

## 8. Bisfosfonati e osteoporosi maschile *Up-to-date 2005*

**Domenico Maugeri, Claudia Mamazza, Pietra Panebianco**  
*Dipartimento di Scienze della Senescenza, Urologiche  
e Neurologiche, Università degli Studi di Catania,  
Azienda Ospedaliera Cannizzaro*

### Introduzione

È opinione comune pensare che l'osteoporosi (Op), malattia caratterizzata da una riduzione della resistenza del tessuto scheletrico con aumentata fragilità ossea, sia una patologia di appannaggio esclusivo del mondo femminile e che l'uomo sia esentato dallo svilupparla.

Fino a poco tempo addietro si riteneva che il sesso maschile fosse, per così dire, protetto dalla lenta e progressiva riduzione della massa ossea, che si osserva nel corso degli anni, per la presenza di una struttura ossea più resistente rispetto a quella del sesso femminile, ma ultimamente la ricerca ha dimostrato come l'Op maschile sia diventato un problema sanitario d'importanza crescente.

Secondo le più recenti statistiche un uomo su otto dopo i 50 anni va incontro a una frattura osteoporotica e la prevalenza negli ultra cinquantenni è stimata intorno al 7% nella razza bianca, al 5% nella razza nera e al 3% negli ispano-americani [1-5]. La perdita di osso nell'uomo inizia fra i 40-50 anni, con un decremento di circa l'1% per anno, che al di sopra dei 75 anni porta a volte a perdere circa il 15-40% della massa ossea trabecolare e circa il 5-15% della corticale.

Le sedi più colpite sono l'anca, le vertebre e il polso, e le fratture nell'uomo sembrano essere shiftate di circa un decennio rispetto alle donne e, limitatamente alle fratture femorali, la mortalità intraospedaliera sembra essere doppia nell'uomo rispetto alla donna (31% contro 17%) (Tabella 1).

**Tabella 1. Osteoporosi e rischio di frattura femorale nell'uomo e nella donna**

Fattore	Uomini	Donne
Picco di massa ossea	10-12% più alto nell'uomo rispetto alla donna	
<i>Lifetime risk</i> di frattura femorale a 50 anni	6%	17,5%
Distribuzione per sesso di fratture femorali nel mondo	30%	70%
Incidenza delle fratture femorali a 65 anni (dati USA)	4-5 per 1.000	8-10 per 1.000
Mortalità per frattura femorale	31%	17%

In ogni caso, la malattia interessa l'uomo in percentuale inferiore rispetto alla donna e ciò in parte trova giustificazione nei diversi eventi fisiologici e fisiopatologici, in parte conosciuti, specie nel sesso femminile, non ancora compresi nel sesso maschile.

Esistono però delle differenze ormai ammesse da tutti i clinici e i ricercatori che assegnano al sesso maschile una maggior quota, intorno al 60%, per le osteoporosi secondarie, mentre nel sesso femminile prevalgono le forme primitive, cioè la post-menopausale e la senile.

Negli uomini risulta assai difficile discernere anche fra le malattie causa di Op e i fattori di rischio (Tabella 2).

Sicuramente le cause più importanti di osteoporosi secondarie nell'uomo sono l'ipogonadismo, il consumo eccessivo di alcol, la terapia protratta con glucocorticoidi, mentre sta emergendo sempre di più la forma di Op secondaria al blocco androgenico totale (B.A.T. o D.A.T.), che rappresenta una terapia molto seguita per il controllo del cancro della prostata già con metastasi ossee.

Ricordiamo che nell'anziano l'Op cosiddetta senile ha in parte come causa molto probabile quella che il mondo endocrinologico geriatrico chiama sindrome PADAM (*Partial Androgen Deficiency Aging Male*). In questa sindrome il ridotto tono androgenico porta a una minore produzione endogena di 17-beta-estradiolo che, anche nell'uomo, modula sempre positivamente l'euosteogenesi, a tal punto da ritenere che la famosa costola riportata nella Genesi forse era di Eva anziché di Adamo [6].

Riguardo alla diagnosi di Op nell'uomo valgono, a oggi, gli stessi criteri seguiti per

**Tabella 2. Fattori di rischio di osteoporosi nell'uomo**

**Cause di rischio elevato**

- Storia di frattura non traumatica (vertebra, femore, polso)
- Osteopenia già documentata con radiografia
- Uso di glucocorticoidi alla dose equivalente di 5 mg per almeno 6 mesi
- Ipogonadismo (indotto da glucocorticoidi o da orchietomia o da B.A.T., blocco androgenico totale)
- Iperparatiroidismo

**Cause di rischio medio**

- Uso di farmaci anticonvulsivanti (fentoina, fenobarbital)
- Eccessivo consumo di alcol
- Uso di tabacco
- Artriti reumatoidi o flogistiche
- Linfoma o mieloma multiplo
- Ipotiroidismo o ipertiroidismo
- Condizioni associate a un aumentato rischio di caduta (istituzionalizzazione, pregresse cadute, disordini del passo, demenze, emiparesi)
- Storia familiare di osteoporosi

**Cause rare**

- Malattia di Cushing
- Epatopatie e nefropatie croniche
- Basso indice di massa corporea
- Anemia perniciosa
- Resezione gastrica

la donna con l'esame MOC in DEXA che rappresenta il *gold standard*, con i soliti cut off stabiliti dall'OMS che con T-score decrescente (fino a  $-1$ ;  $>-1$  ma  $<-2,5$ ;  $>-2,5$ ) individua la condizione di normalità, di osteopenia o di osteoporosi.

Chiudendo questa breve introduzione con la terapia dell'Op, nell'uomo valgono e sono indicate le stesse molecole utilizzate per la donna, vale a dire i bisfosfonati, il teriparatide, forse anche il ranelato di stronzio, ma somministrati sempre assieme alla supplementazione di calcio e vitamina D che rappresenta l'humus necessario per una corretta terapia.

Limitatamente ai bisfosfonati, sono ormai numerosi gli studi eseguiti che hanno sufficientemente validato l'utilità di molte di queste molecole nella terapia dell'Op maschile, e i risultati ottenuti, sia in termini di riduzione delle fratture, sia in termini di rallentamento del turnover osseo, sono sovrapponibili a quelli ottenuti nelle donne [7-22].

In quest'ultima parte passeremo in rassegna i più recenti e significativi studi che riguardano rispettivamente alendronato (due studi) e risedronato (uno studio).

## Rassegna bibliografica

### ■ Alendronato per os in somministrazione settimanale nel maschio

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, Miller e coll. [23] hanno arruolato in 13 centri USA 177 uomini, d'età compresa fra 25 e 90 anni, affetti da Op ipogonadica o idiopatica, secondo i seguenti criteri d'inclusione:

a) Pazienti con BMD al femore con T-score  $> -2,0$  e con BMD alla colonna con T-score  $> -1,0$ ; b) Pazienti con BMD alla colonna lombare con T-score  $> -2,0$  e con BMD al femore con T-score  $> -1,0$ ; c) Pazienti con fratture documentate sia vertebrali, sia femorali con BMD con T-score  $> -1,0$ .

A seconda dell'età venivano considerati ipogonadici i gruppi 20-39 anni, 40-59 anni e 60-79 anni se i livelli di Ts-libero erano, rispettivamente, inferiori a 18-39 pg/ml, o 13-33 pg/ml, o 9-26 pg/ml.

Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da GIO, da disordini metabolici dell'osso, da deficit di vitamina D (misurata come 25-OH-vitamina-D  $<11,00$  ng/dl), i pazienti con deficit di Ts che facevano terapia sostitutiva con Ts da meno di un anno, i pazienti che avevano prima fatto uso di bisfosfonati, calcitonina negli ultimi 6 mesi, o fluoruri negli ultimi 24 mesi, i pazienti con malattie gastrointestinali (GI) nell'ultimo anno, quali ulcera peptica, malattie esofagee, sanguinamenti GI, malassorbimento, condizioni di ritardato svuotamento gastrico, cancro prostatico con elevato PSA.

I pazienti, divisi in 2 gruppi di 109 (gruppo alendronato) e di 58 (gruppo placebo), hanno assunto, rispettivamente, alendronato 70 mg a digiuno con 200 cc di acqua + 200 UI di vitamina D e 500 mg di calcio carbonato, e placebo sempre con Ca+vitamina D.

Tutti hanno eseguito al basale, a 6 mesi e a 12 mesi una MOC-DEXA alla colonna, al femore e *total-body*, mentre a 3, 6, 12 mesi sono stati dosati l'NTX e la fosfatasi alcalina osso specifica.

Hanno concluso lo studio 97 pazienti su 109 (gruppo alendronato) e 46 pazienti su 58 (gruppo placebo).

I risultati, riportati nella Tabella 3, ci consentono di poter dire che 12 mesi di terapia

*once-weekly* con 70 mg di alendronato per os, rappresentano una scelta terapeutica assai indicata nel trattamento dell'Op maschile in quanto si ottiene un rapido incremento di massa ossea, un rapido e importante rallentamento del turnover osseo, una più che soddisfacente tollerabilità, oltre a una sufficiente riduzione del rischio di nuove fratture.

**Tabella 3. Modificazioni percentuali della BMD, percentuale di eventi fratturativi, e marker di turnover osseo; variazioni staturali**

<b>Gruppo alendronato</b>	<b>Gruppo placebo</b>
1) BMD alla colonna a 12 mesi + 4,28% (3,43-5,12)	+1,45%
2) BMD al collo femorale a 12 mesi + 2,07 (1,18-2,95)	+0,17%
3) BMD al trocantere a 12 mesi + 2,35 (1,77-2,93)	+0,34%
4) BMD al femore totale a 12 mesi + 1,70 (1,23-2,16)	-0,19%
5) BMD <i>total-body</i> a 12 mesi + 1,40 (0,78-2,01)	+0,20%
6) NTX-urinario a 12 mesi - 51,1%	-4,5%
7) Fosfatasi alcalina osso specifica a 12 mesi -34,3%	-9,9%
8) Fratture vertebrali morfometriche 6 (7,5%)	3 ( 7,3%)
9) Fratture vertebrali cliniche 4 (4,5%)	2 (5,2%)
10) Fratture non vertebrali 5 (6%)	1 (2,6%)
11) Variazioni della statura + 1,67 mm	+1,67 mm

### ■ **Trattamento dell'osteoporosi maschile primaria stabilizzata con alendronato**

Nello studio in aperto, prospettico, comparativo, a due-bracci di Ringe e coll. [24], centotrentaquattro uomini con osteoporosi (Op) primaria stabilizzata (BMD alla colonna con T-score  $>-2,5$ ) sono stati randomizzati in 2 gruppi: al primo sono stati assegnati 66 pazienti (età media  $53,3 \pm 11,1$ ) ed è stato somministrato per 3 anni alfacalcidolo (Ac) 1 µg per os al giorno + 500 mg/die di calcio; al secondo di 68 pazienti (età media  $52,1 \pm 10,9$ ) è stato somministrato alendronato (ALN) 10 mg/die/per os a digiuno + 500 mg di calcio.

Visite cliniche di controllo sono state fatte al tempo zero, dopo 6, 12, 18, 24, 36 mesi.

Gli obiettivi che lo studio si proponeva di raggiungere erano:

- Verificare i cambiamenti percentuali della BMD (DEXA) sia alla colonna che al femore
- Verificare radiologicamente le nuove fratture vertebrali
- Controllare i cambiamenti di statura
- Verificare la sicurezza e tollerabilità dei due trattamenti.

I risultati riportati nella Tabella 4 ci consentono di poter dire che il trattamento con ALN alla dose di 10 mg/die, che poi è la dose da tempo approvata per l'Op postmenopausale nella donna, si è dimostrato assai utile nell'Op maschile primaria stabilizzata. ALN è stato ben tollerato e ha incrementato in modo significativo sia la massa ossea in sede vertebrale, sia quella femorale; infine, cosa di estrema importanza, ha ridotto in modo significativo il rischio di nuove fratture vertebrali, che nel confronto con Ac è del -57%, e la conseguente perdita di statura.

**Tabella 4. Modificazioni percentuali della BMD vertebrale e femorale, eventi fratturativi, modificazioni della statura, eventi avversi (a 3 anni)**

	Ac	ALN	ALN vs. Ac
BMD colonna	+3,5 (0,4 ES)	+11,5 (0,7 ES)	+8,0
BMD collo femore	+2,3 (0,4 ES)	+5,8 (0,4 ES)	+3,5
Fratture vertebrali	16 (24,2%)	7 (10,3%)	-57%
Fratture non vertebrali	8 (12,1%)	6 (8,7%)	
Riduzione di statura	-13,1 mm	-7,1 mm	
Eventi avversi (pazienti)	39	34	

Eventi avversi (dolore epigastrico, ipercalciuria, diarrea, stipsi, calcoli renali, nausea, prurito, dolore retrosternale, mialgie, meteorismo, dolore alle gambe, acne)

Ac = alfacalcidolo, ALN = alendronato

### ■ Efficacia del trattamento con risedronato nelle fratture vertebrali maschili

Nello studio di Ringe e coll. [25], 280 uomini (età media 57 anni, range 33-77 anni) affetti sia da osteoporosi primaria che secondaria, con o senza fratture vertebrali prevalenti, con un T-score  $>-2,5$  alla colonna e con un T-score  $>-2,0$  al femore, sono stati divisi in 2 gruppi: gruppo A (140 pazienti di cui 69 con fratture vertebrali prevalenti e 71 senza) e B (140 pazienti suddivisi in 2 sottogruppi: B1, 70 pazienti con presenza di fratture vertebrali prevalenti; e B2, 70 pazienti senza fratture).

- Il gruppo A ha ricevuto risedronato 5 mg/die per os a digiuno + 1000 UI di vitamina D
- Il gruppo B1 ha ricevuto 1 µg/die di alfacalcidolo + calcio 500 mg
- Il gruppo B2 ha ricevuto 1 g di calcio + 800 UI di vitamina D/die

Inoltre, il gruppo A comprendeva 55 pazienti pari al 39% del totale con Op secondarie, mentre nel gruppo B questi erano 56, pari al 40% del totale.

Su tutti i pazienti sono stati controllati al basale e a 12 mesi la BMD, la statura, il grado di dolore valutato con una scala da 0 (assenza di dolore) a 3 (dolore severo) e l'incidenza di nuove fratture.

I risultati riportati nella Tabella 5 ci consentono di poter dire che nell'Op maschile sia primaria che secondaria il risedronato alla dose di 5 mg/die riduce, a 1 anno, il rischio di nuove fratture del 58%, mentre incrementa la BMD lombare del 4,5% e incrementa in modo significativo (ma manca il dato) la BMD al femore.

In aggiunta, risedronato contrasta in modo significativo sia la riduzione della statura, sia il grado di dolore lombare, migliorando la qualità di vita del paziente.

**Tabella 5. Numero di fratture occorse sotto terapia e variazioni percentuali della BMD lombare**

	Gruppo A	Gruppo B
Nuove fratture vertebrali	7/140	17/140
BMD colonna	+4,5	+0,8

**Bibliografia**

1. Orwoll ES (1998) Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:349-367
2. Gilsanz V (1999) Accumulation of bone mass during childhood and adolescence. In: Orwoll ES, ed. *Osteoporosis in men*. San Diego Calif.: Academic 65-85
3. Amin S et al (2001) Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am* 27:19-47
4. Champion MJ et al (2003) Osteoporosis in men. *AAFP* 67(7):1521-1526
5. Diamond TH (2005) Pharmacotherapy of osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother* 6(1):45-58
6. Maugeri D (1998) Was Adam's rib testosterone or estradiol? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2:193-194
7. Orwoll E et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 604-610
8. Adachi JD et al (2001) Two-year effects of Alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis & Rheumatism*, 2001; vol.44, No 1:202-211
9. Ringe JD et al (2002) Treatment of male osteoporosis: recent advances with Alendronate. *Osteoporos Int* 13:195-199
10. Gonnelli S et al (2003) Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 73:133-139
11. Drake WM et al (2003) An investigation of the predictors of bone mineral density and response to therapy with Alendronate in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5759-5765
12. Campbell IA et al (2004) Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 59:761-768
13. McCloskey E et al (2001) Effects of Clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone* 28(3):310-315
14. McCloskey E et al (2004) Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res* 19(5):728-736
15. Brumsen C et al (2002) Daily oral Pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Min Res* 17(6)
16. Smith M et al (2001) Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345(13)
17. Ryan PJ et al (2000) Intermittent oral disodium Pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int* 11:171-176
18. Boutsen Y et al (2001) Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous Pamidronate and Calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and Calcium alone. *J Bone Miner Res* 16(1)
19. Reid DM et al (2000) Efficacy and safety of daily Risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 15(6)
20. Wallach S et al (2000) Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 67:277-285
21. Reid DM et al (2001) Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 69:242-247
22. Sawka AM et al (2005) A systematic review of the effect of alendronate on bone mineral density in men. *J Clin Densitom* 8(1):7-13
23. Miller PD et al (2004) Weekly oral alendronic acid in male Osteoporosis. *Clin Drug Invest* 24(6): 335-341
24. Ringe JD et al (2004) Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 24; 110-113
25. Ringe JD et al (2004) Risedronate reduces vertebral fractures in men with osteoporosis. Abstract ASBMR 2004