

L'OSTEOPOROSI MASCHILE

PERCHÉ LE COSE DEVONO CAMBIARE



F.I.R.M.O. online



Costantemente **aggiornato** e **rinnovato** ogni anno, il sito Internet della Fondazione ha visto crescere regolarmente negli anni il numero degli accessi.

Il sito si è rivelato uno strumento formidabile di informazione e formazione, **un mezzo che permette il collegamento diretto tra i pazienti e il mondo della scienza**, la voce

che informa sulle iniziative della Fondazione e non solo.

Di semplice consultazione e chiara articolazione, articolato in più sezioni, e **ricco di link che reindirizzano verso argomenti di interesse**, il sito è diventato sempre più un punto di riferimento per tutti, ma soprattutto per i malati.

F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

www.fondazionefirmo.com

PRESENTAZIONE

Nelle ultime due decadi numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato come l'osteoporosi, per le fratture che ne derivano, rappresenti uno dei più importanti problemi di salute nei Paesi industrializzati. L'osteoporosi è frequentemente riconosciuta come una patologia del sesso femminile, anche se un terzo delle fratture da fragilità interessano l'uomo e la mortalità dopo una frattura femorale è superiore nell'uomo rispetto alla donna.

Le ragioni di queste differenze sono molteplici. Primo, gli uomini raggiungono un picco di massa ossea superiore a quello delle donne. Secondo, esistono numerose differenze strutturali tra il sesso maschile e femminile, con un impatto rilevante sulla geometria e resistenza dello scheletro. Terzo, nell'uomo non esiste un momento biologico equivalente alla menopausa, caratterizzata da una accelerazione del processo di rimodellamento osseo per la ridotta secrezione estrogenica. Quarto, l'età è uno dei fattori di rischio per l'osteoporosi e l'attesa di vita è superiore nel sesso femminile. Infine, il rischio di caduta è inferiore nel maschio di età avanzata rispetto alla donna anziana.

Al momento la gestione clinica del paziente osteoporotico è basata sul comprovato assunto che le basi fisiopatologiche della perdita di massa ossea nei soggetti anziani di sesso maschile sono simili a quelle ben documentate del sesso femminile, anche se numerosi quesiti biologici devono ancora trovare una risposta. Di certo le cause di osteoporosi secondaria sono alla base della patogenesi di questo disordine, sia nel sesso maschile che nel sesso femminile, ma soltanto in circa la metà dei maschi affetti da osteoporosi il nesso causale è identificabile. L'ipogonadismo, la carenza di vitamina D, l'iperparatiroidismo, le sindromi da malassorbimento, la terapia medica prolungata con cortisonici ed anticonvulsivanti, l'abuso di alcolici e l'ipercalciuria primitiva sono tra le più comuni cause di osteoporosi nel maschio.

Anche se l'osteoporosi femminile ha ricevuto una maggiore attenzione rispetto a quella maschile, negli ultimi anni ci si è resi conto dell'importanza di questa patologia nel maschio e sono in atto programmi tesi a conoscere più a fondo il problema. Questo permetterà nel futuro una gestione ottimale del paziente osteoporotico, che una volta informato sarà più consapevole dei rischi e delle misure preventive e terapeutiche da adottare. Nel futuro dovranno essere condotti studi sull'efficacia antifratturativa di farmaci per l'osteoporosi, perché ad oggi queste informazioni sono mancanti per l'uomo e le decisioni terapeutiche sono basate su studi clinici controllati che hanno incluso unicamente soggetti di sesso femminile.

Dopo dieci anni il 2014 viene dedicato al tema dell'osteoporosi maschile e pubblicando questo opuscolo, la International Osteoporosis Foundation mostra una grande sensibilità al problema.

La Fondazione F.I.R.M.O. Raffaella Becagli è onorata di presentarlo alla popolazione Italiana.

Maria Luisa Brandi

Presidente

F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli

Membro del Comitato Scientifico di IOF



CONTENUTO

| | |
|---|----|
| ▪ Prefazione | 5 |
| ▪ L'impatto dell'osteoporosi maschile | 6 |
| ▪ Sviluppo e perdita ossea nell'uomo | 10 |
| ▪ Cause di osteoporosi negli uomini | 14 |
| ▪ Le sfide nella diagnosi e nel trattamento | 16 |
| ▪ Linee guida per uomini, operatori sanitari e politici | 19 |
| ▪ L'osteoporosi maschile – perché le cose devono cambiare | 22 |
| ▪ Bibliografia | 23 |



OSSO NORMALE



OSSO OSTEOPOROTICO

CHE COS'È L'OSTEOPOROSI?

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata dalla diminuzione della massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che porta ad un aumentato rischio di fratture. L'osteoporosi si verifica quando la massa ossea diminuisce più rapidamente di quanto il corpo sia in grado di ricostituirla, portando così a una perdita di resistenza dell'osso. Di conseguenza lo scheletro diventa fragile, tanto che anche un lieve urto o una caduta possono causare una frattura (detta frattura da fragilità). L'osteoporosi non dà sintomi o altri segnali finché non si verifica una frattura, ecco perché è spesso chiamata "malattia silenziosa".

L'osteoporosi colpisce tutte le ossa del corpo, comunque le fratture avvengono più frequentemente a livello delle vertebre (colonna

vertebrale), del polso o dell'anca. Sono comuni anche le fratture del bacino, dell'omero e del femore. L'osteoporosi in sé non causa sofferenza, ma le fratture provocano forti dolori e portano alla disabilità e anche alla morte. Sia le fratture a livello di colonna vertebrale che dell'anca sono associate a un più alto rischio di mortalità: il 20% di quanti subiscono una frattura all'anca muore entro i sei mesi dalla frattura.

UNA MALATTIA COMUNE

Si stima che in tutto il mondo avvenga una frattura da osteoporosi ogni tre secondi. Dopo i 50 anni di età una donna su tre e un uomo su cinque sono destinati a subire una frattura nel corso della loro vita futura. Per le donne il rischio di frattura all'anca è più alto del rischio combinato di cancro al seno, all'ovaio e all'utero. Per l'uomo

il rischio è più alto di quello di subire il cancro alla prostata. Circa il 50% delle persone che subiscono una frattura da osteoporosi ne avranno un'altra, e il rischio aumenta esponenzialmente a ogni nuova frattura.

UN CRESCENTE PROBLEMA PER LA SALUTE PUBBLICA

Il rischio di subire una frattura aumenta in maniera esponenziale con l'età non solo per la diminuzione della densità minerale ossea, ma anche per la frequenza delle cadute negli anziani. E gli anziani rappresentano la fascia di età in più rapida crescita. Così, mentre le aspettative di vita aumentano per la maggior parte della popolazione mondiale, i costi finanziari ed umani causati dalla fratture osteoporotiche saliranno vertiginosamente se non sarà intrapresa un'adeguata azione preventiva.

PREFAZIONE

In tutto il mondo un terzo delle fratture del femore si verificano negli uomini e sono associate a una maggiore mortalità rispetto alle donne.

Questi dati statistici sono di notevole importanza, poiché le fratture dell'anca rappresentano la complicanza più grave dell'osteoporosi, una malattia che per troppo tempo è stata considerata esclusivamente un problema femminile. Migliorare la gestione dell'osteoporosi per le donne è fondamentale, ma ora è giunto il momento anche di rivalutare radicalmente la gestione dell'osteoporosi negli uomini.

Gli uomini di tutto il mondo stanno invecchiando rapidamente, entro il 2050 il numero di uomini dai 60 anni in poi aumenterà di 10 volte. Visto che i maschi nati nel periodo del boom di nascite del dopoguerra invecchiano, il numero di uomini affetti da osteoporosi e che convivono con la sofferenza causata dalle fratture da fragilità aumenterà a un livello senza precedenti.

Anche se tutte le zone del mondo saranno interessate, in particolare l'Asia e l'America Latina dovranno affrontare un aumento notevole della domanda di servizi per pazienti con fratture acute a causa della crescita dell'invecchiamento della popolazione nei prossimi 30 anni. Dato che nell'anno 2000 si sono verificate negli uomini 3,5 milioni di fratture da fragilità ossea, i costi che deriveranno dall'atteso aumento di fratture maschili determineranno uno sforzo non sostenibile per i bilanci della sanità.

Per scongiurare questa calamità è necessario uno sforzo internazionale comune, allo scopo di migliorare la consapevolezza del problema dell'osteoporosi maschile sia tra i medici che nella comunità, con l'obiettivo di attuare sistemi di cura per prevenire le fratture da fragilità ossea. A questo proposito, ci sono buone notizie. Sono ora disponibili terapie che si sono rivelate efficaci nel trattamento dell'osteoporosi maschile.



Peter Ebeling

Head, Department of Medicine, Monash University, Victoria, Australia

Membro del Consiglio IOF

Questi trattamenti hanno dimostrato la loro efficacia contro i vari tipi di osteoporosi che possono colpire gli uomini, tra cui l'osteoporosi primaria (o idiopatica) o la perdita ossea dovuta a cause secondarie (es. glucocorticoidi o bassi livelli di ormoni sessuali).

La sfida fondamentale che dovrà essere affrontata dagli operatori sanitari e dai politici sarà quella di garantire che gli uomini con alto rischio di fratture da fragilità ossea ricevano le cure necessarie. In primo luogo questo include quegli uomini che hanno già subito una frattura da fragilità ossea. Un osso rotto è un segnale molto chiaro di elevato rischio di future fratture; tuttavia la valutazione dell'osteoporosi e la percentuale trattata è molto bassa, in gran parte sotto il 20% dei casi. Gli studi di tutto il mondo, passati in rassegna in questa relazione, mostrano una quasi totale assenza mondiale dei sistemi di prevenzione secondaria delle fratture per gli uomini che hanno già sofferto di fratture da fragilità ossea. Tale scarsa attenzione alla salute delle ossa è evidente tra gli uomini che ricevono una terapia di deprivazione androgenica per il tumore alla prostata o trattamenti con glucocorticoidi per molte altre patologie: queste due condizioni rappresentano le cause più comuni di osteoporosi secondaria negli uomini.

È necessario un approccio sistematico su scala globale per la gestione dell'osteoporosi maschile, compresa l'attuazione di programmi di sensibilizzazione e di educazione, così come l'attuazione dei Fracture Liaison Services (FLS), che sono sistemi certificati di cura per i pazienti che soffrono di fratture da fragilità ossea. I FLS hanno un coordinatore delle fratture al centro del sistema e

sono in grado di ridurre il numero di fratture, permettendo un risparmio al sistema sanitario e garantendo un miglioramento della qualità della vita dei pazienti. I FLS sono al centro della campagna "Cattura la frattura" della International Osteoporosis Foundation (IOF). In molti paesi un numero crescente di centri di eccellenza condivide la propria esperienza con i colleghi per catalizzare la creazione di FLS. I governi stanno riconoscendo la necessità di integrare i FLS nella politica nazionale. La riduzione del gap tra diagnosi e trattamento per gli uomini con fratture da fragilità ossea o per quelli che assumono trattamenti che danneggiano l'osso può essere facilmente raggiunto. Lo sviluppo di protocolli validati e di appositi sistemi di trattamento per realizzare tali protocolli – i quali devono assicurare che la valutazione della salute dell'osso abbia luogo ogniqualvolta si presenti una frattura da fragilità ossea o si avvii un trattamento per l'osteoporosi – trasformerà la gestione attuale dell'osteoporosi per gli uomini.

I politici non devono discriminare gli uomini omettendo l'osteoporosi maschile dalle linee guida cliniche nazionali e dai rimborsi sanitari. I governi e gli operatori sanitari di tutto il mondo si devono chiedere se questo sia un problema che impedisce la cura ottimale dell'osteoporosi per gli uomini. Quando un cambiamento è necessario, deve avvenire immediatamente.

Lo tsunami demografico dell'invecchiamento è su di noi. L'eliminazione del divario diagnosi-trattamento dell'osteoporosi per gli uomini è una componente essenziale della nostra risposta a questa minaccia senza precedenti per la sostenibilità dei nostri sistemi sanitari.



L'IMPATTO DELL'OSTEOPOROSI MASCHILE

Nel 1950 gli uomini in tutto il mondo con un'età maggiore di 60 anni erano circa 90 milioni. Prima della fine del secolo gli uomini nel loro settimo decennio di vita erano quasi 275 milioni e nel 2050 ci saranno più di 900 milioni di uomini in quella fascia di età (Figura 1)^{1,2}. Questo aumento

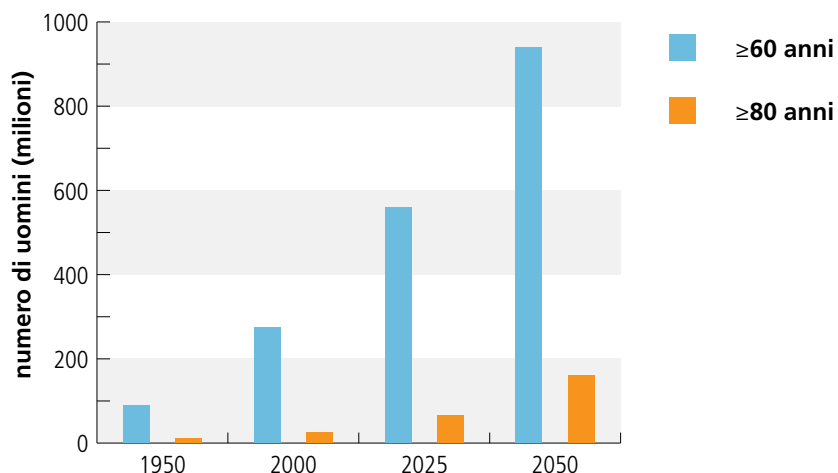
di 10 volte della popolazione anziana maschile in un solo secolo è un miracolo di longevità. Tuttavia un cambiamento demografico su questa scala crea sfide che – con assoluta certezza – includeranno un'esplosione dell'incidenza delle malattie croniche che affliggono gli uomini più anziani.

Queste malattie ricadono non solo sugli uomini e le loro famiglie, ma mettono anche alla prova i nostri sistemi sanitari e di assistenza sociale. L'osteoporosi sarà l'avanguardia di questa battaglia che sta per combattersi tra qualità e quantità della vita.

FIGURA 1 L'invecchiamento della popolazione maschile mondiale 1950-2050^{1,2}

Troppo spesso l'osteoporosi è percepita come una "malattia della donna", che è inevitabile o che non rappresenta un evento sanitario urgente per l'uomo. Lo scopo principale di questa relazione è quello di sfatare questi miti e aumentare la consapevolezza della minaccia che l'osteoporosi rappresenta per gli uomini più anziani in tutto il mondo. Si stima che il rischio di frattura osteoporotica nel corso della vita negli uomini di età superiore ai 50 anni arrivi fino al 27%³ e sia superiore al rischio di sviluppare il cancro alla prostata che è dell'11,3%⁴.

E l'osteoporosi non discrimina tra i sessi: le fratture osteoporotiche oltre i 50 anni di età colpiscono un uomo su cinque e



una donna su tre e il suo impatto si farà sentire nei prossimi decenni in quasi tutto il mondo. Come illustrato nella *Figura 2*, la popolazione maschile di età superiore ai 60 anni potenzialmente a rischio di subire fratture da fragilità continuerà a crescere in Europa, Nord America e Oceania, mentre in Asia e in America Latina il tasso di crescita della popolazione maschile dai 60 anni in poi sarà esponenziale.

L'osteoporosi provoca fratture da fragilità, che in genere derivano da una caduta dalla posizione eretta⁵.

studio proveniente dalla Svezia, che ha seguito una coorte di uomini anziani per 22 anni, ha riferito che il 27% degli uomini che avevano subito una frattura dell'anca andavano incontro a successive fratture nell'arco della loro vita¹⁰. Troppi uomini che soffrono di fratture causate da osteoporosi – come le donne – rimangono intrappolati nel ciclo delle fratture da fragilità¹¹.

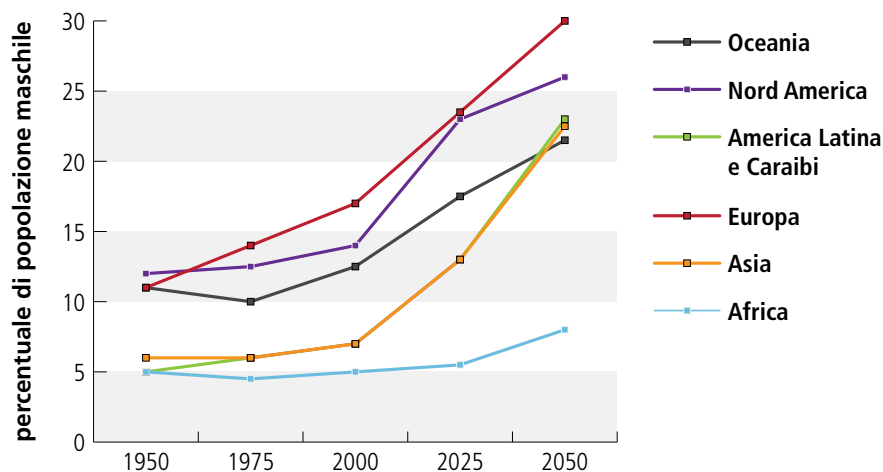
Per gli uomini più anziani che ancora lavorano, le fratture da fragilità hanno mostrato un impatto significativo sulla produttività. In Danimarca,

età maggiore di 50 anni con fratture da fragilità è costata più di 46 milioni di dollari australiani¹³.

In termini di mortalità relativi a fratture da fragilità, gli uomini sono particolarmente colpiti e rappresentano in questo caso il 'sesso debole'. Uno studio¹⁴ del Registro Nazionale della Danimarca pubblicato nel 2010 ha confermato i risultati mostrati da precedenti studi¹⁵⁻¹⁸: rispetto alle donne le fratture dell'anca negli uomini sono associate a un più alto tasso di mortalità, pari al 37% nel primo anno dopo una frattura. Inoltre negli uomini la mortalità è aumentata dopo la maggior parte delle fratture da fragilità, non solo in seguito a fratture dell'anca¹⁹.

Negli ultimi anni è stata osservata una sostanziale variazione geografica nell'incidenza delle fratture dell'anca e delle altre fratture da fragilità²⁰. In generale, i tassi di frattura dell'anca sembrano essere in rapido aumento in Oriente, mentre i tassi ordinati per età per le donne si sono stabilizzati o sono addirittura diminuiti in Occidente^{11,21-33}. Questo calo dei tassi di frattura dell'anca in Occidente ordinati per età è risultato meno marcato tra gli uomini. In particolare, un numero crescente di studi ha riportato notevoli aumenti dell'incidenza assoluta di frattura dell'anca negli uomini durante brevi intervalli di tempo^{21,28,34-38}. Un recente studio condotto nel Regno Unito su oltre 10.000 fratture dell'anca che hanno fatto accesso ad un importante centro traumatologico ha notato un notevole aumento della percentuale di fratture dell'anca riportate dagli uomini nell'arco di un periodo di 12 anni³⁹. Nel 2000, il 23,5% delle fratture dell'anca si è verificato negli uomini, con un aumento fino al 30,7% nel 2012.

FIGURA 2 Percentuale di uomini di età ≥ 60 anni per zone del mondo 1950-2050^{1,2}



Probabilmente, la frattura da fragilità più grave è la frattura dell'anca, e un terzo delle fratture dell'anca in tutto il mondo si verificano negli uomini⁶. Studi eseguiti in diversi paesi hanno mostrato che una proporzione significativa di uomini che subiscono fratture dell'anca hanno riportato fratture di altre ossa prima dell'evento fratturativo dell'anca⁷⁻⁹. Inoltre uno

una valutazione a livello nazionale dell'incidenza delle fratture da fragilità ha concluso che sono stati persi quasi 5.000 giorni lavorativi a causa di fratture negli uomini di età compresa tra i 50 e i 65 anni¹². Una recente pubblicazione sull'analisi dell'impatto dell'osteoporosi in Australia ha concluso che nel 2012 la perdita di produttività tra gli uomini australiani di

Le fratture all'anca negli uomini sono associate a una più alta mortalità rispetto alle donne, con un tasso del 37% nel primo anno successivo alla frattura. Inoltre negli uomini la mortalità aumenta dopo la maggior parte delle fratture da fragilità, non solo in seguito a fratture all'anca¹⁹.

La sintesi che segue illustra l'impatto dell'osteoporosi maschile in tutto il mondo, e fornisce un'indicazione di come tale entità crescerà nei prossimi decenni in diverse zone.

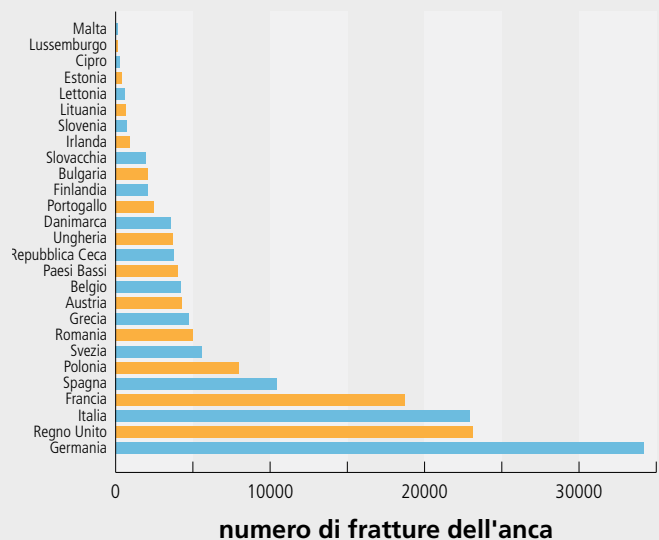
Nell'anno 2000 la diffusione mondiale di fratture da fragilità negli uomini è stata stimata in⁴⁰:

- 490.000 fratture dell'anca (30,1% dei casi)
- 554.000 fratture vertebrali (39,1% dei casi)
- 3,5 milioni di fratture da fragilità (38,7% dei casi)

Nel 2013, l'IOF ha pubblicato una relazione completa sulla gestione medica, sull'epidemiologia e sull'impatto economico dell'osteoporosi nell'Unione Europea. Si è stimato che nel 2010, **5,5 milioni di uomini erano affetti da osteoporosi e quasi 1,2 milioni hanno subito una frattura da fragilità**⁴¹⁻⁴³. Più di 168.000 fratture dell'anca hanno colpito gli uomini, cifra pari al 28% del numero totale di fratture dell'anca in entrambi i sessi. Il 65% di queste fratture si è verificato in soli cinque paesi (vedi *Figura 3*: Germania, Regno Unito, Italia, Francia e Spagna).

Nel 2010 il numero di uomini di età maggiore di 50 anni che avevano subito una frattura vertebrale o dell'anca negli anni precedenti era rispettivamente pari a 895.000 e 1.040.000. Più di **20.100 uomini sono morti direttamente a causa della frattura – entro 12 mesi dall'evento –** e più di 12.000 anni di vita sono stati persi. Il costo, escluso il valore della qualità anni di vita (QALY) perso, è stato di quasi 11,6 miliardi di euro. Le stime indicano che il numero totale di fratture aumenterà del 34% entro il 2025, quasi 1,6 milioni di casi l'anno, con un costo per l'assistenza di 15,5 miliardi di euro.

FIGURA 3 Il numero di fratture dell'anca negli uomini dell'Unione Europea (27 paesi) nel 2010^{41,42}



Nel periodo 2007-2008, 16.855 uomini canadesi sono stati ricoverati in ospedale con una frattura, quasi 8.200 delle quali erano fratture dell'anca⁴⁴. Il costo totale del trattamento e della riabilitazione delle fratture negli uomini è stato di 570 milioni di dollari canadesi⁴⁵. Se si considerassero i costi dei ricoveri nelle strutture di assistenza a lungo termine, il costo annuo complessivo salirebbe a 910 milioni di dollari canadesi.

Negli Stati Uniti nel 2005 si sono verificate quasi 595.000 fratture tra gli uomini con età superiore ai 50 anni, tra queste quasi 74.000 erano fratture dell'anca⁴⁶. Il costo totale del trattamento e della riabilitazione delle fratture negli uomini, compresi i costi di assistenza a lungo termine, è stato di 4,1 miliardi di dollari. Le proiezioni sull'incidenza di fratture nel 2025 suggeriscono che i costi aumenteranno a 6,8 miliardi di dollari. Un altro studio dagli Stati Uniti prevede che nel periodo 2010-2030 il **numero di fratture dell'anca negli uomini aumenterà del 51,8%, mentre nelle donne questo diminuirà del 3,5%**. Il numero delle fratture dell'anca degli uomini ha rappresentato il 27,9% nel 2010, ma entro il 2030 questa percentuale dovrebbe salire al 37,8%⁴⁷.

In Argentina nel 2009 sono state stimate 9.444 fratture dell'anca negli uomini, per un costo totale di 35,9 milioni di dollari⁴⁸. Entro il 2050, le stime indicano che l'incidenza di fratture dell'anca negli uomini salirà a 13.000 casi all'anno.

In Brasile tra gli uomini dai 50 anni in poi è stata rilevata un'incidenza di osteoporosi a livello del collo del femore pari al 15,4%⁴⁹. Lo Studio Brasiliano sull'Osteoporosi (BRAZOS) ha rilevato che l'incidenza di fratture da fragilità tra gli uomini dai 40 anni in poi è pari al 12,8%⁵⁰. Il numero di uomini che ogni anno subiscono fratture dell'anca è stimato essere 24.200⁵¹.

In Messico le stime suggeriscono che nel 2009 si sono verificate negli uomini quasi 7.800 fratture dell'anca, con un costo di 39 milioni di dollari⁵². Si prevede che l'incidenza delle **fratture dell'anca aumenterà a 11.700 casi entro il 2020 e salirà a 35.500 casi entro il 2050**. Tra gli uomini con età maggiore di 50 anni, la diffusione di fratture vertebrali radiologicamente accertate è quasi del 10%⁵³.

Nel 2011, l'IOF ha pubblicato un report dell'Europa dell'Est e delle regioni centrali asiatiche⁵⁴. Questa relazione ha individuato una carenza di dati epidemiologici sulle fratture da osteoporosi e fragilità in tutta l'area. Un altro risultato sorprendente è il basso numero di ricoveri e di interventi chirurgici per chi soffre di frattura dell'anca. Nella Federazione Russa (FR) sono stati ricoverati tra il 33% e il 40% dei malati di frattura dell'anca, e solo il 13% ha ricevuto un trattamento chirurgico. Di conseguenza, **i tassi di mortalità per frattura dell'anca in alcune città russe sono molto elevati e pari al 45-52%**⁵⁵.

Nel 2012, sono stati pubblicati i dati epidemiologici per la Federazione Russa: nel 2010 sono state stimate più di 142.000 fratture da fragilità negli uomini, più di 32.000 delle quali sono fratture dell'anca. Le proiezioni indicano che entro il 2035 il numero di fratture da fragilità e di fratture dell'anca aumenterà rispettivamente a più di 177.000 e a circa 43.700⁵⁵.

Osteoporosis Australia ha recentemente pubblicato nuovi dati sull'analisi della malattia nel periodo 2012-2022¹³. Questi hanno mostrato che in Australia nel 2012 circa 202.000 uomini con più di 50 anni soffrivano di osteoporosi e che più di 40.700 avevano subito una frattura da fragilità, 6.670 delle quali all'anca. Altri risultati sono i seguenti:

Il costo totale delle fratture dell'anca negli uomini nel 2012 è stato di quasi 188 milioni di dollari australiani (28.177 per ogni caso) comprensivo di:

- Costi ospedalieri: 144.634.902 dollari
- Ambulanza pre-ospedalizzazione/costi paramedici: 4.592.466 dollari
- Costi di assistenza sub-acuta (cioè rieducazione): 20.215.518 dollari
- Costi comunitari per la gestione della frattura: 773.009 dollari
- Spese di assistenza domiciliare infermieristica: 17.724.884 dollari

Nel 2012 il costo totale di tutte le fratture da fragilità negli uomini è stato di quasi 426 milioni di dollari. Entro il 2022 gli uomini più anziani saranno affetti da più di 55.300 fratture, 10.000 delle quali saranno fratture dell'anca.

In Cina, poiché l'enorme popolazione cinese sta contemporaneamente invecchiando e trasferendosi nelle città, l'incidenza delle fratture sta cambiando radicalmente. A **Pechino, nel 2002-2006, i tassi di frattura dell'anca negli uomini con età maggiore di 50 anni sono aumentati del 49%**²¹. In Tangshan nella provincia di Hebei, nel periodo 1994-2010, i tassi di frattura dell'anca in uomini dai 70 anni in poi sono aumentati dell'85%⁵⁶.

In Giappone l'incidenza di frattura dell'anca è stata rilevata in un sondaggio nazionale condotto ogni cinque anni dal 1987⁵⁷. Le fratture dell'anca che si verificano ogni anno negli uomini sono passate da 13.500 casi nel 1987 a 31.300 nel 2007.

In Arabia Saudita le stime indicano che durante il 2004 si sono verificate in totale negli uomini e nelle donne quasi 8.800 fratture dell'anca⁵⁸ con un rapporto maschi-femmine di 1,2 a 1. Ogni anno si verificano negli uomini sauditi circa 4.800 fratture dell'anca. Il **costo totale della gestione delle fratture dell'anca negli uomini è stato stimato di 622 milioni di dollari**.

In Turchia è stato stimato che circa 6.500 uomini hanno subito una frattura dell'anca nel 2010⁵⁹. Entro il 2035, le proiezioni indicano che 14.860 uomini andranno incontro a frattura dell'anca ogni anno. Il rischio di frattura dell'anca durante la propria vita per un uomo turco di 50 anni è del 3,5%.

In Iran nel 2010 si sono verificate circa 22.000 fratture dell'anca negli uomini, una cifra che si prevede che salga ad almeno 29.000 entro il 2020 e a 43.000 entro il 2050 (comunicazione di B. Larijani, 21 luglio 2014).



SVILUPPO E PERDITA OSSEA NELL'UOMO

DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

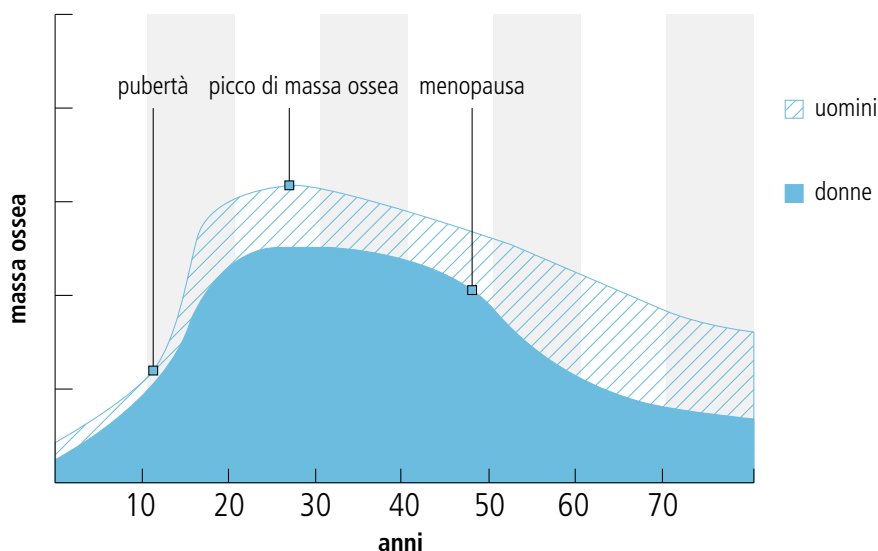
Molti fattori influenzano la crescita del nostro scheletro e il mantenimento della massa ossea per tutta la vita. Come illustrato nella *Figura 4*, sia i maschi che le femmine raggiungono il picco di massa ossea in una età compresa tra i 20 e i 30 anni. Fino all'età di 10-12 anni, non ci sono differenze significative nella massa ossea tra ragazzi e ragazze. Tuttavia, al momento della comparsa della pubertà, la massa ossea aumenta di più nei maschi⁶⁰.

Perché avviene questo? L'accumulo di massa ossea durante l'infanzia e l'adolescenza è controllato dagli ormoni steroidei sessuali e dall'asse endocrino ormone della crescita/fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-I)⁶². Uno studio di giovani provenienti da Gothenburg ha cercato di studiare il ruolo degli androgeni nell'aumento di dimensioni dell'osso corticale – "involucro esterno" delle ossa – e il ruolo degli estrogeni che determinano l'effetto opposto⁶³. I livelli di testosterone libero ed

estradiolo sono stati misurati e correlati con la dimensione dell'osso corticale. I risultati suggeriscono che gli androgeni aumentano le dimensioni dell'osso corticale, mentre gli estrogeni lo riducono. Di conseguenza, durante la pubertà, i ragazzi sviluppano ossa più grandi rispetto alle ragazze e così hanno

una maggiore massa ossea. Le dimensioni delle ossa e la grandezza della corteccia sono importanti fattori che determinano la resistenza ossea, quindi gli uomini generalmente hanno dimensioni ossee e resistenza ossea maggiori rispetto alle donne.

FIGURA 4 La massa ossea nel corso della vita⁶¹



L'osteoporosi è stata descritta come una malattia pediatrica con conseguenze geriatriche⁶⁴.

Raggiungere il proprio potenziale genetico di picco di massa ossea durante l'infanzia e l'adolescenza è l'obiettivo primario in questa prima fase del ciclo di vita dello scheletro. Le conseguenze del mancato raggiungimento sono state mostrate da un modello informatico che prevede le eventuali influenze sul picco di densità minerale ossea (BMD), la menopausa e la perdita ossea legata all'età e il conseguente sviluppo di osteoporosi nelle donne⁶⁵. Un aumento del 10% del picco di BMD è stato giudicato capace di ritardare lo sviluppo dell'osteoporosi di 13 anni. Fattori importanti che influenzano il picco di massa ossea nei giovani maschi sono:

Esercizio fisico: *Building healthy bones throughout life strategy*⁶⁶ pubblicato nel 2013 da Osteoporosis Australia ha dichiarato che "l'infanzia e l'adolescenza possono rappresentare la finestra ottimale di opportunità in cui l'esercizio fisico può migliorare la resistenza ossea e proteggere contro l'osteoporosi e le associate fratture da fragilità in età avanzata, supponendo che gli utili conseguiti siano mantenuti a lungo". Da una revisione sistematica della letteratura sono emersi effetti benefici sulla densità minerale ossea per i bambini che partecipano ad attività fisiche moderate ad alto impatto⁶⁷. Un follow-up a lungo termine della Australian Schools Health and Fitness Survey condotto nel 1985 suggerisce che livelli più elevati di allenamento fisico di un bambino sono predittivi dello sviluppo di un maggiore picco di massa ossea all'età di 30 anni⁶⁸⁻⁶⁹.

Apporto di calcio: circa il 40% degli adulti acquisisce il picco di massa ossea durante i 2 anni intorno alla pubertà⁷⁰. Di conseguenza, assicurare un'adeguata assunzione di calcio nella dieta durante questo periodo di crescita è essenziale. A questo proposito, è preoccupante che uno studio multinazionale sull'assunzione di calcio negli adolescenti abbia mostrato che solo il 60% rispetta i valori raccomandati⁷¹.

Livelli di vitamina D: l'associazione tra carenza di vitamina D e rachitismo è ben documentata e

conosciuta. Tuttavia, deve essere ancora approfondito l'impatto che ha la carenza di vitamina D durante l'infanzia sulla salute delle ossa a livello di popolazione⁷². Studi dall'Europa⁷³⁻⁷⁸, Medio Oriente⁷⁹, Nord America⁸⁰ e Oceania⁸¹⁻⁸⁴ suggeriscono che la carenza di vitamina D nei bambini rappresenta un motivo di allerta in tutto il mondo. Nel 2011 gli studi degli Istituti di Medicina sull'introduzione di vitamina D e calcio con la dieta hanno definito che l'adeguato apporto di vitamina D dei neonati (0-12 mesi) debba essere di 400 UI e la dose giornaliera raccomandata di vitamina D per i bambini e i ragazzi di età compresa tra 1-18 anni debba essere di 600 IU/al giorno⁸⁵.

Assunzione di proteine: le proteine sono importanti "mattoni" per le ossa ed aiutano a mantenerle forti, al contrario, una scarsa assunzione di proteine è associata a una crescita scheletrica alterata, influenzando così il picco di massa ossea⁸⁶. Le proteine possono avere un effetto positivo sulle ossa e sui muscoli attraverso la produzione epatica del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I)⁸⁷. I livelli sierici di IGF-I sono strettamente legati alla crescita, aumentando dalla nascita alla pubertà. Inoltre, IGF-I è considerato un fattore importante per la crescita longitudinale dell'osso, stimolando la crescita di condrociti e stimolando la produzione della forma attiva della vitamina D (1,25

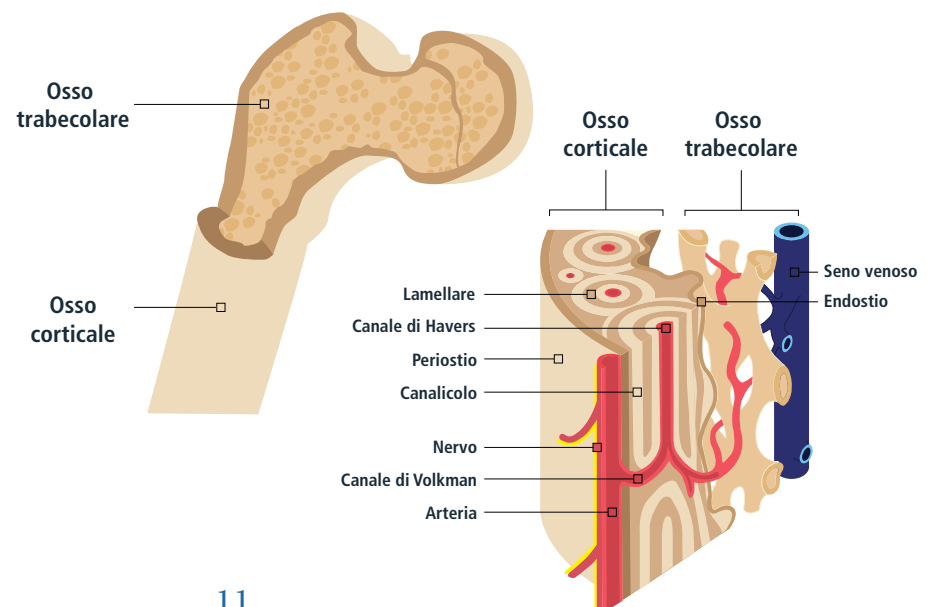
idrossivitamina D) nel rene. Latticini, pesce, carne, noci e legumi sono una buona fonte alimentare di proteine. Sia le proteine vegetali che animali sembrano essere importanti per favorire il rafforzamento delle ossa.

Altri fattori che possono influenzare negativamente il picco di massa ossea e la BMD nei giovani maschi sono la pubertà ritardata⁸⁸, il fumo⁸⁹⁻⁹¹, l'assunzione di alcol⁸⁹ e alcune malattie infantili come la leucemia linfoblastica acuta⁹² e farmaci come glucocorticoidi⁹³ e farmaci per l'epilessia⁹⁴.

TRA I 20 E I 60 ANNI

Durante questi decenni dell'età adulta, l'obiettivo primario è quello di evitare la perdita ossea prematura e mantenere uno scheletro sano. Dato che il sistema muscolare è il generatore delle più forti forze meccaniche applicate alle ossa⁹⁵, evitare la perdita di massa muscolare – fenomeno noto come sarcopenia – è di fondamentale importanza in questa fase della vita. Di conseguenza, come per i maschi più giovani, l'esercizio fisico regolare svolge un ruolo importante. Le raccomandazioni per la "costruzione" di ossa sane in adulti sani provenienti da Osteoporosis Australia⁶⁶, così come altre fonti^{96,97}, forniscono un esempio del tipo e della frequenza delle attività che le attuali conoscenze suggeriscono essere benefiche:

FIGURA 5 La struttura dell'osso



Essere quotidianamente fisicamente attivi e impegnarsi a svolgere regolare attività con pesi e/o esercizi di potenziamento muscolare.

- Incoraggiare la partecipazione ad attività fisica regolare a impatto moderato con carico, allenamento ad alto impatto (ad esempio 50-100 salti) o altri sport d'impatto di carico per almeno 30 minuti 3-5 giorni alla settimana.
- Includere esercizi di potenziamento muscolare per almeno 2 giorni la settimana. Per ottenere il massimo beneficio, il programma dovrebbe essere ad alta intensità (60-80% della capacità di punta), successivamente deve diventare progressivamente più impegnativo nel tempo e deve essere focalizzato sui principali muscoli attorno all'anca e alla colonna vertebrale.
- Ove possibile, incoraggiare la partecipazione in un regime di esercizio multi-modale (comprensivo di pesi/alto impatto / di resistenza) almeno 3 volte a settimana.

Per quanto riguarda l'assunzione di calcio e i livelli di vitamina D, gli uomini dovrebbero mirare a rispettare

le raccomandazioni nazionali delle agenzie del proprio paese.

Come suggerito in *Figura 4*, la perdita ossea sembra iniziare subito dopo il raggiungimento del picco di massa ossea in giovane età. Uno studio svedese ha preso in esame i cambiamenti della BMD negli uomini di età compresa tra i 17 e i 26 anni⁹⁸. Una perdita significativa anno dopo anno della BMD a livello dell'anca è stata osservata dall'età di 19 anni, dopo il raggiungimento del picco di massa ossea. L'analisi dei dati di densità ossea dei padri di questi giovani uomini ha suggerito che il 25% della BMD a livello dell'anca può essere perduto entro 50 anni di età e che il rimodellamento osseo può essere regolato in modo diverso a livello dell'anca rispetto ad altre sedi.

Ci sono importanti differenze tra i modi in cui la perdita ossea si verifica con l'invecchiamento negli uomini rispetto alle donne. Per apprezzare queste diversità, in primo luogo devono essere considerate le nozioni di base della biologia dell'osso. L'osso è un tessuto vivo in grado di rivelare una notevole forza per sostenere il nostro corpo, ma allo stesso tempo deve anche avere la capacità di essere flessibile per assorbire gli urti senza rompersi. Come illustrato nella *Figura*

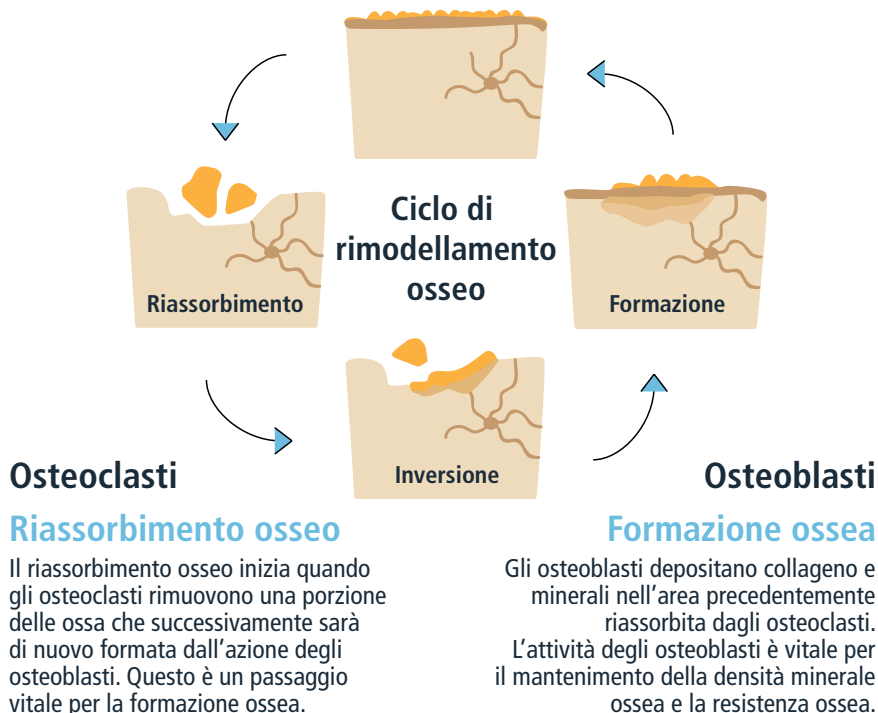
5, l'osso è costituito da due parti, l'osso corticale, che rappresenta l'involucro o guscio esterno, e l'osso trabecolare – noto anche come osso spugnoso – che forma una maglia a nido d'ape all'interno della corteccia. L'osso trabecolare fornisce supporto strutturale quando sono applicati carichi e consente all'osso di essere flessibile.

L'osso è in un perpetuo stato di rimodellamento durante tutta la vita, l'intero scheletro viene sostituito ogni 10 anni⁹⁹. Un gruppo di cellule – gli osteoclasti – sono attratti dai siti con microlesioni e rimuovono il vecchio osso (riassorbimento osseo). Una volta che gli osteoclasti hanno completato il loro compito, le cellule che formano l'osso – osteoblasti – depositano nuovo tessuto osseo per riempire il vuoto creato. Questo processo è noto come il ciclo di rimodellamento osseo ed è rappresentato nella *Figura 6* in un giovane adulto. Affinché la massa ossea rimanga costante, la quantità di osso riassorbito dagli osteoclasti deve essere equivalente alla quantità di osso formata dagli osteoblasti.

Negli uomini, con l'invecchiamento, il tasso di riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti sulla superficie interna dell'osso corticale aumenta (fenomeno noto come riassorbimento endocorticale). Allo stesso tempo, il nuovo osso viene depositato sulla superficie esterna della corteccia (fenomeno noto come apposizione periostale). Questi processi portano a un aumento della circonferenza delle ossa, che serve ad aumentare la dimensione dell'osso e sposta la corteccia più lontano dal centro dell'osso. Dal punto di vista biomeccanico, entrambi questi cambiamenti portano ad una maggiore resistenza dell'osso. Tuttavia, la corteccia diventa anche più sottile riducendo la resistenza ossea. Negli uomini sotto i 70 anni di età vi è un certo equilibrio tra questi due processi concomitanti.

Alcuni studi suggeriscono che nelle donne in postmenopausa il tasso di riassorbimento endocorticale sia tale che l'apposizione periostale non lo compensa in modo sufficiente, determinando fragilità ossea¹⁰⁰⁻¹⁰³. Il cambiamento della struttura della sezione trasversale delle

FIGURA 6 Rinnovo osseo attraverso il ciclo di rimodellamento



ossa negli uomini e nelle donne durante l'invecchiamento è illustrato nella *Figura 7*. Queste differenze apparentemente piccole riguardanti il cambiamento delle ossa durante l'invecchiamento chiariscono perché le fratture aumentano nelle donne in misura maggiore rispetto agli uomini.

Un altro motivo di differenza tra gli uomini e le donne è spiegato dai meccanismi che sono dietro alla perdita di osso trabecolare legati all'età. Negli uomini si verifica assottigliamento trabecolare, che può essere associato ad una diminuzione di IGF-1, mentre nelle donne c'è riassorbimento e perdita di trabecole, in particolare quelle orizzontali, associata a carenza di estrogeni al momento della menopausa¹⁰⁴. Questo è un altro motivo per cui la fragilità scheletrica è maggiore nelle donne.

DAI 70 ANNI IN POI

Come gli uomini entrano nella vecchiaia, il punto principale diventa la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi, con l'obiettivo di minimizzare il rischio di fratture da fragilità. Studi clinici longitudinali suggeriscono che il tasso di perdita ossea accelera dopo i 70 anni di età negli uomini^{109,110}. Con il progredire dell'invecchiamento, la perdita ossea non è compensata mediante la deposizione ossea sul periostio, il che si traduce in perdita di osso

corticale¹¹¹. Un'analisi sistematica ha stabilito che gli uomini di età superiore ai 70 anni hanno il 50% in più di probabilità di incorrere in una frattura da fragilità rispetto agli uomini più giovani¹¹². Come indicato nella pagina successiva, le cause secondarie di osteoporosi sono altamente prevalenti negli uomini, le più comuni sono:

- Ipogonadismo
- Utilizzo di glucocorticoidi
- Consumo eccessivo di alcol
- Fumo

È stato dimostrato che l'ipogonadismo – definito da un livello di testosterone sierico inferiore a 300 ng/dL – era presente in due terzi degli americani di sesso maschile che hanno sofferto di fratture dell'anca residenti in casa di cura¹¹³ (vedi pag 14).

Il cancro della prostata e le fratture

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è il cardine del trattamento per il cancro della prostata metastatico ed è un fattore di rischio significativo per l'osteoporosi negli uomini anziani¹¹⁴. La perdita ossea è rapida negli uomini trattati con ADT, dell'ordine del 2-4% a livello della colonna lombare e dell'anca durante il primo anno di trattamento^{115,116}. Uno studio eseguito negli Stati Uniti ha valutato più di 50.000 uomini con diagnosi di cancro alla prostata negli anni novanta, ed ha valutato l'incidenza di fratture¹¹⁷: il

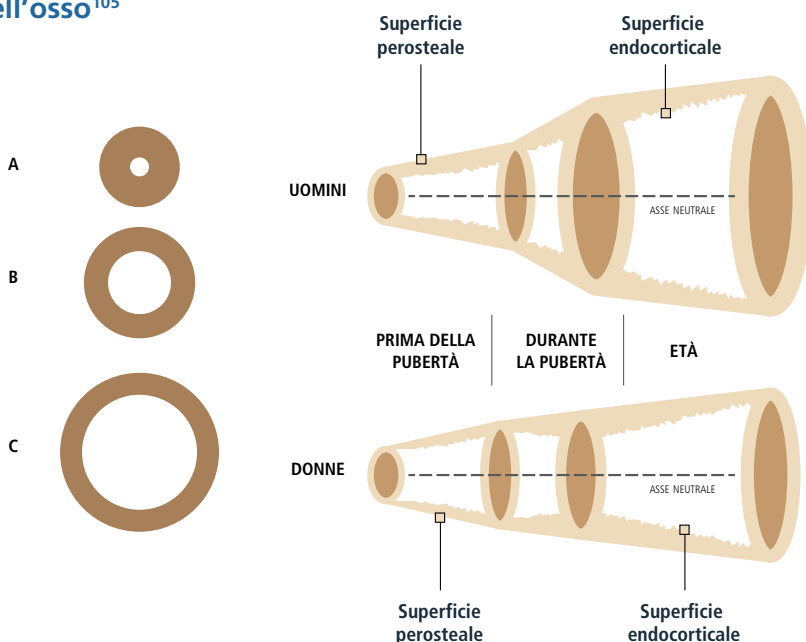
19,4% degli uomini che hanno assunto ADT aveva una frattura, rispetto al 12,6% di quelli che non assumevano ADT, una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$). È stato anche dimostrato che la mortalità era più elevata per gli uomini che assumevano ADT: per il cancro alla prostata rispetto agli uomini con cancro alla prostata che non stavano assumendo ADT o rispetto agli uomini senza cancro alla prostata¹¹⁸.

I glucocorticoidi (GC) sono usati per trattare molte condizioni, tra cui la malattia polmonare ostruttiva cronica, la malattia infiammatoria intestinale e malattie reumatologiche¹¹⁹. Negli Stati Uniti, lo 0,2-0,5% della popolazione generale assume GC¹²⁰. L'osteoporosi GC-indotta è la seconda forma più comune di osteoporosi dopo l'osteoporosi postmenopausale: fino a metà dei pazienti che assumono GC-a lungo termine soffre di fratture da fragilità¹²¹⁻¹²².

L'assunzione giornaliera di 2 o meno unità di alcol non è associata ad un aumento del rischio di frattura¹²³. Tuttavia, al di sopra di questa soglia, l'assunzione di alcol è associata ad un rischio aumentato del 38% di subire fratture da fragilità e un rischio aumentato del 68% di frattura dell'anca. Di conseguenza, per quanto riguarda la salute delle ossa, è raccomandata la moderazione.

Il fumo ha effetti negativi sulla salute delle ossa¹²⁴. Rispetto ai non fumatori, il fumo è associato a un rischio aumentato del 29% di subire una frattura da fragilità e un rischio di frattura dell'anca aumentato dell'84%. Come per il cuore e il cervello, il fumo fa male alle ossa e deve essere evitato.

FIGURA 7 L'influenza della geometria ossea sulla resistenza dell'osso¹⁰⁵



SINISTRA

Per la stessa area BMD, l'osso C ha progressivamente maggiore resistenza alla flessione e resistenza assiale rispetto all'osso B e A, perché la massa dell'osso C è distribuita più lontano dal centro. Adattato da Bouxsein¹⁰⁶.

DESTRA

Le differenze per sesso e per età nell'apposizione periostale e nel riassorbimento endocorticale delle ossa tubolari. Adattato da Seeman¹⁰⁷.

CAUSE DI OSTEOPOROSI NEGLI UOMINI

Le cause secondarie di osteoporosi negli uomini, sia comuni che rare, includono¹⁰⁴:

Comuni

- Sindrome di Cushing o uso cronico di corticosteroidi (> 5 mg al giorno per più di 3 mesi)
- Consumo eccessivo di alcol (più di 2 unità al giorno)
- Ipogonadismo primario o secondario (<300 ng/dL)
- Inadeguata assunzione di calcio (<600 mg al giorno)
- Carenza o insufficienza di vitamina D
- Fumo
- Storia familiare (genetica)

Meno comuni

- Basso indice di massa corporea (BMI <20)
- Mancanza di esercizio o esercizio fisico eccessivo
- Farmaci antiepilettici (fenitoina, fenobarbital, primidone, carbamazepina)
- Tireotossicosi
- Iperparatiroidismo primario
- Diabete mellito tipo 1 e tipo 2
- Malattie croniche renali o del fegato
- Malassorbimento, inclusa celiachia
- Ipercalciuria
- Artrite reumatoide o spondilite anchilosante
- Malattie infiammatorie intestinali
- Tumori, ad esempio cancro alla prostata
 - » Chemioterapia
 - » Terapia di deprivazione androgenica
- Warfarin

Rare

- Mieloma multiplo
- Infezione da virus dell'immunodeficienza umana o il suo trattamento con inibitori della proteasi (tenofovir)
- Mastocitosi
- Terapia immunosoppressiva (ciclosporina, tacrolimus)
- Osteogenesi imperfetta

l'Ipogonadismo – carenza di testosterone negli uomini – si verifica in circa il 12,3% degli uomini, ed è una causa importante di osteoporosi¹⁰⁸. Le cause di ipogonadismo maschile possono essere utilmente classificate come primarie o secondarie:

Ipogonadismo primario: difetti dei testicoli

- malattie genetiche/cromosomiche (sindrome di Klinefelter XXY)
- Anorchia (congenita o postorchidectomia)
- Criptorchidismo
- Chemioterapia (agenti alchilanti), radioterapia
- Orchite (parotite, HIV, autoimmune)
- Trauma testicolare o torsione
- Farmaci (glucocorticoidi, colchicina)
- Alcol
- Malattie croniche del fegato o renali
- Emocromatosi

Ipogonadismo secondario: difetti della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo

- **Idiopatica: sindrome di Kallmann (anosmia e ipogonadismo ipogonadotropico)**
- **Funzionale**
 - » Esercizio fisico eccessivo, variazione di peso
 - » Basso BMI
 - » Malattie sistemiche o intercorrenti
- **Strutturale**
 - » Tumore ipofisario o ipotalamico, prolattinoma
 - » Malattie infiltrative (sarcoidosi, emocromatosi, istiocitosi X, linfoma), irradiazione craniale,
 - » Chirurgia, trauma cranico
- **Farmaci/iatrogena**
 - » Terapia di deprivazione androgenica per il trattamento del cancro alla prostata
 - » Oppiacei, marijuana
 - » Somministrazione esogena





LE SFIDE NELLA DIAGNOSI E NEL TRATTAMENTO

La mancanza di consapevolezza della minaccia che l'osteoporosi rappresenta per gli uomini è evidente in tutto il mondo tra gli uomini stessi, tra gli operatori sanitari responsabili della loro cura e tra i politici che stabiliscono le priorità all'interno dei sistemi sanitari. Esistono in particolare tre 'lacune' specifiche da colmare, che saranno esaminate più in dettaglio: lacune nel passaggio diagnosi-trattamento; lacune nelle linee guida cliniche; lacune nell'accesso al trattamento farmacologico.

LACUNE DIAGNOSI-TRATTAMENTO

Nel corso dell'ultimo decennio, l'osservazione che una frattura genera un'altra frattura è stata alla base di importanti iniziative internazionali¹²⁵⁻¹²⁷ e nazionali con l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle fratture da fragilità negli uomini e nelle donne. La strategia mostrata nella *Figura 8*, che è stata sviluppata

nel 2009 dal Dipartimento della Sanità in Inghilterra^{140,141}, serve ad illustrare l'approccio sistematico portato avanti da molte di queste iniziative principali.

Numerose verifiche condotte dalla IOF in tutto il mondo hanno mostrato una carenza diffusa e persistente della cura dell'osteoporosi nei pazienti che presentano fratture dell'anca o fratture da fragilità in altre sedi scheletriche¹⁴²⁻¹⁴⁴. In mancanza di un approccio sistematico la maggior parte dei malati di frattura da fragilità non riceve la cura preventiva secondaria necessaria per prevenire future fratture. Fanno seguito esempi di questo divario di cura per i pazienti con fratture di sesso maschile:

Australia: nel periodo 2006-2007 quasi 38.000 pazienti (55% femmine, 45% maschi) dai 40 anni in poi sono stati identificati da 1.258 medici di medicina generale¹⁴⁵. Tra i 17.075 uomini, il 6,8% aveva subito una precedente frattura. Nel complesso,

meno del 30% degli uomini e delle donne con una storia precedente di frattura aveva ricevuto il farmaco specifico per l'osteoporosi. Una recente analisi di 45&Up¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ – uno studio di larga scala di più di 213.000 tra uomini e donne anziane nel New South Wales – ha valutato i test di densità minerale ossea ed il trattamento dell'osteoporosi. Le donne che si erano sottoposte a test di densità ossea erano 2,5 volte in più rispetto agli uomini (22,5% contro 9,0%), e avevano ricevuto il trattamento dell'osteoporosi quasi 3,5 volte in più rispetto agli uomini (26,8% contro 8,0%).

Canada: nello Studio Multicentrico sull'Osteoporosi in Canada (Canadian Multicentre Osteoporosis Study – CaMos) sono stati valutati i trattamenti dell'osteoporosi tra i pazienti di sesso maschile con fratture da fragilità¹⁴⁸. All'inizio dello studio poco più del 20% degli uomini aveva una frattura da fragilità

FIGURA 8 Un approccio sistematico alla cura e prevenzione della frattura da fragilità in Inghilterra^{140,141}



Obiettivo 1

Migliorare l'efficienza delle cure e i risultati del trattamento dopo la frattura dell'anca.

Obiettivo 2

Risposta alla prima frattura, prevenzione della seconda, attraverso il Fracture Liaison Services per il trattamento primario e in acuto.

Obiettivo 3

Intervento precoce nel ripristinare l'indipendenza attraverso la prevenzione secondaria delle cadute.

Obiettivo 4

Ridurre i traumi, preservare la salute delle ossa, attraverso un'attività fisica preventiva, uno stile di vita salutare e riduzione dei fattori di rischio ambientali.

clinica prevalente, solo il 2,3% aveva una diagnosi di osteoporosi e meno dell'1% stava assumendo un trattamento con bisfosfonato. Entro il quinto anno di studio, il 10,3% degli uomini che avevano una frattura all'inizio, o avevano subito una nuova frattura nei successivi 5 anni, riportavano una diagnosi di osteoporosi. Inoltre meno del 10% degli uomini che avevano subito una frattura sono stati posti in trattamento per l'osteoporosi nel corso dei 5 anni successivi alla frattura.

Danimarca: sono stati usati i registri nazionali per identificare i pazienti nati nel 1945 o in anni precedenti che hanno subito una frattura nel periodo 1997-2004¹⁴⁹. L'inizio del trattamento per l'osteoporosi negli uomini con fratture vertebrali è aumentato dall'8% nel 1997 al 16,5% nel 2004. Per gli uomini con fratture dell'anca, i tassi di trattamento sono aumentati dallo 0,7% del 1997 al 3,4% nel 2004.

Svizzera: un sondaggio nazionale sul pronto soccorso ospedalieri nel periodo 2004-2006 identificò quasi 5.000 pazienti consecutivi che presentavano una o più fratture¹⁵⁰. Degli 870 uomini che hanno fatto parte dello studio, il 13,8% sono stati adeguatamente trattati per l'osteoporosi.

Paesi Bassi: è stato analizzato il database PHARMO per stabilire quale

percentuale di pazienti ospedalizzati con una frattura da fragilità sono stati trattati con farmaci per l'osteoporosi durante l'anno seguente l'evento fratturativo¹⁵¹: sono stati meno del 5%.

Regno Unito: nel 2011, il Royal College of Physicians ha pubblicato i risultati della rapporto nazionale riguardante le cadute e lo stato di salute delle ossa negli anziani¹⁵². Solo il 37% dei servizi sanitari locali disponeva di Fracture Liaison Service (FLS) e non tutti hanno potuto dimostrare l'affidabilità della valutazione di tutti i pazienti con frattura. La proporzione di uomini trattati per osteoporosi dopo la frattura dell'anca era del 47% per quanti avevano un'età inferiore ai 75 anni e del 55% per gli uomini più anziani. La proporzione di uomini trattati per l'osteoporosi dopo una frattura da fragilità non dell'anca era del 15% per gli uomini di età inferiore ai 75 anni e del 26% per i più anziani.

Stati Uniti d'America: uno studio rappresentativo a livello nazionale di oltre 51.000 pazienti ricoverati con una frattura dell'anca nel periodo 2003-2005 in uno dei 318 ospedali negli Stati Uniti ha valutato i livelli di trattamento per la prevenzione secondaria¹⁵³. Tra gli uomini, il 2,2%

ha ricevuto farmaci per l'osteoporosi. Un recente studio ha mostrato una preoccupante riduzione negli Stati Uniti del trattamento per l'osteoporosi di una percentuale di pazienti con frattura dell'anca¹⁵⁴: per uomini e donne, i tassi di trattamento sono stati ridotti da circa il 40% nel 2002 a circa il 20% nel 2011. Gli uomini avevano il 50% in meno di probabilità di ricevere un trattamento rispetto alle donne. Un altro studio eseguito su larga scala riguardo all'assicurazione sanitaria per le fratture che si verificano negli uomini, in un periodo tra il 2000 e il 2005, ha scoperto che solo l'8% degli uomini con una frattura da fragilità (in qualsiasi sito scheletrico) ha ricevuto un trattamento con bifosfonati¹⁵⁵.

Come evidenziato in precedenza nella presente relazione, sia ADT che il trattamento con GC sono cause secondarie di osteoporosi. Studi condotti in diversi paesi hanno preso in considerazione i tassi di valutazione e trattamento dell'osteoporosi tra gli uomini che iniziano ADT:

Canada: tra gli uomini trattati con ADT presso il Cancer Centre Juravinski a Hamilton, Ontario, nel 2008 e 2009, il 28% è stato opportunamente trattato e gestito per l'osteoporosi¹⁵⁶.

Stati Uniti d'America: uno studio eseguito su uomini trattati con ADT nel sistema sanitario Veterans Affairs

La valutazione e il trattamento dell'osteoporosi negli uomini non sono descritti adeguatamente nelle linee guida di molti paesi.

in Nuovo Messico ha valutato il trattamento per l'osteoporosi¹⁵⁷: solo il 13% degli uomini ha eseguito un'analisi di valutazione della BMD e solo il 21% ha ricevuto un trattamento con bifosfonati per via endovenosa o orale.

Sono stati segnalati bassi livelli di valutazione dell'osteoporosi e di trattamento anche per gli uomini che ricevono terapia con glucocorticoidi¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Ci sono pochissimi dati sull'uso di glucocorticoidi in uomini con meno di 50 anni. La mancanza di un trattamento profilattico per l'osteoporosi negli uomini trattati con GC è un'altra causa di fratture da fragilità potenzialmente evitabile.

Regno Unito: i dati del General Practice Research Database (GPRD) hanno dimostrato che il rischio di frattura aumenta anche con dosi giornaliere relativamente basse (2,5-7,5 mg) di prednisolone o equivalente, e sale ulteriormente con l'aumentare della dose quotidiana¹⁶².

Stati Uniti di America: uno studio ha analizzato la misurazione della BMD in meno del 5% degli uomini rispetto al 13% delle donne, mentre il trattamento dell'osteoporosi è stato iniziato in meno del 9% degli uomini rispetto al 57% delle donne¹⁵⁸.

Canada: nello studio canadese Canada Osteoporosis Study (CaMos), il rischio di fratture da fragilità a 10 anni è risultato significativamente aumentato in caso di uso precedente di glucocorticoidi assunti per un mese o più¹⁶³.

LACUNE NELLE LINEE GUIDA CLINICHE

Nonostante che un terzo delle fratture dell'anca si verifichino negli uomini, la valutazione ed il trattamento dell'osteoporosi negli uomini non sono descritti adeguatamente nelle linee guida nazionali di molti paesi. Un tipico esempio di questa lacuna è

rappresentata dalle linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Regno Unito.

Negli ultimi dieci anni, il NICE ha pubblicato linee guida relative alla prevenzione delle fratture da fragilità tra le donne in postmenopausa. La prima linea guida sul trattamento di prevenzione secondaria delle fratture è stata pubblicata nel 2005¹⁶⁴. Nel 2008 sono state pubblicate una nuova linea guida sul trattamento per la prevenzione secondaria delle fratture e una nuova linea guida sulla prevenzione primaria delle fratture per le donne, poi aggiornate nel 2011¹⁶⁵⁻¹⁶⁶. Le linee guida sulla gestione clinica della valutazione del rischio di fratture da fragilità hanno iniziato a menzionare gli uomini nel 2012¹⁶⁷. Tuttavia, in assenza di indicazioni specifiche sul trattamento per gli uomini, risulta mancante una parte chiave delle raccomandazioni sulla prescrizione obbligatoria del Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito.

Dal momento che gli uomini vivono sempre più a lungo e soffrono di un numero crescente di fratture da fragilità – in particolare le fratture

dell'anca – i politici di tutti i paesi dovrebbero garantire che le nuove linee guida cliniche nazionali sulla gestione dell'osteoporosi comprendano sempre anche raccomandazioni sulla cura degli uomini.

LACUNE NELL'ACCESSO AI FARMACI

Una conseguenza del fatto che la maggior parte dei principali studi clinici di fase III condotti per soddisfare i requisiti di registrazione del farmaco con le autorità di regolamentazione di tutto il mondo sono stati condotti in donne in post-menopausa, è che i farmaci per l'osteoporosi sono stati autorizzati anche a trattare gli uomini, ma spesso dopo molti anni rispetto all'autorizzazione per le donne. Come descritto nella prossima sezione di questa relazione, la medicina di evidenza per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini è cresciuta notevolmente negli ultimi dieci anni, ma l'accesso ai farmaci per trattare l'osteoporosi negli uomini ha bisogno di stare al passo con questo progresso.





LINEE GUIDA PER UOMINI, OPERATORI SANITARI E POLITICI

Questa relazione ha spiegato e sintetizzato l'entità dell'osteoporosi a livello mondiale, in particolare le cause dell'osteoporosi maschile e le attuali lacune riguardo il trattamento, le linee guida cliniche e l'accesso ai farmaci. Il messaggio da diffondere è che la stragrande maggioranza degli uomini che sono ad alto rischio di andare incontro a fratture causate da osteoporosi non sono consapevoli del loro rischio, così come non lo sono coloro che forniscono loro assistenza sanitaria. Questo *status quo* deve essere messo in discussione: questa sfida è l'argomento dell'ultima parte della presente relazione.

LINEE GUIDA PER GLI UOMINI

Chi dovrebbe sottoporsi a esami?

Gli uomini che hanno subito una frattura a seguito di una caduta da un'altezza maggiore o uguale alla propria statura, dall'età di 50 anni dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione per l'osteoporosi e il rischio di frattura^{125,168,169}. Oltre a coloro che si sono fratturati, sulla base delle raccomandazioni della Endocrine Society degli Stati Uniti¹⁷⁰, dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione

della BMD gli uomini con i seguenti fattori di rischio per l'osteoporosi:

- **Cause legate a fattori di stile di vita modificabili:**

- » Eccessivo consumo di alcol
- » Fumo eccessivo
- » Esercizio fisico eccessivo

- **Cause relative a carenze nutrizionali:**

- » Disturbi alimentari e basso indice di massa corporea
- » Malassorbimento
- » Carenza di vitamina D

- **Cause legate a malattie e ai loro trattamenti:**

- » Malattia renale cronica
- » Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- » Pubertà ritardata
- » Eccesso di glucocorticoidi (endogeno o esogeno)
- » HIV e terapia con inibitori delle proteasi
- » Ipercalciuria
- » Ipogonadismo (comprese terapia di privazione androgenica)
- » Artrite infiammatoria
- » Mastocitosi
- » Mieloma multiplo
- » Osteogenesi imperfetta

- » Iperparatiroidismo primario
- » Tireotossicosi

Gli uomini che presentano questi fattori di rischio dovrebbero porre al loro medico le seguenti domande:

- Ho un fattore di rischio comune per l'osteoporosi, concorda sul fatto che dovrei sottopormi ad un esame della densità ossea? Con quale frequenza dovrei ripeterlo?
- Può calcolare il mio rischio di subire fratture future?
- Che cosa dovrei fare per quanto riguarda il calcio, la vitamina D e l'esercizio fisico?
- Mi può consigliare cambiamenti specifici del mio stile di vita che permettano di migliorare la salute delle ossa?
- Devo fare terapia specifica per il trattamento dell'osteoporosi?

Stile di vita

È dimostrato che l'esercizio può migliorare la BMD negli uomini anziani¹⁷¹ e riesce a diminuire il rischio di cadute¹⁷².

Di conseguenza, la Endocrine Society degli Stati Uniti raccomanda che gli uomini a rischio di sviluppare l'osteoporosi eseguano esercizi di scarico di peso – come camminare – per 30-40 minuti per volta, 3-4 volte a settimana¹⁷⁰.

Gli uomini dovrebbero mantenere un'adeguata assunzione di calcio, secondo la dose giornaliera raccomandata nel loro paese. La Endocrine Society ha specificato che 1.000-1.200 mg è un livello adeguato per gli Stati Uniti: se con l'introito dietetico non si raggiunge questo livello, si raccomanda l'introduzione di integratori di calcio¹⁷⁰.

La vitamina D, la cui fonte primaria è garantita dall'esposizione al sole, svolge un ruolo importante nella salute delle ossa. Osteoporosis Australia, evidenzia la necessità di esporsi alla luce solare in modo regolare e sicuro, mirando ad evitare arrossamenti per non rischiare di sviluppare tumori della pelle⁶⁶.

Chiaramente, i livelli sicuri di esposizione alla luce solare dipendono dalla latitudine e dalla stagione dell'anno, così gli uomini dovrebbero prendere in considerazione le guide relative al proprio paese di residenza. Le raccomandazioni Australiane⁶⁶, US¹⁷⁰ e IOF¹⁷³ identificano un livello di 25-idrossivitamina D, livello pari a 75 nmol/L (30 ng/ml), come livello ottimale per ridurre il rischio di fratture.

GUIDA PER GLI OPERATORI SANITARI

La valutazione e il trattamento dell'osteoporosi negli uomini è stata oggetto di diversi articoli recenti^{111,174,175}. Nella *Tabella 1* è illustrata una sintesi degli effetti benefici dei vari trattamenti per l'osteoporosi. Segue un compendio degli elementi base per i singoli trattamenti.

Bifosfonati

Alendronato: molti studi hanno valutato l'efficacia dell'alendronato negli uomini con osteoporosi. Le più recenti scoperte hanno confermato studi precedenti per quanto riguarda il miglioramento della BMD e la riduzione dei markers del turnover osseo¹⁷⁶. La riduzione del rischio di frattura è stata dimostrata in uno studio eseguito su uomini con ipogonadismo o eugonadismo (livelli di testosterone normali)¹⁷⁷. L'incidenza di fratture vertebrali radiologicamente dimostrate è stata dello 0,8% nei pazienti trattati con alendronato rispetto al 7,1% dei controlli. L'analisi costo-efficacia supporta l'uso di alendronato negli uomini con osteoporosi primaria che sono ad alto rischio di frattura¹⁷⁸. È stato anche dimostrato che l'alendronato migliora la BMD nei pazienti che assumono ADT¹⁷⁸ o GC¹⁷⁹.

Risedronato: ha dimostrato aumentare i valori di BMD¹⁸⁰ e, in uno

studio non in cieco, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nell'osteoporosi primaria maschile¹⁸¹.

Bifosfonati per via endovenosa: la terapia con ibandronato per via endovenosa (e.v.) mensile ha dimostrato di migliorare la BMD e i valori dei markers del turnover osseo negli uomini affetti da osteoporosi¹⁸². Negli uomini trattati con ADT, il pamidronato e.v. ha dimostrato di impedire perdita ossea¹⁸³. Il bifosfonato somministrato per via e.v. più studiato negli uomini è l'acido zoledronico, ed ha dimostrato di migliorare la BMD^{176,184} e ridurre l'incidenza di entrambe le fratture vertebrali¹⁸⁴ e non vertebrali¹⁸⁵ negli uomini con osteoporosi primaria. L'acido zoledronico ha anche migliorato la BMD negli uomini che ricevono ADT¹⁸⁶ e GC¹⁸⁷.

Terapie alternative e aggiuntive

Denosumab: un anticorpo monoclonale completamente umano che rappresenta un'alternativa alla terapia con bisfosfonati. Il Denosumab ha dimostrato di migliorare la BMD negli uomini con osteoporosi primaria¹⁸⁸, e di migliorare la BMD e ridurre l'incidenza di fratture vertebrali negli uomini che assumono ADT¹⁸⁹. In uno studio su uomini e donne giapponesi affetti da osteoporosi, il denosumab è stato capace di ridurre significativamente del 66% in 2 anni¹⁹⁰ l'incidenza di nuove fratture vertebrali o il peggioramento delle vecchie fratture.

TABELLA 1 Sintesi dei benefici della terapia dell'osteoporosi negli uomini ¹¹¹

| Trattamento | Osteoporosi primaria | | | Terapia di deprivazione androgenica | | | Osteoporosi secondaria all'uso di glucocorticoidi | | |
|---------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|---|---------------------|-------------------------|
| | BMD | Frattura vertebrale | Frattura non vertebrale | BMD | Frattura vertebrale | Frattura non vertebrale | BMD | Frattura vertebrale | Frattura non vertebrale |
| Bifosfonati | Alendronato | x | x | | | | x | | |
| | Risedronato | x | x | | | | | | |
| | Ibandronato | x | | | | | | | |
| | Pamidronato | | | | x | | | | |
| | Acido zoledronico | x | x | x | x | | | x | |
| Terapie alternative | Denosumab | x | | x | x | | | | |
| | Ranelato di Stronzio | x | | | | | | | |
| | Teriparatide | x | x | | | | x | x | |

Modificato da Sim I-W, Ebeling PR. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and the latest evidence. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013;5(5):259-267. Riprodotto per gentile concessione.

L'esercizio negli uomini più anziani aumenta la BMD e riduce il rischio di caduta.

Teriparatide: l'agente anabolico primario per il trattamento dell'osteoporosi. Il teriparatide ha dimostrato di aumentare la BMD negli uomini con ipogonadismo o eugonadismo e osteoporosi¹⁹¹, e di ridurre l'incidenza delle fratture vertebrali¹⁹². Il Teriparatide ha dimostrato anche di prevenire la perdita di massa ossea^{193,194} e le fratture vertebrali negli uomini e donne con osteoporosi GC-indotta¹⁹⁵. Il trattamento con Teriparatide ha anche mostrato i risultati migliori nell'aumento della BMD a livello della colonna vertebrale, riguardo la microstruttura e la resistenza rispetto al risedronato negli uomini con osteoporosi GC-indotta¹⁹⁴.

Testosterone: gli studi sul testosterone come trattamento per l'osteoporosi sono limitati e nessuno studio ha utilizzato l'evento fratturativo come end-point primario. La terapia con testosterone ha dimostrato di migliorare la BMD e i markers del turnover osseo negli uomini con ipogonadismo^{196,197}. Anche se non sono stati condotti studi sull'associazione testosterone e bisfosfonati, esiste un razionale per l'uso di bifosfonati negli uomini trattati con steroidi sessuali per ripristinare l'eugonadismo¹⁷⁵.

Linee guida cliniche per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini

Le seguenti linee guida forniscono ai clinici un'analisi più dettagliata e raccomandazioni riguardanti il trattamento dell'osteoporosi maschile:

Australia: Linee guida cliniche per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini anziani. 2010. Royal Australian College of General Practitioners¹⁹⁸.

Germania: 2006 DVO – linee guida per la prevenzione, la diagnosi e la terapia dell'osteoporosi per le donne dopo la menopausa, e per gli uomini dopo i 60 anni di età – Sintesi linee guida¹⁹⁹.

Giappone: Linee guida giapponesi del 2011 per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi – Sintesi esecutiva²⁰⁰.

Regno Unito: Diagnosi e gestione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini anziani nel Regno Unito: National Osteoporosis Guideline Group (Nogg) aggiornamento 2013²⁰¹.

Stati Uniti d'America: L'osteoporosi negli uomini: linee guida cliniche pratiche della Endocrine Society¹⁷⁰.

Gruppi di lavoro scientifici IOF hanno pubblicato position papers relative alla prevenzione e al trattamento dell'osteoporosi negli uomini trattati con ADT e GC:

- Malattia ossea associata al cancro²⁰².
- Uno scenario per lo sviluppo di linee-guida per la gestione dell'osteoporosi indotta da glucorticoidi²⁰³.

LINEE GUIDA PER I POLITICI

Dato che un terzo delle fratture dell'anca si verifica negli uomini⁶ e il numero di anziani in tutto il mondo sta aumentando molto rapidamente¹⁻² insieme al fatto che la mortalità post-frattura dell'anca è maggiore negli uomini, i politici hanno un ruolo fondamentale nell'aiutare i professionisti del settore sanitario a ridurre l'incidenza di fratture da fragilità negli uomini. Questo potrà anche far diminuire significativamente l'onere finanziario che le fratture causate da osteoporosi impongono ai sistemi sanitari nazionali, ora e in futuro. I seguenti problemi dovrebbero essere delle priorità per i responsabili politici:

Fracture Liaison Services: gli individui che hanno subito una prima frattura da fragilità hanno un rischio notevolmente aumentato di andare incontro a una seconda frattura e a fratture successive^{204,205}. In mancanza di un approccio sistematico alla

prevenzione secondaria delle fratture, la maggior parte dei pazienti con fratture da fragilità non riceve le cure necessarie per l'osteoporosi^{142,143}.

I Fracture Liaison Services (FLS) hanno dimostrato di fornire cure clinicamente efficaci in modo altamente redditizio in un numero crescente di paesi in tutto il mondo^{206,207}. I governi di vari paesi hanno esplicitamente approvato la loro attuazione come mezzo per colmare l'attuale gap sul trattamento dell'osteoporosi^{132,133, 140,141,208-210}. La campagna dell'IOF "Cattura la frattura"^{125,126,168} serve a supportare i responsabili politici e operatori sanitari nell'attuazione del FLS. IOF ha inoltre sviluppato norme approvate a livello mondiale per i FLS¹⁶⁸. Si veda il sito www.capturethefracture.org

Linee guida cliniche nazionali:

gruppi di sviluppo di linee guida nazionali, e/o agenzie nazionali sulla qualità della salute, hanno pubblicato linee guida sul trattamento e la cura clinica dell'osteoporosi nelle donne. Tuttavia esiste un vuoto per quanto riguarda le linee guida nazionali per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini. I politici devono garantire che le linee guida nazionali sviluppate in materia di osteoporosi dalle agenzie governative affrontino sempre anche il tema dell'osteoporosi maschile insieme a quello femminile.

Accesso ai farmaci: l'accesso ai farmaci per l'osteoporosi è molto variabile in tutto il mondo. I politici devono garantire che l'accesso ai trattamenti per l'osteoporosi e ai meccanismi di rimborso non discriminino gli uomini.

Campagne di educazione e sensibilizzazione nazionali di sostegno:

contribuire a sensibilizzare l'opinione pubblica sulle azioni preventive da adottare per ridurre il rischio di malattie muscolari-ossee e delle articolazioni impedirà un aumento dei costi per i sistemi sanitari, ma eviterà anche dolore, morte e sofferenza a milioni di persone.



L'OSTEOPOROSI MASCHILE - PERCHÉ LE COSE DEVONO CAMBIARE

Non è solo una malattia femminile

È errore comune l'idea che l'osteoporosi colpisca solo le donne, mentre in realtà affligge anche milioni di uomini di tutto il mondo, con conseguenze devastanti. Ecco i fatti:

- L'osteoporosi colpisce anche gli uomini
- Il numero delle fratture negli uomini sta rapidamente crescendo
- A causa dell'osteoporosi gli uomini subiscono invalidità o arrivano alla morte più frequentemente delle donne
- Le fratture maschili sono costose per i sistemi sanitari
- Le fratture causano perdita di giorni lavorativi
- Uno stile di vita sbagliato nei ragazzi o nei giovani uomini

adulti aumenta il rischio futuro di osteoporosi

- Negli uomini l'osteoporosi non viene diagnosticata né trattata
- Gli uomini possono adottare misure per rafforzare le ossa e prevenire le fratture

Fai sì che le cose cambino

L'osteoporosi e le fratture ad essa correlate rappresentano una minaccia grave e crescente per la salute e il benessere degli uomini di tutto il mondo.

La IOF unisce società nazionali dei pazienti e di medici in tutto il mondo per richiedere sforzi da parte dei governi e degli operatori sanitari indirizzati a ridurre l'impatto dell'osteoporosi nella popolazione maschile. Le misure devono essere adottate per:

- Incoraggiare e sostenere gli sforzi

per aumentare la consapevolezza del rischio di osteoporosi tra gli uomini

- Migliorare la conoscenza all'interno della comunità professionale sanitaria in modo che gli uomini a rischio siano identificati e trattati
- Sostenere lo sviluppo e la diffusione di linee guida di gestione dell'osteoporosi maschile
- Promuovere la ricerca dell'osteoporosi maschile
- Facilitare il rimborso delle analisi che riguardano l'osteoporosi e il trattamento per gli uomini a rischio
- Implementare i sistemi di cura per la prevenzione secondaria delle fratture da fragilità in modo che gli uomini che hanno subito una frattura vengano identificati e trattati in modo tempestivo.

BIBLIOGRAFIA

- United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division (2013) World Population Prospects: The 2012 Revision, Highlights and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.228. New York
- United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division (2013) World Population Prospects: The 2012 Revision Online database. <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm> Accessed 14 August 2013
- Cooley H, Jones G (2001) A population-based study of fracture incidence in southern Tasmania: lifetime fracture risk and evidence for geographic variations within the same country. *Osteoporos Int* 12:124-130
- Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ (1997) The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 6:763-768
- Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. (2012) Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27:2039-2046
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7:407-413
- Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E (1980) Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res* 163:171
- Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J (2003) Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int* 14:780-784
- Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA (2007) Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res* 461:226-230
- von Friesendorff M, McGuigan FE, Besjakov J, Akesson K (2011) Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. *Journal of the American Geriatrics Society* 59:806-813
- Cooper C, Mitchell P, Kanis JA (2011) Breaking the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 22:2049-2050
- Hansen L, Mathiesen AS, Vestergaard P, Ehlers LH, Petersen KD (2013) A health economic analysis of osteoporotic fractures: who carries the burden? *Arch Osteoporos* 8:126
- Watts JJ, Abimanyi-Ochom J, Sanders KM (2013) Osteoporosis costing all Australians A new burden of disease analysis – 2012 to 2022. *Osteoporosis Australia, Glebe, NSW*
- Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamson B (2010) Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comorbidities, comorbidity and survival. *Age and ageing* 39:203-209
- Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, Parker MJ, Payne BV, Rushton N (1995) Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *Brj* 310:904-908
- Pande I, Scott DL, O'Neill TW, Pritchard C, Woolf AD, Davis MJ (2006) Quality of life, morbidity, and mortality after low trauma hip fracture in men. *Annals of the rheumatic diseases* 65:87-92
- Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J (2005) Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 16:729-736
- Endo Y, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Egol KA, Koval KJ (2005) Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men. *Journal of orthopaedic trauma* 19:29-35
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR (2009) Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301:513-521
- Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA, Epidemiology ICWGoF (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 22:1277-1288
- Xia WB, He SL, Xu L, Liu AM, Jiang Y, Li M, Wang O, Xing XP, Sun Y, Cummings SR (2012) Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27:125-129
- Langley J, Samaranyaka A, Davie G, Campbell AJ (2011) Age, cohort and period effects on hip fracture incidence: analysis and predictions from New Zealand data 1974-2007. *Osteoporos Int* 22:105-111
- Fisher AA, O'Brien ED, Davis MW (2009) Trends in hip fracture epidemiology in Australia: possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy. *Bone* 45:246-253
- Pasco JA, Brennan SL, Henry MJ, Nicholson GC, Sanders KM, Zhang Y, Kotowicz MA (2011) Changes in hip fracture rates in southeastern Australia spanning the period 1994-2007. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 26:1648-1654
- Cassell E, Clapperton A (2013) A decreasing trend in fall-related hip fracture incidence in Victoria, Australia. *Osteoporos Int* 24:99-109
- Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M (2006) Nationwide decline in incidence of hip fracture. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 21:1836-1838
- Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Rock ND, Jeune B (2006) Decreasing incidence of hip fracture in the Funen County, Denmark. *Acta orthopaedica* 77:109-113
- Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C (2011) Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int* 22:797-801
- Holt G, Smith R, Duncan K, Hutchison JD, Reid D (2009) Changes in population demographics and the future incidence of hip fracture. *Injury* 40:722-726
- Lofman O, Berglund K, Larsson L, Toss G (2002) Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int* 13:18-25
- Guilley E, Chevalley T, Herrmann F, Baccino D, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R (2008) Reversal of the hip fracture secular trend is related to a decrease in the incidence in institution-dwelling elderly women. *Osteoporos Int* 19:1741-1747
- Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB (2009) Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 302:1573-1579
- Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Morin S, Hanley DA, Papaioannou A, Osteoporosis Surveillance Expert Working G (2009) Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 302:883-889
- Gordon J, Pham CT, Karnon J, Crotty M (2012) Monitoring progress in the management of hip fractures in South Australia, Australia. *Arch Osteoporos* 7:267-273
- Hilgsmann M, Bruyere O, Roberfroid D, Dubois C, Parmentier Y, Carton J, Detilleux J, Gillet P, Reginster JY (2012) Trends in hip fracture incidence and in the prescription of antiosteoporosis medications during the same time period in Belgium (2000-2007). *Arthritis care & research* 64:744-750
- Icks A, Arend W, Becker C, Rapp K, Jungbluth P, Haastert B (2013) Incidence of hip fractures in Germany, 1995-2010. *Arch Osteoporos* 8:140
- McGowan B, Casey MC, Silke C, Whelan B, Bennett K (2013) Hospitalisations for fracture and associated costs between 2000 and 2009 in Ireland: a trend analysis. *Osteoporos Int* 24:849-857
- Wilk R, Skrzypek M, Kowalska M, Kusz D, Wielgorecki A, Horyniecki M, Sliwiak J, Piejczyk S, Pluskiewicz W (2014) Standardized incidence and trend of osteoporotic hip fracture in Polish women and men: a nine year observation. *Maturitas* 77:59-63
- Baker PN, Salar O, Olivere BJ, Forward DP, Weerasuriya N, Moppett IK, Moran CG (2014) Evolution of the hip fracture population: time to consider the future? A retrospective observational analysis. *BMJ open* 4:e004405
- Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726-1733
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA (2013) Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden : A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8:136
- Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA, IOF Eurpot (2013) Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 8:137
- Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofner K, Nolte E, Jonsson L, Lems WF, McCloskey EV, Rizzoli R, Stenmark J (2013) SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 8:144
- Tarride JE, Hopkins RB, Leslie WD, Morin S, Adachi JD, Papaioannou A, Bessette L, Brown JP, Goeree R (2012) The burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int* 23:2591-2600
- Tarride JE, Guo N, Hopkins R, Leslie WD, Morin S, Adachi JD, Papaioannou A, Bessette L, Brown JP, Goeree R (2012) The burden of illness of osteoporosis in Canadian men. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27:1830-1838
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A (2007) Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 22:465-475
- Stevens JA, Rudd RA (2013) The impact of decreasing U.S. hip fracture rates on future hip fracture estimates. *Osteoporos Int* 24:2725-2728
- Sanchez A, Spivacow FR (2010) Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 5:1-6
- Tanaka T, Latorre MR, Jaime PC, Florindo AA, Pippa MG, Zerbini CA (2001) Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Osteoporos Int* 12:942-949
- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB (2009) Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* 20:399-408
- International Osteoporosis Foundation (2012) The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. Nyon, Switzerland
- Clark P, Carlos F, Vazquez-Martinez JL (2010) Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Arch Osteoporos* 5:9-17
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Talavera JO, Palermo L, Cummings SO (2010) The prevalence of radiographic vertebral fractures in Mexican men. *Osteoporos Int* 21:1523-1528
- International Osteoporosis Foundation (2011) The Eastern European & Central Asian Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010.
- Men'shikova LV (2002) [Proximal hip fractures and their medico-social sequelae. *Klinicheskaia meditsina* 80:39-41
- Tian FM, Zhang L, Zhao HY, Liang CY, Zhang N, Song HP (2014) An increase in the incidence of hip fractures in Tangshan, China. *Osteoporos Int* 25:1321-1325
- Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K (2009) Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 4:71-77
- Bubshait D, Sadat-Ali M (2007) Economic implications of osteoporosis-related femoral fractures in Saudi Arabian society. *Calcified tissue international* 81:455-458
- Tuzun S, Eskiyurt N, Akarimak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA, Turkish Osteoporosis S (2012) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 23:949-955
- Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R (2009) The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud publica de Mexico* 51 Suppl 1:S5-17
- Cooper C, Melton LJ, 3rd (1992) Epidemiology of osteoporosis. Trends in endocrinology and metabolism: TEM 3:224-229
- Russell M, Breggia A, Mendes N, Klibanski A, Misra M (2011) Growth hormone is positively associated with surrogate markers of bone turnover during puberty. *Clinical endocrinology* 75:482-488
- Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D, Ohlsson C (2005) Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20:1334-1341
- Hightower L (2000) Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthopaedic nursing / National Association of Orthopaedic Nurses* 19:59-62
- Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR (2003) A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 14:843-847
- Ebeling PR, Daly RM, Kerr DA, Kimlin MG (2013) An evidence-informed strategy to prevent osteoporosis in Australia. *The Medical journal of Australia* 198:90-91
- Hind K, Burrows M (2007) Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone* 40:14-27
- Foley S, Quinn S, Dwyer T, Venn A, Jones G (2008) Measures of childhood fitness and body mass index are associated with bone mass in adulthood: a 20-year prospective study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23:994-1001
- Boniati D, Shea B, Iovine R, Negrii S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A (2002) Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* CD000333

70. National Health and Medical Research Council (2006) Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary Intakes.
71. Looker AC (2006) Dietary calcium intake. In Weaver CM, Heaney RP (eds) *Calcium in Human Health*. Humana Press, Towata, NJ, pp 105-127
72. Winzenberg T, Jones G (2013) Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcified tissue international* 92:140-150
73. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Slosman DO, Bonjour JP (1999) Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 84:4541-4544
74. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ (2001) Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *The American journal of clinical nutrition* 74:206-210
75. Guillemand J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemand S (2001) Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 12:875-879
76. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irlaja KM, Leino AE, Viikari JS (2002) Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *The American journal of clinical nutrition* 76:1446-1453
77. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, et al. (2003) Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *The American journal of clinical nutrition* 78:485-492
78. Tylavsky FA, Cheng S, Lytikainen A, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C (2006) Strategies to improve vitamin D status in northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *The Journal of nutrition* 136:1130-1134
79. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R (2001) Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 107:E53
80. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR (2002) Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 30:771-777
81. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. (2006) Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *The Medical journal of Australia* 185:268-272
82. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int* 17:1382-1389
83. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, et al. (2005) Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *The Journal of nutrition* 135:2602-2608
84. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM (2005) Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int* 16:636-641
85. Institute of Medicine (2011) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*.
86. Garn SM, Rohmann CG, Behar M, Viteri F, Guzman MA (1964) Compact Bone Deficiency in Protein-Calorie Malnutrition. *Science* 145:1444-1445
87. Thissen JP, Triest S, Maes M, Underwood LE, Ketelslegers JM (1990) The decreased plasma concentration of insulin-like growth factor-I in protein-restricted rats is not due to decreased numbers of growth hormone receptors on isolated hepatocytes. *The Journal of endocrinology* 124:159-165
88. Ambler GR (2009) Androgen therapy for delayed male puberty. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 16:232-239
89. Korkor AB, Eastwood D, Bretzmann C (2009) Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents. *WMJ*: official publication of the State Medical Society of Wisconsin 108:181-188
90. Taes Y, Lapauw B, Vanbillemeot G, Bogaert V, De Bacquer D, Goemaere S, Zmierczak H, Kaufman JM (2010) Early smoking is associated with peak bone mass and prevalent fractures in young, healthy men. *Journal of bone and mineral research*: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 25:379-387
91. Eleftheriou KI, Rawal JS, James LE, et al. (2013) Bone structure and geometry in young men: the influence of smoking, alcohol intake and physical activity. *Bone* 52:17-26
92. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG (2008) Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 113:3248-3256
93. Harris M, Hauser S, Nguyen TV, Kelly PJ, Rodda C, Morton J, Freerzer N, Strauss BJ, Eisman JA, Walker JL (2001) Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *Journal of paediatrics and child health* 37:67-71
94. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP (2008) Gender differences in bone mineral density in epilepsy. *Epilepsia* 49:125-131
95. Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S (2013) Sarcopenia and fragility fractures. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 49:111-117
96. Bass SL, Saxon L, Daly RM, Turner CH, Robling AG, Seeman E, Stuckey S (2002) The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *Journal of bone and mineral research*: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 17:2274-2280
97. Bielemann RM, Martinez-Mesa J, Gigante DP (2013) Physical activity during life course and bone mass: a systematic review of methods and findings from cohort studies with young adults. *BMC musculoskeletal disorders* 14:77
98. Nordstrom P, Neovius M, Nordstrom A (2007) Early and rapid bone mineral density loss of the proximal femur in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92:1902-1908
99. Office of the Surgeon General (2004) *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. In US Department of Health and Human Services (ed) Washington
100. Russo CR, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di Iorio A, Guralnik JM, Ferrucci L (2006) Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 38:112-118
101. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Delmas PD (2006) Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research*: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 21:1856-1863
102. Szulc P, Delmas PD (2007) Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int* 18:495-503
103. Lauretani F, Bandinelli S, Ferriswold ME, Maggio M, Semba R, Guralnik JM, Ferrucci L (2008) Longitudinal changes in BMD and bone geometry in a population-based study. *Journal of bone and mineral research*: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 23:400-408
104. Ebeling PR (2008) Clinical practice. Osteoporosis in men. *The New England journal of medicine* 358:1474-1482
105. Martin RM, Correa PHS (2010) Bone quality and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54:185-199
106. Bouxsein ML (2005) Determinants of skeletal fragility. *Best practice & research Clinical rheumatology* 19:897-911
107. Seeman E (2008) Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *Journal of bone and mineral metabolism* 26:1-8
108. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB (2005) Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally aging men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical endocrinology* 62:64-73
109. Szulc P, Delmas PD (2001) Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcified tissue international* 69:229-234
110. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA (1994) Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Bmj* 309:691-695
111. Ebeling PR (2013) Osteoporosis in men. *Current opinion in rheumatology* 25:542-552
112. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. (2012) Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:1861-1870
113. Abbasi AA, Rudman D, Wilson CR, Drinka PJ, Basu SN, Mattson DE, Richardson TJ (1995) Observations on nursing home residents with a history of hip fracture. *The American journal of the medical sciences* 310:229-234
114. Helsen C, Van den Broeck T, Voet A, Prekovic S, Van Poppel H, Joniau S, Claessens F (2014) Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. *Endocrine-related cancer*
115. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C (1999) Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *The Journal of urology* 161:1219-1222
116. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM (2002) Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87:3656-3661
117. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS (2005) Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 352:154-164
118. Van Hemelrijck M, Garmo H, Michaelsson K, Thorstenson A, Akre O, Stattin P, Holmberg L, Adolfsson J (2013) Mortality following hip fracture in men with prostate cancer. *PLoS one* 8:e74492
119. Adler RA (2011) Osteoporosis in men: insights for the clinician. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 3:191-200
120. Newman ED, Matzko CK, Oleginski TP, Perruquet JL, Harrington TM, Maloney-Saxon G, Culp T, Wood GC (2006) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporos Int* 17:1428-1434
121. Saag KG (2003) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 32:135-157, vii
122. Cohen D, Adachi JD (2004) The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 88:337-349
123. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16:737-742
124. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155-162
125. International Osteoporosis Foundation (2012) *Capture the Fracture: A global campaign to break the fragility fracture cycle*. Nyon
126. International Osteoporosis Foundation (2013) *Capture the Fracture: Break the worldwide fragility fracture cycle*. <http://www.capturethefracture.org/> Accessed 21 June 2013
127. International Osteoporosis Foundation (2013) *Capture the Fracture: Best Practice Framework*. <http://www.capturethefracture.org/best-practice-framework> Accessed 27 June 2013
128. Osteoporosis Canada (2011) *Osteoporosis: Towards a fracture free future*. Toronto
129. Osteoporosis Canada (2011) *Osteoporosis patient bill of rights*. <http://www.osteoporosis.ca/osteoporosis-and-you/copn/patient-bill-of-rights/>
130. Osteoporosis Canada (2013) *Make the FIRST break the LAST with Fracture Liaison Services*.
131. Osteoporosis New Zealand (2012) *Bone Care 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand*. Wellington
132. New Zealand National Party (2013) *Opening of Waikato DHB Older Persons and Rehabilitation Building: Speech delivered by Hon Todd McClay, Associate Minister of Health, on behalf of Hon Jo Goodhue, Minister of Health*. <http://www.national.org.nz/Article.aspx?ArticleId=41324> Accessed 7 August 2013
133. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC (2013) Secondary prevention of osteoporotic fractures-an "OPTIMAL" model of care from Singapore. *Osteoporos Int*
134. National Osteoporosis Society (2009) *Protecting fragile bones: A strategy to reduce the impact of osteoporosis and fragility fractures in England/Scotland/Wales/Northern Ireland*.
135. National Osteoporosis Society (2012) *The Falls and Fractures Declaration*. <http://www.nos.org.uk/page.aspx?pid=1248> Accessed 1 November 2012
136. National Osteoporosis Society (2012) *The Falls and Fractures Alliance*. <http://www.nos.org.uk/page.aspx?pid=1247> Accessed 18 July 2013
137. National Bone Health Alliance (2013) *NBHA Secondary Fracture Prevention Initiative*. <http://www.nbha.org/projects/secondary-fracture-prevention-initiative> Accessed 4 February 2013
138. National Bone Health Alliance (2013) *Fracture Prevention CENTRAL*. <http://www.nbha.org/fpc> Accessed 27 June 2013
139. National Bone Health Alliance (2013) *2Million2Many*. <http://www.2million2many.org/> Accessed 7 August 2013
140. Department of Health (2009) *Falls and fractures: Effective interventions in health and social care*. In Department of Health (ed)
141. Department of Health (2009) *Fracture prevention services: an economic evaluation*.
142. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE (2004) Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 15:767-778
143. Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD (2006) Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Seminars in arthritis and rheumatism* 35:293-305
144. Greenspan SL, Wyman A, Hooven FH, et al. (2012) Predictors of treatment with osteoporosis medications after recent fragility fractures in a multinational cohort of postmenopausal women. *Journal of the American Geriatrics Society* 60:455-461
145. Chen JS, Hogan C, Lyubomirsky G, Sambrook PN (2009) Management of osteoporosis in primary care in Australia. *Osteoporos Int* 20:491-496
146. Chen JS, Simpson JM, Blyth FM, March LM (2014) Managing osteoporosis with FRAX® in Australia: proposed new treatment thresholds from the 45&Up Study cohort. *Osteoporos Int* In press:
147. Up Study C, Banks E, Redman S, et al. (2008) Cohort profile: the 45 and up study. *International journal of epidemiology* 37:941-947
148. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. (2008) The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 19:581-587

149. Roerholt C, Eiken P, Abrahamson B (2009) Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 20:299-307
150. Suhm N, Lamy O, Lippuner K, OsteoCare study g (2008) Management of fragility fractures in Switzerland: results of a nationwide survey. *Swiss medical weekly* 138:674-683
151. Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM (2004) Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. *Osteoporos Int* 15:120-124
152. Royal College of Physicians' Clinical Effectiveness and Evaluation Unit (2011) Falling standards, broken promises: Report of the national audit of falls and bone health in older people 2010.
153. Jennings LA, Auerbach AD, Maselli J, Pekow PS, Lindenauer PK, Lee SJ (2010) Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 58:650-657
154. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD (2014) Osteoporosis Medication Use after Hip Fracture in U.S. Patients between 2002 and 2011. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*
155. Shepherd AJ, Cass AR, Ray LA, Tan A, Wilkinson GS (2012) Treatment for older men with fractures. *Osteoporos Int* 23:1041-1051
156. Al-Shamsi HO, Lau AN, Malik K, Alamri A, Ioannidis G, Corbett T, Adachi JD, Papaioannou A (2012) The current practice of screening, prevention, and treatment of androgen-deprivation-therapy induced osteoporosis in patients with prostate cancer. *Journal of oncology* 2012:958596
157. Yee EF, White RE, Murata GH, Handanos C, Hoffman RM (2007) Osteoporosis management in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. *Journal of general internal medicine* 22:1305-1310
158. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M (2005) Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 16:2168-2174
159. Guzman-Clark JR, Fang MA, Sehl ME, Taylor L, Hahn TJ (2007) Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 57:140-146
160. Feng Z, Zeng S, Wang Y, Zheng Z, Chen Z (2013) Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 8:e80890
161. Overman RA, Toliver JC, Yeh JY, Gourlay ML, Deal CL (2014) U.S. adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis care & research*
162. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13:777-787
163. Ioannidis G, Pallas S, Papaioannou A, et al. (2014) Glucocorticoids predict 10-year fragility fracture risk in a population-based ambulatory cohort of men and women: Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Arch Osteoporos* 9:169
164. National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance 87.
165. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (amended).
166. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160 (amended).
167. National Institute for Health and Clinical Excellence (2012) Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE clinical guideline 146. London
168. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C, Group IOFFW (2013) Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*
169. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, et al. (2011) Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int* 22:2051-2065
170. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS, Endocrine S (2012) Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:1802-1822
171. Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, Nicholson GC, Seibel MJ, Salmon J, Daly RM (2011) Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96:955-963
172. Smulders E, Weerdsteijn V, Groen BE, Duysens J, Eijsbouts A, Laan R, van Lankveld W (2010) Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 91:1705-1711
173. International Osteoporosis Foundation (2011) Three Steps to Unbreakable Bones: Vitamin D, calcium and exercise. Nyon, Switzerland
174. Walsh JS, Eastell R (2013) Osteoporosis in men. *Nature reviews Endocrinology* 9:637-645
175. Sim le W, Ebeling PR (2013) Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 5:259-267
176. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, Bucci-Rechtweg C, Readie A, Mesenbrink P, Weinstein RS (2010) Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25:2239-2250
177. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *The New England journal of medicine* 343:604-610
178. Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B, Zethraeus N, Sen SS (2004) Cost effectiveness of alendronate for the treatment of male osteoporosis in Sweden. *Bone* 34:1064-1071
179. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, Giezek H, West J, Schnitzer TJ (2009) Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of rheumatology* 36:1705-1714
180. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD (2009) Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24:719-725
181. 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
182. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G (2010) Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 46:970-976
183. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS (2001) Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 345:948-955
184. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. (2012) Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 367:1714-1723
185. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *The New England journal of medicine* 357:1799-1809
186. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *The Journal of urology* 169:2008-2012
187. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, Bucci-Rechtweg C, Su G, Reid DM (2012) Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 50:289-295
188. Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, et al. (2012) A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:3161-3169
189. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. (2009) Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 361:745-755
190. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. (2014) Fracture Risk Reduction with Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis: Denosumab fracture Intervention Randomized placebo Controlled Trial (DIRECT). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* jc20134175
191. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34) therapy on bone density in men with osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 18:9-17
192. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH (2005) Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 16:510-516
193. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, Krohn K, See K, Warner MR (2009) Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 20:2095-2104
194. Gluer CC, Marin F, Ringe JD, et al. (2013) Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 28:1355-1368
195. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *The New England journal of medicine* 357:2028-2039
196. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A (1996) Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81:4358-4365
197. van der Werff ten Bosch JJ, Bot A (1992) Some skeletal dimensions of males with isolated gonadotrophin deficiency. *The Netherlands journal of medicine* 41:259-263
198. The Royal Australian College of General Practitioners (2010) Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women and Older Men. South Melbourne, Australia
199. Pfeilschifter J, German Specialist Organisation for O (2006) 2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and German Diabetes Association]* 114:611-622
200. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. (2012) Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary. *Arch Osteoporos* 7:3-20
201. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. (2013) Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 75:392-396
202. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. (2013) Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 24:2929-2953
203. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. (2012) A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 23:2257-2276
204. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375-382
205. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 15:721-739
206. Mitchell PJ (2011) Fracture Liaison Services: the UK experience. *Osteoporos Int* 22 Suppl 3:487-494
207. Mitchell PJ (2013) Best Practices in Secondary Fracture Prevention: Fracture Liaison Services. Current osteoporosis reports
208. New South Wales Agency for Clinical Innovation Musculoskeletal Network (2011) NSW Model of Care for Osteoporotic Refracture Prevention. Chatswood, NSW
209. Statewide Orthopaedic Clinical Network and Rehabilitation Clinical Network (2011) Models of Care for Orthopaedic Rehabilitation - Fracture Fractures General Orthopaedic Trauma and Arthroplasty. In Government of South Australia, SA Health (eds) Adelaide
210. Government of Western Australia (2011) Osteoporosis Model of Care. In Department of Health Musculoskeletal Diabetes & Endocrine Falls Prevention and Aged Care Health Networks (WA) (ed) Perth

NOTE



Donare è continuare nel tempo

Disporre un lascito testamentario a favore di F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli significa scegliere la vita. Significa lasciare il segno nella lotta per debellare le malattie ossee e collaborare a costruire un futuro migliore per i nostri figli. Non occorrono atti di eroismo per essere ricordati per sempre.

F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli si adopera per prevenire e curare le malattie dello scheletro.

Donazioni e lasciti testamentari contribuiranno a finanziare l'attività di ricerca e a promuovere le iniziative della Fondazione.

F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

Per saperne di più: 055 233 66 63

www.fondazionefirmo.com

L'osteoporosi rappresenta una minaccia grave e crescente per la salute e il benessere di milioni di uomini in tutto il mondo. Purtroppo la malattia è spesso sottodiagnosticata e sottotrattata, cosa che porta a morte precoce e disabilità. Spesso erroneamente considerata una malattia femminile, l'osteoporosi colpisce con fratture uno uomo su cinque a livello globale. In realtà un terzo di tutte le fratture dell'anca in tutto il mondo si verificano negli uomini e la probabilità di morire a causa dell'osteoporosi è il doppio nell'uomo rispetto alla donna. Questa relazione mette in evidenza le soluzioni, basate su testimonianze che tengono conto di costi ed efficacia, che i governi, le autorità sanitarie e professionisti medici devono intraprendere per aiutare a prevenire e controllare l'osteoporosi negli uomini.

PROF CYRUS COOPER

Presidente del Comitato dei Consulenti scientifici, IOF

Per l'Italia il progetto è sostenuto da

**F.I.R.
M.O.**
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

In collaborazione con



Giornata Mondiale dell'Osteoporosi
20 Ottobre

AMA LE TUE
OSSA

La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2014 è supportata da questi Sponsor globali



AUTORE **Peter Ebeling** Department of Medicine, Monash University, Australia
EDITORE **Paul Mitchell** Synthesis Medical Limited and University of Derby, UK
REVISIONE **Prof Cyrus Cooper, Dr Mark Edwards, Dr Nick Harvey**
MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, UK
DESIGN **Gilberto D Lontro** IOF

International Osteoporosis Foundation
rue Juste-Olivier, 9 • CH-1260 Nyon
Switzerland
T +41 22 994 01 00 F +41 22 994 01 01
info@iofbonehealth.org
www.iofbonehealth.org

Revisione testi in italiano: Gemma Marcucci

FOTO DI COPERTINA **GILBERTO LONTRO**