. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16368747.
 29. 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(8):3555-3561. doi: 10.1210/jcem.86.8.7736. PMID: 11502778.
 30. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4):1336-1344. doi: 10.1210/jc.2005-1830. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16368750.
 31. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001; 22(4):477-501. doi: 10.1210/edrv.22.4.0437. PMID: 11493580.
 32. 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; 81(12):4358-4365. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954042. PMID: 8954042.
 33. Drinka PJ, Olson J, Bawens S, Voeks SK, Carlson I, Wilson M. Lack of association between free testosterone and bone density separate from age in elderly males. *Calcif Tissue Int*. 1993; 52:67-69.
 34. 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(6):417-421. doi: 10.1007/s002239900726. PMID: 10594158.
 35. Sezgin M, Çimen B, Ankaralı HÇ, As İ, Erçetin N, Çimen ÖB, et al. Are Bioactive and Free Sex Steroids Associated with Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Middle Aged Men? From the World Osteoporosis 2009;15:59-65.
 36. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(12):4677-4694. doi: 10.1210/jcem.84.12.6290. PMID: 10599737.
 37. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*. 1998; 13(5):763-773. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.5.763. PMID: 9610739.
 38. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(12):3689-3698. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530621. PMID: 8530621.
 39. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*. 1997; 337(2):91-95. doi: 10.1056/NEJM199707103370204. PMID: 9211678.
 40. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, Kaufman JM. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10):4949-4953. doi: 10.1210/jc.2003-032081. PMID: 15472190.
 41. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest*. 1997; 100(7):1755-1759. doi: 10.1172/JCI119701. PMID: 9312174; PMCID: PMC508359.
 42. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med*. 2000; 133(12):951-963. doi: 10.7326/0003-4819-133-12-200012190-00010. PMID: 11119396.
 43. Gillberg P, Johansson AG, Ljunghall S. Decreased estradiol levels and free androgen index and elevated sex hormone-binding globulin levels in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1999; 64(3):209-213. doi: 10.1007/s002239900604. PMID: 10024377.
 44. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover

markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(7):2266-2274. doi: 10.1210/jcem.83.7.4924. PMID: 9661593.

45. Evans SF, Davie MW. Low body size and elevated sex-hormone binding globulin distinguish men with idiopathic vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70(1):9-15.

46. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1443-1450. doi: 10.1210/jcem.87.4.8417. PMID: 11932262.

47. Mellström D, Vandenput L, Mallmin H, Holmberg AH, Lorentzon M, Odén A, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(10):1552-1560. doi: 10.1359/jbmr.080518. PMID: 18518773.

48. Gürlek A, Gedik O. Endogenous sex steroid, GH and IGF-I levels in normal elderly men: relationships with bone mineral density and markers of bone turnover. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24(6):408-414. doi: 10.1007/BF03351040. PMID: 11434664.

49. Keleş I, Aydın G, Başar MM, Hayran M, Atalar E, Orkun S, et al. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy men. *Joint Bone Spine.* 2006; 73(1):80-85. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.04.003. Epub 2005 Jul 1. PMID: 16087380.