



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

CASO CLINICO
CASE REPORT

Sezione clinica

Osteoporosi maschile: caso clinico e considerazioni generali

Male osteoporosis: case report and general considerations

R. BORTOLOTTI, P. ZAMBALDI, G. NORO

Azienda Provinciale Servizi Sanitari di Trento, U.O. di Geriatria, Ospedale S. Chiara, Trento

Based on the evaluation of a clinical case of a man presenting with dorso-lumbar pain, we focus on osteoporosis and vitamin D in aged men, including diagnostic methods to make a differential diagnosis with other diseases determining bone failure. Moreover, we discuss the relationship between osteoporosis and other diseases such as diabetes mellitus and depression, often present in these patients. Finally, we mention the latest advancements in pharmacological treatment.

Key words: Osteoporosis • Osteomalacia • Vitamin D • Bone neoplasia

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia metabolica dello scheletro che coinvolge principalmente il sesso femminile; occorre sottolineare tuttavia che, a causa dell'ampia diffusione, anche il sesso maschile ne risulta coinvolto in modo significativo ed essa quindi rappresenta una condizione clinica più frequente nell'uomo di quanto comunemente si creda. È calcolato infatti che circa il 25-33% degli uomini subisca una frattura da fragilità nel corso della loro vita¹. Un uomo di 50 anni ha circa il 17% di probabilità di andare incontro ad una frattura di femore nel corso della restante vita². Analogamente a quanto accade per le donne il rischio di frattura aumenta in modo esponenziale con l'età in particolare dopo i 70 anni. Circa il 30% delle fratture di femore e il 20% delle fratture sintomatiche vertebrali occorrono nel sesso maschile³. Le fratture di femore rappresentano l'evento più drammatico ed invalidante: ad un anno solo il 20% ritorna ad una condizione precedente la frattura⁴ ed inoltre, entro tale termine, è documentato un netto incremento della mortalità rispetto alle donne: circa il 30% verso il 17%⁵. Tale triste primato è dimostrato anche per quanto riguarda la frattura vertebrale⁶ e di omero⁷. In generale questo dato riflette la maggior vulnerabilità del paziente maschio anziano nei confronti del sesso femminile in gran parte legato alle patologie concomitanti. A questo riguardo è importante sottolineare la maggior quota nel maschio delle forme di osteoporosi secondarie, dal 30 al 60% dei casi, rispetto a quella cosiddetta primitiva o senile.

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

■ Corrispondenza: dott. Paolo Zambaldi, U.O. di Geriatria Ospedale S. Chiara, largo Medaglie d'Oro, 38100 Trento - Tel. +39 046 1903387 - E-mail: paolo.zambaldi@apss.tn.it

In generale si può ritenere che l'osteoporosi sia meno diffusa nell'uomo per alcune ragioni. Nel soggetto adulto la densità minerale ossea (*bone mineral density* – BMD) misurata alla mineralometria risulta maggiore rispetto alle donne. In realtà non si tratta di un dato corretto in quanto la densità volumetrica dell'osso non differisce tra i due sessi o al più sembra maggiore per le donne giovani come recentemente dimostrato in uno studio di coorte⁸. Il valore alla densitometria ossea comunemente eseguita essendo un dato espresso con rapporto massa/superficie risulta influenzato dalla maggior larghezza dell'osso. È proprio questo aspetto legato alla morfologia del segmento osseo che determina una riduzione del rischio di frattura. Benché in entrambi i sessi si verifichi un assottigliamento della corticale ossea in età senile, nell'uomo si realizza un incremento compensatorio maggiore della sezione totale dell'osso per apposizione periostale che contribuisce a mantenere un effetto protettivo sulla incidenza di frattura. Nell'uomo inoltre non vi è un calo degli ormoni che contrastano il depauperamento osseo così rapido e precisabile come alla menopausa e quindi la malattia si manifesta più tardivamente.

Esistono ancora delle incertezze riguardo la definizione diagnostica. I criteri OMS del 1994 si riferiscono alle donne in post menopausa. È noto infatti che l'osteoporosi viene definita in presenza di una densità minerale ossea riscontrata con tecnica densitometrica a raggi X (DXA) inferiore a -2,5 deviazioni standard (DS) rispetto al picco di massa ossea del giovane adulto (T-score) mentre si è in presenza di osteopenia se la BMD è compresa tra -1 e -2.5 DS. Nel maschio questi parametri sono stati applicati senza una corrispondente evidenza scientifica. La Società Internazionale di Densitometria clinica tuttavia riconosce la soglia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la diagnosi di osteoporosi anche nell'uomo.

La perdita minerale ossea che si verifica nel corso della vita è legata a varie ragioni. Analogamente a quanto accade per il sesso femminile sono interessati fattori ormonali e genetici ma anche cause modificabili o legate allo stile di vita come l'uso di farmaci, il fumo, l'attività fisica e l'alimentazione. Le forme secondarie più frequenti sono elencate nella Tabella I.

Il declino progressivo dei livelli di androgeni non comporta, come accade per le donne alla menopausa, una fase di accelerato turnover osseo. La mancanza di questo momento di più ra-

Tab. I. Cause più frequenti di osteoporosi nell'uomo.

Eccesso di glucocorticoidi
Malattie endocrine (ipogonadismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo)
Malassorbimento (morbo celiaco, malattie infiammatorie intestinali)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Insufficienza epatica
Deficit di vitamina D (compreso ridotta biodisponibilità legata all'uso di farmaci antiepilettici)
Neoplasie (mieloma)
Artrite reumatoide
Ipercalciuria

vido riassorbimento, secondo alcuni, permette un risparmio della architettura trabecolare che va incontro ad un assottigliamento progressivo ma senza fenomeni cosiddetti di "perforazione" trabecolare⁹. Un brusco abbassamento dei livelli androgenici si verifica invece nell'ipogonadismo indotto da ormonoterapia nel trattamento del carcinoma prostatico con l'utilizzo di analoghi dell'LHRH (*Human luteinizing hormone-releasing hormone gene*) e di antiandrogeni. Anche gli estrogeni svolgono un ruolo non secondario nel mantenimento della integrità scheletrica. La aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni si verifica in entrambi i sessi e questo spiega parte degli effetti del testosterone sull'osteof ormazione. Una deficienza di questo processo di trasformazione comporta un aumento della perdita ossea.

Caso clinico

Un uomo di 70 anni viene ricoverato per dolore in regione dorsolombare ed addominale ai quadranti superiori. Tale sintomatologia è insorta gradualmente da alcune settimane, è subcontinua e maggiore in ortostatismo. In anamnesi si segnala pancreatite cronica da circa 10 anni, diabete mellito tipo 2 in trattamento insulinico, colon irritabile, sindrome depressiva, ipertensione arteriosa stadio III, arteriopatia obliterante arti inferiori, ipertrofia prostatica, pregresso intervento di laringectomia e tiroidectomia totale con svuotamento linfonodale laterocervicale per carcinoma glottico. È già nota inoltre in anamnesi una pregressa frattura vertebrale (tratto dorsale inferiore) verosimilmente da trauma non efficiente. Da tempo il paziente ha limitato molto l'attività fisica. L'esame obiettivo all'in-

gresso non evidenzia particolari alterazioni ad eccezione di riduzione del tono dell'umore, modesta dolenzia addominale diffusa alla palpazione profonda, dolorabilità alla compressione delle apofisi spinose delle vertebre dorso-lombari e magrezza (*body mass index* – BMI 20) con ipotrofia muscolare. L'esame emocromocitometrico, gli indici di funzione renale ed epatica risultano nella norma. Tra gli altri si segnala: TSH e PSA nei limiti, calcemia 7,5 mg/dl, albumina 2,7 g/dl, VES 43 mm/h, PCR 15,59 mg/l, ALP 114 U/l (v.n. < 120), non alterazioni qualitative al protidogramma sierico. Durante la degenza vengono eseguiti accertamenti radiologici toraco-addominali standard, ecografia e TAC addome, gastroscopia. Da tali accertamenti emerge la presenza di lieve gastrite antrale iperemica e si conferma il quadro involutivo della ghiandola pancreatica con calcificazioni parenchimali. Vista la persistenza della sintomatologia dolorosa lo specialista gastroenterologo pone l'indicazione a colangio-Wirsungrafia con risonanza magnetica per eventuale drenaggio perendoscopico (ER-CP) del dotto pancreatico. L'esame esclude la necessità di eseguire tale procedura ma segnala, come reperto collaterale, la possibile presenza di multiple secondarietà neoplastiche vertebrali dorsali. Per approfondire tale riscontro vengono eseguiti esami radiologici mirati tra cui TAC e RM dorso-lombare, con riscontro di cedimento di D7, D8, D 12 ed L1 (Fig. 1). Appaiono deformati i corpi di D8 ed L1: il primo a cuneo, il secondo a lente biconcava; non alterazioni strutturali ossee degli archi posteriori o anomali addensamenti dei tessuti molli paravertebrali. La carenza vitaminica D viene documentata dal

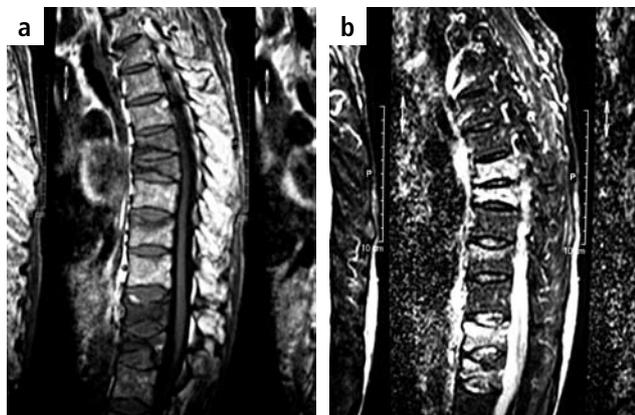
dosaggio sierico (valori inferiori a 10 nMol/l) in associazione al rialzo del paratormone (73 pg/ml) ed alla bassa calciuria (49 mg/die). Il quadro è suggestivo per osteoporosi/osteomalacia. In diagnosi differenziale occorre considerare altre forme di patologie fragilizzanti dell'osso ed in particolare la presenza di neoplasia con localizzazioni secondarie ossee.

La mineralometria ossea conferma i bassi valori densitometrici (ultrasonografia alle falangi: Ad-SoS 1860 m/sec, T score -3.77, Z score -2.63). Negativa la ricerca di proteina di Bence Jones urinaria e markers neoplastici sierici nella norma. In accordo con i vari specialisti interpellati, visti i referti degli esami di approfondimento ed il dosaggio della vitamina D, si decide di non eseguire biopsia ossea ma di impostare terapia specifica per l'osteoporosi dopo somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D e programmare follow-up clinico. Il paziente viene quindi dimesso con tale terapia associata a trattamento antalgico e busto ortopedico. Dopo 4 mesi il paziente si presenta a visita ambulatoriale con RM di controllo che conferma la presenza delle fratture vertebrali escludendo nuove complicanze. I valori di calcemia sono nella norma. Soggettivamente viene riferito netto miglioramento della sintomatologia con ripresa delle normali attività di vita.

Discussione e considerazioni generali sull'osteoporosi nel maschio

Nel caso illustrato di osteoporosi si fa riferimento ad una forma di carenza di vitamina D. È noto che l'ipovitaminosi D rappresenta una condizione molto diffusa nel nostro paese, in particolare nei soggetti anziani. Bassi livelli plasmatici di vitamina sono stati riscontrati nel 76% delle donne di un campione di 700 soggetti tra i 60-80 anni affluenti a centri per la cura della osteoporosi in Italia¹⁰. In un importante studio di alcuni anni fa condotto su coorti di ultrasessantenni che vivevano in varie città europee si documentava una carenza di questa sostanza nel 36% degli uomini e nel 47% delle donne¹¹. Quando si studia la popolazione anziana istituzionalizzata o confinata in casa per gravi problemi di mobilità la percentuale di prevalenza della ipovitaminosi subisce un ulteriore incremento: dal 28-54% dei residenti in nursing home in USA ad oltre il 70% di quelli europei^{12,13}. È importante sottolineare che la carenza vitaminica nei casi

Fig. 1. RM colonna con evidenza di deformità gravi a carico dei corpi vertebrali D7-8-12 e L1 che appaiono ipointensi in T1 (a) e iperintensi in T2 STIR (b).



più marcati conduce a ipocalcemia e ad altre modificazioni cliniche della osteomalacia come dolori ossei, astenia dei gruppi muscolari prossimali degli arti con maggior rischio di caduta e frattura. Il paziente considerato nel caso clinico inoltre, soffrendo di una insufficienza esocrina pancreatica, presenta un fattore in più di rischio di carenza vitaminica collegato al ridotto assorbimento intestinale di questa sostanza.

Altri aspetti correlati al caso illustrato inoltre potrebbero essere considerati. Il paziente soffre, tra l'altro, di depressione e diabete mellito. In letteratura è emersa recentemente la possibilità che esista una associazione fra depressione ed osteoporosi. I meccanismi biologici ed endocrini responsabili della perdita di massa ossea nei soggetti depressi non sono stati del tutto chiariti. Tra questi sembra rilevante il ruolo dell'eccesso di cortisolo plasmatico a sua volta dovuto ad una attivazione dei neuroni ipotalamici CRH-secerenti¹⁴. Sono ormai numerose inoltre le evidenze scientifiche che mettono in relazione il diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2, con l'aumentato rischio di osteoporosi e fratture ossee. Anche in questo caso le possibili relazioni sono varie e complesse e comprendono aspetti sia legati al rischio di caduta che di resistenza e qualità dell'osso influenzate dalle condizioni endocrino metaboliche¹⁵.

Un altro aspetto collegato al caso illustrato riguarda la diagnostica delle fratture vertebrali. Una precisa stima epidemiologica delle fratture vertebrali non è nota. Non c'è infatti un criterio univoco per definire la frattura (non tutte le deformità del corpo vertebrale sono imputabili a frattura) e solo un terzo di quelle identificate sui radiogrammi vengono anche diagnosticate clinicamente¹⁶. Il rischio di andare incontro ad una frattura vertebrale clinicamente manifesta nel corso della vita è di circa il 5% per l'uomo e del 16% per la donna¹⁷. Nonostante questa minor incidenza il dato, in termini assoluti, è di sicuro rilievo: nell'uomo è stata stimata una prevalenza media di deformità vertebrale del 12%¹⁸. Nell'osteoporosi maschile deve essere più attenta la ricerca di forme secondarie ed in particolare nell'individuo anziano occorre considerare le fratture da fragilità legate alla presenza di matrice neoplastica. Per la diagnosi differenziale occorre un approfondimento clinico e valutare con attenzione elementi anamnestici, obiettivi ed indagini di laboratorio. Le tecniche di immagine giocano un ruolo fondamentale. La radiologia tradizionale conserva la sua primaria importanza

per la sua pronta disponibilità, la panoramicità e la sua buona accuratezza diagnostica. La tipica deformazione somatica nell'osteoporosi è a cuneo, a lente biconcava o a compressione con interessamento dei corpi vertebrali del tratto medio inferiore e lombare. Tuttavia con la radiologia tradizionale le informazioni su eventuali lesioni dell'arco neurale e del muro posteriore sono spesso approssimative. In questo caso la tomografia computerizzata (TC) è in grado di fornire un dettaglio molto più accurato. Questa metodica, grazie al suo superiore dettaglio osseo, è in grado di identificare la presenza di aree osteolitiche o di tessuto molle in accrescimento per la diagnosi delle fratture patologiche neoplastiche. Nel campo della diagnosi delle fratture vertebrali la risonanza magnetica (RM) ha ormai acquisito un ruolo importante grazie alla sua accuratezza e panoramicità. La sua elevata sensibilità inoltre consente di identificare fratture radiologicamente occulte e differenziare quelle in atto da quelle pregresse o esiti attraverso la presenza o meno di edema osseo spongioso. Fornisce inoltre informazioni su danni midollari, presenza di infiltrati anche se non sempre il confine diagnostico è ben determinabile e talvolta si rende necessaria la biopsia vertebrale TC guidata.

Il programma terapeutico dell'uomo malato di osteoporosi è ampio e articolato. L'obiettivo primario, analogamente a quanto accade per l'osteoporosi delle donne, è la prevenzione delle fratture. L'approccio ideale interessa fattori nutrizionali, riabilitativi, farmacologici. Il supplemento di calcio e di vitamina D è in grado di ridurre la perdita minerale ossea¹⁹. L'apporto giornaliero consigliato è di 1000-1500 mg di calcio e di 800-1000 U di vitamina D. Il trattamento farmacologico è indicato per i soggetti ad alto rischio di frattura. In un recente studio di coorte che ha riguardato quasi 6000 uomini ultrasessantacinquenni negli Stati Uniti (The Osteoporotic Fractures in men, MrOS study)²⁰ i fattori associati alla frattura non vertebrale nella analisi multivariata sono risultati l'età, la densità ossea femorale, i precedenti di frattura e di caduta, la difficoltà al cammino la depressione e l'uso di antidepressivi triciclici. Anche in un'altra analisi si conferma la relazione tra bassa densità ossea all'anca e rischio di frattura di femore. Un dato persino più correlato rispetto a quanto risulta nel sesso femminile: rischio relativo di 3,2 rispetto a 2,1 per calo di una deviazione standard²¹. La Tabella II illustra l'indicazione al trattamento proposta dalla linee guida canadesi²².

Tab. II. Indicazione al trattamento farmacologico dell'osteoporosi maschile secondo le linee guida canadesi (CMAJ 2004) ²⁰.

Uomini oltre i 65 anni con T score inferiore a -2,5 DS

Uomini oltre i 50 anni con frattura da fragilità o frattura vertebrale e T score inferiore a -1,5 DS

Uomini in trattamento con cortisonici per almeno tre mesi e T score inferiore a -1,5 DS

Uomini con ipogonadismo clinico, di qualsiasi origine, e T score inferiore a -1,5 DS

Evidenza di efficacia sull'incremento della densità minerale ossea è descritta con la somministrazione di testosterone nei soggetti ipogonadici ma mancano dati sulla riduzione del rischio di frattura ²³. Buone prospettive sembrano evidenziarsi con l'uso dell'ormone paratiroideo che, somministrato in modo intermittente, svolge una azione anabolizzante sull'osso. Con l'uso di questo prodotto si è osservato un aumento della densità ossea ²⁴. In uno studio di confronto nella cura della osteoporosi cortisonica il teriparatide (frammento attivo del paratormone) è risultato più efficace dell'alendronato nell'incremento

Partendo da un caso clinico giunto alla nostra osservazione per dolore dorso-lombare, riportiamo alcune considerazioni su osteoporosi e carenza di vitamina D nel maschio in età avanzata, nonché sulle metodiche diagnostiche che permettono in casi dubbi di fare una diagnosi differenziale con altre patologie che possono determinare cedimenti ossei. Riflettiamo, inoltre

minerale e nella riduzione delle fratture vertebrali anche nei maschi ²⁵. In trial randomizzati e controllati alendronato e risedronato si sono dimostrati in grado di aumentare la massa ossea e di ridurre in modo significativo l'incidenza di fratture nell'osteoporosi maschile sia idiopatica che in quella indotta da glucocorticoidi ²⁶⁻³⁰. Più recentemente anche l'acido zoledronico si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di frattura osteoporotica nel sesso maschile. Una infusione di 5 mg una volta all'anno effettuata dopo il trattamento chirurgico per frattura di femore in una popolazione di circa un migliaio di individui anziani, dei quali circa un quarto costituita da uomini, ha comportato, dopo circa 2 anni, una riduzione del 35% del rischio relativo di frattura rispetto al gruppo placebo ³¹. Altri studi inoltre hanno confermato l'effetto favorevole sulla massa minerale ossea di zoledronato e pamidronato in uomini con carcinoma prostatico in deprivazione androgenica per terapia con GnRH analoghi ³²⁻³³. I risultati quindi complessivamente suggeriscono l'uso dei bisfosfonati come farmaci di prima scelta per il trattamento della osteoporosi maschile.

sul rapporto dell'osteoporosi con altre patologie come diabete mellito e depressione spesso presenti in pazienti di età avanzata. Accenniamo, infine alle ultime novità terapeutiche nel trattamento farmacologico.

Parole chiave: Osteoporosi • Osteomalacia • Vitamina D • Neoplasia ossea

BIBLIOGRAFIA

- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. *Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men.* Am J Epidemiol 1996;144:255-63.
- Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. *Lifetime risk of hip fractures is underestimated.* Osteoporosis Int 1998;8:599-603.
- Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. *Management of male osteoporosis report of the UK Consensus Group.* QJM 1998;91:71-92.
- Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. *Determinant of reduced survival following hip fractures in men.* Clin Orthop 1995;319:260-5.
- Gruntmanis U. *Male osteoporosis: deadly but ignored.* Am J Med Sci 2007;333:85-92.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. *Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture.* Osteoporosis Int 2004;15:108-12.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, et al. *Mortality after osteoporotic fractures.* Osteoporosis Int 2004;15:38-42.
- Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, et al. *Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry and structure at different skeletal sites.* J Bone Miner Res 2004;19:1945-54.
- Seeman E. *The dilemma of osteoporosis in men.* Am J Med 1995;98(Suppl 2A):76S-88S.
- Isaia G, Giorgino G, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors.* Osteoporosis Int 2003;14:577-85.
- Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, Van der Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe.* Lancet 1995;346:207-10.
- McKenna MJ. *Difference in vitamin D status between*

- countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
- ¹³ Gloth FM, Gunderberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. *Vitamin D deficiency in homebound elderly persons*. *JAMA* 1995;274:1683-6.
- ¹⁴ Steckler T, Holsboer F Reul JM. *Glucocorticoids and depression*. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;4:597-614.
- ¹⁵ Dominguez LJ, Muratore M, Quarta E, agone G, Barbagallo M. *Osteoporosi e diabete*. *Reumatismo* 2004;56:235-41.
- ¹⁶ Ettinger B Cooper C. *Clinical assessment of osteoporotic vertebral fractures*. In: Genant HK (ed.). *Vertebral fractures in osteoporosis*. S. Francisco: University of California 1995.
- ¹⁷ Parfitt AM Duncan H. *Metabolic bone disease affecting the spine*. In: Rothman R (ed.). *The spine*. 2nd edn. Philadelphia: Saunders 1982; pp. 775-905.
- ¹⁸ O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. *The prevalence of vertebral deformity in European men and women. The European Vertebral Osteoporosis Study*. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
- ¹⁹ Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C, et al. *Calcium and vitamin D3 fortified milk reduces bone loss at clinically relevant sites in older men: a 2 years randomized controlled trial*. *J Bone Miner Res* 2006;21:397-405.
- ²⁰ Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. *Predictors of nonspine fracture in elderly men: the MrOS Study*. *J Bone Miner Res* 2007;22:211-9.
- ²¹ Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. *BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women*. *J Bone Miner Res* 2006;21:1550-6.
- ²² Brown JP, Josse RG. *Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada*. *CMAJ* 2002;167(Suppl. 10):S1-S34 Published at www.cmaj.ca on Nov. 12, 2002. Revised on Aug. 26, 2004.
- ²³ Behre HM von Eckardstein S Kliesh S, Nieschlag E. *Long term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years*. *Clinical Endocrinol* 1999;50:629-35.
- ²⁴ Kurland ES, Cosman F, McMahon D, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. *Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
- ²⁵ Saag KG, Shane E Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. *Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis*. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
- ²⁶ Orwoll E Ettinger M Weiss S. *Alendronate for the treatment of osteoporosis in men*. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- ²⁷ Ringe JD Faber H Farahmand P. *Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1 year study*. *Rheumatol Int* 2006;26:427-31.
- ²⁸ Saag KG, Emkey R Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. *Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis* *N Engl J Med* 1998;339:292-9
- ²⁹ Reid D Hughes R Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. *Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
- ³⁰ Sato Y Iwamoto J Kanoko T. *Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke*. *Arch Intern Med*. 2005;165:1743-8.
- ³¹ Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. *Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture*. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- ³² Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. *Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer*. *J Urology* 2003;169:2008-12.
- ³³ Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. *Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer*. *J Clin Oncology* 2007;25:1038-42.