

14. BISFOSFONATI E OSTEOPOROSI MASCHILE

Up-to-date 2006

Domenico Maugeri, Claudia Mamazza, Francesco Lo Giudice
Dipartimento di Scienze della Senescenza,
Urologiche e Neurourologiche, Università degli Studi di Catania

Introduzione

È opinione comune pensare che l'osteoporosi (OP), malattia caratterizzata da una riduzione della resistenza del tessuto scheletrico con aumentata fragilità ossea e conseguente rischio di frattura, sia una patologia di esclusivo appannaggio del mondo femminile e che l'uomo sia esentato dallo svilupparla [1]. Fino a poco tempo fa 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; ultimamente, tuttavia, la ricerca scientifica ha dimostrato come l'OP maschile sia diventata un problema sanitario di importanza crescente. Secondo le più recenti statistiche, infatti, un uomo su 8, superata la soglia dei 50 anni, va incontro a una frattura osteoporotica e la prevalenza negli ultracinquantenni è stimata intorno al 7% nella razza bianca, al 5% nella razza nera e al 3% negli ispano-americani [2-6]. La perdita di osso nell'uomo inizia tra i 40 e 50 anni, con un decremento di circa l'1% per anno, che al di sopra dei 75 anni porta 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; per quanto riguarda 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% vs 17%) (Tabella 1).

Comunque dati recenti indicano che circa il 20% delle fratture vertebrali e il 30% di quelle femorali colpiscono i soggetti di sesso maschile [7].

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, e 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 per le OP secondarie, intorno al 50%, mentre nel sesso femminile prevalgono le forme primitive, cioè la post-menopausale e la senile.

L'OP primaria nell'uomo, più rara rispetto alle forme secondarie, è stata associata ad alterazioni della secrezione degli steroidi sessuali, del GH e dell'IGF-1, del PTH e della vitamina D[8] e a disfunzioni dell'attività osteoblastica con riduzione della produzione di osteocalcina e incrementata produzione di fattori stimolanti l'attivazione osteoclastica [9].

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%

L'OP maschile è legata a cause diverse rispetto a quella femminile: se nella donna la malattia si manifesta dopo la menopausa, negli uomini risulta assai difficile discernere anche tra le malattie causa di OP e i fattori di rischio (Tabella 2).

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.)
- 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 perniziosa
- Resezione gastrica

Infatti, se per entrambi c'è una componente genetica, sicuramente le cause più importanti di OP nell'uomo sono l'ipogonadismo [10], il consumo eccessivo di alcol e 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. Questa terapia determina un'accelerata perdita di massa ossea, OP e un incrementato rischio di fratture, a prescindere dalla presenza di metastasi ossee [11, 12].

Studi recenti [13], infatti, indicano che la D.A.T. determina una perdita annuale di BMD compresa tra il 2 e l'8% a livello lombare e tra l'1,8 e il 6,5% al femore.

Il trattamento con bisfosfonati (alendronato, pamidronato) negli uomini trattati con D.A.T. si è mostrato utile nel prevenire la perdita di massa ossea e nell'incrementare la BMD [14, 15].

Ricordiamo che, nell'anziano, la cosiddetta OP 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 [16].

Riguardo alla diagnosi di OP nell'uomo valgono, a oggi, gli stessi criteri seguiti per 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 -1,0 condizione di normalità, da oltre -1,0 a -2,5 condizione di osteopenia, oltre -2,5 condizione di osteoporosi) individua la condizione di normalità, di osteopenia o di osteoporosi [17].

Anche per quel che riguarda l'armamentario terapeutico a disposizione per il trattamento dell'OP nell'uomo valgono e sono indicate le stesse molecole utilizzate per la donna: vale a dire i bisfosfonati, il teriparatide e 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. 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 [18-33].

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

Rassegna bibliografica

■ Efficacia di alendronato ed etidronato: studio prospettico osservazionale

In uno studio prospettico, osservazionale, controllato con placebo condotto da Olszynski e coll. [34] sono stati arruolati, facendo riferimento al *Canadian Database of Osteoporosis and Osteopenia patients* (CANDOO) 244 uomini osteoporotici, assistiti in 6 diversi centri canadesi, allo scopo di esaminare i cambiamenti dei valori di BMD in seguito al trattamento con alendronato, etidronato o placebo da almeno un anno.

I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi di 42 (gruppo alendronato), 102 (gruppo etidronato) e di 100 (gruppo di controllo).

In tutti i gruppi è stato misurato, al basale e dopo un anno, il valore di BMD a livello della colonna lombare e del collo del femore ed è stata valutata la variazione in percentuale del valore di BMD in seguito al trattamento annuale.

I risultati hanno dimostrato che dopo un anno di terapia i maggiori incrementi in termini di BMD si sono verificati a livello della colonna lombare nei pazienti trattati con alendronato (+4,3%), in modo particolare, ed etidronato (+2,1%) rispetto ai controlli.

Invece a livello del collo del femore non vi sono state differenze significative tra i pazienti trattati con alendronato o etidronato e quelli del gruppo di controllo.

In conclusione questo studio ci ha permesso di osservare che sia alendronato che etidronato determinano un incremento significativo della BMD a livello della colonna lombare negli uomini osteoporotici dopo un anno di trattamento e che alendronato si è dimostrato più efficace di etidronato.

Invece, gli effetti dei due farmaci sulla BMD del collo del femore e sulla riduzione delle fratture femorali negli uomini osteoporotici, sebbene siano stati positivi, sono risultati poco significativi e, quindi, sono necessari ulteriori studi.

■ **OP ipogonadica maschile in trattamento con androgeni: ruolo di alendronato**

Nello studio di Shimon e coll. [35], 22 uomini (età media $50,2 \pm 11,2$ anni; range 29-69) affetti da ipogonadismo in trattamento sostitutivo con testosterone, sono stati divisi in 2 gruppi, di pari numero, di cui uno comprendeva i pazienti trattati con alendronato 10 mg/die *per os* e l'altro i pazienti trattati con placebo; ciò al fine di valutare le variazioni del valore di BMD a livello lombare e femorale nei due gruppi.

In tutti i pazienti è stato misurato il valore di BMD lombare e femorale al basale, a 6 e a 12 mesi, il contenuto minerale osseo dell'intero organismo e l'escrezione urinaria di deossipiridinolina, al basale e dopo 6 mesi.

I risultati, riportati nella Tabella 3, ci consentono di affermare che nell'osteoporosi maschile associata a ipogonadismo, trattato con androgeni, alendronato alla dose di 10 mg/die ha incrementato i valori di BMD in modo significativo rispetto al placebo.

Inoltre si è visto anche che alendronato, a differenza del placebo, ha determinato un incremento del contenuto minerale osseo dell'intero organismo e ha ridotto, in misura maggiore rispetto al placebo, l'escrezione urinaria di deossipiridinolina.

Dopo i primi 12 mesi di studio, Shimon e coll. [35] hanno iniziato una seconda fase dello studio in cui i 22 pazienti sono stati sottoposti a unica terapia con alendronato, 70 mg una volta a settimana, per i successivi 2 anni.

In questo modo si è notato che la BMD lombare non ha subito variazioni significative nel gruppo trattato sin dall'inizio con alendronato, mentre si è incrementata nel gruppo originariamente trattato con placebo del 5,4%, del 6,5% e del 6,2% dopo 18 mesi (6 mesi di alendronato), 24 e 36 mesi, rispettivamente.

Tabella 3. Risultati

	Gruppo alendronato	Gruppo placebo
Variazioni BMD lombare a 6 mesi	+6,0%	-0,5%
Variazioni BMD lombare a 12 mesi	+8,4%	+3,3%
Variazioni BMD femorale a 12 mesi	+1,9%	-1,4%
Variazioni BMD <i>Total body</i> a 12 mesi	+4,4%	-0,6%
Variazioni escrezione urinaria di deossipiridinolina a 6 mesi	-50%	-24%

A livello femorale la BMD è aumentata del 3,7%, del 2,7% e del 5,2% dopo 18, 24 e 36 mesi nel gruppo trattato sin dall'inizio con alendronato e dello 0,7% e 1,9%, a 24 e 36 mesi, nel gruppo trattato originariamente con placebo.

In conclusione, i risultati ottenuti ci consentono di poter affermare la validità della terapia a lungo termine con alendronato, in aggiunta a testosterone, nel trattamento dell'OP maschile secondaria a ipogonadismo.

■ Risedronato e OP maschile primaria e secondaria: risultati di uno studio a un anno

Nello studio in aperto, prospettico di Ringe e coll. [36] 316 uomini con osteoporosi primaria e secondaria sono stati suddivisi in 2 gruppi, di pari numero. Ai pazienti del primo gruppo è stato somministrato, per 12 mesi, risedronato 5 mg/die *per os* a digiuno associato a 1.000 mg/die di calcio e 800 UI/die di vitamina D, mentre ai pazienti del secondo gruppo (gruppo di controllo) è stato somministrato alfa-calcidolo 1 µg/die *per os* in aggiunta a 500 mg/die di calcio oppure 800 mg/die di calcio più 1.000 UI/die di vitamina D.

Gli obiettivi dello studio erano quelli di valutare, al basale e a 12 mesi:

- a) i cambiamenti della BMD a livello della colonna lombare e del femore;
- b) l'incidenza di nuove fratture vertebrali;
- c) l'entità della lombalgia, riferita dai pazienti.

I risultati ottenuti sono stati che, nei pazienti con OP maschile primaria e secondaria, risedronato 5 mg/die *per os* ha incrementato la BMD, a livello della colonna lombare, del 4,7%, mentre nel gruppo di controllo l'incremento è stato dell'1,0%; inoltre, risedronato ha determinato, anche a livello femorale, incrementi significativi della BMD, se paragonato al gruppo di controllo.

L'incidenza di nuove fratture vertebrali si è ridotta del 60% nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo di controllo.

In conclusione, lo studio ci consente di poter dire che il trattamento con risedronato 5 mg/die è risultato assai utile nell'osteoporosi maschile primaria e secondaria; risedronato è stato ben tollerato, ha incrementato la BMD sia a livello lombare che femorale e ha contrastato in modo significativo l'incidenza di nuove fratture vertebrali.

Bibliografia

1. Peate I (2004) A review of osteoporosis in men: implications for practice. *Br J Nurs* 13(6):300-306
2. Orwoll ES (1998) Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:349-367
3. Gilsanz V (1999) Accumulation of bone mass during childhood and adolescence. In: Orwoll ES (ed.) *Osteoporosis in men*. San Diego, Calif.: Academic 65-85
4. Amin S et al (2001) Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am* 27:19-47
5. Campion MJ et al (2003) Osteoporosis in men. *AAFP* 67(7):1521-1526
6. Diamond TH (2005) Pharmacotherapy of osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother* 6(1):45-58
7. Meier et al (2005) Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo Osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 20(4):579-587
8. Kamel HK (2005) Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging* 22(9):741-748
9. Pernow Y et al (2006) Osteoblast dysfunction in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 78(2):90-97
10. Rochira V et al (2006) Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur Endocrinol* 154(2):175-185
11. Fujiwara S et al (2006) Etiology and epidemiology of osteoporosis in men. *Clin Calcium* 16(3):444-448
12. Allain TJ (2006) Prostate cancer, osteoporosis and fracture risk. *Gerontology* 52(2):107-110
13. Holmes-Walker DJ et al (2006) Maintaining bone health in patients with prostate cancer. *Med J Aust* 184(4):176-179
14. Bruder JM et al (2006) Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology* 67(1):152-155
15. Yaturu S et al (2006) Bone mineral density changes on androgen deprivation therapy for prostate cancer and response to antiresorptive therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 9(1):35-38
16. Maugeri D (1998) Was Adam's rib testosterone or estradiol? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2:193-194
17. Fukunaga M et al (2006) Diagnostic criteria of male osteoporosis. *Clin Calcium* 16(3):437-442
18. Orwoll E et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 604-610
19. Adachi JD et al (2001) Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthr Rheum* 44(1):202-211
20. Ringe JD et al (2002) Treatment of male osteoporosis: recent advance with Alendronate. *Osteoporos Int* 13:195-199
21. Gonnelli S et al (2003) Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 73:133-139
22. 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
23. 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
24. McCloskey E et al (2001) Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone* 28(3):310-315
25. 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
26. 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):1057-1064
27. Smith M et al (2001) Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345(13):948-955
28. 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
29. 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):104-112
30. Reid DM et al (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 15(6):1006-1013
31. 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
32. 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
33. 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

34. Olszynski WP et al (2006) Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int* 17(2):217-224
35. Shimon I et al (2005) Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. *Osteoporos Int.* 16(12):1591-1596
36. Ringe JD et al (2006) Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 26(5):427-431