

L'OSTEOPOROSI MASCHILE

Luca Idolazzi, Camilla Benini, Clara Zambarda, Elena Fracassi

USOD Reumatologia, Università degli Studi di Verona

L'osteoporosi è una patologia ben conosciuta soprattutto per quanto riguarda la forma post-menopausale e quella secondaria all'uso di corticosteroidi. Molto minori sono invece le nostre conoscenze sull'osteoporosi maschile, che rappresenta comunque una patologia non infrequente.

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro- e microarchitettura dello scheletro, elementi compositivi della matrice ossea) che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (post-menopausale) o comunque con l'avanzare dell'età (senile). In quest'ambito le statistiche epidemiologiche identificano la presenza di 3,5 milioni di donne e un milione di uomini affetti. L'incremento della popolazione al di sopra dei 65 anni d'età atteso nei prossimi anni rende facilmente prevedibile una crescita esponenziale degli individui affetti da osteoporosi, e questo appare ancora più preoccupante per il fatto che già ora si stima che nel 20% dei soggetti di entrambi i sessi sia riscontrabile un'alterazione morfologica vertebrale [1].

Dal punto di vista epidemiologico, per quanto riguarda la popolazione maschile, si stima che circa un uomo su tre sia destinato a incorrere in una frattura osteoporotica. Una recente *review* di Kanis e coll. [2] ha evidenziato come, su un totale di 9 milioni di fratture/anno, ben il 39% si fosse realizzato in soggetti di sesso maschile. In confronto al sesso femminile, i maschi hanno riportato eventi fratturativi al femore, al polso e al rachide rispettivamente nel 30%, 20% e 42% dei casi. Nei maschi, probabilmente proprio per la minore sensibilizzazione al problema anche della classe medica, le conseguenze degli eventi fratturativi sono solitamente più gravi rispetto a quanto non avvenga nei soggetti di sesso femminile [3] e si accompagnano a un maggiore rischio di morte e di disabilità [4]. La mortalità associata a frattura di femore nel maschio è più alta; il recupero funzionale è pari a circa l'80% e un paziente su due deve essere accolto in una struttura dedicata come conseguenza della frattura [5,6]. Inoltre il rischio di incorrere in una seconda frattura è molto più elevato nell'uomo rispetto alla donna, con un rischio relativo di 3,47 (IC 95% 2,68-4,48) rispetto a 1,95 (IC 95% 1,70-2,25) [7]. Si stima che la perdita di massa ossea nell'uomo, a cominciare da 50 anni, sia pari a circa 0,5-1% all'anno [8].

PATOGENESI

L'osteoporosi maschile è tuttora un'entità eterogenea, sebbene le sue cause, primarie e secondarie, siano forse maggiormente definite rispetto a quelle femminili (Tab. 1).

TABELLA 1. PRINCIPALI CAUSE DI OSTEOPOROSI NEL MASCHIO

- Osteoporosi primitiva
- Abuso alcolico
- Terapia steroidea
- Ipogonadismo
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroidismo o incongrua terapia ormonale sostitutiva per patologia tiroidea
- Neoplasie (mieloma, carcinoma della prostata)
- Terapia con farmaci antiepilettici
- Sindrome da malassorbimento
- Allettamento prolungato

In circa il 50% dei soggetti le cause dell'osteoporosi rimangono sconosciute, configurando un quadro di patologia primitiva. Le ipotesi più accreditate e più studiate sono quelle relative a un'alterazione dei livelli di secrezione di ormoni sessuali, dell'asse del *growth hormone-insulin-like growth factor-1* (GH-IGF-1) e del sistema PTH-vitamina D [9,10]. Recentemente, grazie all'impiego della tomografia quantitativa (QCT), è stata identificata un'importante differenza strutturale tra maschi e femmine. Sembra infatti che nella donna la perdita ossea dovuta all'invecchiamento si realizzi con la riduzione del numero delle trabecole ossee, mentre nei maschi vi sia prevalentemente un assottigliamento, con mantenimento del loro numero [11-13]. Il ruolo degli estrogeni nella regolazione del metabolismo osseo è noto e recenti studi hanno dimostrato che tali ormoni, congiuntamente con il testosterone e l'estradiolo, possano essere messi in relazione con il rischio di frattura. L'abbassamento dei livelli di testosterone e di estradiolo (e delle loro frazioni libere) è stato documentato da Orwoll e coll. [14]. I dati disponibili suggeriscono che bassi livelli di estradiolo siano correlabili a un aumentato rischio di frattura di femore, mentre ciò non si verifica per bassi livelli di testosterone. È stato comunque ipotizzato che bassi livelli di testosterone possano essere messi in relazione al rischio fratturativo, in quanto agiscono su fattori extrascheletrici come la massa muscolare e il rischio di caduta [15,16]. Mellström e coll. [17] hanno dimostrato che l'estradiolo libero e l'SHBG (*sex hormone-binding globulin*) sono fattori di rischio indipendenti di frattura, mentre questo non vale per il testosterone. La correlazione dell'estradiolo con il rischio di frattura è risultata inversamente proporzionale e il *cut off* di soglia per l'aumento del rischio è di 16 pg/ml. Tale osservazione potrebbe aumentare l'importanza di questo parametro nella valutazione globale della patologia ossea nel maschio.

Relativamente alle cause che possono portare a osteoporosi secondaria nel maschio, tre sono le più frequenti: il consumo di alcool, i fattori iatrogeni (in particolar modo la terapia steroidea) e l'ipogonadismo (sia primario sia secondario). Tali condizioni sono riscontrate in circa il 60% dei casi di osteoporosi secondaria. Accanto a esse devono essere considerate altre affezioni patologiche che

possono causare un'osteoporosi secondaria, quali per esempio quelle endocrinologiche (ipertiroidismo, iperparatiroidismo) e quelle neoplastiche [18].

L'osteoporosi indotta dai farmaci (più del 20% dei casi) è spesso dovuta all'utilizzo cronico di corticosteroidi, secondo meccanismi ben noti [19,20]. La perdita di densità minerale è particolarmente rapida a livello trabecolare nei primi 6-12 mesi di trattamento (fino al 15% annuo) e successivamente si riduce, coinvolgendo prevalentemente l'osso corticale (3-5% all'anno). La perdita di massa ossea è influenzata dalla malattia di base e risulta essere dose-dipendente. Circa un terzo dei pazienti trattati con corticosteroidi sviluppa fratture da fragilità dopo 5 anni di trattamento. Il rischio di frattura è considerevolmente più elevato (sino a 20 volte) di quanto atteso sulla base dei valori densitometrici [1]. Anche altre terapie possono indurre osteoporosi o perdita della massa ossea, tra le quali la terapia di deprivazione androgenica per il trattamento del carcinoma della prostata. Questa, infatti, aumenta di circa 5 volte il rischio fratturativo rispetto a soggetti sani comparabili per età [21] ed espone i pazienti a un aumento del 13% e del 33% del rischio di frattura rispettivamente a 5 e a 10 anni [8,22]. L'eccessivo consumo di alcolici è responsabile dell'osteoporosi nel 15-20% dei casi [23,24] ed è facile prevedere come l'abuso di alcool possa essere facilmente correlato anche all'aumento dell'incidenza di fratture, sia per cause dirette sia per le eventuali comorbilità associate.

Il 15-20% dei casi di osteoporosi maschile riscontrata alla colonna può essere messo in relazione con un ipogonadismo primitivo o secondario [25], che tende ad aggravarsi o a essere maggiormente manifesto con l'invecchiamento [26,27]. Il rapporto tra stimolazione androgenica e recettori dedicati a livello delle cellule stromali del midollo osseo indica un'azione inibitoria degli ormoni androgenici sull'attività osteoclastica. Tale processo non è comunque paragonabile a quanto avviene nella donna in relazione all'abbassamento del livello degli estrogeni dopo la menopausa. Se, tuttavia, la deprivazione androgenica è maggiore (come accade nel trattamento del carcinoma della prostata), il processo è molto più marcato e comporta conseguenze più severe.

DIAGNOSTICA

La diagnostica dell'osteoporosi maschile richiede lo studio di alcuni elementi clinici e laboratoristici peculiari. L'anamnesi clinica e lo studio dell'obiettività dovrebbero indagare l'eventuale presenza di abuso alcolico o di condizioni compatibili con ipogonadismo, endocrinopatie o neoplasie. Nell'indagare la natura dell'osteoporosi deve essere vagliata anche la presenza di fratture patologiche o

TABELLA 2. INDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DI UNA DENSITOMETRIA NEL MASCHIO

- Ipogonadismo
- Abuso di alcool
- Fratture da trauma non efficiente
- Utilizzo di glucocorticoidi o altra terapia che può indurre osteoporosi
- Anoressia, denutrizione, calo ponderale
- Disordini endocrinologici
- Allettamento
- Trapianto d'organo

di stati che possono indurre osteoporosi, come l'allettamento.

Esistono diversi indici clinici che orientano il medico all'esecuzione di una densitometria ossea in un soggetto di sesso maschile (Tab. 2). Nella valutazione densitometrica il dato più significativo è quello relativo alle misure della densità minerale ossea (BMD) a livello femorale. Infatti a livello della colonna lombare è possibile una sovrastima per la presenza di fenomeni degenerativi vertebrali, specie dopo i 65 anni. Va tuttavia ricordato che, nel caso di un'osteoporosi secondaria a ipogonadismo, la BMD lombare è maggiormente sensibile rispetto a quella femorale.

Nel sesso maschile, oltre alle indagini laboratoristiche normalmente utilizzate per l'inquadramento diagnostico dell'osteoporosi, è opportuno considerare anche il dosaggio del PSA e del testosterone. Si distinguono esami di primo e di secondo livello, che permettono in genere di identificare le principali forme di osteoporosi secondaria (Tab. 3).

TABELLA 3. PARAMETRI DI LABORATORIO UTILI PER LA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELL'OSTEOPOROSI MASCHILE

ESAMI DI I LIVELLO	ESAMI DI II LIVELLO
<ul style="list-style-type: none"> • VES • Emocromo completo • Protidemia frazionata • Calcemia • Fosforemia • Fosfatasi alcalina totale • Creatininemia • Calciuria 24 ore • PSA 	<ul style="list-style-type: none"> • TSH • Paratormone sierico • 25(OH)D sierica • Cortisoloria 24 ore • Testosterone libero • Estradiolo • Anticorpi anti-transglutaminasi • FSH, LH • Prolattina

TERAPIA

I farmaci che hanno l'indicazione per il trattamento dell'osteoporosi maschile sono meno numerosi di quelli indicati per l'osteoporosi post-menopausale, ma possono vantare dati di efficacia altrettanto forti. Una recentissima esperienza di Center e coll. [28] ha evidenziato come il trattamento adeguato dell'osteoporosi maschile possa addirittura ridurre la mortalità. Presupposto fondamentale al trattamento rimane sempre la presenza di un corretto apporto di calcio e vitamina D, che con la dieta non è sempre possibile. La carenza di vitamina D è estremamente diffusa nella popolazione, raggiungendo livelli percentualmente molto elevati oltre i 65 anni. Un corretto apporto di calcio e vitamina D è in grado di ridurre parzialmente il rischio di nuove fratture, mentre i dati relativi alla mortalità non sono ancora del tutto dirimenti. Elementi più concreti si evincono in diverse esperienze cliniche con l'uso dei bisfosfonati. Questi sono i farmaci maggiormente affermati nel trattamento dell'osteoporosi maschile, soprattutto per la prima linea di terapia. In Italia trovano indicazione al trattamento dell'osteoporosi maschile alendronato, risedronato e zoledronato. L'impatto sulla patologia di questi farmaci è rilevante, arrivando a ridurre la mortalità fino al 30%.

Il primo aminobisfosfonato orale a ricevere l'indicazione per il trattamento del-

l'osteoporosi maschile e la rimborsabilità è stato alendronato. Come dimostrato da Ringe e coll. [29], alendronato è in grado di aumentare la BMD nell'uomo del 12% a livello del rachide lombare e del 6% a quello del femore. Rispetto al gruppo trattato solamente con alfacalcidolo, la riduzione del rischio di nuove fratture è stata circa del 50%. In questo studio non sono stati considerati pazienti affetti da osteoporosi secondaria a patologia o indotta da glucocorticoidi, ma i risultati ottenuti, confrontati con altre esperienze, indicano che gli effetti di alendronato non differiscono nelle varie coorti di pazienti [29-31]. Nell'esperienza di Ringe il dosaggio di alendronato era 10 mg/die e la terapia è stata ben tollerata dalla popolazione studiata. La consuetudine all'utilizzo di alendronato al dosaggio settimanale di 70 mg in monosomministrazione rafforza tale dato, essendo intuibile il vantaggio dato da tale schema terapeutico in merito a *compliance* e tollerabilità. Esperienze a riguardo, sebbene condotte nelle donne, hanno dimostrato una preferenza dell'86,7% per la somministrazione settimanale rispetto al 9,2% che preferisce la somministrazione giornaliera [32]. Recentemente anche l'AIFA ha rilasciato un'importante precisazione relativamente alla prescrizione a carico del SSN dei due differenti dosaggi di alendronato nei soggetti di sesso maschile (box in questa pagina) [33]. Nella precisazione alla Nota 79 emessa a febbraio 2011, infatti, si sottolineano alcuni punti di

PRECISAZIONI AIFA NOTA 79

08/02/2011

A seguito delle numerose richieste di chiarimenti in merito alla prescrivibilità a soggetti di sesso maschile, e conseguente rimborsabilità da parte del SSN, dei farmaci a base di alendronato 70 mg, [l'AIFA ha ritenuto] opportuno fornire alcune precisazioni utili a un'interpretazione univoca per gli operatori sanitari.

[...] La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica [...] ha chiarito che la prescrizione dei medicinali contenenti alendronato, sia da 10 mg che da 70 mg, nei soggetti di sesso maschile a carico del SSN è conciliabile sia con le indicazioni autorizzate del medicinale di riferimento [...] sia con la prescrizione della Nota AIFA 79 in quanto:

- esistono anche studi clinici di equivalenza terapeutica nell'osteoporosi maschile tra alendronato 10 mg e alendronato 70 mg
- nel prodotto americano contenente alendronato i dosaggi di 10 mg per sette giorni e di 70 mg una volta alla settimana sono considerati equivalenti nei maschi.

La Nota 79, pur richiamando i ben noti limiti delle evidenze cliniche disponibili per la popolazione maschile, fa esplicito riferimento all'utilità dell'alendronato nella prevenzione delle fratture nei soggetti di sesso maschile. [...]

Inoltre si ritiene che la prescrizione di alendronato 70 mg nei soggetti maschi non rappresenta un danno economico per il SSN; infatti un mese di terapia con alendronato 10 mg, secondo il corrente prezzo al pubblico, ha un costo superiore rispetto a quello dell'alendronato 70 mg per una terapia della stessa durata.

interesse, come il riconoscimento di un'equivalenza terapeutica dei due dosaggi nell'osteoporosi maschile. Si fa, inoltre, riferimento a un'indicazione specifica nel maschio relativamente all'efficacia antifratturativa. Da ultimo la precisazione AIFA considera anche aspetti di farmacoeconomia, affermando che la prescrizione del dosaggio settimanale non rappresenta un danno economico per il SSN rispetto a quella del dosaggio quotidiano, essendo minore il costo del primo rispetto al secondo.

Risedronato è il secondo aminobisfosfonato, dopo alendronato, che ha ricevuto indicazione e rimborsabilità per il trattamento dell'osteoporosi maschile. La sua efficacia è stata documentata da Boonen e coll. [34], che hanno osservato un aumento della BMD del femore e della colonna. Sebbene l'*endpoint* primario di questo studio, come di molti *trial* su risedronato e altri bisfosfonati, fosse mirato alla valutazione della BMD, è stata registrata una significativa riduzione delle fratture. Tale riscontro è confermato anche da altri lavori, che suggeriscono come quanto osservato già nel campo dell'osteoporosi femminile possa in buona parte essere trasferito alla popolazione maschile [35-37]. Il farmaco è risultato ben tollerato, con un profilo di sicurezza nell'uomo del tutto sovrapponibile a quello osservato nelle donne in menopausa.

Zoledronato è l'unico aminobisfosfonato somministrato per via parenterale che ha ricevuto l'indicazione per l'osteoporosi maschile. La sua somministrazione viene effettuata con lo stesso schema dell'osteoporosi post-menopausale e risulta quindi particolarmente utile in tutti i casi in cui l'assunzione orale sia difficoltosa (pazienti in politerapia, allettati o con difficoltà nella stazione eretta).

Anche teriparatide ha trovato indicazione nel trattamento dell'osteoporosi maschile. Si tratta di un farmaco anabolizzante, analogo del PTH, che ha dimostrato ottimi risultati anche in questo tipo di osteoporosi [38]. Dato il suo costo elevato, nella maggior parte dei Paesi, compresa l'Italia, teriparatide è considerato come farmaco di seconda linea nel trattamento dell'osteoporosi maschile e viene pertanto riservato alle forme più severe. Nella popolazione maschile teriparatide aumenta la massa ossea [39] e si è anche dimostrato in grado di ridurre il rischio di frattura [40]. La durata della terapia con teriparatide è di 18 mesi, al termine dei quali va ripreso un trattamento anti-riassorbitivo che è risultato in grado di mantenere, se non addirittura di amplificare, i risultati ottenuti dalla terapia anabolica [40].

Accanto al trattamento dell'osteoporosi idiopatica è importante, soprattutto nell'uomo, quello dell'osteoporosi secondaria alle cause sopra citate. I farmaci di riferimento sono gli stessi precedentemente descritti. In particolare alendronato [41] e zoledronato [42,43] hanno dato buoni risultati nel controllo della perdita di BMD da trattamento di deprivazione androgenica. Nuove opportunità potrebbero derivare dalla disponibilità di denosumab, che sembra in grado di incidere sia sulla conservazione della BMD sia sul rischio di frattura [44]. L'assunzione cronica di una terapia corticosteroidica è un noto fattore di rischio per frattura. Come già indicato nel sesso femminile, anche nell'uomo l'impiego di bisfosfonati orali (alendronato e risedronato) o parenterali (zoledronato) risulta essere una terapia consolidata per prevenire tale eventualità. Teriparatide, in questo tipo di patologia, sembra poter assicurare una protezione maggiore. Per tutte queste terapie va garantita un'adeguata supplementazione di calcio (1000 mg/*die*) e vitamina D (colecalfiferolo 800-1000 UI/*die*).

Bibliografia

1. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML et al (2009) Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Reumatismo* 61:260-284
2. Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726-1733
3. Kaufman JM, Goemaere S (2008) Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22:787-812
4. Diamond TH (2005) Pharmacotherapy of osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother* 6:45-58
5. Poór G, Atkinson EJ, Lewallen DG et al (1995) Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporos Int* 5:419-426
6. Boonen S, Vanderschueren D (2007) Bone loss and osteoporotic fracture occurrence in aging men. In: Lunenfeld B, Gooren L, Morales A, Morley JE (Eds.) *Textbook of men's health and aging*. Informa Healthcare, London:609-618
7. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA (2007) Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 297:387-394
8. Higano CS (2004) Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin North Am* 31:331-352
9. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ et al (1998) 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* 83:2266-2274
10. Reed BY, Zerwekh JE, Sakhaee K et al (1995) Serum IGF 1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 10:1218-1224
11. Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA et al (2004) Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 19:1945-1954
12. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA et al (2008) A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 23:205-214
13. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ et al (2006) Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 21:124-131
14. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM et al (2006) Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1336-1344
15. Amin S, Zhang Y, Felson DT et al (2006) Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 119:426-433
16. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ et al (2008) Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 168:47-54
17. Mellström D, Vandenput L, Mallmin H et al (2008) Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 23:1552-1560
18. Orwoll ES, Klein RF (1995) Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 16:87-116
19. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13:777-787
20. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al (2004) A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19:893-899
21. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W et al (2001) Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 166:1724-1728
22. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC et al (2007) Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 14:3551-3559
23. Turner RT (2000) Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1693-1701
24. Yuan Z, Dawson N, Cooper GS et al (2001) Effects of alcohol-related and disease on hip fracture and mortality: retrospective cohort study of hospitalized Medicare beneficiaries. *Am J Public Health* 91:1089-1093
25. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP (1991) Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 39:766-771
26. McElduff A, Wilkinson M, Ward P, Posen S (1988) Forearm mineral content in normal men: relationship to weight, height and plasma testosterone concentrations. *Bone* 9:281-283
27. Benito M, Gomberg B, Wehrli FW et al (2003) Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1497-1502
28. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND et al (2011) Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* Feb 2 [Epub ahead of print]
29. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K (2004) Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 24:110-113
30. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604-610
31. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E (2000) Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporosis Int* 11:98-101
32. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 339:292-299
33. Precisazioni AIFA Nota 79. Consultabile in rete all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/precisazioni-aifa-nota-79>
34. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME et al (2002) Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg ver-

35. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al (2009) Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 24:1871-1886
36. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A (2006) Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 26:427-431
37. Ringe JD, Dorst A, Faber H (2005) Consistent 60% risk reduction of new vertebral fractures in men with osteoporosis after the first and second year of risedronate therapy. *J Bone Miner Res* 20[Suppl. 1]:S279
38. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K (2005) Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 165:1743-1748
39. Gagnon C, Li V, Ebeling PR (2008) Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. *Clin Interv Aging* 3:635-645
40. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9-17
41. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al (2005) Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 16:510-516
42. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 169:2008-2012
43. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM (2007) Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:416-424
44. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al (2009) Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361:745-755