



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de Revisão

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens



Marco Antônio R. Loures^{a,b,*}, Cristiano Augusto F. Zerbini^{a,c}, Jaime S. Danowski^{a,d}, Rosa Maria R. Pereira^{a,e}, Caio Moreira^{a,f}, Ana Patrícia de Paula^{a,g,h}, Charlles Heldan M. Castro^{a,i}, Vera Lúcia Szejnfeld^{a,j}, Laura Maria C. Mendonça^{a,k}, Sebastião C. Radominiski^{a,l}, Mailze C. Bezerra^{a,m}, Ricardo Simõesⁿ e Wanderley M. Bernardoⁿ

^a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), Comissão de Doenças Osteometabólicas e Osteoporose, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Maringá (UEM), Hospital Universitário, Maringá, PR, Brasil

^c Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic), São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital Israelita Albert Sabin, Unidade de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^g Hospital Regional da Asa Norte- SESDF, Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (Fepecs), Brasília, DF, Brasil

^h Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ciências da Saúde (FS), Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde-SESDF, Brasília, DF, Brasil

ⁱ Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^j Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina (EPM), Setor de Doenças Osteometabólicas, São Paulo, SP, Brasil

^k Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Programa de Residência Médica de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^l Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^m Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Ambulatório de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas, Fortaleza, CE, Brasil

ⁿ Associação Médica Brasileira (AMB), Projeto Diretrizes, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de dezembro de 2016

Aceito em 24 de maio de 2017

Palavras-chave:

Osteoporose

Homens

Diretrizes

Diagnóstico

Terapia

R E S U M O

Osteoporose, uma doença metabólica caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura do tecido ósseo e aumento da suscetibilidade a fraturas, é comumente vista como um problema de saúde feminino. Essa visão tem fundamentos: em comparação com os homens as mulheres têm densidade mineral óssea menor, têm vida mais longa e perdem massa óssea mais rapidamente, principalmente após a menopausa, devido à diminuição acentuada dos níveis séricos de estrógeno. Entretanto, nos últimos 20 anos a osteoporose no homem tem sido reconhecida como um problema de saúde pública devido à ocorrência cada vez maior de fraturas por fragilidade. Cerca de 30% de todas as fraturas de quadril ocorrem em homens. Estudos recentes mostram que a probabilidade de fratura por fragilidade do quadril, vértebra ou punho em homens brancos após os 50 anos, pelo resto

* Autor para correspondência.

E-mail: marcorl@uol.com.br (M.A. Loures).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.002>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de suas vidas, situa-se em torno de 13%, 40% nas mulheres. Os homens apresentam perda de massa óssea e fraturas mais tardiamente do que as mulheres. Embora os homens mais idosos tenham maior risco de fratura, cerca de metade das fraturas de quadril ocorre antes dos 80 anos. A expectativa de vida tem aumentado para ambos os sexos no Brasil e em todo o mundo, porém em uma velocidade maior para homens do que para mulheres. Esta Diretriz foi baseada em uma revisão sistemática da literatura com relação a prevalência, etiologia, diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men

A B S T R A C T

Keywords:
Osteoporosis
Men
Guidelines
Diagnosis
Therapy

Osteoporosis, a metabolic disease characterized by low bone mass, deterioration of the bone tissue microarchitecture and increased susceptibility to fractures, is commonly regarded as a women's health problem. This point of view is based on the fact that compared with men, women have lower bone mineral density and longer lifespans and lose bone mass faster, especially after menopause, due to a marked decrease in serum estrogen levels. However, in the last 20 years, osteoporosis in men has become recognized as a public health problem due to the occurrence of an increasingly higher number of fragility fractures. Approximately 30% of all hip fractures occur in men. Recent studies show that the probability of fracture due to hip, vertebral or wrist fragility in Caucasian men older than fifty years, for the rest of their lives, is approximately 13% versus a 40% probability of fragility fractures in women. Men show bone mass loss and fractures later than women. Although older men have a higher risk of fracture, approximately half of all hip fractures occur before the age of 80. Life expectancy is increasing for both sexes in Brazil and worldwide, albeit at a higher rate for men than for women. This Guideline was based on a systematic review of the literature on the prevalence, etiology, diagnosis and treatment of osteoporosis in men.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Fisiopatologia da perda óssea no homem

Osteoporose é uma doença metabólica caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura do tecido ósseo e aumento da suscetibilidade a fraturas. A osteoporose é comumente vista como um problema de saúde feminino. Essa visão tem fundamentos: em comparação com os homens as mulheres têm densidade mineral óssea medida por área (g/cm^2) menor, têm vida mais longa e perdem massa óssea mais rapidamente, principalmente após a menopausa, devido à diminuição acentuada das concentrações séricas de estrogênio. Entretanto, nos últimos 20 anos a osteoporose masculina tem sido reconhecida como um problema de saúde pública devido à ocorrência cada vez maior de fraturas por fragilidade. Cerca de 30% de todas as fraturas de quadril ocorrem em homens.¹

O desenvolvimento do esqueleto mostra algumas diferenças entre homens e mulheres. Homens produzem ossos apendiculares mais longos e largos com córtex mais espesso do que as mulheres. Após o nascimento, o padrão de crescimento ósseo é diferente para ossos apendiculares

(braços e pernas) e axiais (coluna). O crescimento acelerado do esqueleto antes da puberdade deve-se muito mais ao desenvolvimento das pernas do que da coluna para ambos os sexos. Assim, o aparecimento da puberdade, normalmente mais tardia em meninos do que meninas, resulta em ossos masculinos mais longos do que os femininos.² Também, durante o período peripubertal há um aumento da espessura cortical devido à maior formação de osso periosteal em meninos. Nesse período, o osso feminino tem menor formação periosteal, porém com maior aposição endocortical. Em outras palavras, o osso masculino cresce mais “por fora” e o osso feminino mais “por dentro”.

Androgênios, hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1) estimulam a aposição periosteal em homens, enquanto nas mulheres os estrogênios inibem essa aposição, tornam mais estreitos os ossos longos em mulheres do que em homens.³ A aposição endosteal em mulheres é, provavelmente, dependente da ação estrogênica. Devido ao maior desenvolvimento muscular no sexo masculino, há posterior aposição de osso cortical em ossos longos, o que aumenta ainda mais sua resistência à torção. Os homens atingem o pico de massa óssea 8 a 10% maior do que as mulheres, esse é mais um fator determinante de proteção masculina contra fraturas.⁴ A perda de massa óssea trabecular

e a perda de massa óssea cortical, que progredem com o envelhecimento, iniciam-se em fases diferentes para os homens. A perda de massa óssea trabecular inicia-se no adulto jovem, enquanto que a perda de osso cortical é mais tardia e ocorre, com maior frequência, após os 50 anos.⁵ A perda óssea masculina associada ao aparecimento de fraturas ocorre após os 70 anos.⁶

A diminuição da massa óssea trabecular em homens e mulheres é semelhante em quantidade, mas apresenta padrões distintos. No homem, embora as trabéculas se tornem mais finas, sua conectividade é mais bem preservada, enquanto que nas mulheres predominam as cavidades de reabsorção com perda numérica trabecular, bem como da conectividade entre elas.⁷ O resultado final é que a superfície total trabecular diminui menos em homens do que nas mulheres. O afinamento das trabéculas, no homem, está associado à diminuição da formação óssea, enquanto que a perda de trabéculas e conectividade, nas mulheres, parece estar relacionada à aceleração da reabsorção óssea pela queda das concentrações plasmáticas do estrogênio.⁸ A preservação do número de trabéculas explica, em parte, o menor risco de fraturas no homem quando comparado com as mulheres. Homens com osteoporose e fraturas têm maior perda de conectividade trabecular do que homens com osteoporose sem fraturas.⁹ No osso cortical, com o avançar da idade, há maior aposição periosteal no homem do que na mulher, enquanto que a perda endosteal na cavidade medular é semelhante para os dois sexos. A formação óssea periosteal, no homem, aumenta o diâmetro do osso e compensa a perda endosteal. O resultado final é uma melhor manutenção da área cortical que confere maior resistência ao osso do sexo masculino.¹⁰

Androgênios e também os estrogênios são importantes para o desenvolvimento e a manutenção da massa óssea no homem. Como visto anteriormente, os androgênios têm papel importante na aquisição de massa óssea, particularmente na expansão do periosteio e no aumento do diâmetro do osso, assim como no desenvolvimento da massa muscular, com consequente aumento da massa óssea. Desde as descrições de 1) anormalidades de crescimento longitudinal do esqueleto e baixa massa óssea em um homem jovem com uma mutação inativadora do gene para receptor estrogênico,¹¹ 2) homens deficientes em aromatase e 3) modelos genéticos experimentais de deficiência enzimática e hormonal; ficou mais clara a participação dos estrogênios no desenvolvimento do esqueleto masculino. Indivíduos deficientes em aromatase tinham falta de fusão epifisária, maiores valores de marcadores de remodelação óssea e baixa massa óssea, apesar de maiores concentrações plasmáticas de testosterona. Esses indivíduos responderam à terapia estrogênica com aumento da massa óssea, ressaltando o papel do hormônio feminino na regulação da remodelação óssea masculina.¹² No homem, as concentrações séricas do estradiol são dependentes da ação da enzima aromatase sobre a testosterona. Apenas uma pequena fração do estradiol circulante deriva diretamente dos testículos e, portanto, a aromatização periférica dos androgênios testiculares e adrenais tem papel importante na definição das concentrações estrogênicas no homem, principalmente em idosos. O papel do estrogênio e sua predominância sobre o androgênio ficou evidente para a obtenção do pico de massa

óssea, o desenvolvimento longitudinal do osso, a iniciação do estirão de crescimento, a fusão da placa de crescimento epifisária na puberdade e a velocidade de remodelação óssea no homem jovem.¹³ Assim, as concentrações séricas estrogênicas têm também papel importante na manutenção da massa óssea no homem. Estudos transversais mostram que a densidade mineral óssea está mais diretamente relacionada ao estrogênio do que aos androgênios circulantes. Homens com maiores concentrações do estradiol circulante têm menores taxas de perda óssea ao longo do tempo em estudos prospectivos.¹⁴ O limiar de estradiol sérico de 40 pmol/L parece ser o patamar abaixo do qual a perda óssea masculina é mais intensa.¹⁵ Tem sido proposto que diferenças significantes na atividade da aromatase, determinadas geneticamente, possam estar presentes entre os homens, mediem diferentes concentrações de estradiol circulantes e, portanto, têm papel relevante nas diferenças de densidade mineral óssea entre indivíduos idosos.¹⁶ O entendimento da fisiopatologia da osteoporose masculina está intimamente associado à sua classificação, como veremos adiante.

Pergunta: Qual é a prevalência da osteoporose masculina?

Discussão

A prevalência de osteoporose masculina varia de 2 a 8% acima dos 50 anos, 33% a 47% dos homens preenchem critérios para o diagnóstico de osteopenia.^{17,18} Evidências mostraram que a probabilidade de fratura por fragilidade do quadril, vértebra ou punho em homens brancos após os 50 anos, pelo resto de suas vidas, situa-se em torno de 13% (*versus* 40% em mulheres).¹⁹ Os homens apresentam perda de massa óssea e fraturas cerca de 10 anos mais tardiamente do que as mulheres.^{20,21}

Um estudo analisou medidas de densidade mineral óssea (DMO), em amostra de homens entre 60 e 74 anos, mostrou a prevalência de osteoporose em 10,2% da amostra.²²

O estudo MrOs (*Osteoporotic Fractures in Men Study*) acompanhou mais de seis mil homens, com média de 73,7 anos, por 4,5 anos. No início deste estudo, somente 2% deles foram identificados com osteoporose e, no fim, cerca de 7%. A perda óssea progressiva foi associada ao aumento de 3,2 vezes no risco de fratura para cada desvio-padrão no T-score.²³⁻²⁵ A associação DMO/fraturas em homens mais idosos também foi observada no estudo SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*).²⁶ No estudo CaMos (*Canadian Multicentre Osteoporosis Study*),²⁷ apenas a fratura de quadril esteve relacionada com a idade, conforme observado no estudo MrOs.

Um estudo feito em Minnesota (EUA) verificou incidência de fratura vertebral clínica ao redor de 0,7/1000 pessoas-ano.²⁸ Outro estudo longitudinal conduzido na Austrália com duração de 3,2 anos verificou incidência de fratura de quadril e vertebral de 2,4/1000 e 0,8/1000 pessoas-ano, respectivamente.²⁹

Estudo observacional prospectivo mostrou que nos homens, com 60 anos ou mais, o risco relativo de fratura subsequente a uma fratura de baixo impacto foi maior em comparação com o verificado para as mulheres (RR = 3,47 e RR = 1,95), respectivamente.³⁰

No Brasil, foi publicado estudo relativo à massa óssea em homens com 50 anos ou mais e demonstrou que a menor massa óssea do colo femoral foi significativamente maior nos pacientes entre 70 a 79 anos.³¹ Após os 50 anos, as fraturas por osteoporose são duas a três vezes mais comuns em mulheres do que em homens. Com o avançar da idade, as fraturas de quadril se tornam mais freqüentes e aproximam a incidência entre os dois sexos. Dos 85 aos 89 anos, essas fraturas compõem 33% de todas as fraturas por fragilidade no homem e 36% nas mulheres.

Embora os homens mais idosos tenham maior risco de fratura, metade das fraturas de quadril ocorre antes dos 80 anos.³² A expectativa de vida tem aumentado para ambos os sexos no Brasil e em todo o mundo, porém em velocidade maior para homens do que para mulheres. Dados recentes mostraram que o Brasil tem 11.422 idosos com mais de 100 anos. Desse total 7.950 são mulheres e 3.472 são homens.³³ Em 2000, estimava-se a ocorrência de 424 mil fraturas de quadril em homens em todo mundo e, para 2025, projeta-se a ocorrência de 800 mil, o que representa incremento de 89% em 25 anos.¹ A morbidade e a mortalidade associadas às fraturas de quadril e vértebra parecem ser maiores no homem do que na mulher, o que pode estar associado a uma maior presença de comorbidades e menor expectativa de vida no homem. Mais homens morrem após o primeiro ano da fratura de quadril do que mulheres.³⁴

Recomendação

A incidência e a prevalência da osteoporose e fraturas por fragilidade óssea variam entre os países e estão relacionadas, principalmente, com as diferenças populacionais. No Brasil, foi publicado estudo relativo à massa óssea em homens de 50 anos ou mais que demonstrou que a perda de massa óssea no colo femoral foi significativamente maior na década de 70 a 79 anos.

Pergunta: Quais as principais causas de osteoporose masculina?

Discussão

A osteoporose no homem pode ser dividida em três categorias: 1) involucional (relacionada ao envelhecimento), 2) idiopática (em homens jovens e de meia idade) e 3) secundária (causada por outras doenças, medicamentos, fatores externo). Modelos de associação entre classificação e fisiopatologia foram propostos para as duas primeiras categorias.³⁵

Osteoporose involucional é definida como aquela que ocorre em homens com mais de 60 anos. Embora homens idosos não tenham queda acentuada de hormônios sexuais, como ocorre com as mulheres após a menopausa, o envelhecimento masculino está associado ao aumento da concentração sérica da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), o que diminui a disponibilidade de testosterona e estradiol livres e ativos (não ligados à SHBG). Como vimos anteriormente, o estradiol livre está associado à manutenção da densidade mineral óssea e à velocidade de remodelação óssea em homens idosos. Por outro lado, a testosterona livre tem

Tabela 1 – Causas secundárias de osteoporose no homem

Mais frequentes	Glicocorticoides ^a Alcoolismo Hipogonadismo
Menos frequentes	Baixo Índice de Massa Corporal (IMC) Sedentarismo Fumo Hipertireoidismo Hiperparatireoidismo Síndromes de má-absorção Doença hepática crônica Hipercaleiúria Uso de anticonvulsivantes Uso de imunossupressores Transplante de órgãos Artrite reumatoide Mieloma múltiplo Mastocitose

^a Uso terapêutico ou síndrome de Cushing.

papel na aposição periosteal e promove ossos com maior diâmetro e melhores propriedades biomecânicas. Embora a causa do aumento sérico da SHBG em idosos não seja bem conhecida, a redução das concentrações do IGF-1 pode desempenhar papel importante, visto que está inversamente correlacionada com a SHBG (IGF-1 inibe a produção de SHBG pelos hepatócitos). A queda do IGF-1 também está associada com redução do GH e a diminuição de ambos prejudica a aposição periosteal e a formação óssea compensatória.

Osteoporose idiopática ocorre em homens jovens ou adultos na meia-idade antes dos 60 anos. Embora incomum, existem indivíduos que desenvolvem osteoporose e fraturas antes dos 60 anos, ou seja, antes que as alterações musculoesqueléticas próprias da idade apareçam. Neles, o pico de massa óssea inadequado associado a problemas genéticos ou hábitos de vida desfavoráveis, bem como doenças concomitantes de difícil reconhecimento, como formas incompletas de osteogênese imperfeita, pode estar associado à diminuição de massa óssea e fraturas. Mesmo considerando a possibilidade dessas associações, existem alterações hormonais muito semelhantes entre os mais jovens e as anormalidades hormonais observadas nos homens idosos. Nos homens com osteoporose idiopática, também há aumento da SHBG, que promove redução do estradiol e da testosterona livres. Nesses pacientes há também diminuição do IGF-1, embora a secreção de GH seja normal. Nesse contexto, a queda do IGF-1 tem causa genética, está associada à presença de uma sequência simples peculiar (192/192) no gene do IGF-1. A queda do estradiol e da testosterona livres está associada às mesmas alterações na reabsorção e formação ósseas vistas na fisiopatologia da osteoporose involucional. Nesse cenário, o estradiol circulante pode ainda estar diminuído por um defeito leve de aromatização, mesmo com testosterona plasmática normal.

Osteoporose secundária é definida quando existe uma causa subjacente associada à perda de massa óssea. As principais causas de osteoporose secundária no homem estão listadas na [tabela 1](#). Em apenas 50% dos homens com osteoporose é possível determinar alguma causa secundária associada. As causas secundárias mais frequentes

e responsáveis por até 40% dos casos são: uso de glicocorticoides, ingestão excessiva de álcool e hipogonadismo, tanto idiopático quanto aquele relacionado à deprivação androgênica pelo tratamento de neoplasia da próstata.³⁶⁻⁵² Outras causas devem ser pesquisadas durante a consulta médica, tais como tabagismo, hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo (primário ou induzido por tratamento), problemas gastrointestinais que limitem a absorção de cálcio, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de anticonvulsivantes, hiperparatireoidismo, doenças reumáticas inflamatórias, diabetes mellitus, insuficiência renal, infecção pelo HIV, quimioterapia, mieloma múltiplo e outras neoplasias.⁵³⁻⁵⁸ A deficiência de vitamina D deve ser considerada em todos os casos. Baixas concentrações de vitamina D estão associados à osteomalácia e ao risco de fraturas de quadril tanto em homens como em mulheres acima dos 65 anos. Em estudo feito na cidade de São Paulo, a concentração da 25 hidroxí-vitamina D foi avaliada em 382 indivíduos idosos de ambos os sexos, demonstrou que 40,7% dos idosos moradores de instituições e 15,3% dos moradores em seus próprios domicílios tinham deficiência de vitamina D (menor do que 25 nmol/L). Cerca de 30,5% dos pacientes institucionais e 40,9% dos domiciliares apresentavam insuficiência de vitamina D (entre < 50 e > 25nmol/L).⁵⁹

Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento da osteoporose e de fraturas no homem são semelhantes aos descritos para as mulheres. Além do abuso de álcool, consumo excessivo de cigarros, sedentarismo e baixo índice de massa corpórea, o uso de glicocorticosteroides, o hipogonadismo e condições ou doenças que possam alterar o metabolismo ósseo e a absorção de cálcio devem ser considerados. Um estudo analisou a prevalência e os fatores de risco para osteoporose em 325 homens brasileiros com 50 anos ou mais,⁴⁴ evidenciou que 44,6% deles tinham osteopenia e 15,4%, osteoporose. E os principais fatores de risco independentes para baixa DMO foram: a) baixo índice de massa corpórea, b) pouca prática de exercícios físicos nos últimos 12 meses, c) idade mais avançada, d) hábito de fumar no passado ou presente, e) não uso de diuréticos tiazídicos, f) etnia branca e g) história de fratura materna após 50 anos. Outros estudos epidemiológicos⁶⁰ também demonstraram que história de fratura materna ou paterna é um fator de risco importante para osteoporose em homens. Essa informação deve ser obtida durante a avaliação clínica de todos os pacientes. Outro estudo feito em homens brasileiros acima de 50 anos com densitometria de corpo total para avaliar a composição corpórea mostrou que embora o IMC mais elevado proteja a massa óssea, o principal componente do peso associado à proteção óssea é a massa magra (massa muscular).⁶¹

Recomendação

As causas de osteoporose masculina secundária mais frequentes são uso de glicocorticoides, consumo excessivo de álcool e hipogonadismo primário ou secundário, mais frequentemente relacionado ao uso de terapia de deprivação androgênica para o tratamento do câncer de próstata. Outras causas devem ser pesquisadas, como doenças endócrinas, gastrointestinais, uso de medicamentos, mieloma múltiplo e outras neoplasias.

Tabela 2 – Sinais e sintomas da osteoporose

Após fratura vertebral	Diminuição da estatura (após fratura vertebral) Dor crônica na região lombar e/ou torácica (por deformidade pós-fratura) Dor no punho por fratura do terço distal do antebraço (fratura de Colles) Postura encurvada ou cifótica – hiper cifose dorsal Proeminência abdominal Respiração tipo diafragmática
Membro inferior em rotação externa por fratura do colo do fêmur	

Pergunta: Quais são os sinais e sintomas da osteoporose masculina?

Discussão

A osteoporose em homens, assim como nas mulheres, é doença silenciosa, ou seja, habitualmente assintomática. A dor, quando existente, é provocada por fraturas que ocorrem com maior frequência nas vértebras, no úmero, nos punhos e no fêmur, pode se associar a outras manifestações (tabela 2).⁶²

O diagnóstico da osteoporose em homens é baseado nos mesmos princípios fundamentais que regem o diagnóstico de outras doenças, ou seja: anamnese, exame físico e exames complementares, que, além do diagnóstico correto, auxiliam na identificação de possíveis causas de osteoporose secundária e na avaliação do risco de fratura, colaboram no processo de tomada de decisão de tratamento.⁶³

Nos indivíduos sob avaliação para osteoporose, a anamnese e o exame físico devem ser minuciosos, averiguam-se existência de doenças crônicas, uso de medicamentos, tabagismo e consumo excessivo de bebidas alcoólicas, comprometimento do equilíbrio que torna o indivíduo propenso para quedas, antecedente de fraturas e história familiar de osteoporose. A avaliação dos fatores de risco para densidade mineral óssea reduzida pode auxiliar na identificação dos pacientes que devem ser rastreados com densitometria óssea. Na presença de fatores de risco para osteoporose ou achados sugestivos de fratura, deve-se garantir que a anamnese e os exames físicos iniciais envolvam os vários aspectos relacionados à ocorrência de fratura em homens (tabela 1).⁶³ O exame físico oferece pouca informação para auxílio do diagnóstico e a ocorrência de fratura por fragilidade óssea pode ser a primeira manifestação clínica. Deformidades cifóticas da coluna, como a hiper cifose torácica, podem decorrer de fraturas vertebrais, assim como redução da estatura com perda superior a 3,0 cm em relação à altura quando jovem e dor localizada à palpação da coluna vertebral. Em todos os casos, estatura, peso e índice de massa corpórea devem ser aferidos. São importantes as avaliações de mobilidade, equilíbrio durante a marcha, risco de quedas, perda de massa muscular, sinais de fragilidade. Deve-se atentar para evidências de causas secundárias de osteoporose, como atrofia testicular, hipertireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças crônicas, como as autoimunes, reumatológicas, endocrinológicas, entre outras. Levando em conta que apenas um terço das fraturas vertebrais

é acompanhado de sintomas (fraturas clínicas), a radiografia de coluna torácica e lombar deve ser feita em todos os pacientes na primeira consulta e repetida anualmente.

Recomendação

A osteoporose é uma doença habitualmente assintomática, o que dificulta o seu diagnóstico. A anamnese detalhada pode identificar possíveis fatores de risco concorrentes para a perda de massa óssea ou sinais e sintomas sugestivos de fratura, como dor em coluna vertebral, perda de estatura, ou ainda achados indicativos de doenças que podem ocasionar osteoporose (causas secundárias). A ocorrência de fratura por fragilidade óssea frequentemente é a primeira manifestação da doença e também um alerta para investigação de suas causas. Recomenda-se veementemente a obtenção de anamnese minuciosa com acesso à história familiar, história de fratura prévia, medicamentos usados, estilo de vida, doenças crônicas e histórico de quedas.

Pergunta: Quais são os grupos de homens que se beneficiam da densitometria óssea?

Discussão

Para o diagnóstico da perda de massa óssea deve ser usado o exame de densitometria óssea. A determinação da densidade mineral óssea (DMO) é um preditor importante de fraturas. Estudos mostram que a diminuição de cada desvio-padrão na DMO do quadril está associada a um aumento no risco relativo de fratura de quadril de 2,6 vezes. Dados epidemiológicos mostraram que valores da DMO obtidos na coluna ou quadril conferem risco de fratura similar para homens e mulheres da mesma idade.⁶⁴ Homens com fratura por fragilidade podem ser diagnosticados com osteoporose mesmo sem o uso da densitometria. Nesses casos a densitometria será usada apenas como acompanhamento da evolução pós-terapêutica. Estudos que mostram evidências:

European Prospective Osteoporosis Study mostrou que o risco de fraturas em homens é semelhante àquele observado para mulheres quando são considerados os mesmos valores de DMO. Nesse estudo, apesar da medida da densidade mineral óssea ter se mostrado maior entre homens comparada com a medida das mulheres, não foi possível identificar diferença na ocorrência de fraturas vertebrais entre ambos os gêneros quando da condução de análise ajustada para os mesmos valores da DMO.⁶⁵

Outro estudo, também de natureza observacional, conduzido na Holanda, verificou que a ocorrência de fratura de quadril, quando ajustada para idade e valores da DMO, à semelhança do que foi anteriormente apresentado, também exibiu risco semelhante entre ambos os gêneros.⁶⁶ Isso posto, para o diagnóstico de osteoporose em homens, parece ser razoável o uso dos mesmos critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde originalmente sugeridos para o diagnóstico da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, baseados nos valores de T-score.⁶⁷

Estudo prospectivo que incluiu mais de 5.900 homens com idade igual ou superior a 65 anos verificou, no período de

seguimento de, aproximadamente, cinco anos, que a taxa de fraturas aumentou de acordo com o aumento da idade (ao redor de 0,7% para homens entre 65 a 69 anos e passou para 5% para aqueles com idade \geq 85 anos). Foi possível identificar também que os indivíduos que apresentavam fraturas exibiam menores valores de DMO tanto em coluna lombar quanto colo femoral e eram mais propensos a apresentar quedas, essas fraturas estavam, quase que invariavelmente, associadas a mínimos traumas.⁶⁸

Estudo transversal, que analisou amostra aleatória de 600 homens entre 60 e 74 anos, submetidos a densitometria de dupla emissão de raios X (DXA) e avaliação de fratura vertebral, verificou que valores de DMO foram significativamente menores entre indivíduos que apresentavam deformidades vertebrais e 24% deles tinham osteoporose.²²

Análise conduzida em mais de 50 mil homens entre 1992-1997 com diagnóstico de câncer de próstata submetidos à terapia de privação androgênica verificou aumento no risco para ocorrência de fratura osteoporótica. Nesse estudo, foi possível observar que homens que receberam nove ou mais doses de agonista do GnRH ou que foram submetidos à orquiectomia apresentavam risco relativo de 1,45 e 1,54 para a ocorrência de fraturas ósseas, respectivamente.⁵¹

Revisão sistemática com metanálise de 167 estudos conduzida com o intuito de verificar qual população de homens deveriam fazer a densitometria óssea mostrou que a idade acima de 70 anos, baixos valores do IMC (20 a 25 kg/m²), perda de peso corporal ($> 10\%$), sedentarismo, uso prolongado de glicocorticoide e fratura osteoporótica prévia estavam associados com maior risco de fraturas.⁶⁹

A indicação da densitometria óssea em homens segue as normas publicadas pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens),⁷⁰ atualmente Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (Abrasso): a) Homens com idade igual ou superior a 70 anos, b) Homens com história de fratura por fragilidade, c) Homens com doença ou condição associada à baixa massa óssea, d) Homens em uso de medicamentos associados à baixa massa óssea ou perda óssea, e) Homens nos quais são consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose, f) Homens em tratamento para osteoporose, no sentido de monitorar a eficácia do tratamento, e g) Homens que não estejam em tratamento, nos quais a identificação da perda de massa óssea possa determinar a indicação de tratamento. Para determinar o valor relativo da densidade óssea (T-score) deve ser usada como referência a base de dados de normalidade para homens brancos para todos os grupos étnicos (não ajustar para a etnia). A osteoporose pode ser diagnosticada em homens com 50 anos ou mais se um T-score na coluna lombar, fêmur total ou colo femoral for igual ou $<$ que $-2,5$. Para homens entre 20 e 50 anos deve ser usado o Z-score. Nessa faixa etária, um Z-score de $-2,0$ ou inferior é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade” e um Z-score acima de $-2,0$ deve ser classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”. Para o cálculo do Z-score deve ser usada a etnia definida pelo próprio paciente.

Recomendação

Homens com idade igual ou superior a 70 anos devem ser submetidos ao exame de densitometria óssea para o diagnóstico

de osteoporose na ausência de fratura por fragilidade óssea. Para aqueles com idade inferior a 70 anos, a indicação da densitometria óssea deve ser baseada na presença de fatores de risco (citados acima) conforme as normas publicadas pela Abrasso.

Pergunta: Quais os testes laboratoriais que devem ser feitos na avaliação da osteoporose em homens?

Discussão

Tanto o *guideline* elaborado pela ES – *Endocrine Society*, em 2012, quanto pela NOF – *National Osteoporosis Foundation*, em 2014, recomendam que homens idosos com diagnóstico de osteoporose devem ser submetidos a testes laboratoriais que contemplem a dosagem sérica de cálcio e fósforo, creatinina, fosfatase alcalina, testes de função hepática, testes de função da tireoide (TSH e T4 livre), dosagem da vitamina D [25(OH)D], testosterona total, hemograma completo e dosagem de cálcio urinário nas 24 horas.^{71,72} Tais exames objetivam a detecção de condições secundárias associadas à perda óssea e fraturas por osteoporose.⁷³

Investigação adicional pode ser conduzida de acordo com o quadro clínico, inclusive suspeita de mieloma múltiplo (eletroforese de proteínas), síndrome de Cushing (dosagem de cortisol urinário), doença celíaca (anticorpos antitransglutaminase tecidual – tTG) ou de acordo com a gravidade da osteoporose, principalmente quando incomum para a idade ou o gênero.⁷⁴

Ponto interessante que deve ser considerado nesta análise refere-se a resultado obtido em avaliação laboratorial conduzida em 1.572 homens com idade igual ou superior a 65 anos do Mr Os,⁷⁵ na qual foi observado que aproximadamente 60% dos indivíduos tinham um ou mais exames laboratoriais com resultado anormal. Entre os exames alterados, apenas a deficiência de vitamina D e elevação dos níveis de fosfatase alcalina mostraram maior frequência nos indivíduos com diagnóstico de osteoporose.⁷⁵

Recomendação

A investigação laboratorial mostra-se útil na identificação ou exclusão de causas secundárias de osteoporose. Devem ser solicitados na avaliação da osteoporose em homens hemograma completo, dosagem de cálcio, fósforo, creatinina ou avaliação da taxa de filtração glomerular, dosagem da 25(OH)D e cálcio urinário de 24 horas. Em homens idosos, o valor preditivo positivo dos testes laboratoriais para causas secundárias de osteoporose aparenta ser baixo, à exceção da dosagem da 25 (OH)D e fosfatase alcalina. A depender da história e do exame físico, avaliação laboratorial do estado gonadal e função tireoideana podem ser úteis e, em alguns casos, testes específicos para diagnóstico de mieloma múltiplo ou doença celíaca podem ser necessários.

Pergunta: Quais recomendações para o estilo de vida colaboram para a preservação da massa óssea em homens?

Discussão

As orientações que objetivam a preservação da massa óssea nos homens são similares àquelas recomendadas às mulheres e contemplam a indicação de dieta balanceada com consumo adequado de cálcio, prática de atividade física e abstenção de fatores nocivos, tais como o consumo excessivo de álcool e fumo. O tecido ósseo, por ser dinâmico e sofrer modificações ao longo da vida, necessita de níveis hormonais séricos normais, ingestão calórica adequada, particularmente proteínas, cálcio e vitamina D, bem como de exercícios de carga.⁷⁶⁻⁷⁸ Para uma melhor compreensão da importância adquirida pelo estilo de vida na preservação da massa óssea e dos fatores que influenciam a saúde óssea, é indispensável reconhecer que o pico de massa óssea, determinado pelo gênero, pela hereditariedade, história familiar, etnia, dieta e pelo exercício físico, é obtido durante as primeiras décadas de vida e apresenta efeito protetor contra a redução da DMO e consequente estabelecimento da osteoporose.⁷⁹

Atenção deve ser dada às concentrações séricas da 25-hidroxivitamina D visto seu papel crítico na regulação da absorção intestinal do cálcio, na reabsorção tubular renal do cálcio urinário e estimulação da reabsorção óssea intrinsecamente relacionada à manutenção dos níveis séricos de cálcio, importante para a saúde, estrutura e resistência óssea.⁸⁰

Nos pacientes suscetíveis a quedas, medidas que objetivem a sua redução devem ser implantadas, uma vez que são responsáveis por 90% do número de fraturas de quadril.⁸¹ Isso decorre do fato de que em termos comparativos, enquanto a redução de um desvio padrão observado na DMO encontra-se relacionada ao aumento no risco de fratura de quadril em cerca de duas vezes e meia, esse risco pode aumentar em cerca de três a cinco vezes quando uma queda ocorre de lado.⁸² Entre medidas preventivas de queda, cabe ressaltar a importância do exercício físico antigravítico, treino moderado de impacto e treino de resistência, que demonstraram a capacidade de aumentar a força muscular e a flexibilidade e melhorar a coordenação motora e o equilíbrio.

Revisão sistemática que incluiu 159 estudos com 79.193 participantes nos quais as intervenções mais comumente testadas foram o exercício físico como uma única intervenção (59 ensaios) verificou que os programas de exercício e as intervenções domiciliares, com o objetivo de prever de quedas, reduziram tanto a ocorrência quanto o risco de quedas.⁸³ Dessa forma, além de ser altamente recomendada para a redução no risco de queda, a prática de exercícios físicos também tem sido indicada como terapia não farmacológica para manutenção da massa óssea, uma vez que o estímulo necessário para o osso manter a sua força estrutural e funcional encontra-se diretamente relacionado com a carga que lhe é imposta.⁸⁴ Ao longo dos últimos anos, inúmeros estudos foram elaborados com o objetivo de definir a magnitude da atividade física indicada durante a idade adulta e asseverar a sua relação com a saúde óssea.⁸⁵⁻⁸⁸ Ensaio clínico randomizado que analisou a influência de

exercício de impacto em indivíduos idosos verificou, após 12 meses de seguimento, aumento significativo na DMO de colo femoral.⁸⁵ Evidências têm demonstrado que a prática de exercício físico durante a idade adulta, mais especificamente quando indicado para indivíduos com idade superior aos 60 anos, como verificado em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, parece permitir tanto a manutenção da massa óssea adquirida durante a infância e adolescência quanto contribuir para aumento da DMO.^{89,90} Contudo, estudo secundário com mesmo nível de evidência demonstrou a ausência de indícios fortes suficientes para justificar a prática de exercício gravitacionais ou de carga com o objetivo de aumentar a densidade mineral óssea de coluna vertebral e colo femoral em homens.⁹¹

Recomendação

Dieta equilibrada com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas e minerais é essencial para a formação óssea. A boa ingestão de cálcio e vitamina D a partir dos produtos da dieta é extremamente importante na adolescência, momento em que é atingido o pico de massa óssea, mas também ao longo da vida. A prática regular de exercícios com carga, importante fator para a obtenção do pico de massa óssea permitido pelo potencial genético, e hábitos saudáveis de vida devem ser mantidos ao longo de toda a vida, para minimizar a perda de massa óssea.

Programas de exercício físico não só afetam diretamente a saúde dos ossos, mas são igualmente importantes para a manutenção da massa muscular e melhoria do equilíbrio e, conseqüentemente, para a redução do risco de quedas e de fraturas.

É importante enfatizar que a maioria das atividades físicas é preferível a um estilo de vida sedentário e devem ser incentivadas, contudo a indicação de qualquer atividade física tem obrigatoriamente que considerar idade, estado de saúde, condição física e capacidade funcional do paciente.

Pergunta: Qual é o papel da vitamina D e do cálcio no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

Os principais constituintes dos cristais de hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ do osso mineralizado são o cálcio e o Fósforo. O cálcio é elemento essencial envolvido em inúmeros processos metabólicos. Dessa forma, fatores relacionados à absorção, deposição e retirada do cálcio do tecido ósseo determinam a saúde, a estrutura e a resistência óssea. As necessidades de cálcio variam em função de idade, gênero, etnia, bem como durante a fase de crescimento, adolescência, gravidez e lactação.

A vitamina D, por sua vez, é nutriente importante para homeostase sistêmica, seu metabólito ativo, a 1,25-diidroxivitamina D $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ ou calcitriol, atua na regulação da absorção intestinal do cálcio, na reabsorção tubular renal do cálcio urinário e estimulação da reabsorção óssea com o objetivo de manter seus níveis séricos adequados.

Não obstante a importância do cálcio como constituinte da matriz mineral óssea, não existe uniformidade quanto aos efeitos exercidos pela sua suplementação em relação à redução de fraturas osteoporóticas.⁹²⁻⁹⁴ O estudo conhecido como Dipart – *vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials*, o qual apresentou 14,4% de sua população constituída por homens, não demonstrou redução na ocorrência de fraturas em pelve (HR = 0,84 com IC95%: 0,70 a 1,01).⁹⁵ Estudos que analisaram modificações na densidade mineral óssea, especificamente relacionada à suplementação de cálcio e vitamina D na população masculina com diagnóstico de osteoporose, são escassos, contudo algumas evidências são destacadas.

Ensaio clínico conduzido por Daly *et al.*, que incluiu homens com Z-score de coluna lombar $\pm 2,0$ DP e que foram randomizados para suplementação de leite enriquecido com cálcio e vitamina D (1.000 mg de cálcio + 800 UI de colecalciferol) verificou, após período de acompanhamento de 12 e 18 meses, que aqueles que receberam suplementação com leite fortificado apresentaram efeitos positivos sobre a densidade mineral óssea.⁹⁶ Foi possível verificar aumento significativo na DMO em coluna lombar ao redor de 0,8% no 12º mês e 1,0% no 18º mês de seguimento. Em corroboração desses achados, outro ensaio clínico randomizado, elaborado por Dawson-Hughes *et al.* também verificou que homens submetidos à suplementação de cálcio e vitamina D apresentaram aumento significativo na DMO do colo femoral em detrimento daqueles do grupo placebo ($0,95 \pm 4,07$ versus $-1,35 \pm 4,70$, respectivamente).⁹⁷

Por outro lado, resultados conflitantes quando do uso isolado desses componentes (cálcio ou vitamina D) são relatados, como aqueles encontrados no estudo publicado em 2001 por Ebeling *et al.* no qual não se verificou, após dois anos de seguimento, diferença na DMO de coluna lombar e colo femoral entre homens com diagnóstico de osteoporose primária e pelo menos uma fratura óssea por fragilidade tratados com calcitriol ou cálcio ($1,9 \pm 5,7$ g/cm² versus $1,6 \pm 10,1$ g/cm² e $2,0 \pm 6,0$ g/cm² versus $-0,05 \pm 4,3$ g/cm² para cálcio e calcitriol, respectivamente).⁹⁸

Recomendação

Cálcio e vitamina D são considerados essenciais para o tratamento da osteoporose. Evidências demonstram que a suplementação de cálcio associado à vitamina D encontra-se relacionada à redução da perda de massa óssea.

Pergunta: Qual é o papel da reposição androgênica (testosterona) no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

As alterações dos hormônios sexuais, evidenciadas nos homens com diagnóstico de hipogonadismo primário ou secundário ou mesmo com o avançar da idade, apresentam-se, pelo menos em parte, como fatores importantes para a redução da DMO.⁹⁹ Nos homens, observa-se declínio progressivo da produção da testosterona circulante com a idade,¹⁰⁰ com elevação da SHBG, que acentua a diminuição

da fração biodisponível de testosterona.⁹⁹ Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que os estrogênios e androgênios atuam por meio de mecanismos celulares distintos para o ganho e manutenção da massa óssea. Enquanto os estrogênios apresentam atividade antirreabsortiva, por meio da inibição dos osteoclastos, os androgênios parecem estimular a proliferação e diferenciação dos osteoblastos, além de inibir a apoptose.¹⁰¹⁻¹⁰³ Evidências sugerem que, no homem, a perda de massa óssea ao longo do tempo encontra-se mais relacionada à redução do estrogênio do que dos androgênios.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Estudo observacional prospectivo que analisou a relação entre o hipogonadismo (concentração sérica de testosterona inferior a 300 ng/dL), concentração sérica de estradiol e densidade mineral óssea em 405 homens idosos (68 a 96 anos), verificou que a DMO do colo femoral, coluna lombar e rádio distal não apresentou diferença significativa entre indivíduos considerados eugonádicos e com diagnóstico de hipogonadismo.¹⁰⁴ Contudo, quando os indivíduos foram analisados conforme a concentração média de estradiol, uma associação linear significativa entre concentração de estradiol e DMO foi estabelecida. Assim, homens que apresentavam menores valores de estradiol tinham menor DMO.¹⁰⁴

Ao contrário do que é observado para as fraturas por fragilidade óssea, nas quais não há correlação definida em relação à terapia hormonal androgênica e a incidência de fraturas na osteoporose involucional (uma vez que a fratura não se apresenta como desfecho analisado nos estudos), diversos ensaios clínicos, controlados ou não, têm demonstrado que a ministração da testosterona se encontra associada a aumento da DMO, tanto em indivíduos com diagnóstico de hipogonadismo primário ou secundário quanto para aqueles com osteoporose.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Já, quando se efetua análise dos efeitos da terapia hormonal androgênica sobre a DMO em homens considerados eugonádicos, os resultados se mostram controversos. Anderson *et al.*, em ensaio clínico, verificaram que a suplementação de androgênio pelo período de seis meses ministrado a homens eugonádicos com diagnóstico de osteoporose estabelecida esteve associada a aumento na DMO de coluna lombar.¹⁰⁷ Por outro lado, estudo que também incluiu homens eugonádicos submetidos ao tratamento com testosterona ministrada pela via transdérmica não verificou os mesmos resultados.¹¹²

Estudo com duração de três anos que analisou população de homens idosos (idade superior a 65 anos) com diagnóstico de hipogonadismo e que foram tratados com androgênio (enantato de testosterona) demonstrou aumento superior a 8,9% na densidade mineral óssea em comparação com aqueles que receberam placebo.¹¹³ Em corroboração desses achados, outro ensaio clínico randomizado conduzido por Basurto *et al.* (2008) avaliou o impacto da terapia hormonal androgênica com enantato de testosterona na dose de 250 mg ministrada a cada três semanas durante período de 12 meses sobre a densidade mineral óssea de homens com idade superior a 60 anos e valores plasmáticos de testosterona inferiores a 320 ng/dL.¹¹⁰ Nesse estudo, foi possível verificar aumento significativo na DMO da coluna lombar (de $1,198 \pm 0,153$ g/cm² para $1,240 \pm 0,141$ g/cm²).¹¹⁰ Outro estudo, também randomizado, que incluiu pacientes idosos (média etária de $68,2 \pm 5,2$ anos) e com diagnóstico de osteoporose, constatou que a administração da terapia hormonal na forma do undecano-

ato de testosterona esteve associada, após seis e 12 meses, a aumento significativo da DMO da coluna lombar e femur.¹⁰⁸ Deve ser lembrado que antes da introdução da terapia hormonal androgênica uma avaliação completa da próstata deve ser feita para que efeitos colaterais indesejáveis do tratamento não possam comprometer o funcionamento da glândula ou mesmo estimular um processo proliferativo.

Recomendação

A ministração da testosterona em homens com hipogonadismo primário ou secundário e/ou com diagnóstico de osteoporose apresenta evidência limitada de aumento na DMO, principalmente em coluna lombar. Ainda não há evidências de que o uso da testosterona esteja relacionado à redução no risco de fraturas por fragilidade óssea.¹¹⁴

Pergunta: Qual é o papel dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos não hidrolisáveis do pirofosfato inorgânico e se caracterizam por duas ligações carbono-fósforo (P-C-P). São compostos que se depositam na matriz óssea devido à afinidade aos cristais de hidroxiapatita que atuam em sítios de formação e reabsorção ósseas. Os mecanismos pelos quais esses compostos impedem a reabsorção ainda não estão completamente identificados, mas aparentemente atuam nos processos de reabsorção por meio da redução da atividade dos osteoclastos. A eficácia dessa classe de medicamentos tem sido demonstrada em inúmeros estudos, tanto em mulheres como em homens, são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose.

Alendronato

Ensaio clínico têm demonstrado que o uso do alendronato por homens com diagnóstico de osteoporose encontra-se relacionado a aumento significativo da DMO. Orwoll *et al.* verificaram que homens randomizados para tratamento com alendronato na dose de 10 mg/dia apresentaram no fim do 24º mês de seguimento aumento significativo da DMO da coluna lombar ($7,1\% \pm 0,3\%$).¹¹⁵ Outro ensaio clínico conduzido por Ringe *et al.* randomizou homens com diagnóstico de osteoporose para tratamento com alendronato (10 mg/dia) ou 1-alfacalcidol (1,0 µg/dia). Nesse estudo foi possível verificar, após 24 meses de seguimento, aumento significativo da DMO da coluna lombar e colo femoral entre indivíduos que receberam o alendronato.¹¹⁶ Achados semelhantes foram encontrados em outro ensaio clínico também randomizado, no qual homens com média etária de $56,9 \pm 11$ anos e diagnóstico de osteoporose foram tratados com alendronato (10 mg/dia) associado ao cálcio ou uso de cálcio isoladamente.¹¹⁷ Foi possível verificar, após seguimento de 36 meses, aumento significativo da DMO da coluna lombar (4,2% no primeiro ano; 6,3% e 8,8% para os 2º e 3º anos, respectivamente).

Risedronato

Os efeitos favoráveis do risedronato sobre incremento da DMO têm sido demonstrados em diversos ensaios clínicos com diferentes períodos de seguimento, de seis meses até quatro anos.¹¹⁸⁻¹²² Ensaio clínico multicêntrico com duração de dois anos, conduzido por Boonen *et al.* e publicado em 2009, demonstrou que homens com diagnóstico de osteoporose apresentaram aumento significativo da DMO da coluna lombar quando randomizados para tratamento com risedronato (35 mg/semana) em comparação com aqueles que receberam o placebo (aumento de 4,5% na DMO com IC95%: 3,5% a 5,6%).¹²¹ Os mesmos autores publicaram, em 2012, dados concernentes à continuação do estudo anteriormente referido com seguimento adicional de mais 24 meses que perfizeram total de quatro anos de estudo.¹²² Nesse seguimento, agora conduzido de maneira aberta, indivíduos que haviam sido randomizados para tratamento com risedronato permaneciam em uso desse medicamento e aqueles que haviam recebido o placebo passaram ao tratamento com o bisfosfonato. Foi possível verificar que indivíduos que haviam sido submetidos ao tratamento com risedronato nos primeiros dois anos do estudo e que receberam o mesmo medicamento na segunda fase por mais dois anos apresentaram aumento significativo na densidade mineral óssea de coluna lombar, o mesmo efeito foi verificado para aqueles indivíduos que receberam o placebo na primeira fase do estudo e que passaram a ser tratados com o medicamento. Os efeitos benéficos do risedronato sobre a redução de fraturas ósseas foram avaliados em outro ensaio clínico *open-label*, desenhado por Ringe *et al.* e que apresentou, como objetivo primário, a avaliação da ocorrência de novas fraturas vertebrais.¹²⁰ Com duração de 24 meses, 316 homens com média etária de 57 anos e diagnóstico de osteoporose foram randomizados para tratamento com risedronato (5,0 mg/dia) e placebo. Neste estudo, foi possível verificar no fim do seguimento redução significativa no número de fraturas vertebrais entre indivíduos tratados com o bisfosfonato (RRA = 0,144; IC95%: 0,055 a 0,217 e NNT = 7 [4 a 18]).

Ácido zoledrônico

Ensaios clínicos têm demonstrado o efeito benéfico do ácido zoledrônico sobre o ganho da DMO e redução na ocorrência de fraturas ósseas. Boonen *et al.* em ensaio clínico multicêntrico de não inferioridade demonstraram que no fim do 24º mês de seguimento homens randomizados para tratamento com ácido zoledrônico (5,0 mg/ano) apresentaram aumento da DMO da coluna lombar e fêmur.¹²³ Outro ensaio clínico randomizado placebo-controlado também multicêntrico que incluiu mais de mil indivíduos identificou menor ocorrência de fraturas vertebrais após 24 meses (RRA = 0,030; IC95% 0,009 a 0,045 e *number needed to treat* (NNT) = 32 [22 a 105]).¹²⁴

Recomendação

O uso dos bisfosfonatos por via oral (alendronato, risedronato) ou parenteral (ácido zoledrônico) para o tratamento da osteoporose em homens aumenta de maneira significativa a DMO. Há evidências de que o uso do risedronato e do ácido

zoledrônico se relaciona à redução no risco de fratura por fragilidade óssea.

Pergunta: Qual é o papel do denosumabe no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra o RANKL (ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa B). Liga-se com grande afinidade, impede que o ligante ative seu único receptor, o RANK, na superfície dos osteoclastos e seus precursors.¹²⁵ Dessa forma, esse anticorpo reduz a diferenciação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos, diminui assim a reabsorção óssea. A aprovação do seu uso para o tratamento da osteoporose em homens foi baseada nos dados obtidos a partir do ensaio clínico randomizado controlado denominado Adamo – *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of denosumab vs placebo in males with osteoporosis*, que demonstrou aumento da DMO em coluna lombar, fêmur e terço distal do rádio^{126,127} em 242 homens durante 12 meses de seguimento.¹²⁷ Todos os indivíduos tinham como critérios de inclusão T-score $\leq -2,0$ e $\geq -3,5$ na coluna lombar ou colo femoral ou então T-score $\leq -1,0$ e $\geq -3,5$ na coluna lombar ou colo femoral associado à presença de fratura osteoporótica prévia (127A). Os eventos adversos mais comumente relatados foram dor nas costas, artralgia, nasofaringite e constipação. Nenhum caso de fratura femoral atípica, hipocalcemia, osteonecrose de mandíbula ou complicações para consolidação da fratura foi relatado.

Resultados semelhantes também foram verificados em estudo multicêntrico que incluiu pacientes na vigência de tratamento para câncer de próstata não metastático em uso de medicamentos antiandrogênicos que haviam sido randomizados para ministração do denosumabe ou placebo.¹²⁸ Nesse estudo, os pacientes receberam injeções subcutâneas de denosumabe (n = 734) ou placebo (n = 734) uma vez a cada seis meses, além de suplementos diários de cálcio e vitamina D. Verificaram-se aumentos significativos na DMO da coluna lombar e fêmur no primeiro mês após dose inicial. Foi possível constatar, no período de três anos de acompanhamento, que o uso do denosumabe esteve relacionado a aumento da DMO da coluna lombar (8,0%), colo femoral (4,9%) e do terço distal do rádio (6,9%).¹²⁸ Além disso, houve redução de 45% do risco de qualquer nova fratura, bem como redução da incidência de novas fraturas vertebrais no 12º, 24º e 36º mês de acompanhamento.

Recomendação

O uso do denosumabe por homens com diagnóstico de osteopenia, osteoporose, com fratura osteoporótica prévia ou em tratamento de privação androgênica para câncer de próstata não metastático, promove significativo aumento da DMO vertebral e femoral, com poucos eventos adversos.

Pergunta: Qual é o papel da teriparatida no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

A teriparatida (hormônio paratireoideano humano recombinante 1-34 (PTH [1-34]rh)), obtida através da tecnologia do DNA recombinante, é polipeptídeo sintético que apresenta sequência idêntica aos aminoácidos 1 a 34 da região aminoterminal do hormônio da paratireoide humano endógeno, essa sequência é a responsável pela sua ação biológica. Por ser idêntico à fração biologicamente ativa do PTH endógeno (PTH [1-84]), liga-se com afinidade semelhante ao receptor acoplado à proteína G.¹²⁹ Dessa forma, estimula a formação de osso novo, possibilita a restauração da microarquitetura óssea e atenuação do processo de osteoporose grave. As maiores evidências disponíveis sobre a eficácia da teriparatida no aumento da DMO e redução de fraturas vertebrais e não vertebrais foram obtidas a partir de estudos que analisaram mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose.¹³⁰⁻¹³² Kurland et al., em 2000, publicaram o primeiro ensaio clínico que analisou o emprego do PTH recombinante em indivíduos com diagnóstico de osteoporose idiopática.¹³³ Nesse estudo, 23 homens foram randomizados para ministração, por via subcutânea, de 400 UI de PTH [1-34]rh e placebo. No fim do período de seguimento de 18 meses, evidenciou-se, entre pacientes mantidos em tratamento com a teriparatida, ganho de DMO em coluna vertebral. Em outro ensaio clínico randomizado, Orwoll et al. analisaram a eficácia e segurança da teriparatida em homens com diagnóstico de osteoporose idiopática ou secundária ao hipogonadismo.¹³⁴ Nesse estudo, 437 indivíduos foram randomizados para tratamento com teriparatida nas doses de 20 µg, 40 µg ou placebo. Após tempo médio de tratamento de 11 meses foi possível verificar aumento significativo da DMO da coluna vertebral e colo femoral. A resposta à teriparatida ocorreu independentemente da presença ou não do hipogonadismo. Ampliando-se o tempo de seguimento desses pacientes, Kaufman et al. verificaram valores significativamente maiores de densidade mineral óssea, tanto do colo femoral quanto da coluna vertebral, no 18° e 30° mês de seguimento em relação aos valores observados entre os pacientes randomizados para tratamento com placebo.¹³⁵ Para a ocorrência de novas fraturas vertebrais, não se verificou diferença significativa entre pacientes mantidos sob tratamento com teriparatida em comparação ao placebo no fim do seguimento de 30 meses (RRA = -0,062; IC95% -0,125 a 0,027; RRA = -0,057; IC95% -0,123 a 0,037 para 20 µg e 40 µg de teriparatida, respectivamente).

Recomendação

O uso da teriparatida por homens com ou sem hipogonadismo mostrou aumento significativo da DMO, no entanto ainda não existem evidências substanciais de que seu uso esteja relacionado à redução do risco de fratura por fragilidade óssea.

Pergunta: Qual é o papel do ranelato de estrôncio no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

O ranelato de estrôncio é substância que aparentemente desempenha duplo efeito no metabolismo ósseo: proporciona redução da reabsorção óssea e aumenta a formação da massa óssea, torna-se assim opção para o tratamento da osteoporose.¹³⁶ Estudos *in vitro* demonstraram a sua capacidade de reduzir a reabsorção óssea por meio da inativação dos osteoclastos e aumento da formação óssea por meio da ativação dos osteoblastos.^{137,138}

Dois ensaios clínicos investigaram os efeitos da ministração do ranelato de estrôncio em comparação com o placebo ou alendronato sobre a massa óssea em indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de osteoporose primária estabelecido.^{139,140} O primeiro estudo, publicado em 2010, analisou os efeitos do ranelato de estrôncio e alendronato sobre a densidade mineral óssea (DMO).¹⁴⁰ Para tanto, 228 homens com diagnóstico de osteoporose primária foram randomizados para tratamento com ranelato de estrôncio (dose de 2,0 g/dia) e alendronato (dose de 70 mg/semana). Nesse estudo *open-label*, pôde-se verificar, após 12 meses de acompanhamento, que indivíduos tratados com ranelato de estrôncio apresentaram aumento médio na DMO ao redor de 5,8% ± 3,7% na coluna lombar e 3,5% ± 2,8% na pelve total em comparação com 4,5% ± 3,4% e 2,7% ± 3,2% para coluna lombar e pelve total respectivamente entre aqueles que haviam sido randomizados para tratamento com alendronato. Outro ensaio clínico, que analisou dados referentes a 54 centros, publicado por Kaufman et al. em 2013, evidenciou que pacientes que haviam sido randomizados para tratamento com ranelato de estrôncio na dose de 2,0 g/dia apresentaram aumento significativo da DMO da coluna lombar após dois anos de seguimento (12%; IC95% 10,6% a 13,2% versus 2,1%; IC95% 0,6 a 3,6% no grupo placebo),¹³⁹ bem como no fêmur.

Os efeitos adversos do ranelato de estrôncio foram reavaliados em 2014 pela European Medicines Agency. Ela emitiu um comunicado (EMA/139813/2014) que restringiu o uso dessa medicação apenas para tratamento de indivíduos adultos com osteoporose grave e elevado risco de fratura, para quem tratamento com outros medicamentos não seja possível. Doentes que apresentem quadro clínico ou antecedentes de doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular ou hipertensão arterial não controlada não devem ser tratados com o ranelato de estrôncio.

Recomendação

O uso de ranelato de estrôncio por homens com diagnóstico de osteoporose primária ou reduzida DMO associada a fatores de risco durante o período de dois anos é bem tolerada e contribui para aumento da DMO da coluna lombar. No entanto não existem dados substanciais sobre sua eficácia antifratura. Ratificamos a recomendação da EMA de restringir o uso do ranelato de estrôncio a indivíduos adultos com osteoporose

grave e elevado risco de fratura, sem possibilidade de tratamento com outros medicamentos, e contraindicar em doentes com quadro clínico ou antecedentes de doença cardíaca não controlada isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular ou hipertensão arterial.

Pergunta: Qual é o papel dos regimes combinado ou sequencial no tratamento da osteoporose masculina?

Discussão

Em virtude dos diferentes mecanismos de ação, poder-se-ia pensar que o uso sequencial ou simultâneo de medicamentos com ação anabólica e antirreabsortiva apresentariam excelente potencial para aumento da densidade mineral óssea mais do que qualquer um dos agentes empregados em monoterapia.

Estudos que analisaram o desempenho de regimes terapêuticos combinados em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose demonstraram aumento significativo da DMO da coluna vertebral e colo do fêmur em comparação com o uso dos fármacos em monoterapia. Contudo, ensaio clínico verificou para essa mesma população que o uso da teriparatida isoladamente encontrava-se associado a maior ganho da DMO, tanto de coluna lombar quanto colo femoral, em detrimento do regime combinado com alendronato.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Poucos ensaios clínicos que incluíram pequeno número de pacientes do sexo masculino foram desenhados com a proposta de verificar o comportamento da terapia combinada no tratamento da osteoporose. Walker *et al.* randomizaram 29 homens com diagnóstico de osteopenia (T-score < -2,0 DP) para tratamento com risedronato (35 mg/semana); teriparatida (20 µg/dia) ou a combinação de ambos.¹⁴⁵ Nesse estudo, controlado com placebo, verificaram no fim do 18º mês que todas as terapias contribuíram para o aumento da densidade mineral óssea de coluna lombar, não foi verificada diferença entre os grupos. Por outro lado, outro ensaio clínico também randomizado, conduzido por Finkelstein *et al.*, demonstrou que pacientes que haviam sido tratados com teriparatida em monoterapia apresentaram maior incremento da DMO em comparação com aqueles que haviam sido tratados com alendronato ou a combinação de ambos os medicamentos.¹⁴⁶ Os mesmos autores, ao verificar modificações dos marcadores de remodelação óssea, concluíram que o tratamento com alendronato prejudica a capacidade da teriparatida de aumentar a densidade mineral óssea, uma vez que atenua a estimulação induzida por esse medicamento na formação óssea.¹⁴⁶

Recomendação

Assim como verificado entre mulheres na pós-menopausa, a ministração prévia ou concomitante de bisfosfonatos para o tratamento da osteoporose em homens se associa a maior supressão da remodelação óssea, retarda os efeitos da ministração de fármacos anabólicos como a teriparatida.^{147,148}

Pergunta: Para o diagnóstico clínico da osteoporose masculina podemos usar o Algoritmo Frax® Modelo Brasil?

Discussão

A Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu em 2008 um algoritmo de avaliação do risco de fratura denominado FRAX® – Fracture Risk Assessment Tool – que incorporou aos valores obtidos na densitometria mineral óssea fatores individuais de risco. Essa ferramenta, disponível em 57 países e que cobre 79% da população mundial acima de 50 anos, foi desenvolvida com base em análises de estudos epidemiológicos conduzidos na Europa, nos Estados Unidos e na Ásia. Tem por objetivo quantificar o risco absoluto, nos próximos dez anos, em pacientes entre 40 e 90 anos, da ocorrência de fratura de quadril (fêmur proximal) ou de outra fratura maior por fragilidade óssea (antebraço, fêmur proximal, úmero ou coluna vertebral) com base em fatores de risco clínicos de fácil obtenção, como idade, histórico de fraturas anteriores, antecedente familiar de fratura osteoporótica, uso de glicocorticoide, baixo índice de massa corporal, tabagismo e consumo excessivo de álcool.¹⁴⁹ A densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur pode ou não ser incluída para melhorar a estratificação do risco de fratura. É importante observar, na interpretação desse instrumento, que são consideradas apenas variáveis com evidência clínica estabelecida. Algumas variáveis como atividade física, deficiência de vitamina D, diabetes, perda de massa óssea verificadas entre medições sequenciais da DMO e quedas, embora importantes, ainda não apresentam evidências clínicas relativas a sua associação com fraturas suficientes para serem consideradas no FRAX. Para a construção desse algoritmo, foi conduzida metanálise dos dados de grandes estudos epidemiológicos, inclusive mais de 59.000 indivíduos, dos quais 74% eram mulheres, com o objetivo de identificar os fatores de risco de fratura, independentemente da densidade mineral óssea.¹⁴⁹ Dessa maneira, em virtude da metodologia usada para avaliação da possível relevância associada a cada fator de risco, generalização dos resultados em população que não apresentem estudos epidemiológicos específicos torna-se imprópria. Assim, a probabilidade de fratura difere amplamente em diferentes partes do mundo, deve a calibração do instrumento FRAX® ser feita individualmente para cada país onde a epidemiologia da fratura de quadril e mortalidade foram publicadas. A inclusão do risco de morte é importante, uma vez que indivíduos com alta probabilidade de óbito próximo apresentam menor probabilidade de fratura em comparação com aqueles com expectativa de vida longa. Além do mais, alguns fatores de risco afetam a probabilidade de óbito tanto quanto a probabilidade de fratura. Exemplos incluem o aumento da idade, o uso prolongado de corticosteroides e o tabagismo.

O modelo FRAX® para o Brasil encontra-se disponível desde 1 de maio de 2013. Dados de quatro estudos epidemiológicos conduzidos nas regiões Nordeste, Sul e Sudeste foram coletados e analisados para obtenção de dados nacionais da incidência de fratura de quadril e mortalidade.¹⁵⁰ Os resultados mostraram que, na população brasileira, a incidência de fraturas aumenta com a idade e para a fratura de quadril

Tabela 3 – Estudo do FRAX em homens no Brasil

Idade	População Homens	Incidência/100.000 Homens
40-49	68.196	21
50-59	126.376	24
60-69	79.423	66
70-79	34.592	138
80-89	3.424	618
90+	297	1.144

há a preponderância em mulheres acima dos 50 anos. O risco absoluto de fratura para o quadril ou fratura maior mostrou-se aumentado em indivíduos com um fator clínico de risco, baixo índice de massa corporal (IMC), sexo feminino, idade avançada e T-score baixo obtido na densitometria óssea de quadril. Dos fatores clínicos de risco, a história de fratura por fragilidade óssea foi responsável pelo maior aumento no risco de fratura nos próximos 10 anos em idades menos avançadas e a história familiar de fratura de quadril (pai ou mãe) foi o fator de risco de maior relevância entre 80 e 90 anos.¹⁵⁰ Nos quatro estudos brasileiros usados na construção do FRAX modelo Brasil, foram identificadas 146 fraturas de quadril em homens acima dos 40 anos. No cálculo da incidência de fraturas de quadril em homens por 100.000 pessoas foram obtidos os resultados encontrados na [tabela 3](#).

Com base na demografia da população brasileira em 2015 foi estimada a ocorrência de 23.422 fraturas de quadril em homens.

Cálculos do FRAX para homens

A probabilidade em 10 anos de fratura de quadril aumentou progressivamente na população masculina. Como esperado, a probabilidade de uma fratura maior (fratura clínica vertebral, antebraço, úmero e quadril) foi maior do que a probabilidade de uma fratura de quadril para todas as idades. Cada um dos fatores de risco contribuiu independentemente para a probabilidade de fratura. Uma história de fratura de quadril nos pais (pai ou mãe) foi o risco de fratura mais importante. Outros fatores associados ao aumento no risco de fratura foram baixo IMC (índice de massa corporal), uso prolongado de corticosteroides, artrite reumatoide e fratura prévia por fragilidade. Quando usada a densitometria no cálculo do FRAX, para todas as idades, a probabilidade de fratura aumentou com a diminuição do T-score. Dessa forma, o T-score para qualquer probabilidade de fratura diminuiu com a idade.¹⁵⁰ Contudo, limitações a esses dados são relatados e devem ser considerados como análise das taxas de fratura baseadas em estimativas regionais, não representam necessariamente o país como um todo e a multietnicidade encontrada no território brasileiro.

O [apêndice 1](#), apenas para a versão em português, apresenta “Como usar o FRAX?”.

Recomendação

O instrumento FRAX[®] foi validado em uma população brasileira de homens e mulheres e pode ser usado para a avaliação

do risco absoluto de fratura maior e fratura isolada de quadril nos próximos 10 anos em homens entre 40 e 90 anos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Appendix A. Apêndice 1 Como usar o FRAX?

Acessar o FRAX no Google ou diretamente no site <http://www.shef.ac.uk/FRAX>

- 1) Clicar em Bem-vindo ao Frax – University of Sheffield (se via Google)
- 2) Aparecerá a tela FRAX[®] Instrumento de Avaliação do risco de fratura da OMS em uma faixa vermelha superior. Nesta tela clique em Instrumento de Cálculo logo abaixo.
- 3) Será aberta então uma pequena tela com o nome dos continentes. Clique em América Latina e aparecerão os países que já constam do FRAX[®] na América Latina.
- 4) Clique em Brasil e surgirá a tela do Modelo Brasileiro com a Bandeira de nosso país
- 5) Entre com os dados de seu paciente e as respostas aos sete fatores de risco mais o resultado da densitometria do colo do fêmur (há escolha para as diferentes marcas de densitômetro). Se não for possível conhecer a densidade óssea do colo do fêmur, o FRAX[®] pode ser usado da mesma forma com o IMC.
- 6) Com estes dados o FRAX[®] fornecerá, em porcentagem, o risco para ocorrência de fratura maior por osteoporose (fratura clínica vertebral, antebraço, úmero e quadril) e também, em separado, o risco para fratura do colo do fêmur nos próximos 10 anos, permitindo assim avaliação mais precisa da necessidade de abordagem terapêutica para o paciente.
- 7) limite de intervenção para o Brasil, ou seja a porcentagem de risco acima do qual se recomenda tratamento, está em estudo e será divulgado brevemente.

REFERÊNCIAS

1. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7:407-13.
2. Bradney M, Karlsson MK, Duan Y, Stuckey S, Bass S, Seeman E. Heterogeneity in the growth of the axial and appendicular skeleton in boys: implications for the pathogenesis of bone fragility in men. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1871-8.
3. Kim BT, Mosekilde L, Duan Y, Zhang XZ, Tornvig L, Thomsen JS, et al. The structural and hormonal basis of sex differences in peak appendicular bone strength in rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18:150-5.
4. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
5. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008;23:205-14.
6. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:229-34.

7. Seeman E. The growth and age-related origins of bone fragility in men. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:100-9.
8. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21:124-31.
9. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:13-9.
10. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, Kanis JA, Orwoll E. Bone fragility in men: where are we? *Osteoporos Int.* 2006;17:1577-83.
11. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056-61.
12. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 225-47.
13. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the maleskeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1443-50.
14. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest.* 1997;100:1755-9.
15. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3555-61.
16. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5898-907.
17. Looker AC, Melton LJ 3rd, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III. *J Bone Miner Res.* 2010;25:64-71.
18. Yang YJ, Kim J. Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Nutr Metab.* 2014;64:50-9.
19. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-7.
20. Ostertag A, Collet C, Chappard C, Fernandez S, Vicaute E, Cohen-Solal M, et al. A case-control study of fractures in men with idiopathic osteoporosis: fractures are associated with older age and low cortical bone density. *Bone.* 2013;52:48-55.
21. Klop C, Welsing PM, Leufkens HG, Elders PJ, Overbeek JA, van den Bergh JP, et al. The epidemiology of hip and major osteoporotic fractures in a Dutch population of community-dwelling elderly: implications for the Dutch FRAX[®] Algorithm. *PLoS One.* 2015;10:e0143800.
22. Frost M, Wraae K, Abrahamsen B, Høiberg M, Hagen C, Andersen M, et al. Osteoporosis and vertebral fractures in men aged 60-74 years. *Age Ageing.* 2012;41:171-7.
23. Orwoll E, Blank JB, Barrett-Connor E, Cauley J, Cummings S, Ensrud K, et al. Design and baseline characteristics of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study: a large observational study of the determinants of fracture in older men. *Contemp Clin Trials.* 2005;26:569-85.
24. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES, et al. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1550-6.
25. Cawthon PM, Ewing SK, McCulloch CE, Ensrud KE, Cauley JA, Cummings SR, et al. Loss of hip BMD in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1728-35.
26. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339:733-8.
27. Prior JC, Langsetmo L, Lentle BC, Berger C, Goltzman D, Kovacs CS, et al. Ten-year incident osteoporosis-related fractures in the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study: comparing site and age-specific risks in women and men. *Bone.* 2015;71:237-43.
28. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992;7:221-7.
29. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int.* 1994;4:277-82.
30. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513-21.
31. Zerbini CA, Latorre MR, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MG. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1429-35.
32. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:532-6.
33. Agência Estado. IBGE: total de idosos com 100 anos ou mais é de 11.422 [Updated 21 Dec 2007; accessed 11 Apr 2017]. Available at: <http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,MUL235722-5598,00-IBGE+TOTAL+DE+IDOSOS+COM+ANOS+OU+MAIS+E+DE.html>.
34. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:494-500.
35. Khosla S. Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:110-3.
36. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3431-4.
37. González-Reimers E, Quintero-Platt G, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F. Bone changes in alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7:1258-64.
38. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:179-215.
39. Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan MT, Sripanyakorn S, et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1188-96.
40. Ioannidis G, Pallan S, Papaioannou A, Mulgund M, Rios L, Ma J, et al. Glucocorticoids predict 10-year fragility fracture risk in a population-based ambulatory cohort of men and women: Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Arch Osteoporos.* 2014;9:169.
41. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3337-46.
42. Deutschmann HA, Weger M, Weger W, Kotanko P, Deutschmann MJ, Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med.* 2002;252:389-97.

43. Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, Janssen MJ, Janzing HM, Hoffland GA, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1360-7.
44. Tanaka T, Latorre MR, Jaime PC, Florindo AA, Pippa MG, Zerbini CA. Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Osteoporos Int.* 2001;12:942-9.
45. Bobjer J, Bogefors K, Isaksson S, Leijonhufvud I, Åkesson K, Giwercman YL, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85:189-95.
46. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int.* 2016;27:39-48.
47. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:399-419.
48. Helsen C, Van den Broeck T, Voet A, Prekovic S, Van Poppel H, Joniau S, et al. Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:T105-18.
49. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclical etidronate therapy. *Cancer.* 1998;83:1561-6.
50. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology.* 1999;54:607-11.
51. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:154-64.
52. Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45:370-81.
53. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Seibel MJ, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMPstudy. *Osteoporos Int.* 2011;22:2421-37.
54. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest.* 2009;136:1456-65.
55. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM, Vitamin D. deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1878-84.
56. Azzopardi N, Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1173-8.
57. Shirazi KM, Somi MH, Rezaeifar P, Fattahi I, Khoshbaten M, Ahmadzadeh M. Bone density and bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18:241-7.
58. Casado JL, Bañon S, Andrés R, Perez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int.* 2014;25:1071-9.
59. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:437-42.
60. Gennari L, Brandi ML. Genetics of male osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:200-4.
61. Zerbini CAF, Latorre MRQ, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MGB. Body composition and bone mineral density in men. *J Bone Miner Res.* 1999;14:S390.
62. Kaufman JM, Goemaere S. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:787-812.
63. McCloskey E. Assessing fracture risk in patients with osteoporosis. *Practitioner.* 2013;257:19-21.
64. de Laet CE, van der Klift M, Hofman A, Pols HA. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2231-6.
65. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J. Bone Miner Res.* 2002;17:2214-21.
66. De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ.* 1997;315:221-5. Erratum in: *BMJ.* 1997;315:916.
67. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int.* 2000;11:153-7.
68. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM, et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int.* 2008;19:615-23.
69. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttorp MJ, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148:685-701.
70. Zerbini CAF, Eis SR, Pippa MGB, Lazaretti-Castro M, Mota Neto H, Tourinho TF, et al. Densitometria clínica: posições oficiais 2006. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47:25-33.
71. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1802-22.
72. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Osteoporos Int. 2014;25:2359-81.
73. Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, Vicuna M, Favus M. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19:991-9.
74. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Skov Madsen J, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ.* 2005;330:818.
75. Fink HA, Litwack-Harrison S, Taylor BC, Bauer DC, Orwoll ES, Lee CG, et al. Clinical utility of routine laboratory testing to identify possible secondary causes in older men with osteoporosis: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int.* 2016;27:331-8.
76. Thorpe MP, Jacobson EH, Layman DK, He X, Kris-Etherton PM, Evans EM. A diet high in protein, dairy, and calcium attenuates bone loss over twelve months of weight loss and maintenance relative to a conventional high-carbohydrate diet in adults. *J Nutr.* 2008;138:1096-100.
77. McCabe LD, Martin BR, McCabe GP, Johnston CC, Weaver CM, Peacock M. Dairy intakes affect bone density in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1066-74.
78. Bonjour JP. Protein intake and bone health. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011;81:134-42.
79. Zhang J, Jameson K, Sayer AA, Robinson S, Cooper C, Dennison E. Accumulation of risk factors associated with poor bone health in older adults. *Arch Osteoporos.* 2016;11:3.
80. Souberbielle JC, Deschenes G, Fouque D, Groussin L, Guggenbuhl P, Jean G, et al. Legislation française: quid d'un remboursement raisonne du dosage de vitamine D? *Ann Biol Clin (Paris).* 2016;74:7-19.

81. Abolhassani F, Moayeri A, Naghavi M, Soltani A, Larijani B, Shalmani HT. Incidence and characteristics of falls leading to hip fracture in Iranian population. *Bone*. 2006;39:408–13.
82. Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1267–73.
83. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD007146.
84. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1985–96.
85. Allison SJ, Folland JP, Rennie WJ, Summers GD, Brooke-Wavell K. High impact exercise increased femoral neck bone mineral density in older men: a randomised unilateral intervention. *Bone*. 2013;53:321–8.
86. Kukuljan S, Nowson CA, Bass SL, Sanders K, Nicholson GC, Seibel MJ, et al. Effects of a multi-component exercise program and calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone mineral density in older men: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2009;20:1241–51.
87. Remes T, Väisänen SB, Mahonen A, Huuskonen J, Kröger H, Jurvelin JS, et al. Aerobic exercise and bone mineral density in middle-aged Finnish men: a controlled randomized trial with reference to androgen receptor, aromatase, and estrogen receptor alpha gene polymorphisms. *Bone*. 2003;32:412–20.
88. Villareal DT, Steger-May K, Schechtman KB, Yarasheski KE, Brown M, Sinacore DR, et al. Effects of exercise training on bone mineral density in frail older women and men: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2004;33:309–12.
89. Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Age (Dordr)*. 2012;34:1493–515.
90. Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab*. 2010;28:251–67.
91. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*. 2013;53:103–11.
92. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657–66.
93. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1415–23.
94. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006;166:869–75.
95. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463.
96. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21:397–405.
97. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337:670–6.
98. Ebeling PR, Wark JD, Yeung S, Poon C, Salehi N, Nicholson GC, et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4098–103.
99. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:849–60.
100. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:64–73.
101. Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, Srivastava S, Dienger KM, Shevde NK, et al. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology*. 2001;142:3800–8.
102. Feldmann S, Minne HW, Parvizi S, Pfeifer M, Lempert UG, Bauss F, et al. Antiandrogen and antiandrogen administration reduce bone mass in the rat. *Bone Miner*. 1989;7:245–54.
103. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev*. 2004;25:389–425.
104. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med*. 2000;133:951–63.
105. Szulc P, Uusi-Rasi K, Claustrat B, Marchand F, Beck TJ, Delmas PD. Role of sex steroids in the regulation of bone morphology in men. The MINOS study. *Osteoporos Int*. 2004;15:909–17.
106. Gennari L, Merlotti D, Martini G, Gonnelli S, Franci B, Campagna S, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5327–33.
107. Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone*. 1996;18:171–7.
108. Wang YJ, Zhan JK, Huang W, Wang Y, Liu Y, Wang S, et al. Effects of low-dose testosterone undecanoate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in elderly male osteoporosis with low serum testosterone. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:570413.
109. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Greco EA, Fornari R, Di Luigi L, et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male*. 2012;15:96–102.
110. Basurto L, Zarate A, Gomez R, Vargas C, Saucedo R, Galván R. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male*. 2008;11:140–5.
111. Schubert M, Bullmann C, Minnemann T, Reiners C, Krone W, Jockenhövel F. Osteoporosis in male hypogonadism: responses to androgen substitution differ among men with primary and secondary hypogonadism. *Horm Res*. 2003;60:21–8.
112. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1966–72.
113. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:503–10.

114. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2011-6.
115. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343:604-10.
116. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5252-5.
117. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2003;73:133-9.
118. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006;26:427-31.
119. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Efficacy of risedronate in Japanese male patients with primary osteoporosis. *Intern Med.* 2008;47:717-23.
120. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int.* 2009;29:311-5.
121. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:719-25.
122. Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Orwoll ES. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone.* 2012;51:383-8.
123. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. 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. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2239-50.
124. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1714-23.
125. Lipton A, Goessl C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. *Bone.* 2011;48:96-9.
126. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1335-42.
127. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3161-9.
128. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-55.
129. Shimizu N, Petroni BD, Khatri A, Gardella TJ. Functional evidence for an intramolecular side chain interaction between residues 6 and 10 of receptor-bound parathyroid hormone analogues. *Biochemistry.* 2003;42:2282-90.
130. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2012;66:199-209.
131. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1871-80.
132. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3097-106.
133. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3069-76.
134. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9-17.
135. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005;16:510-6.
136. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, Portero-Muzy N, Pierre M, Chapurlat R. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res.* 2014;29:618-28.
137. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone.* 1996;18:517-23.
138. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol.* 2007;74:438-47.
139. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:592-601.
140. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung.* 2010;60:267-72.
141. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382:50-6.
142. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1694-700.
143. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1838-45.
144. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.

145. Walker MD, Cusano NE, Sliney J Jr, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, et al. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine*. 2013;44:237-46.
146. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1216-26.
147. Wang C, Zhang G, Gu M, Fan J, Chen J, Zhang G, et al. Parathyroid hormone plus alendronate in osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invest Surg*. 2015;28:309-16.
148. Zhang Q, Qian J, Zhu Y. Parathyroid hormone plus alendronate in osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3338-48.
149. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.
150. Zerbini CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2015;10:224.