

OSTEOPOROSI MASCHILE: UNA CONDIZIONE ANCORA NEGLETTA

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

L'**osteoporosi** è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da ridotta massa ossea e alterazioni qualitative, che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura (1).

Sebbene sia considerata una patologia esclusivamente femminile, può interessare entrambi i sessi e **nel sesso maschile è sotto-stimata**, spesso misconosciuta e pertanto il più delle volte non adeguatamente trattata. Si stima, infatti, che la **prevalenza** della patologia osteoporotica negli **uomini > 50 anni** sia circa il **3-6%**, numeri verosimilmente destinati ad aumentare nel tempo a causa dell'invecchiamento della popolazione generale. Inoltre, **solo il 4.5% degli uomini riceverebbe un adeguato trattamento anti-riassorbitivo dopo una frattura**, rispetto al 49.5% delle donne (2).

In letteratura sono descritte **importanti differenze tra i due sessi** (3):

- l'osteoporosi maschile è più frequentemente secondaria ad altre condizioni;
- gli uomini hanno generalmente più comorbidità e più complicanze e un maggiore tasso di mortalità associati alle fratture (rischio di morte in ospedale in seguito a frattura di femore doppio rispetto alla femmina);
- il rischio di frattura nella vita di un uomo è ridotto rispetto a quello di una donna (rispettivamente, 13-25% vs 50%), sebbene l'incidenza delle fratture aumenti esponenzialmente con l'avanzare dell'età.

Fisiopatologia

Gli ormoni sessuali steroidei sono essenziali per lo sviluppo dello scheletro durante la pubertà e per il mantenimento della salute dell'osso durante la vita adulta:

- prima dello scatto di crescita puberale non c'è molta differenza tra il sesso maschile e quello femminile in termini di densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e geometria dell'osso;
- durante la pubertà, negli uomini gli androgeni stimolano l'apposizione periostale, mentre nelle donne la stessa è inibita dagli estrogeni;
- dopo la pubertà, nel maschio gli androgeni, oltre ad aumentare l'apposizione periostale, stimolano il riassorbimento dell'osso endo-corticale, portando allo sviluppo di ossa di diametro maggiore con osso corticale più spesso; ciò spiega perché gli uomini hanno ossa più "larghe" rispetto alle donne, anche se la BMD volumetrica (non quella misurata tramite densitometria ossea, DXA) è simile tra i due sessi;
- dopo il raggiungimento del picco di massa ossea, gli steroidi sessuali aiutano a conservare densità e resistenza ossea, rallentando il tasso di rimodellamento e mantenendo il bilancio tra riassorbimento e apposizione.

Pertanto, modificazioni dei livelli di ormoni sessuali durante l'età adulta e senile possono alterare il metabolismo osseo.

Insieme agli ormoni sessuali, anche l'*insulin-like-growth factor 1* (IGF-1) ha un ruolo nella crescita delle ossa lunghe e nell'apposizione periostale. Infatti, diversi studi hanno riportato una correlazione tra riduzione dei livelli di IGF-1 nei pazienti con osteoporosi idiopatica e perdita di BMD a livello di avambraccio e colonna vertebrale.

Con l'avanzare dell'età lo scheletro diventa meno responsivo agli ormoni, ai fattori locali e al carico meccanico, con uno sbilanciamento tra formazione e riassorbimento, a favore di quest'ultimo. La **perdita di BMD trabecolare** sembra iniziare in entrambi i sessi nella 3° decade di vita, indipendentemente dalla funzione gonadica, colpendo però in misura minore e in ritardo di dieci anni il sesso maschile, che non va incontro a importante riduzione dei livelli di ormoni sessuali, come accade invece nelle donne subito dopo la menopausa.

Oltre alla BMD, nel sesso maschile si deteriora con l'età anche la **micro-architettura scheletrica**: aumenta la porosità della corticale, diminuisce la densità trabecolare e il riassorbimento endo-corticale riduce lo spessore osseo. Questi cambiamenti sono correlati alla riduzione dei livelli di testosterone totale e all'aumento della SHBG, che determina una ridotta quantità sia di testosterone libero sia di estrogeni. Infatti, sebbene gli androgeni siano sempre stati ritenuti gli ormoni sessuali più importanti per la crescita e il mantenimento dello scheletro maschile, in particolare per il loro ruolo nell'apposizione periostale, diversi studi osservazionali hanno evidenziato un **importante ruolo** anche **dei livelli estrogenici** nel mantenere la massa ossea e prevenire la perdita della stessa anche nel maschio.



Recenti dati della letteratura suggeriscono come le **cellule di Leydig**, la cui funzione è sotto il controllo dell'LH, siano importanti per il *cross-talk* tra testicolo e osso, in quanto producono il peptide *insulin-like 3* (INSL3) ed **esprimono l'enzima 25-idrossilasi**, che converte il colecalciferolo inattivo in 25OH-D3 (calcifediolo), il quale viene poi ulteriormente attivato a livello renale in 1,25(OH)₂-D3 (calcitriolo). Ciò spiega perché un'alterazione della funzionalità di tali cellule, come accade nell'ipogonadismo primitivo e secondario, si associ a ridotti livelli di 25OH-D3 e aumentato rischio di osteoporosi in questi pazienti e perché alcuni autori suggeriscano di trattare l'ipovitaminosi D negli uomini ipogonadici con il calcifediolo (metabolita della vitamina D già idrossilato in posizione 25) piuttosto che con il colecalciferolo.

Infine, recenti dati suggeriscono come anche l'FSH abbia un effetto pro-osteoclastogenico, favorente quindi l'aumento del *turn-over* scheletrico: alcuni autori hanno evidenziato come l'aumento del *turn-over* scheletrico nelle fasi iniziali della menopausa si associ più all'incremento dell'FSH che alla riduzione degli estrogeni. Non è noto, invece, se nel maschio l'FSH svolga un ruolo diretto sul metabolismo osseo.

Eziologia

Nella vita esistono due **momenti chiave nello sviluppo dell'osteoporosi**: il raggiungimento del picco di massa ossea e l'aumento del *turnover* osseo associato alla riduzione della funzione gonadica correlata all'invecchiamento.

Il **raggiungimento del picco di massa ossea** può essere legato a molteplici fattori: ormonali (GH e steroidi sessuali), esercizio fisico, peso corporeo, assunzione di calcio e proteine, livelli di vitamina D, predisposizione genetica, stile di vita (fumo, consumo di alcol), patologie e farmaci (es. glucocorticoidi e anti-epilettici). Si stima che l'accrescimento osseo nell'uomo termini entro i 30 anni. Inoltre, lo scheletro è sottoposto a continuo rimodellamento, rinnovandosi ogni 10 anni e il processo di **invecchiamento** determina di per sé un aumento del tasso di *turn-over* osseo, con una **perdita di BMD di circa 1%/anno**.

Nel maschio, l'osteoporosi primitiva, cioè non associata a patologie e correlata all'età, è meno frequente rispetto all'osteoporosi secondaria, dovuta a patologie che influiscono sulla salute scheletrica indipendentemente dalle terapie utilizzate per curarle. La tabella 1 riporta le più comuni forme di osteoporosi secondaria.

Tabella 1 Classificazione delle forme di osteoporosi primitiva e secondaria nell'uomo	
Osteoporosi primitiva (30-35%)	Osteoporosi correlata all'età (> 60 anni)
	Osteoporosi idiopatica giovanile
Osteoporosi secondaria (65-70%)	Patologie endocrine: deficit di vitamina D, ipogonadismo, diabete mellito, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, pubertà ritardata, deficit di ormone della crescita, deficit di estrogeni (i.e. < 11 pg/mL)
	Farmaci: glucocorticoidi, anti-androgeni, anti-epilettici, immuno-soppressori, chemioterapici, anti-retrovirali
	Stile di vita: consumo di alcool, fumo, sedentarietà, malnutrizione, inadeguato apporto di calcio
	Altre patologie: malassorbimento intestinale, BMI < 20, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, insufficienza epatica o renale cronica, HIV, BPCO, malattie neoplastiche, mieloma multiplo, ipercalciuria idiopatica, mastocitosi, osteogenesi imperfetta, malattie neuro-muscolari, malattia di Ehlers-Danlos

Screening e diagnosi

Al momento attuale non esiste un protocollo universalmente riconosciuto per individuare i soggetti affetti da osteoporosi e/o ad alto rischio di frattura.

La **DXA** rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di osteoporosi secondo la *World Health Organization*, anche se ha dei limiti: infatti, determina la densità dell'area (g/cm^2) e non la densità volumetrica (g/cm^3) e soprattutto non fornisce informazioni qualitative (micro- e macro-architettura dell'osso). L'adozione della stessa soglia di T-score per maschi e femmine per la diagnosi di osteoporosi si basa sul fatto che, per ogni valore di BMD, il rischio assoluto di frattura è sovrapponibile per entrambi, anche se non vi è accordo unanime sulla possibilità di una diretta trasposizione di dati dalle donne agli uomini.

L'esecuzione della DXA è raccomandata:

- secondo l'*Endocrine Society*, in tutti gli uomini > 70 anni e tra 50 e 69 anni se coesistono più fattori di rischio (storia di fratture, ipogonadismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, BPCO, uso di glucocorticoidi o di GnRH agonisti, abuso di alcool o fumo);
- secondo l'*European Academy of Andrology*, in presenza di valori di testosterone < 300 ng/dL, nei pazienti in deprivazione androgenica (ADT) e in quelli con storia documentata di ipogonadismo, soprattutto durante la pubertà o all'inizio dell'età adulta.

Il **TBS** (*trabecular bone score*) è una misurazione indiretta derivata dall'immagine DXA della colonna lombare: un TBS elevato indica una micro-architettura migliore. Il TBS è associato con prevalenza e incidenza di fratture in modo indipendente dalla BMD. Di conseguenza, l'associazione di BMD e TBS fornisce maggiori informazioni rispetto all'uso della sola BMD; in particolare, il TBS risulta **utile nel valutare il rischio di frattura nei pazienti con BMD normale**.

Nella valutazione del rischio di frattura è ampiamente diffuso l'utilizzo di **algoritmi** come il **FRAX**. Tuttavia, questo non prende in considerazione alcuni importanti fattori di rischio (es. diabete, BMD vertebrale) e quindi potrebbe sotto-stimare il rischio di frattura in alcuni soggetti con osteoporosi secondaria.

Nella valutazione del paziente e del rischio di frattura, bisogna ricordare anche l'importanza della **morfometria vertebrale**, dato che le fratture vertebrali sono asintomatiche in circa un terzo dei casi.

Dato che **negli uomini è molto comune l'osteoporosi secondaria**, è opportuno **richiedere esami di laboratorio** nei soggetti con bassa BMD e/o pregresse fratture: emocromo completo, calcemia, fosfatemia, fosfatasi alcalina totale, elettroforesi siero-proteica, calciuria delle 24 ore, 25OH-D3, testosterone totale, funzione renale ed epatica. A seconda dei dati anamnestici e dell'esame obiettivo, sono potenzialmente utili esami specifici aggiuntivi: funzionalità tiroidea, PTH, SHBG e albumina per il calcolo del testosterone libero, anticorpi anti-transglutaminasi e cortisolo dopo 1 mg desametasone. Inoltre, nei pazienti con fratture da fragilità, è necessario anche escludere patologie come le malattie emolinfoproliferative, la mastocitosi, il mieloma multiplo e le metastasi scheletriche.

Infine, anche se un aumentato *turn-over* osseo è stato associato a una maggior perdita di massa ossea, rimane controverso l'utilizzo di marcatori del *turn-over* per la diagnosi e il *follow-up*.

Terapia

Secondo le raccomandazioni della *National Osteoporosis Foundation*, **la terapia farmacologica è consigliata per i soggetti di sesso maschile:**

- con fratture da fragilità di bacino e/o vertebrali;
- con T score < -2.5 DS;
- con T score tra -1 e -2.5 DS e rischio di frattura a 10 anni secondo FRAX > 3% a livello femorale o > 20% a livello generale;
- in ADT;
- in trattamento con glucocorticoidi ad alto dosaggio (> 5 mg/die prednisone equivalenti per almeno 3 mesi).

La **supplementazione** con vitamina D e calcio è sempre raccomandata qualora vi sia un *deficit*, in aggiunta a una terapia farmacologica specifica. L'apporto raccomandato di **calcio** è tra 1000 e i 1200 mg/die, da assumere preferibilmente con l'alimentazione. Spesso è necessaria anche la supplementazione di **vitamina D**, a partire da 800 UI/die. Nei maschi ipogonadici, obesi o epatopatici, inoltre, alcuni autori suggeriscono l'utilizzo del calcifediolo piuttosto che del colecalciferolo, in considerazione del meccanismo di attivazione precedentemente illustrato.

La maggior parte dei farmaci attualmente disponibili per la terapia dell'osteoporosi maschile è stata precedentemente sperimentata e approvata nei soggetti di sesso femminile. I dati nell'uomo derivano generalmente da studi successivi e con campioni molto meno numerosi. Inoltre, i pochi studi sull'efficacia dei

farmaci anti-osteoporotici nel maschio avevano come *end-point* primario l'aumento della BMD e non la riduzione del rischio di frattura. L'acido zoledronico al dosaggio di 5 mg/anno è l'unico farmaco studiato in un *trial clinico* che aveva come *end-point* primario la riduzione del rischio di frattura.

La tabella 2 riassume le evidenze sui principali farmaci approvati nell'osteoporosi maschile.

Tabella 2			
Terapia farmacologica (modificata da 4)			
	Posologia	Efficacia anti-fratturativa	Effetti avversi
Alendronato	Orale: 10 mg/die o 70 mg/settimana	Riduzione del 56% del rischio di fratture vertebrali (5)	Disturbi gastro-intestinali Dolore osteo-muscolare Osteo-necrosi della mandibola Frattura femorale atipica
Risedronato	Orale: 5 mg/die o 35 mg/settimana o 75 mg/due volte al mese	Riduzione del 61% del rischio di fratture vertebrali e del 47% del rischio di fratture non vertebrali (6)	
Zoledronato	Endovena: 5 mg/anno	Riduzione del 67% del rischio a due anni di una o più fratture morfometriche vertebrali (7)	Febbre dopo infusione Dolore osteo-muscolare Ipocalcemia Osteo-necrosi della mandibola Frattura femorale atipica
Denosumab	Sottocute: 60 mg/ogni 6 mesi	Riduzione del 62% del rischio di nuove fratture vertebrali a 3 anni, documentata da uno studio in uomini in ADT per tumore della prostata non metastatico (8)	Ipocalcemia Osteo-necrosi della mandibola Frattura femorale atipica Aumentato <i>turnover</i> osseo e fratture vertebrali alla sospensione
Teriparatide	Sottocute: 20 µg/die per massimo due anni	Riduzione dell'83% del rischio di fratture vertebrali moderate-severe nel <i>follow-up</i> a 18 mesi dalla sospensione del trattamento (9)	Ipercalcemia Ipercalciuria Nausea Cefalea Artralgie

Gli **eventi avversi** riportati dai vari studi hanno incidenza variabile. I più comuni sono i disturbi gastro-intestinali per i bisfosfonati per via orale (~10% dei casi), la reazione di fase acuta per i bisfosfonati per via ev (~25% dei casi) e le fratture da *rebound* dopo sospensione di denosumab se non opportunamente seguita da altra terapia anti-riassorbitiva (~20% dei casi). Meno frequenti il riscontro di ipercalcemia o disturbi gastro-intestinali in terapia con teriparatide (~6% dei casi) o di ipocalcemia in terapia con denosumab (~2% dei casi). È raro il riscontro di osteo-necrosi della mandibola (incidenza stimata 0.001-0.01%) e fratture femorali atipiche in pazienti in terapia anti-riassorbitiva (circa lo 0.1%)(10,11).

La terapia con **testosterone** è raccomandata nei giovani maschi ipogonadici, oltre che per altri effetti extra-scheletrici, anche per ridurre la perdita ossea; se il rischio di frattura è elevato, tuttavia, essa dovrebbe essere associata con un farmaco anti-riassorbitivo.

Tra le future possibilità terapeutiche bisogna prendere in considerazione il **romosozumab** che, grazie al suo doppio meccanismo di azione (inibizione del riassorbimento osseo e contemporaneamente stimolazione dell'apposizione) potrebbe diventare estremamente utile nelle condizioni a basso *turn-over*, tra cui l'osteoporosi idiopatica maschile. In uno studio di fase III di sicurezza ed efficacia (BRIDGE), il trattamento con romosozumab ha aumentato la BMD femorale e vertebrale nei soggetti di sesso maschile (12).

Bibliografia

- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. Reumatismo [2016, 68: 1-42.](#)

2. Porcelli T, et al. Male osteoporosis: diagnosis and management – should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol* [2020, 183: R75-93](#).
3. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men: pathophysiology and treatment. *Curr Rheumatol Rep* [2007, 9: 71-7](#).
4. Gennari L, Bilezikian JP. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Exp Opin Pharmacother* [2018, 19: 253-64](#).
5. Ringe JD, Orwoll E, Daifotis A, Lombardi A. Treatment of male osteoporosis: recent advances with alendronate. *Osteoporos Int* [2002, 13: 195-9](#).
6. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, et al. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* [2009, 29: 311-5](#).
7. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* [2012, 367: 1714-23](#).
8. Smith MR, Egerdie B, et al for the Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* [2009, 361: 745-55](#).
9. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* [2004, 16: 510-6](#).
10. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al, International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* [2015, 30: 3-23](#).
11. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* [2014, 29: 1-23](#).
12. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *Osteoporos Int* [2018, 103: 3183-93](#).