

PRIMO PIANO

I BISFOSFONATI NELL'OSTEOPOROSI MASCHILE

**Ombretta Di Munno,
Andrea Delle Sedie**

*Dipartimento
di Medicina Interna,
U.O. di Reumatologia,
Università di Pisa*

I bisfosfonati (BPs) sono farmaci che per la loro capacità di inibire il riassorbimento osseo sono utilizzati nel trattamento di numerose malattie del metabolismo fosfo-calcico quali la malattia di Paget, l'iperparatiroidismo primitivo e secondario, l'osteoporosi (OP) primitiva e secondaria, l'ipercalcemia maligna e le complicanze scheletriche che si associano ad alcuni tipi di tumori¹.

Dal punto di vista della struttura molecolare i BPs, che sono analoghi del pirofosfato², si differenziano per la presenza di un gruppo aminico (NH₂) in amino (N-BPs) e non amino (NN-BPs) derivati (Figura 1).

I due gruppi di composti sono caratterizzati da un differente meccanismo d'azione.¹ I NN-BPs, come il clodronato, vengono metabolizzati all'interno degli osteoclasti (OC) in un analogo non idrolizzabile dell'ATP, tossico per tali cellule, che ne provoca pertanto la morte immediata. Gli N-BPs, come l'alendronato, invece, interferendo con il ciclo del mevalonato bloccano la sintesi del farnesil- e del geranyl-pirofosfato e quindi la prenilazione delle proteine: il risultato finale è rappresentato dall'inibizione della funzione e vitalità degli OC e, in ultimo, dall'induzione dell'apoptosi di tali cellule (Figura 2).

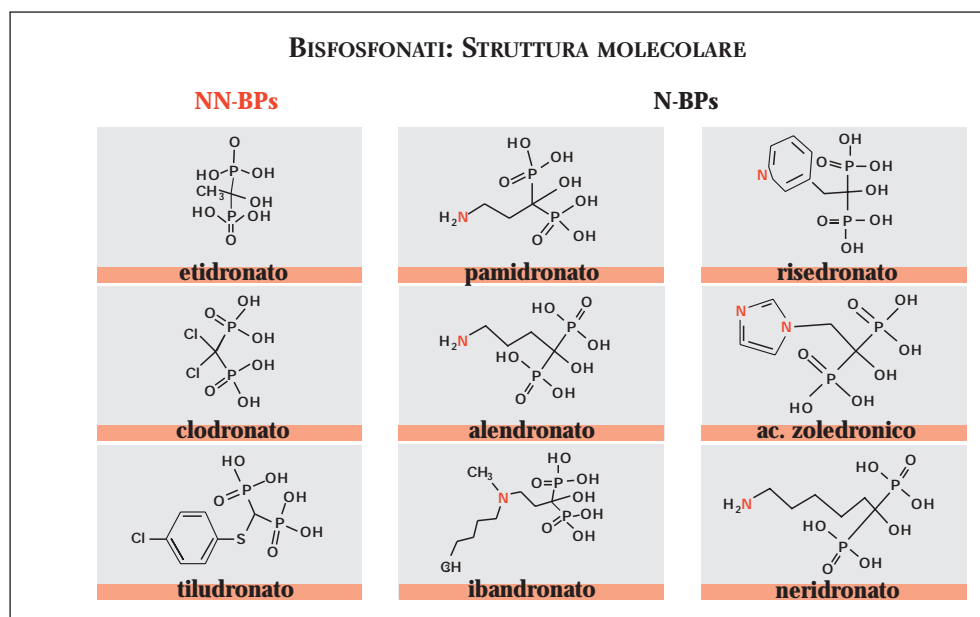
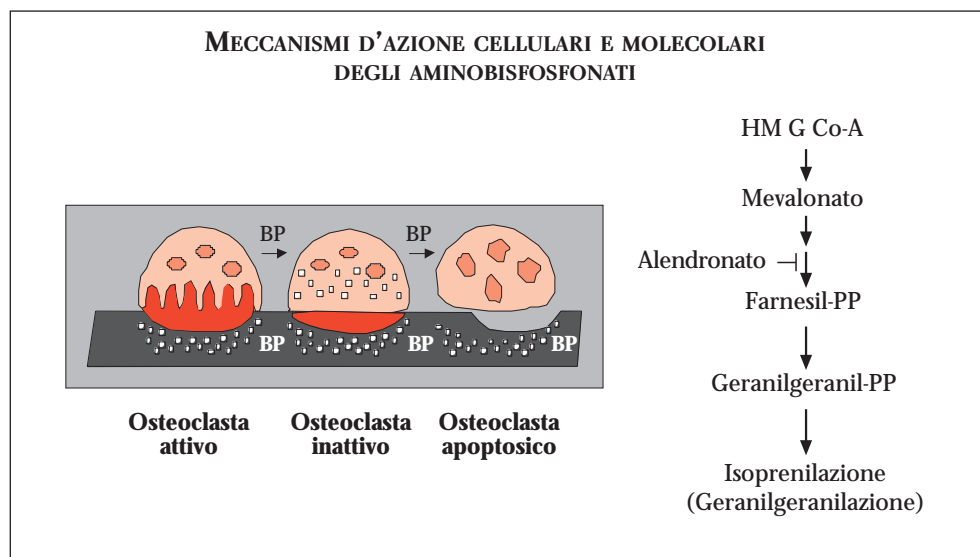


Figura 1.
Formule di struttura
dei bisfosfonati

Figura 2.
Differente
meccanismo
d'azione dei due
gruppi di BPs



Nella Tabella 1 è indicata la potenza antiriassorbitiva dei differenti N-BPs.

I BPs disponibili in Italia sono: etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, neridronato, sebbene per alcuni di questi ci siano delle indicazioni specifiche.¹ Nell'ambito delle numerose malattie in cui i BPs sono utilizzati, l'OP post-menopausale rappresenta quella in cui, in importanti studi controllati che hanno valutato negli ultimi 10 anni migliaia di pazienti, sono stati evidenziati significativi effetti sulla massa ossea (BMD) e sulla riduzione del rischio di fratture.³⁻⁵ Le linee guida delle più importanti società scientifiche¹⁴⁻¹⁶ identificano infatti nei BPs il trattamento di prima scelta nella prevenzione e terapia dell'OP post-menopausale. Gli incoraggianti risultati in termini di BMD e d'incidenza di nuove fratture hanno stimolato la ricerca preclinica e, successivamente, quella clinica al loro impiego anche nell'OP maschile.

Tabella 1. Potenza relativa dei bisfosfonati in rapporto all'inibizione del riassorbimento osseo e della FPP sintetasi

Bisfosfonati	Riassorbimento osseo IC ₅₀ (μM)*	FPP sintetasi IC ₅₀ (μM) ^o
Pamidronato	0,2	0,85
Alendronato	0,05	0,50
Ibandronato	0,02	0,31
Risedronato	0,01	0,10
Zoledronato	0,002	0,02

FPP = farnesil pirofosfato

* Inibizione del rilascio di calcio da parte dell'1,25-di-idrossivitamina D3 nella calvaria di ratto in vitro. I dati rappresentano la media di 2-6 ripetizioni

^o Valori medi calcolati dai plot di dose-risposta dell'inibizione della FPP sintetasi in omogenato di cellule J774, sulla base di 3 ripetizioni

Green Jr. *Am J Clin Oncol* 2002

Infatti, nonostante l'indubbia prevalenza dell'OP nel sesso femminile, un crescente interesse sta suscitando la sua diffusione anche nell'uomo in termini di morbilità, mortalità e costi.^{17,18} Dai vari studi epidemiologici emerge infatti che il 30% di tutte le fratture di femore e il 20% di tutte le fratture vertebrali si verificano nell'uomo. Le previsioni per queste percentuali sono in aumento quale conseguenza dell'incremento della popolazione mondiale che prevede, nel 2050, 15 milioni di ottantacinquenni. Il *life-time-risk* di incorrere in una frattura di femore, per un uomo, è all'incirca del 13% rispetto al 17% della donna, ma la mortalità e la morbilità sono 3 volte maggiori e il rischio complessivo per tutti i tipi di fratture è circa 1/3 rispetto a quello della donna.¹⁹

Per ciò che riguarda la prevenzione e il trattamento dell'OP maschile gli studi farmacologici clinici, soprattutto quelli controllati, sono pochi e spesso i dati risultano estrapolati da quelli più numerosi e con casistiche molto più ampie condotti nella popolazione femminile. Solo molto recentemente si sono resi disponibili studi che hanno valutato solo pazienti di sesso maschile, sufficientemente numerosi e per un periodo di tempo congruo.

OP primaria

In uno studio recentemente pubblicato,²⁰ 241 uomini (di età compresa tra i 31 e gli 87 anni) con OP (T-score femorale $<-2,0$ DS o presenza di almeno una frattura da fragilità) sono stati trattati con alendronato 10 mg/die (ALN) o placebo (P) per un periodo di 2 anni; tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione di calcio e vitamina D.

Al termine dei 2 anni aumenti significativi della BMD lombare, femorale (femore totale, collo, trocantere) e *total body* sono risultati nei pazienti trattati con ALN, mentre nel gruppo P le variazioni sono state significative solo a livello lombare. Nelle Figure 3 e 4 sono indicate le variazioni della BMD lombare e del femore totale.

I marcatori del turnover osseo sono risultati significativamente ridotti in entrambi i gruppi, con riduzioni per la fosfatasi alcalina ossea e per il telopeptide N-terminale urinario rispettivamente del 38% e del 59% nel gruppo ALN e del 5% e 9% nel gruppo P. Gli effetti positivi del trattamento con ALN non sono stati influenzati dall'età, dai valori basali di BMD, dai ridotti livelli di testosterone libero, evidenziati nel 36% dei pazienti che venivano suddivisi in uguale numero nei gruppi ALN e P (Figura 5).

L'incidenza di fratture, vertebrali e non vertebrali, è risultata inferiore nel gruppo ALN (Figura 6), anche se solo per le vertebrali morfometriche (ovvero rilevate dall'osservazione delle radiografie, ma non necessariamente sintomatiche) è stata raggiunta la significatività ($p=0,017$) nel gruppo ALN (0,8%) rispetto al gruppo P (7,1%).

Infine, non sono state segnalate differenze significative nella frequenza e nel tipo di eventi avversi registrati durante lo studio, inclusi gli eventi avversi gastrointestinali.

Altri due studi, anche se condotti su di un minor numero di pazienti, hanno mostrato l'efficacia di ALN in uomini con OP. Nel primo dei due,²¹ 23 pazienti con OP primaria e 18 con OP secondaria hanno ricevuto ALN 10 mg/die e 29 uomini con osteopenia, comparabili per età, peso e altezza (gruppo P), solo calcio (500 mg/die). Dopo un anno di trattamento nei pazienti con OP primaria sono stati ottenuti incrementi del 7% e del 2,6%, rispettivamente, a livello lombare e trocanterico, significativi solo a livello lombare ($p<0,001$); nessuna variazione è risultata presente al collo femorale e al triangolo di Ward. Risultati comparabili sono stati registrati anche nei pazienti con OP secondaria trattati con ALN, mentre nel gruppo P la BMD è rimasta invariata in tutti i siti.

Nel secondo studio,²² 21 pazienti con osteopenia (T-score femorale o lombare $<-1,0$

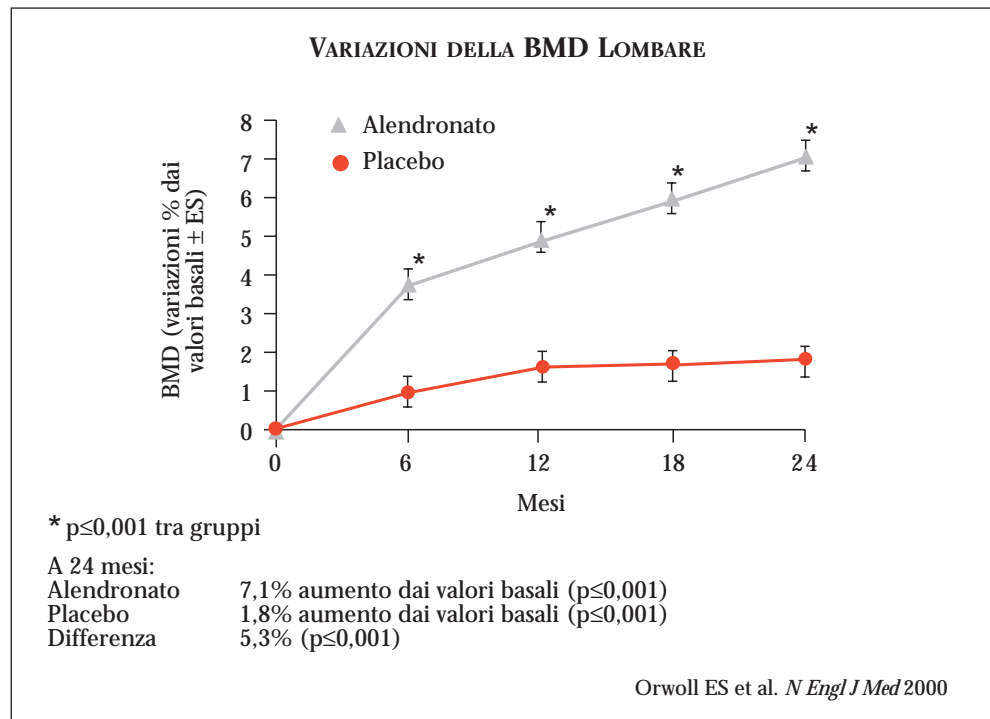


Figura 3.
Variazioni
della BMD lombare
dopo 2 anni
di trattamento.

DS) con o senza fratture preesistenti, trattati con ALN 10 mg/die e supplementazione di calcio e vitamina D ($n=13$) o con sola supplementazione di calcio e vitamina D ($n=8$), sono stati valutati retrospettivamente. L'incremento annuale medio della BMD (Figura 7) nel gruppo trattato con ALN (periodo medio di osservazione 1,9 anni) è stato del 2,7% a livello lombare, 4,7% a livello trocanterico e 3,3% a livello del femore totale: le variazioni erano statisticamente significative nei confronti del gruppo che aveva ricevuto solo calcio e vitamina D (periodo medio di osservazione 2,7 anni).

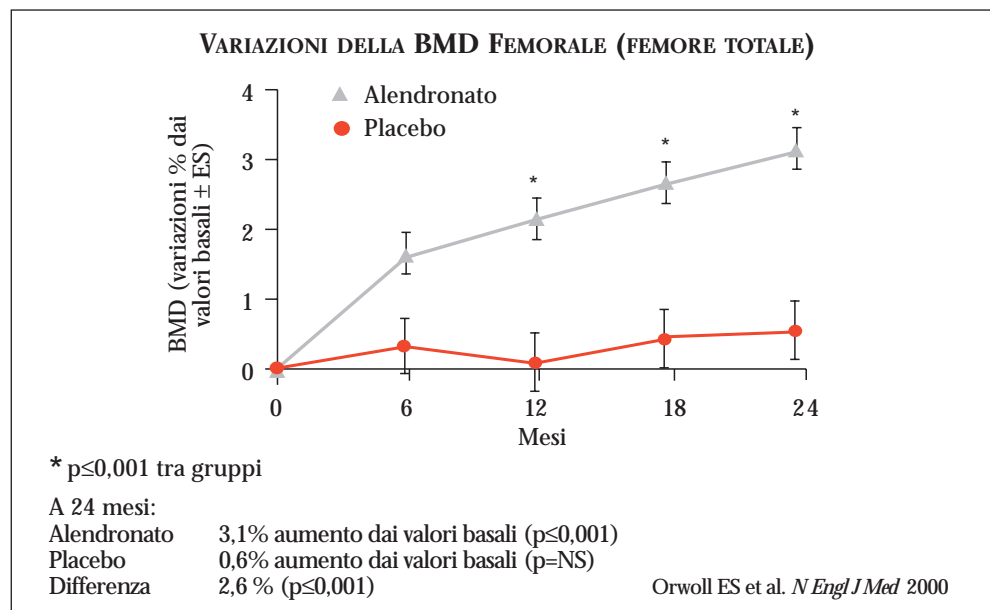


Figura 4.
Variazioni
della BMD femorale
dopo 2 anni
di trattamento.

Figura 5.
Nei sottogruppi di pazienti gli effetti positivi di ALN non sono stati influenzati dalle variabili

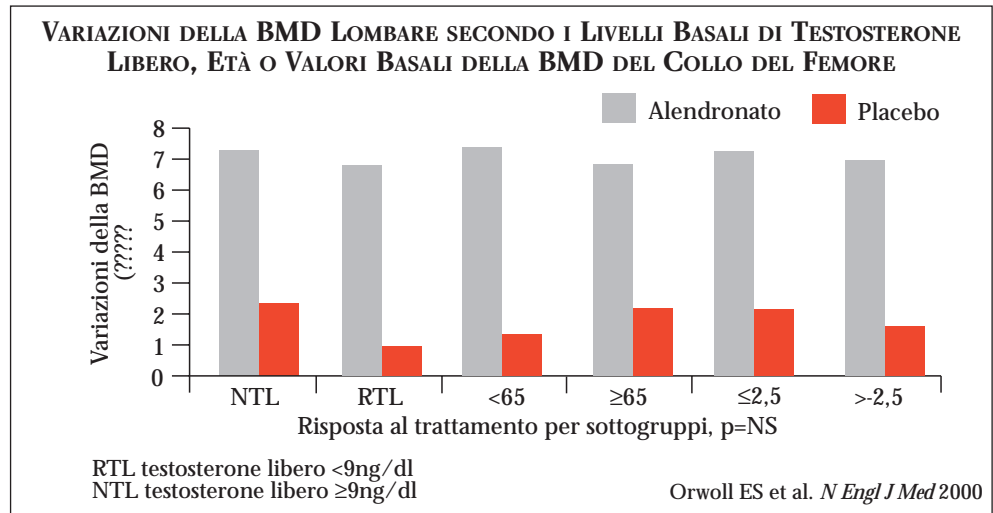


Figura 6.
L'incidenza di fratture, vertebrali e non, nel gruppo ALN vs P

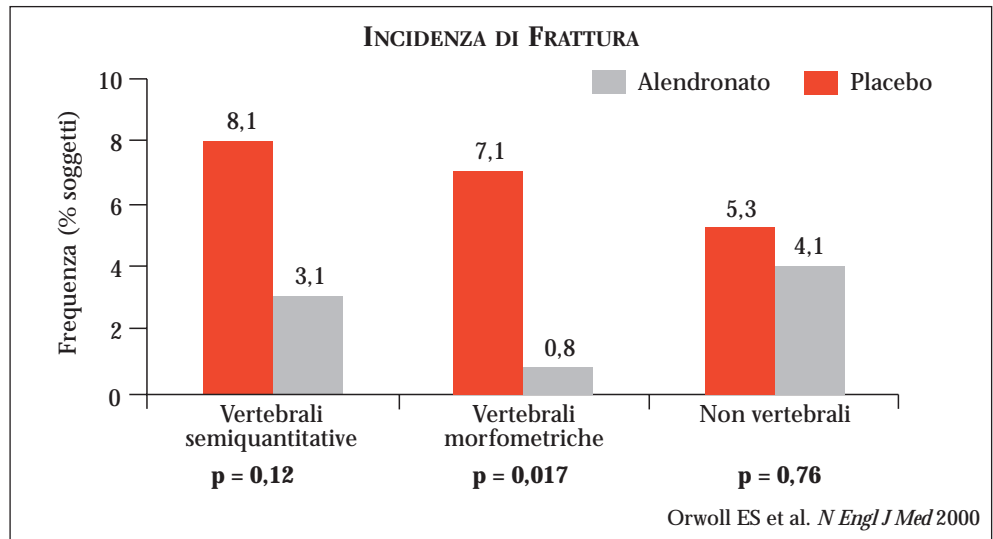


Figura 7.
Incremento annuale medio della BMD nel gruppo ALN+Calcio e vit. D vs Calcio e vit. D

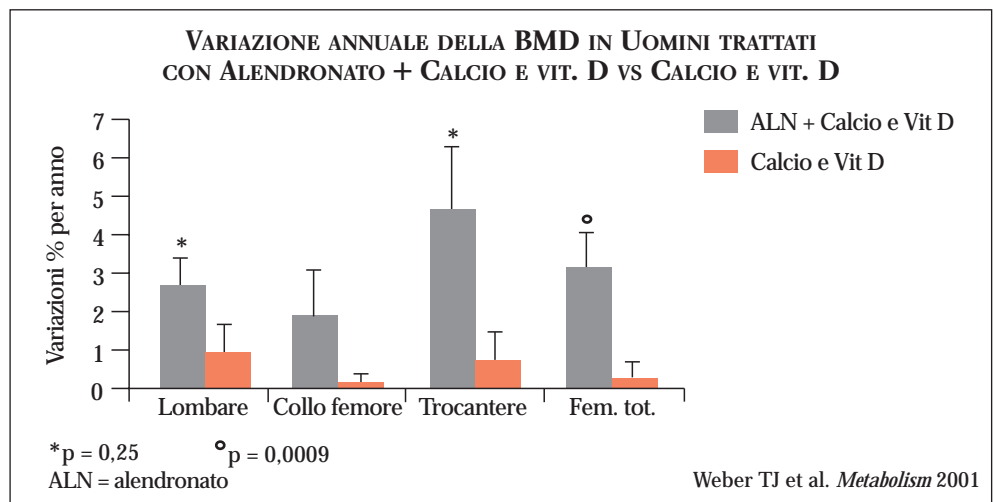
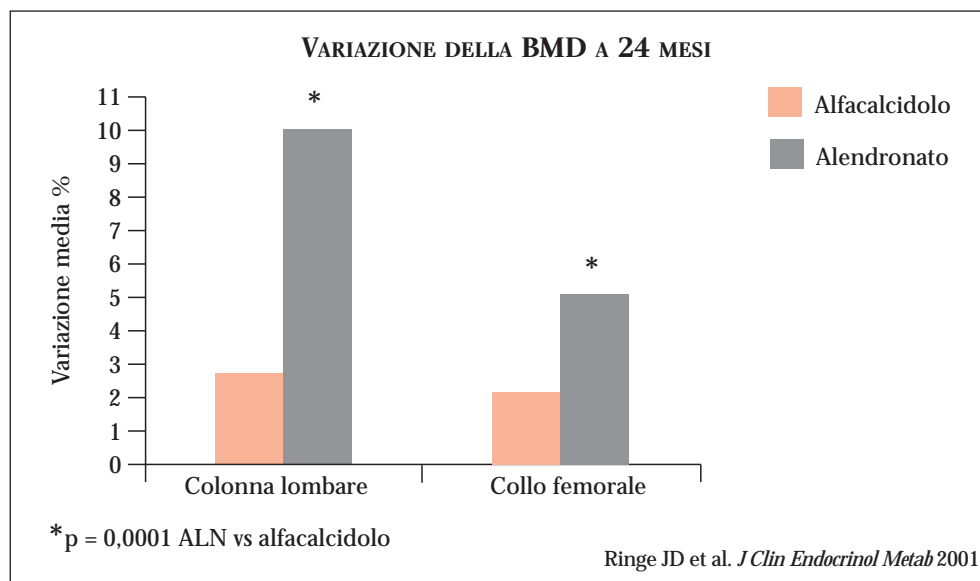


Figura 8.
Risultati dopo 2
anni di trattamento
nel gruppo
alfacalcidolo
vs ALN



ALN (10 mg/die) è stato confrontato con alfacalcidolo (1 µg/die) in 134 pazienti con OP e fratture in uno studio prospettico, randomizzato, della durata di 24 mesi²³, durante il quale tutti i soggetti ricevevano anche una supplementazione di 500 mg di calcio/die. Al termine del periodo di osservazione (Figura 8) i pazienti trattati con ALN (n=68) mostravano un incremento della BMD lombare e femorale rispetto al basale significativamente più elevato di quello dei pazienti trattati con alfacalcidolo (n=66).

L'incidenza di pazienti con nuove fratture vertebrali era del 18,2% nel gruppo alfacalcidolo e del 7,4% nel gruppo ALN (p=0,071).

Recentemente ALN in monosomministrazione settimanale (70 mg) in donne osteoporotiche ha dimostrato, a 12⁶ e 24 mesi,²⁴ un effetto sulla BMD comparabile a quello ottenuto con 10 mg/die; anche la tollerabilità gastroesofagea è risultata sovrapponibile, se non migliore. Tale modalità di somministrazione è stata valutata in uno studio controllato verso P²⁵ in 167 uomini di età compresa tra 38 e 91 anni con OP od osteopenia associata a fratture preesistenti. I pazienti trattati con ALN 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=109) mostravano dopo 12 mesi incrementi della BMD (Figura 9) in tutti i siti esaminati, significativi sia verso i valori basali che verso i valori dei pazienti (n=58) del gruppo P. Anche le variazioni rispetto ai valori basali dei marcatori del turnover osseo sono risultate significative nel gruppo ALN 70 mg (telopeptide N-terminale urinario -51%, p<0,001; fosfatasi alcalina ossea -25%, p<0,001).

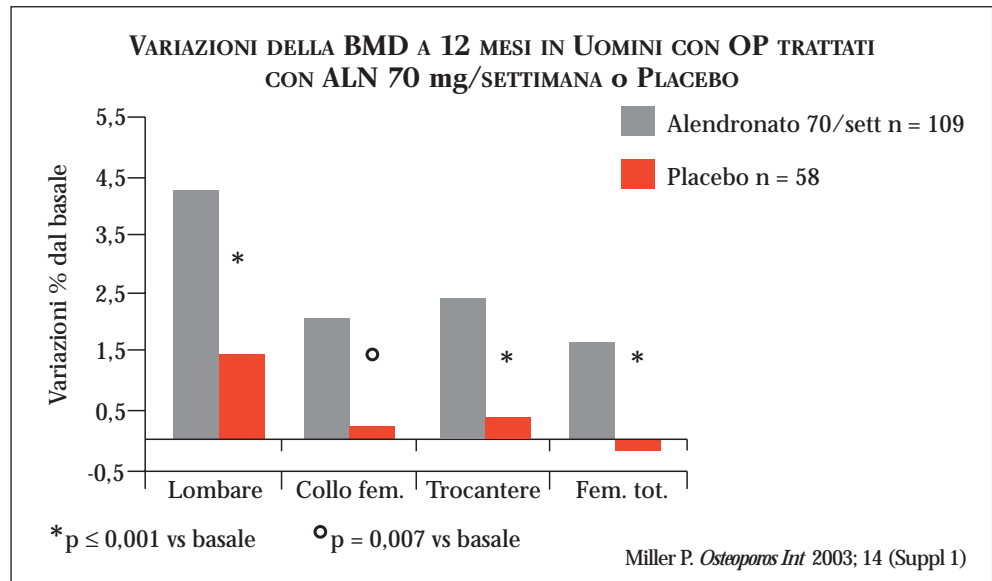
Per altri BP quali etidronato, pamidronato e clodronato non sono stati condotti studi controllati che abbiano valutato l'efficacia di questi farmaci su casistiche sufficientemente numerose di uomini con OP.

Si può quindi affermare che i BP vengono considerati come terapia di prima scelta anche nell'OP maschile.^{16,26}

OP indotta da glucocorticoidi

Nella classificazione dell'osteoporosi maschile si identifica, oltre alla forma primaria dipendente dall'età e a quella idiopatica del giovane adulto, anche una forma secondaria. La forma secondaria (Tabella 2), responsabile per oltre il 60% di fratture vertebrali e periferiche, riconosce come cause più frequenti l'ipogonadismo,²⁷ il consumo

Figura 9.
Dopo 12 mesi
di trattamento
con ALN è stato
dimostrato
un incremento
della BMD in tutti
i siti esaminati



eccessivo di alcol, il fumo e farmaci tra i quali, i glucocorticoidi (GC) sono al primo posto. I GC da soli sono responsabili del 20% di tutti i casi di OP (GIOP) maschile e di fratture vertebrali nel 16% dei pazienti che li assumono cronicamente.

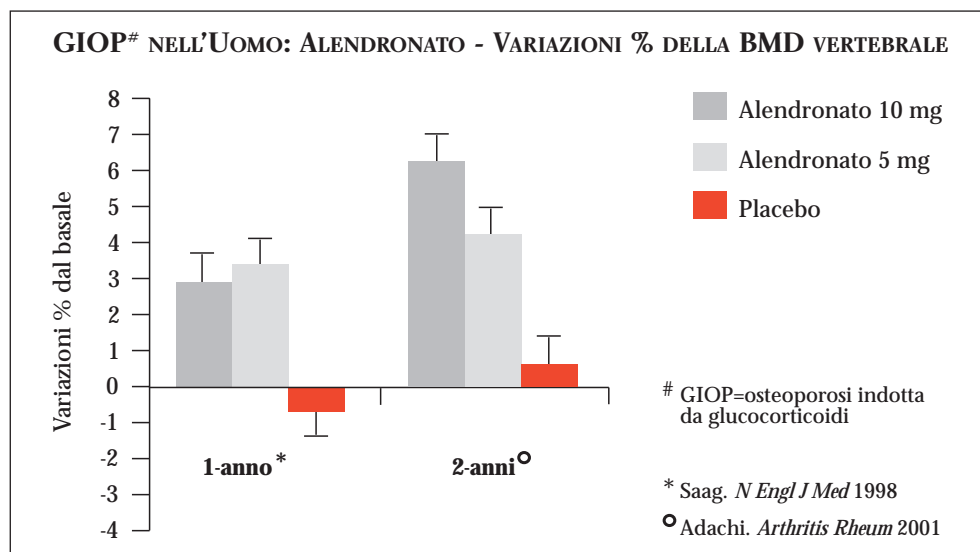
Una terapia con GC, per qualsiasi malattia effettuata, della durata >3 mesi rappresenta un importante fattore di rischio per OP e fratture, particolarmente in donne in post-menopausa e uomini con età >50 anni²⁸ e circa un terzo dei pazienti sviluppa fratture dopo 5 anni di trattamento.²⁹ La maggior parte degli studi identifica in una dose ≥5 mg di prednisone o equivalente la soglia per attuare la valutazione densitometrica e clinica del paziente,³⁰ ma già con dosi di 2,5 mg/die il rischio relativo di fratture del femore è risultato di 1,7 e quello di fratture vertebrali di 2,6.³¹

ALN è stato valutato in 477 pazienti (141 uomini e 336 donne in pre- e post-menopausa) in trattamento con GC, in uno studio di confronto con P della durata di 48 settimane³² con un'estensione in doppio cieco di un anno.³³ ALN (5 e 10 mg/die) è risultato efficace sia in termini di incremento di BMD che di riduzione di nuove fratture vertebrali (86%) con valori significativamente diversi da P, indipendentemente dall'età dei pazienti, dal sesso, dalle malattie concomitanti o dalla dose e durata dei GC. Nei pazienti di sesso maschile trattati con ALN 10 mg/die l'incremento di BMD a li-

Tabella 2. Cause secondarie di osteoporosi

- | | |
|--|--------------------------------------|
| ■ Ipercortisolismo endogeno/esogeno | ■ Insufficienza renale cronica |
| ■ Ipogonadismo | ■ Tumori maligni |
| ■ Abuso di alcol | ■ Mastocitosi sistemica |
| ■ Endocrinopatie | ■ Ipercalciuria idiopatica |
| ■ Post-trapianto | ■ Farmaci (ad es. anticonvulsivanti) |
| ■ Malattie gastrointestinali | ■ Uso di tabacco |
| ■ Cause genetiche (ad es. omocistinuria, osteogenesi imperfetta) | |

Figura 10.
Variazioni della BMD dopo uno e due anni di trattamento



vello vertebrale (Figura 10) è risultato del 2,9% e del 6,3% al termine rispettivamente del primo (n = 141) e secondo (n= 66) anno. Anche risedronato (RIS) è stato confrontato con P, alla posologia di 2,5 e 5 mg/die in 184 uomini, di cui 77 in terapia con GC da non più di 3 mesi (studio di prevenzione) e 107 in terapia da oltre 6 mesi (studio di trattamento);³⁴ tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione con calcio e/o vitamina D. Al termine di un anno (Figura 11), nello studio di prevenzione, RIS 5 mg ha prevenuto la perdita di BMD, mentre nel gruppo P si è assistito a una riduzione significativa ($p < 0,01$) in tutti i siti misurati; nello studio di trattamento RIS 5 mg ha incrementato significativamente ($p < 0,01$) la BMD in tutti i siti misurati.

L'incidenza di nuove fratture vertebrali, considerata complessivamente nei due studi (Figura 12), è risultata ridotta dell'82% ($p = 0,008$) rispetto al gruppo P. RIS è stato ben tollerato, con un'incidenza di eventi avversi gastrointestinali comparabile a P.

Figura 11.
Variazione della BMD dopo un anno di trattamento

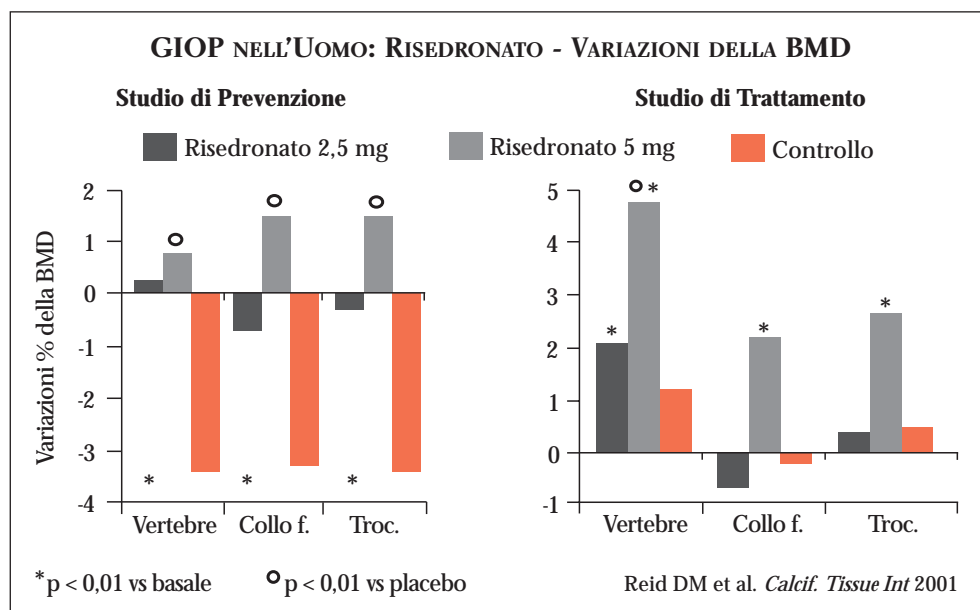
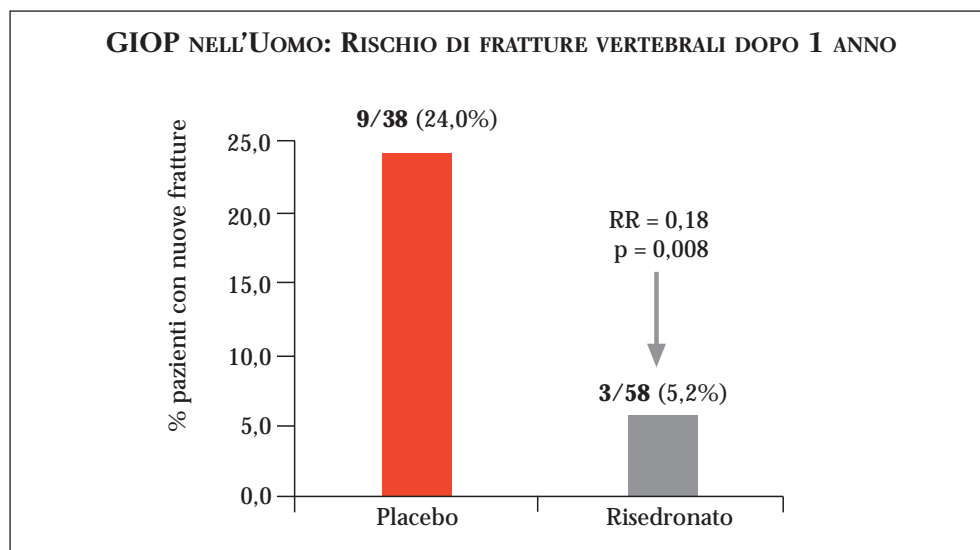


Figura 12.
Dopo il trattamento
con RIS per 1 anno
l'incidenza
di nuove fratture
è risultata ridotta



Per etidronato (ETD), clodronato e pamidronato non sono ancora disponibili studi controllati verso P, condotti su casistiche sufficientemente numerose di uomini con GIOP.

ETD somministrato ciclicamente (400 mg/die per 2 settimane seguito da calcio 500 mg/die per 76 giorni) è stato confrontato con calcio (500 mg/die) in 18 uomini con OP stabilizzata in trattamento cronico con GC (>10 mg/die) per un periodo di 12 mesi.³⁵ Al termine del periodo di trattamento, nei pazienti che avevano ricevuto 4 cicli di ETD si ottenevano incrementi significativi della BMD sia a livello lombare (3,9%) che femorale (5,4%), mentre il gruppo trattato con solo calcio perdeva rispettivamente l'1,1 e l'1,5%.

I BPs (ALN e RIS) sono indicati come farmaci di prima scelta nella prevenzione e terapia della GIOP nell'uomo.^{36,37}

Figura 13.
Variazione
della BMD in
pazienti con tumore
alla prostata

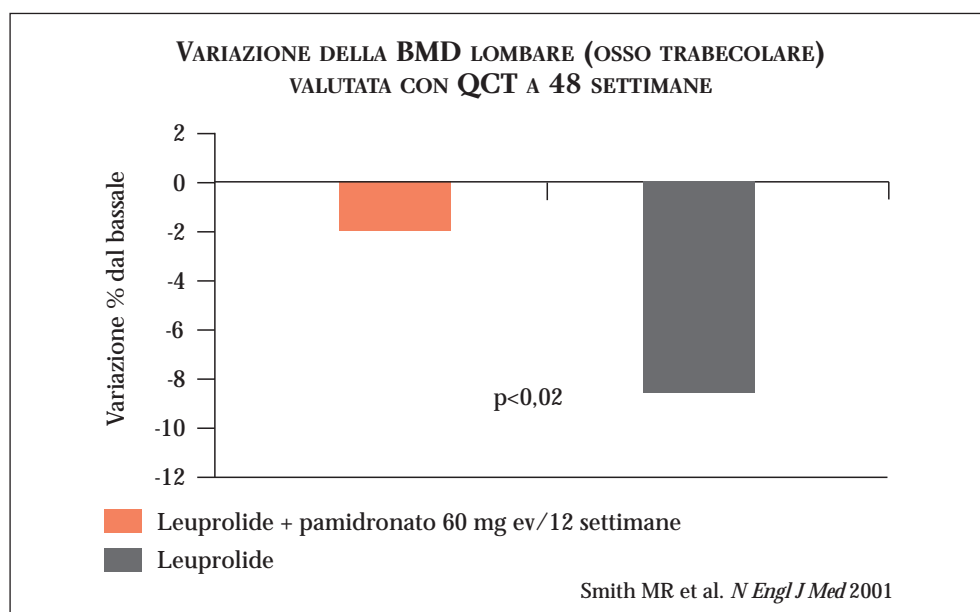
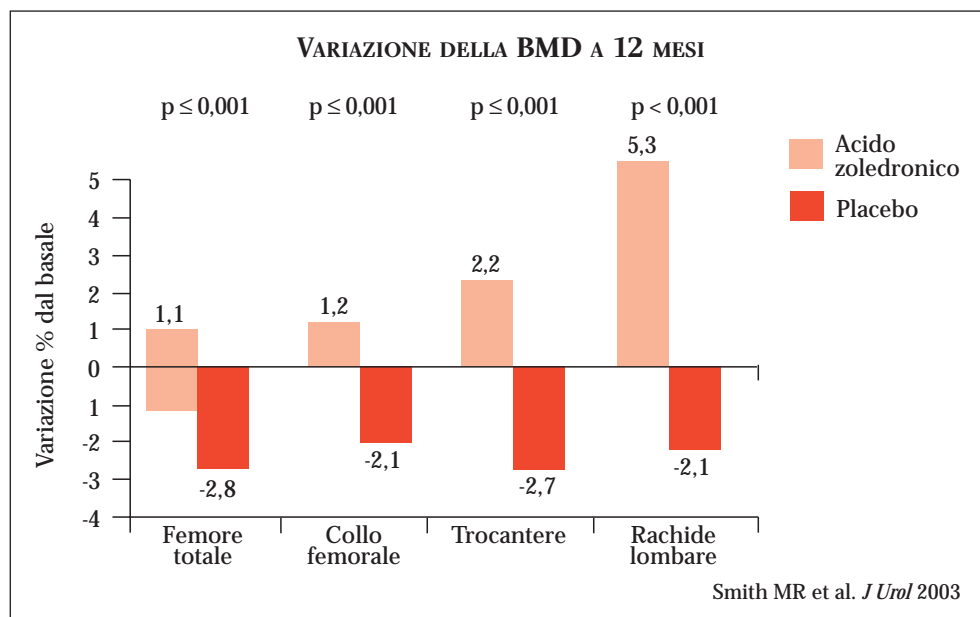


Figura 14.
Incremento della BMD in pazienti con tumore alla prostata dopo 1 anno di trattamento con acido zoledronico



OP in oncologia

I BPs vengono impiegati in oncologia per il trattamento delle ipercalcemie maligne³⁸ e delle metastasi ossee al fine di inibire o almeno rallentare il riassorbimento osseo da parte di OC stimolati dalle cellule tumorali; recentemente evidenze sperimentali sembrerebbero documentare, almeno per alcuni dei più recenti come lo zoledronato, anche un effetto antitumorale diretto.³⁹ Un ulteriore impiego è rappresentato dalla prevenzione e dal trattamento dell'OP e delle fratture da fragilità in pazienti con neoplasie ormono-dipendenti come il tumore della prostata, resi ipogonadici in conseguenza di chemioterapie o deplezione androgenica con agonisti del GnRH.⁴⁰

In uno studio controllato⁴¹ condotto in 43 pazienti con tumore prostatico avanzato o recidivante (ma non metastasi ossee), 21 di essi, trattati in modo randomizzato con pamidronato (PAM) 60 mg ev ogni 12 settimane e leuprolide depot (LEU) 22,5 mg im ogni 12 settimane, venivano confrontati con 22 pazienti trattati con sola LEU. Tutti i pazienti ricevevano una supplementazione con calcio e vitamina D. Dopo 48 settimane nei pazienti trattati con la sola LEU la BMD si riduceva del 3,3% a livello lombare e dell' 1,8% a livello del femore totale; in particolare la riduzione del tessuto osseo trabecolare, misurata a livello lombare con metodica QCT, risultava dell' 8,5% (Figura 13).

Nei pazienti trattati con LEU e PAM, invece, non si sono verificate variazioni significative in nessuno dei siti scheletrici esaminati. Le differenze significative della BMD, tra i due gruppi di trattamento risultavano quindi a livello lombare ($p < 0,001$), trocanterico ($p = 0,003$) e del femore totale ($p = 0,005$); anche la variazione della BMD trabecolare lombare tra i due gruppi risultava significativa ($p = 0,02$).

In uno altro studio prospettico⁴² 21 uomini con tumore della prostata e metastasi ossee venivano trattati in modo randomizzato e in sequenza cross-over, per 2 due periodi di trattamento di 6 mesi ciascuno, con PAM 90 mg o placebo. In tale studio erano stati arruolati solo pazienti che avevano fatto in precedenza almeno 6 mesi di terapia anti androgenica. I risultati dei due periodi di trattamento con placebo venivano considerati complessivamente e confrontati con quelli dei 2 periodi di trattamen-

TABELLA 3. NOTA 79 - OSTEOPOROSI

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausali in donne con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute e a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzi una riduzione di 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica: acido alendronico; acido risedronico; raloxifene

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata con i criteri sopraindicati.

Principio attivo: acido alendronico

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per almeno 6 mesi a dosi $\geq 7,5$ mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

Principi attivi: acido alendronico; acido risedronico

- In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D.

to con PAM. Nei 18 pazienti valutabili alla fine dello studio il PAM aumentava significativamente la BMD lombare e femorale. Un terzo studio, multicentrico, prospettico, controllato verso placebo,⁴³ ha valutato l'efficacia dell'acido zoledronico (ZOL) in pazienti con tumore prostatico localmente avanzato o ricorrente ma senza metastasi ossee. Centosei uomini sono stati randomizzati a ricevere terapia anti androgenica associata a ZOL 4 mg ev ogni 12 settimane o terapia anti androgenica e placebo. Dopo un anno di trattamento è stata registrata, nei pazienti trattati con ZOL, un incremento della BMD lombare del 5,3% e dell'1,1% di quella del femore totale, mentre nel gruppo trattato con terapia anti androgenica e placebo si aveva una riduzione del 2,0% della BMD lombare e del 2,8% di quella del femore totale (Figura 14).

Conclusioni

Anche se al momento non si hanno, a differenza che per l'OP post-menopausale, linee guida validate per la terapia dell'OP maschile e le più recenti pubblicazioni derivano dal consenso e dall'opinione di esperti, studi controllati e non, condotti negli ultimi anni, ci indicano che sono attualmente disponibili terapie sicure ed efficaci per incrementare la BMD e ridurre il rischio di frattura. Vogliamo sottolineare peraltro la necessità della valutazione delle cause secondarie di OP che, nell'uomo, rappresentano fino al 60% di tutte le forme di OP: solo se verrà intrapreso un approccio terapeutico specifico potremo infatti ottenere un reale beneficio.

Nella Tabella 3 è riassunta la Nota 79 in base alla quale i farmaci per la profilassi secondaria di fratture osteoporotiche sono concedibili dal S.S.N.

Bibliografia

1. Filippini P *et al.* **Bisfosfonati 2000-2002.** *Bisfosfonati* 2002;3(3):3-14
2. Fleisch H. **Bisphosphonates. History and experimental basis.** *Bone* 1987;8:23-8
3. Harris ST *et al.* **Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy.** *Am J Med* 1993;95:557-67
4. Storm T *et al.* **Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 1990;322:1265-71
5. Watts NB *et al.* **Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 1990;323:73-9
6. Schnitzer T *et al.* **Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis.** *Aging (Milano)* 2000;12:1-12
7. Black DM *et al.* **Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. Fracture Intervention Trial Research Group.** *Lancet* 1996;348:1535-41
8. Cummings SR *et al.* **Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.** *JAMA* 1998;280:2077-82
9. Black DM *et al.* **Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial (FIT) Research Group.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:118-24
10. Harris ST *et al.* **Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group.** *JAMA* 1999;282:1344-52
11. Reginster JY *et al.* **Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
12. McClung MR *et al.* **Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.** *N Engl J Med* 2001;344:333-40
13. McCloskey *et al.* **Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis.** *Bone* 2001;28(3):310-15
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. **Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy.** *JAMA* 2001;285(6):785-95
15. AACE. **Medical Guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis.** *Endocrine Practice* 2001;7:294-312
16. Brown JP *et al.* **2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.** *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-S34
17. Siddiqui NA *et al.* **Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it.** *Geriatrics* 1999;54:20-22,27-28,30
18. Orwoll ES. **Osteoporosis in men.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:349-67
19. Seeman R. **The structural basis of bone fragility in men.** *Bone* 1999;25:143-47
20. Orwoll ES *et al.* **Alendronate for the treatment of osteoporosis in men.** *N Engl J Med* 2000;343:604-10
21. Ho YV *et al.* **Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000;11(2):98-101
22. Weber TW *et al.* **Effect of alendronate on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis.** *Metabolism* 2001;50:912-15

23. Ringe JD *et al.* **Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5252-55
24. The Alendronate Once-Weekly Study Group. **Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-996
25. Miller P *et al.* **Treatment with alendronate 70-mg once weekly for 12 months increases bone mineral density and decrease biochemical markers of bone turnover in men with osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 1):S19
26. Burgess E *et al.* **Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy.** *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:421-28
27. Bilezikian JP. **Osteoporosis in men.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431-34
28. Adachi JD *et al.* **Management of corticosteroid-induced osteoporosis.** *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(4):228-51
29. Reid IR, *et al.* **Glucocorticoid osteoporosis mechanisms and management.** *Eur J Endocrinol* 1997;137(3):209-17
30. van Staa TP *et al.* **The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis.** *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-87
31. van Staa TP *et al.* **Use of oral corticosteroids and risk of fractures.** *J Bone Miner Res* 2000; 15(6):993-1000
32. Saag KG *et al.* **Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *N Engl J Med* 1998;339:292-99
33. Adachi JD *et al.* **Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial.** *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11
34. Reid DM *et al.* **Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy.** *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-47
35. Struys A *et al.* **Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis.** *Am J Med* 1995;99(3):235-42
36. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1496-503
37. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment.** London: RCP 2002
38. Berenson JR. **Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates.** *Semin Oncol* 2002;29(suppl 21):12-8
39. Green JR. **Antitumor effects of bisphosphonates.** *Cancer* 2003;97(3Suppl):840-47
40. Smith MR *et al.* **Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer.** *Cancer Treat Rev* 2003;29(3):211-8
41. Smith MR *et al.* **Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer.** *N Engl J Med* 2001;345:948-55
42. Diamond T II *et al.* **The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study.** *Cancer* 2001;92:1444-450
43. Smith MR *et al.* **Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer.** *J Urol* 2003;169(6):2008-12