

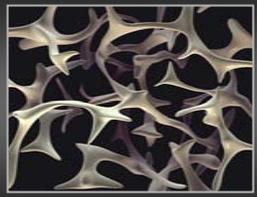
VI Reunión de Osteoporosis

Osteoporosis en el varón: el problema clínico. Aspectos terapéuticos

Federico Hawkins Carranza

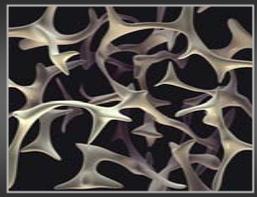
*Catedrático de Medicina, Universidad Complutense
Jefe Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*





OSTEOPOROSIS DEL VARON

- 1.- Impacto del problema
- 2.- Factores que contribuyen a la osteoporosis en el varón
- 3.- Diagnostico de la Osteoporosis del varón
- 4.- Tratamiento actual de la Osteoporosis del varón
 - Farmacoterapia
- 5.- Conclusiones



Impacto del problema: Osteoporosis en el varón

1.- Uno de cada cuatro varones mayores de 60 años tienen una fractura.

Jones G et al. *Osteoporosis Int* 1994

2.- Las fracturas de cadera en los varones elevan la mortalidad cuatro veces en los primeros tres meses post-fractura.

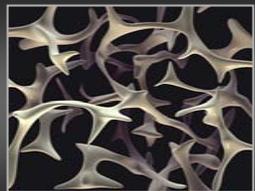
Center JR, *Lancet* 1999

3.-El 80% de los varones que sobreviven una fractura, no vuelven a recuperar su grado funcional e independencia.

Poor G y cols, *Clinical Orthop and Related Research* 1995

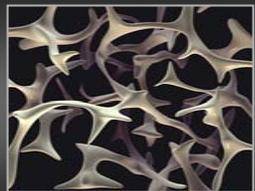
4.-Las fracturas de cadera en los varones, ocurren con mayor frecuencia asociadas a caídas. Se estima que el 16% de los varones con edad >50 años y el 35% con edad >85 años, tienen una caída anual.

Winner SJ, *BMJ* 1989



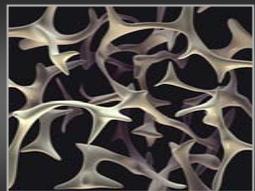
Número de Fracturas a nivel mundial en el año 2000

	TOTAL	% VARONES	% MUJERES
Fracturas	9.000.000	39%	61%
Columna	1.416.000	42%	58%
Cadera	1.627.000	30%	70%
Antebrazo	1.660.000	20%	80%
Húmero	706.000	25%	75%

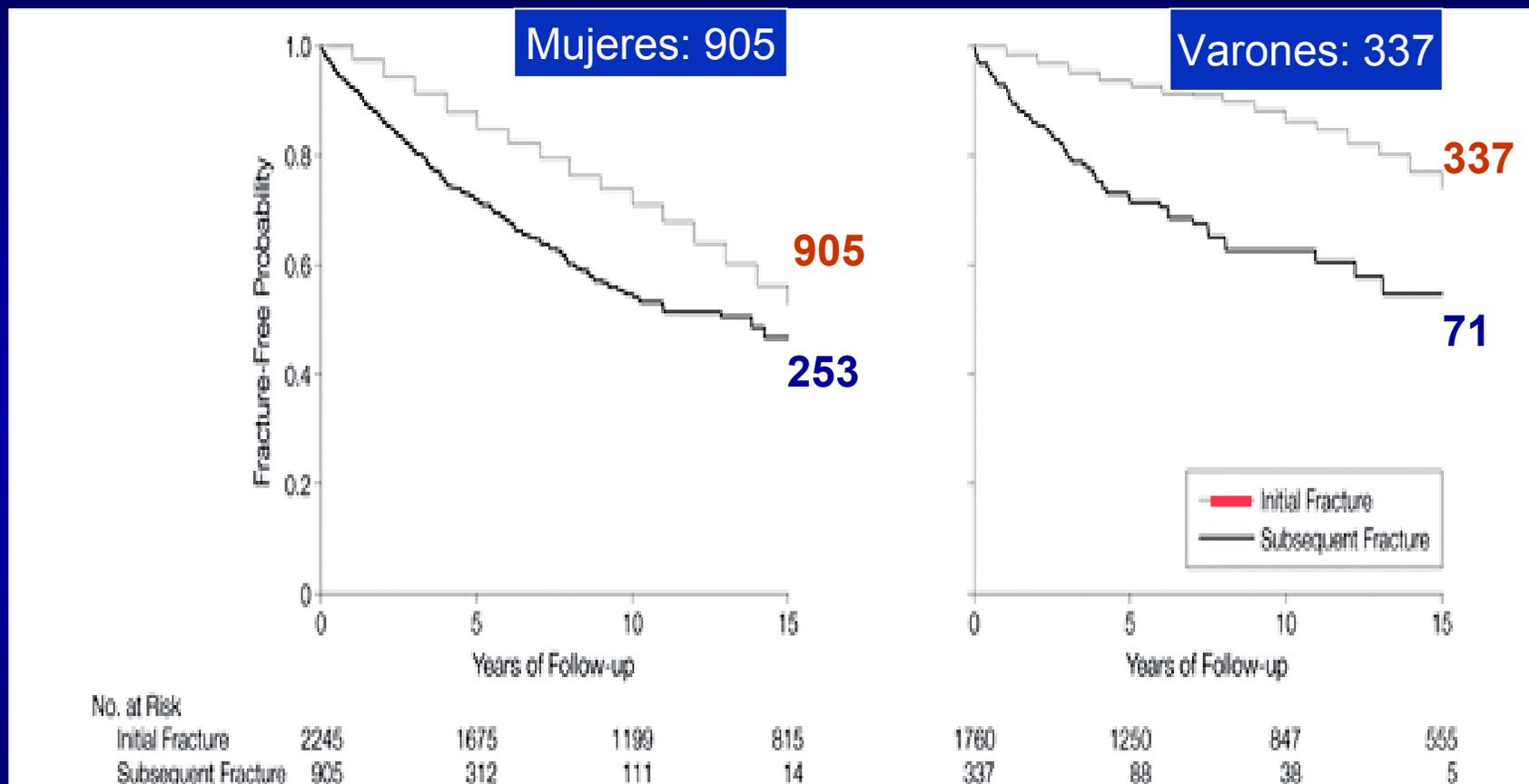


Riesgo de por vida de fractura en un varón y mujer de 50 años de edad.

Zona	% Varones (95%CI)	% Mujeres (95%CI)
Fractura proximal de fémur	6.0 (6,5-6,5)	17.5 (6,5-6,5)
Fractura Vertebral	5.0 (4,6-5,4)	15.6 (14,8-16,3)
Fractura de antebrazo	2.5 (2,2-3,1)	16.0 (15,2-16,7)
Cualquiera de las tres	13.1 (12,4-13,7)	39.7 (38,7-40,6)

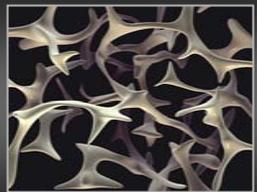


Tasa de Refractura en varones y mujeres >60 años seguidos durante 15 años (Estudio Dubbo).



RR 1.95 (CI 1.70-2.25)

3.47 (CI 2.68-4.48)



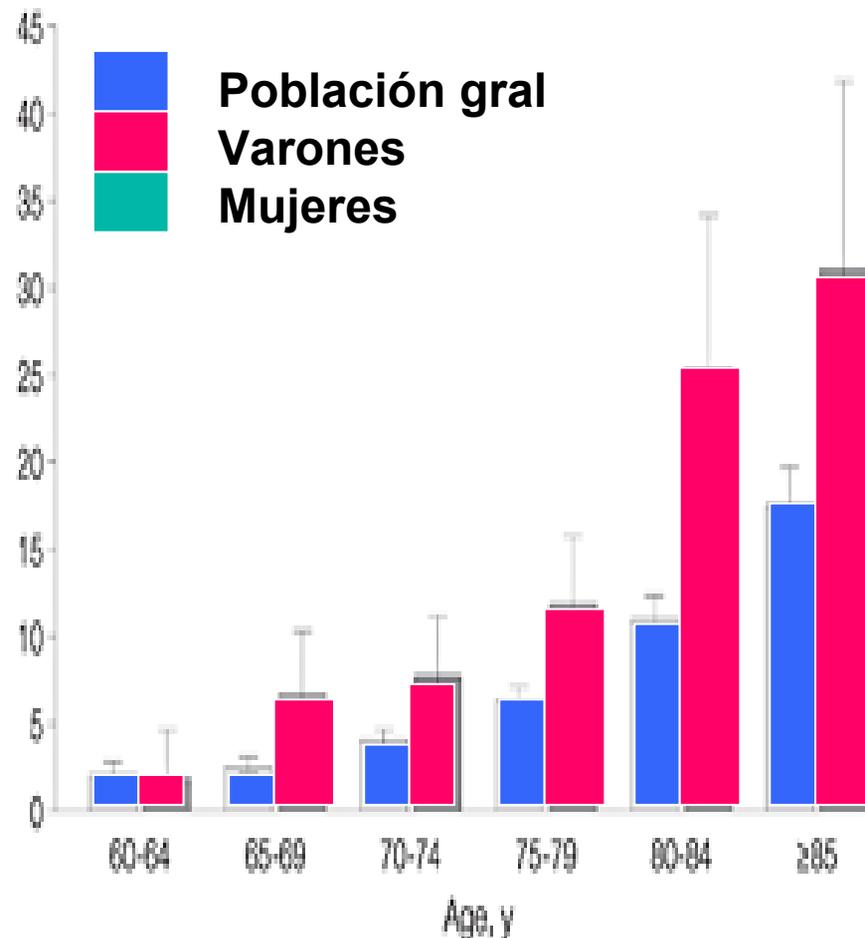
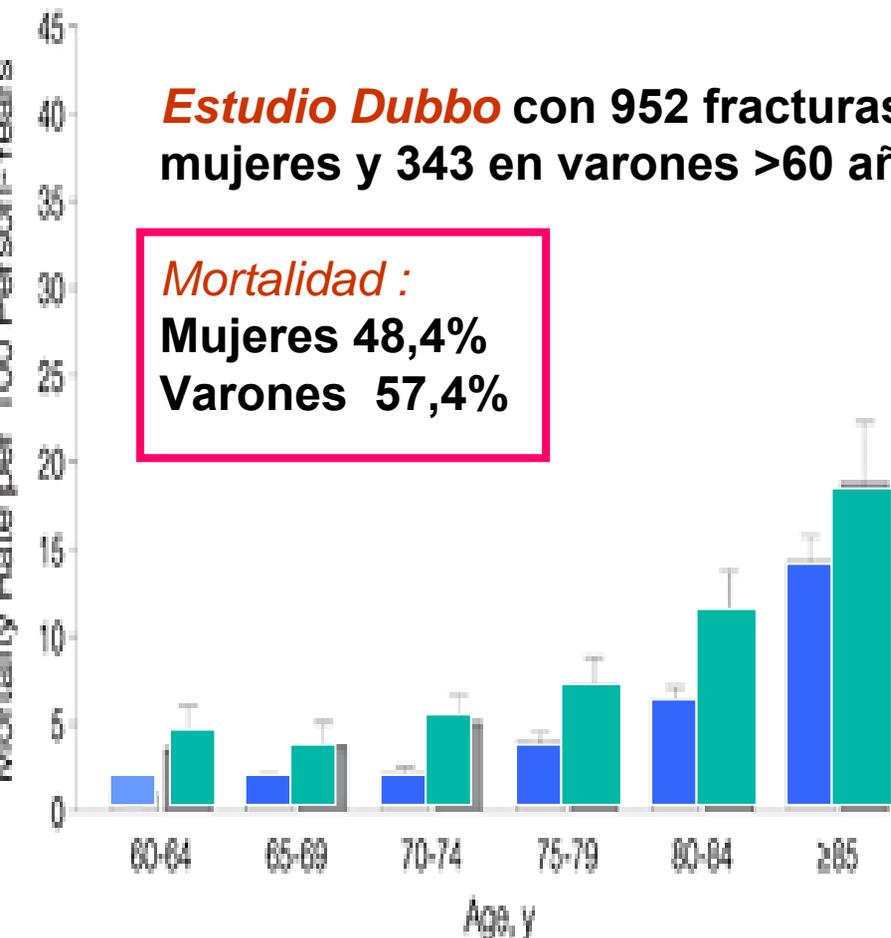
Tasa mortalidad y fracturas de acuerdo con la edad

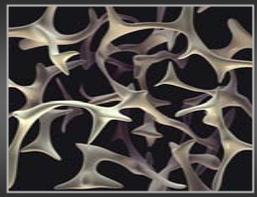
Mujeres

Varones

Estudio Dubbo con 952 fracturas en mujeres y 343 en varones >60 años

Mortalidad :
Mujeres 48,4%
Varones 57,4%





OSTEOPOROSIS DEL VARON

1.- Impacto del problema

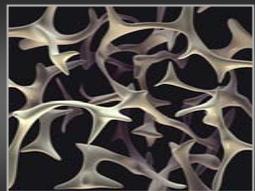
2.- Factores que contribuyen a la osteoporosis en el varón vs. en la mujer

A.- Los varones alcanzan una mayor masa ósea en la pubertad y edad madura

B.- No hay el equivalente a la menopausia en el varón. La andropausia no es comparable

C.- La pérdida ósea con la edad es cuantitativamente y cualitativamente diferente y menor en los varones mayores.

D.- Regulación de la masa ósea



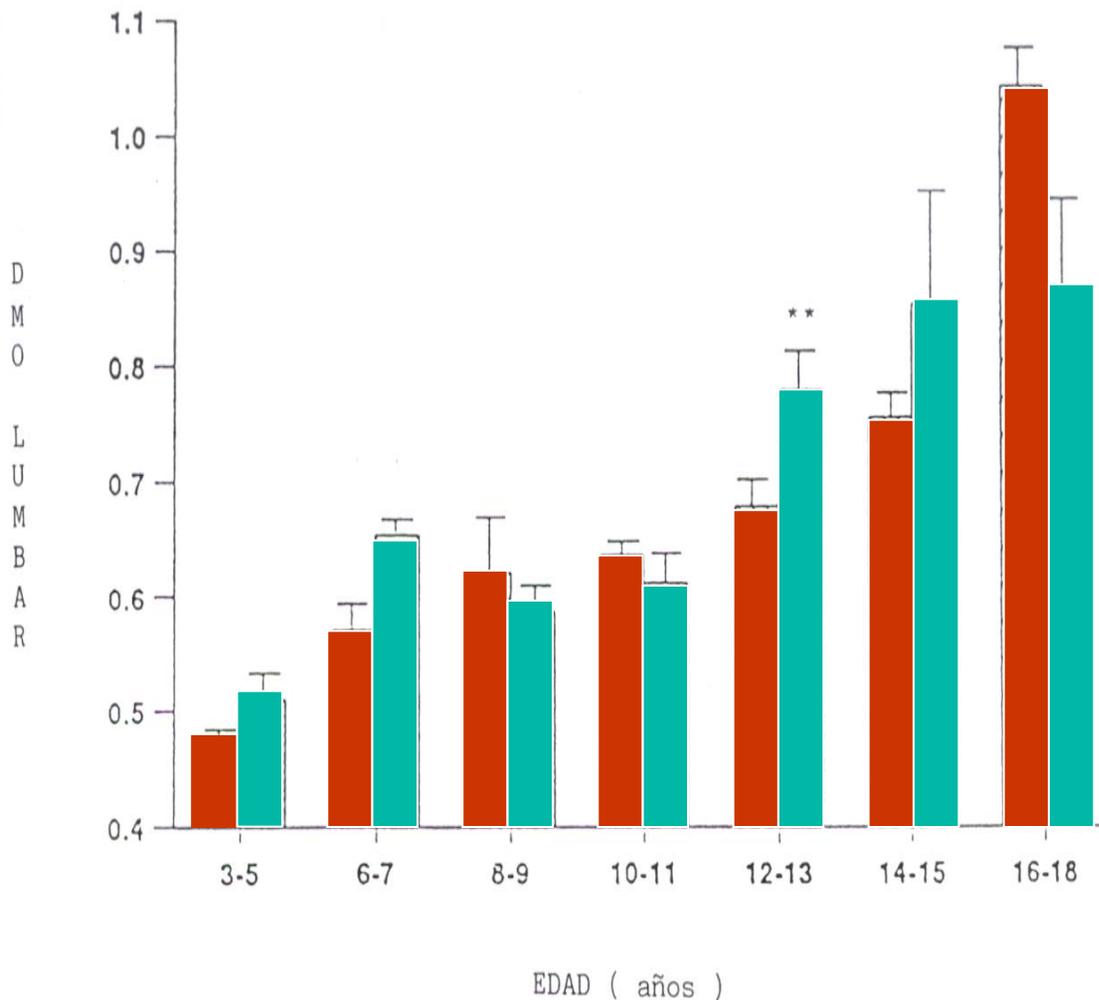
Comparación entre la masa ósea lumbar de niños y niñas españoles entre 3 y 18 años

DMO lumbar en

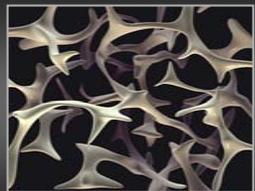
69 varones 

52 niñas 

**Con edades entre
3 y 18 años**



Moreira MN, Cañizo F, Papapietro K, Rejas J, Hawkins F.
J Pediatr Endocrinol & Metab 1995

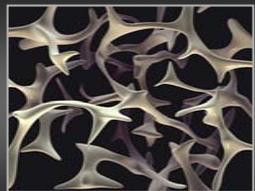


Masa ósea y edad (50-90 años)

La BMD en diferentes regiones de la cadera femoral disminuye significativamente con la edad

	R	p
Cuello Femoral	-0.212	< 0.05
Triángulo de Ward	-0.225	< 0.01
Trocánter	-0.151	< 0.05
Intertrocánter	-0.205	< 0.01
Fémur Total	-0.203	< 0.05
Col. Lumbar	0.013	n.s.

**140 Varones sanos
edad 55-90 años.**



% de cambio de BMD a nivel de cuello femoral para ambos sexos en el estudio Framingham 1988-1993 con 800 sujetos.

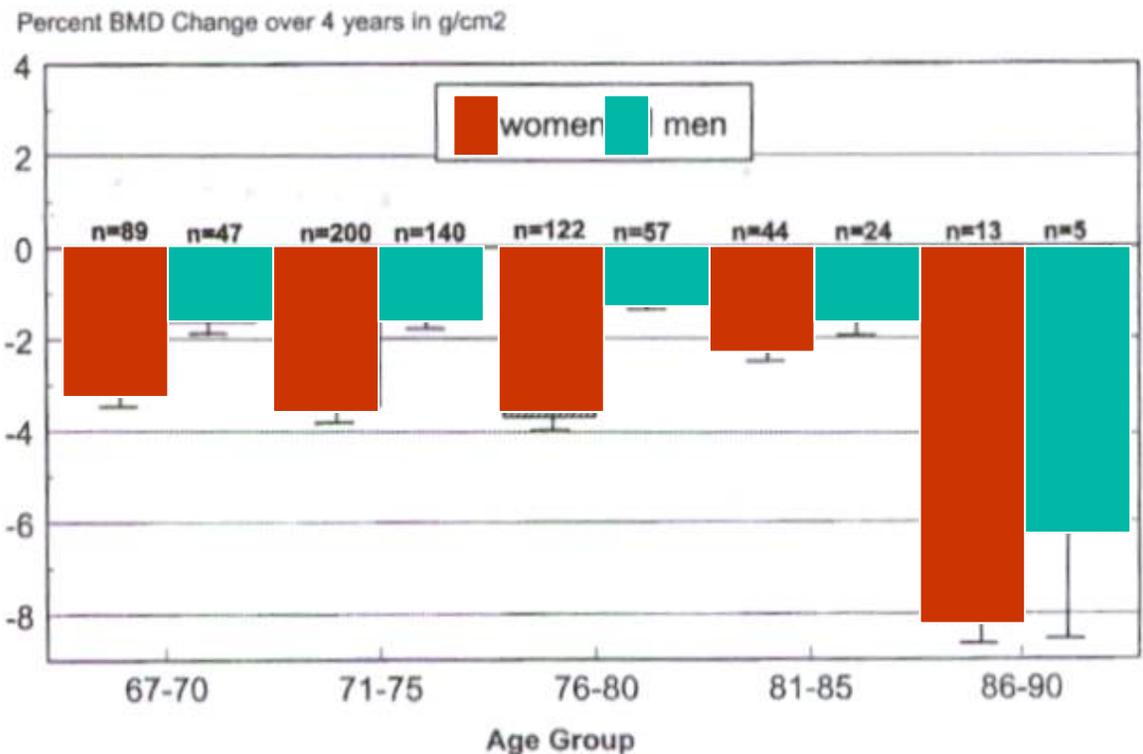
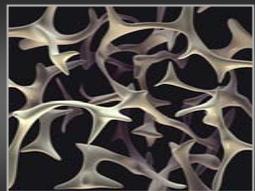
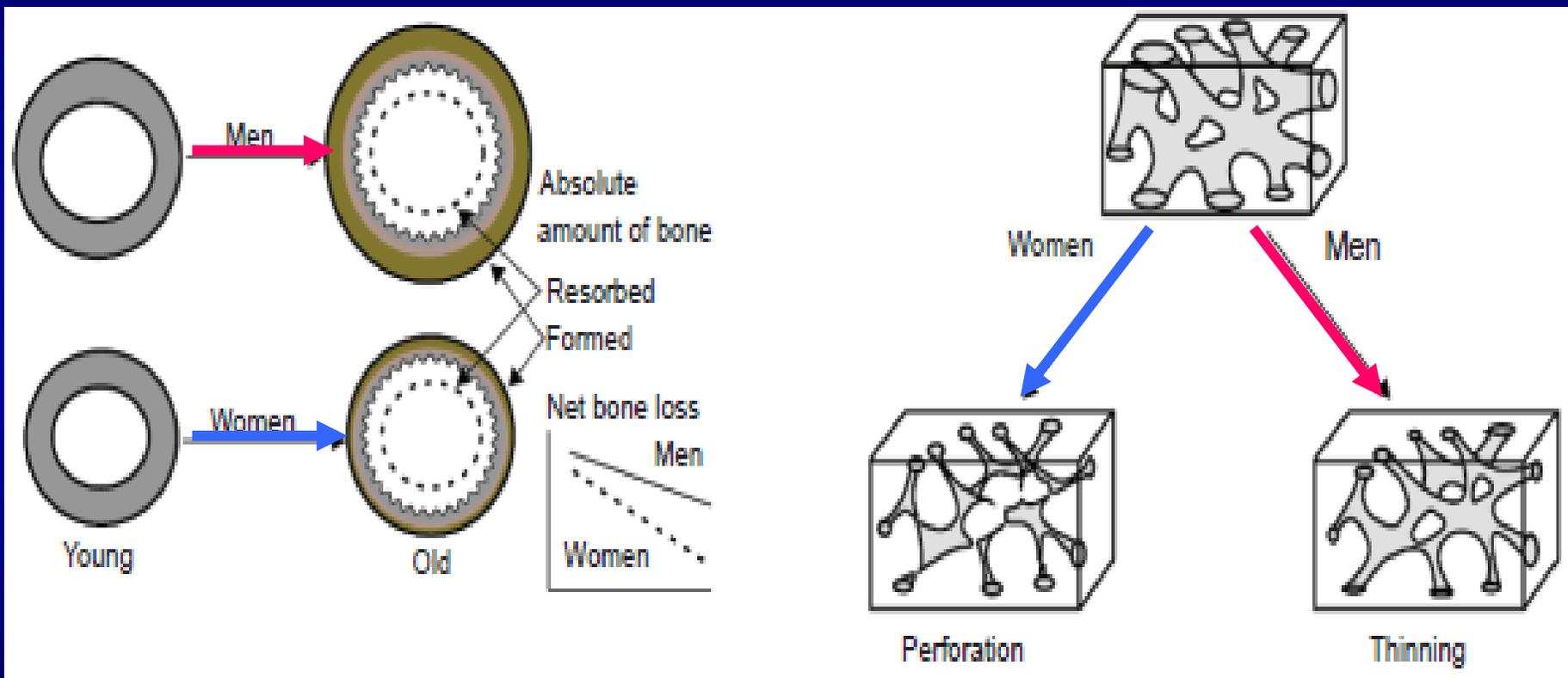


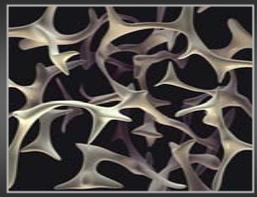
FIG 2. Percent of change in femoral neck BMD for women and men by age group.

Con la edad la BMD en los varones disminuye ~ 1% /año



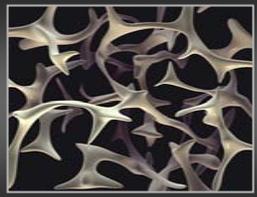
Diferencias de sexo en el patrón de pérdida ósea cortical y trabecular con el envejecimiento





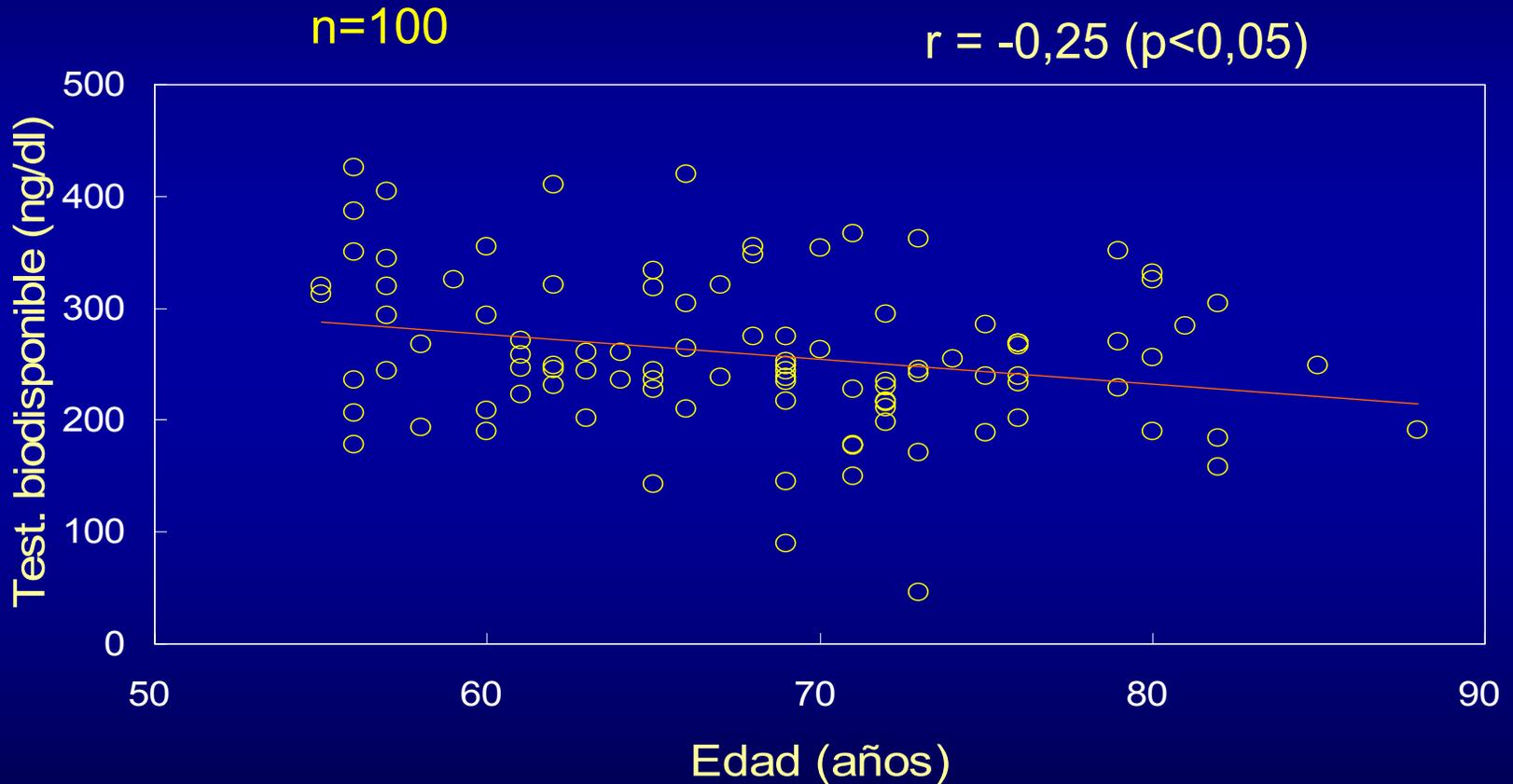
Andrógenos y masa ósea

- ✓ Con la edad disminuyen los niveles de testosterona (1%/año a partir de los 40)
- ✓ El hipogonadismo se asocia con baja masa ósea independientemente de la causa y del momento de instauración.
- ✓ 30% de los pacientes con fx. vertebrales y el 50% de los pacientes con fx. de cadera tienen niveles bajos de testosterona.
- ✓ Existe efecto umbral de testosterona en el hueso?



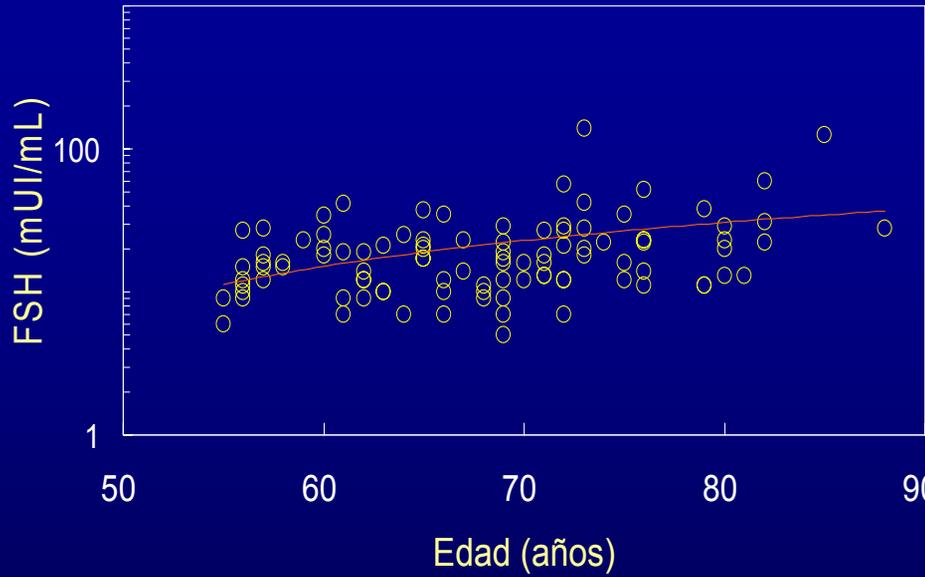
Testosterona biodisponible versus edad

Relación con la edad de los niveles de testosterona biodisponible en varones sanos >55 años



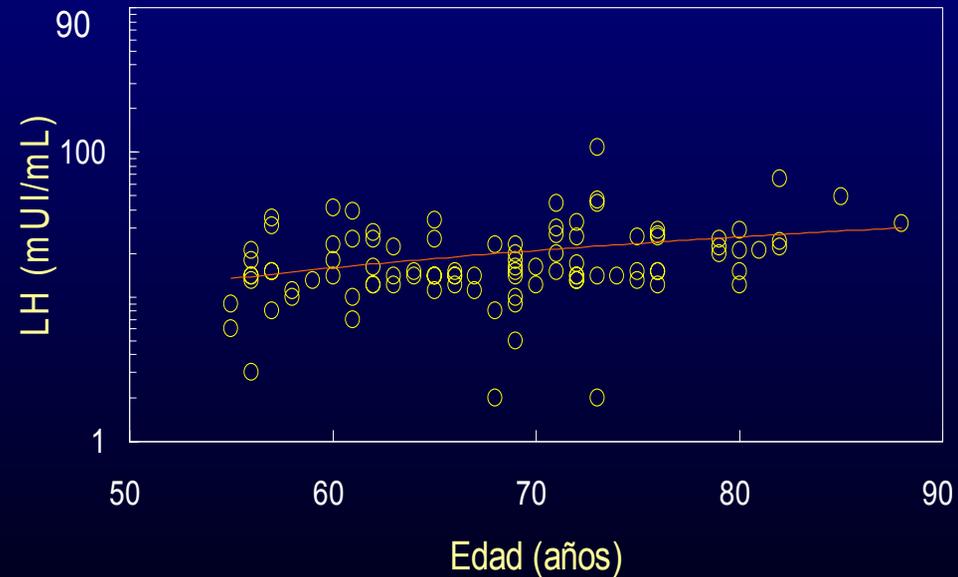
A.Rapado, F.Hawkins, A. Galvao Teles et al, *Bone* 16/1:111, 1995

Niveles de LH y FSH en varones mayores de 55 años

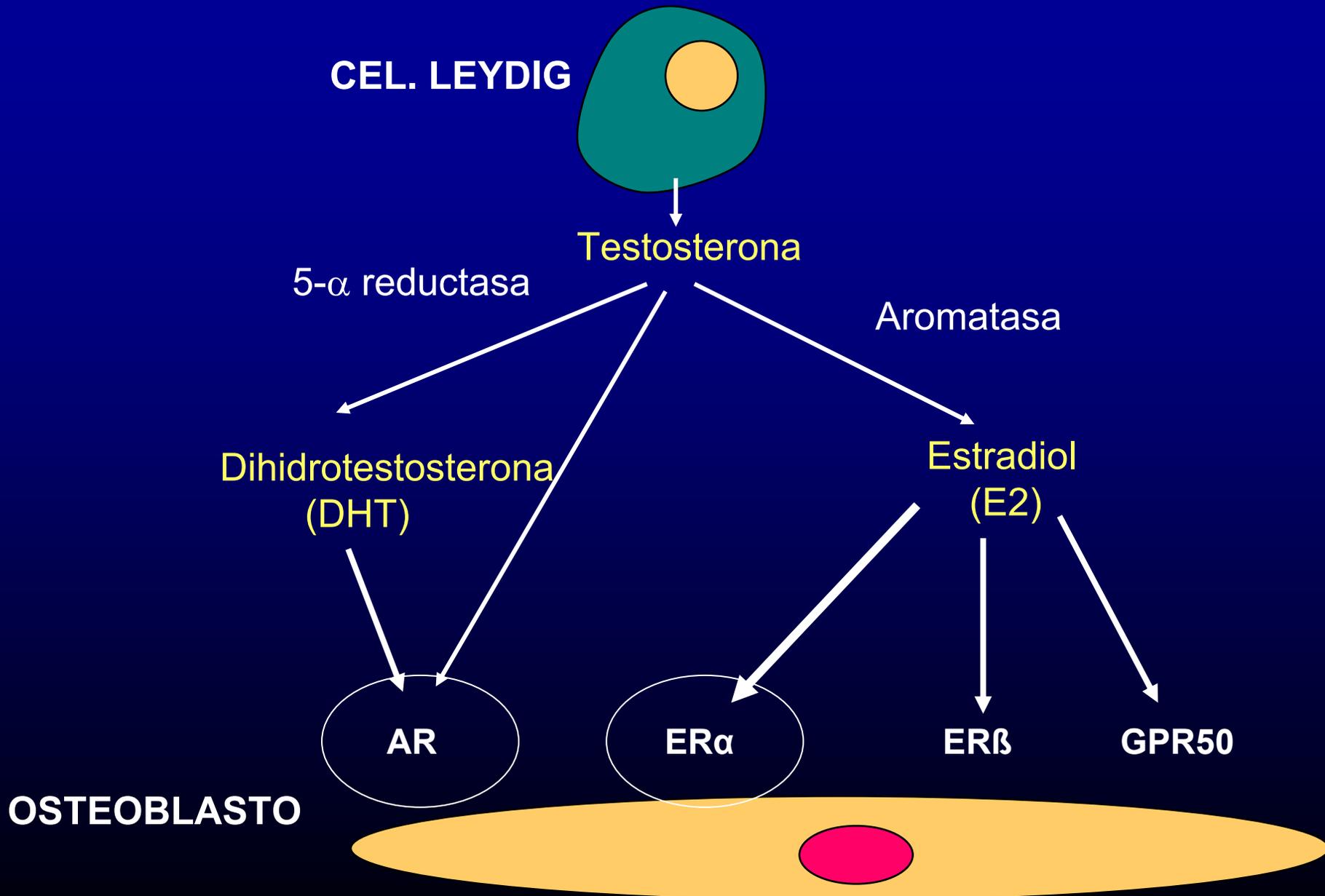


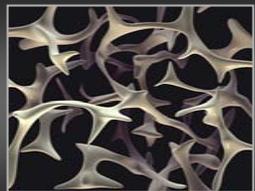
$r = 0,31$ ($p < 0,05$)

$r = 0,28$ ($p < 0,01$)



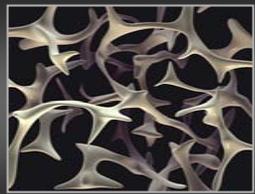
Regulación de la masa ósea en varones





Ausencia congénita de efecto estrogénico

DEFECTO GENETICO	FENOTIPO	TESTOSTERONA SERICA	ESTROGENOS SERICOS	TRATAMIENTO ESTROGENOS
Mutación receptor estrogénico Smith y cols 1994	Varón joven, eunucoide, no cierre epifisario osteoporosis marcada	Normal	Aumentados	Ningún efecto
Mutación aromatasa Morishina y cols 1995, Carani y cols, 1997	Varones, sin cierre epifisario y con osteoporosis marcada	Normal	Bajos	<u>Aumenta la masa ósea y cierre epifisario</u>



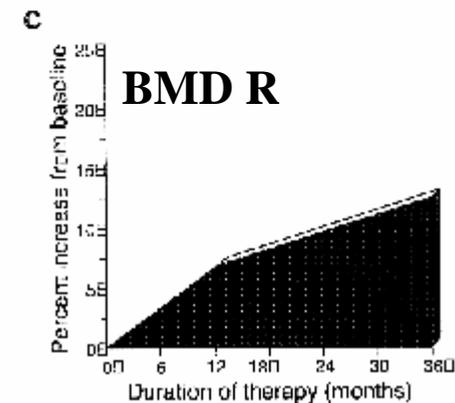
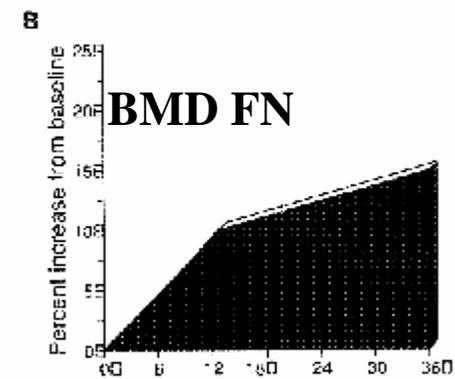
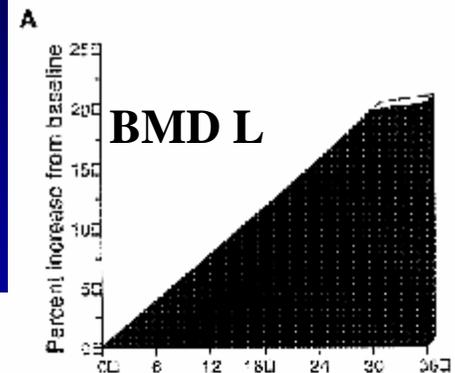
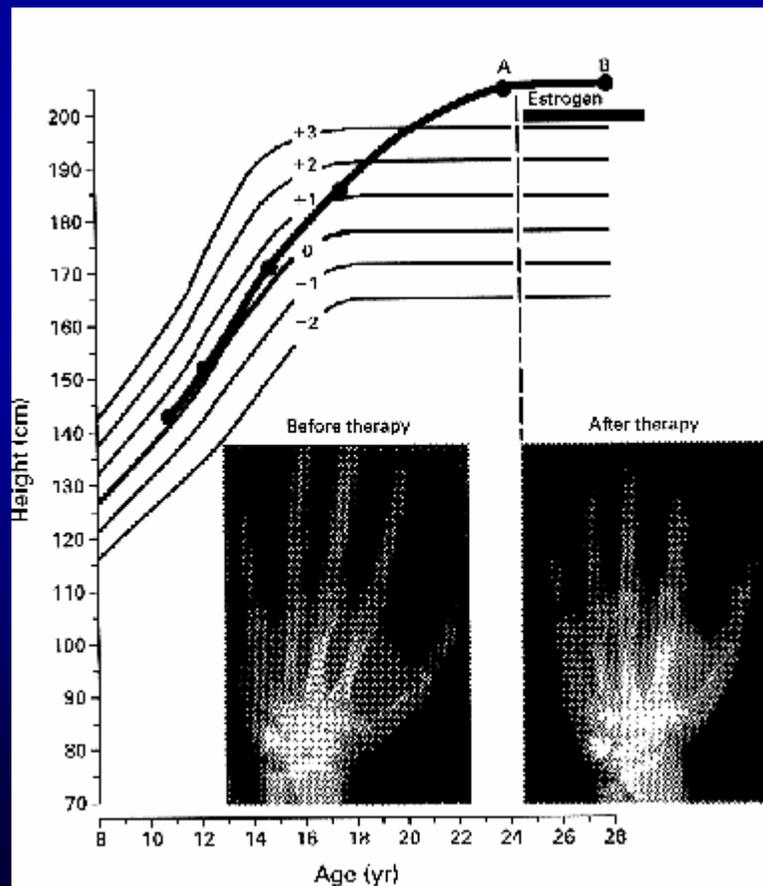
INCREASED BONE MASS AS A RESULT OF ESTROGEN THERAPY IN A MAN WITH AROMATASE DEFICIENCY.

24 year old male. Both the patient and a sister had been found to have a homozygous point mutation in exon 9 of aromatase gene

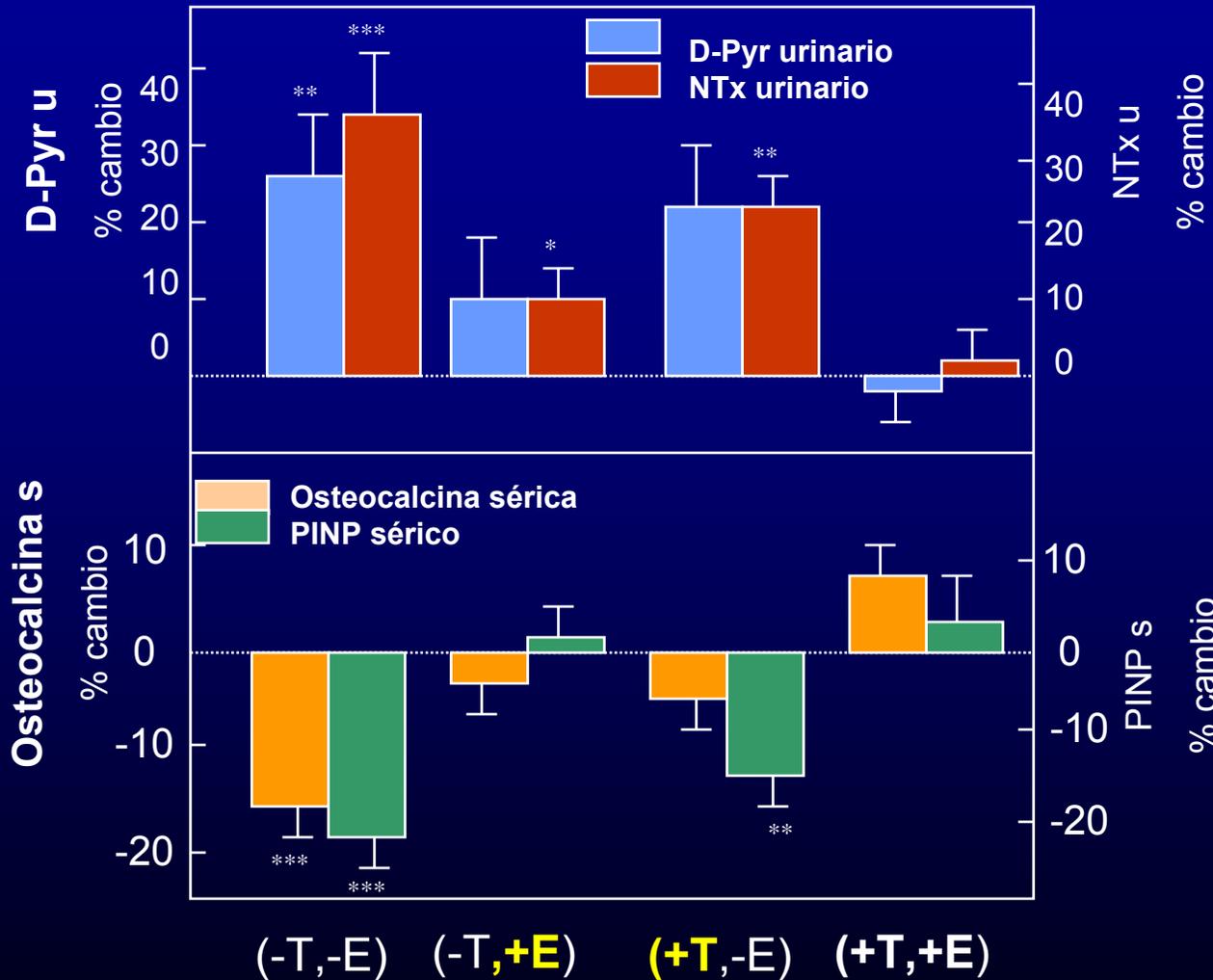
Bone age: 14.5 yrs
serum androgens increased
FSH & LH elevated
serum estrogens ND
Low bone mass DXA

Treated with conjugated estrogens:
significant increase in BMD
during the 36 months of
therapy

Bilizekian et al. *NEJM* 1998



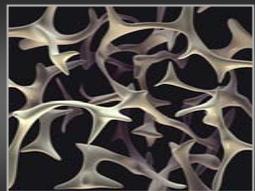
Importancia relativa de T y E en la regulación del remodelado óseo en varones ancianos



**n=59 varones,
edad 68**

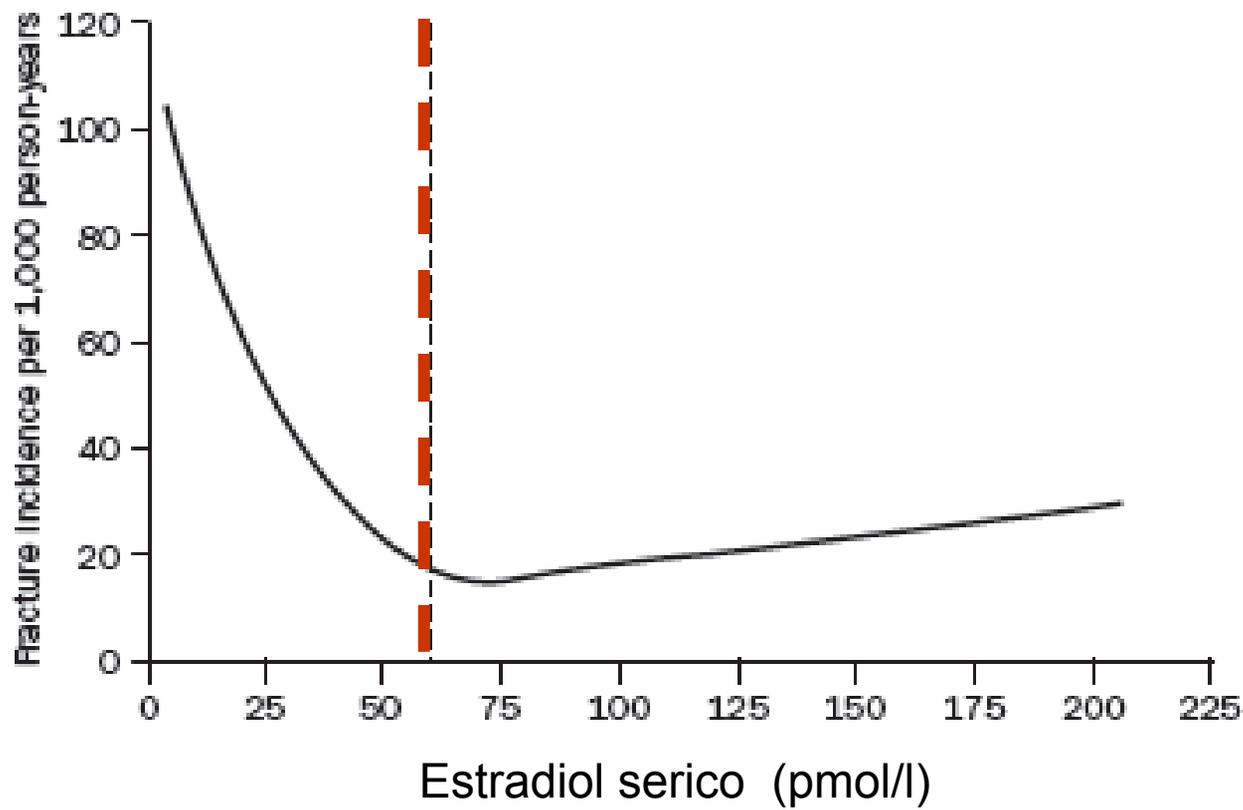
**Castración
farmacológica:
leuprolide+
letrozol 3 sem tto**

El 70% del
efecto de
esteroides
sex.sobre
resorción se
debe a los
estrógenos



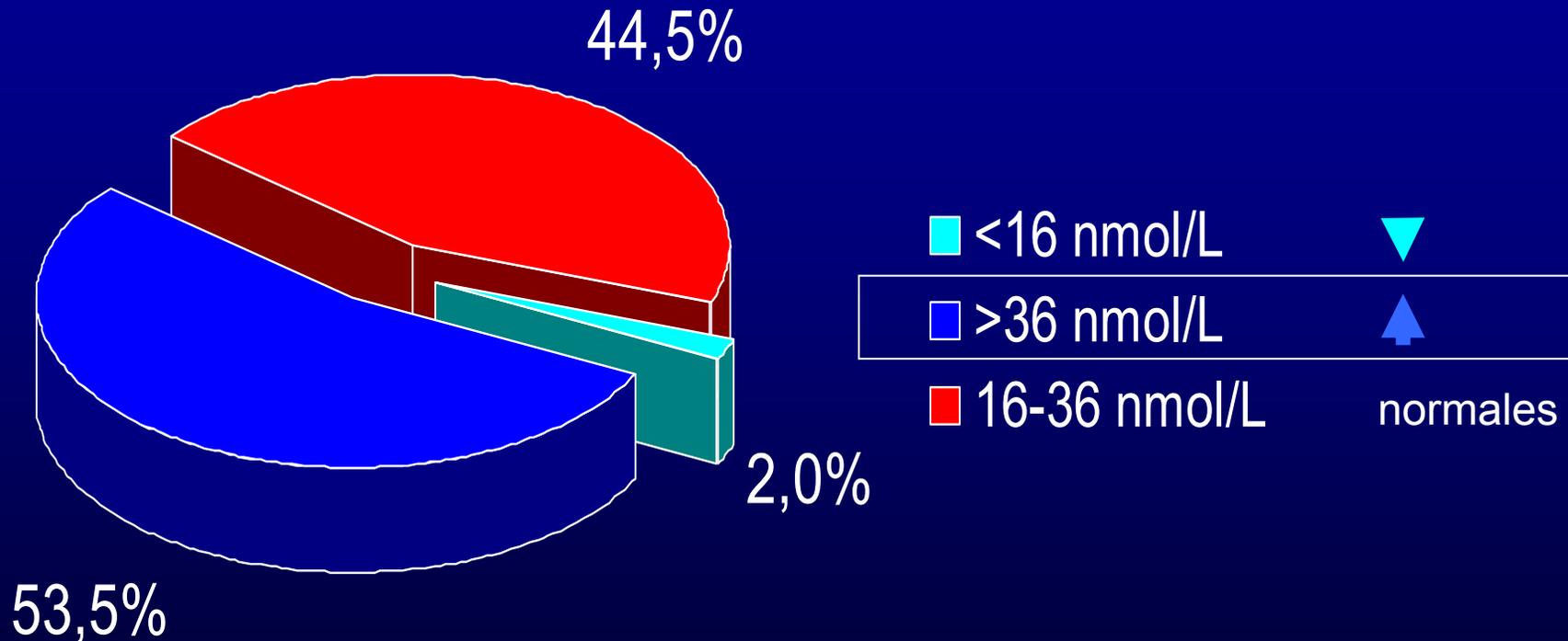
Incidencia anual de fracturas en funcion de los niveles de estradiol serico en sujetos del MrOs-Suecia.

La incidencia anual de fracturas en varones ancianos se asocio inversamente solo con el estradiol serico <59 pmol/l

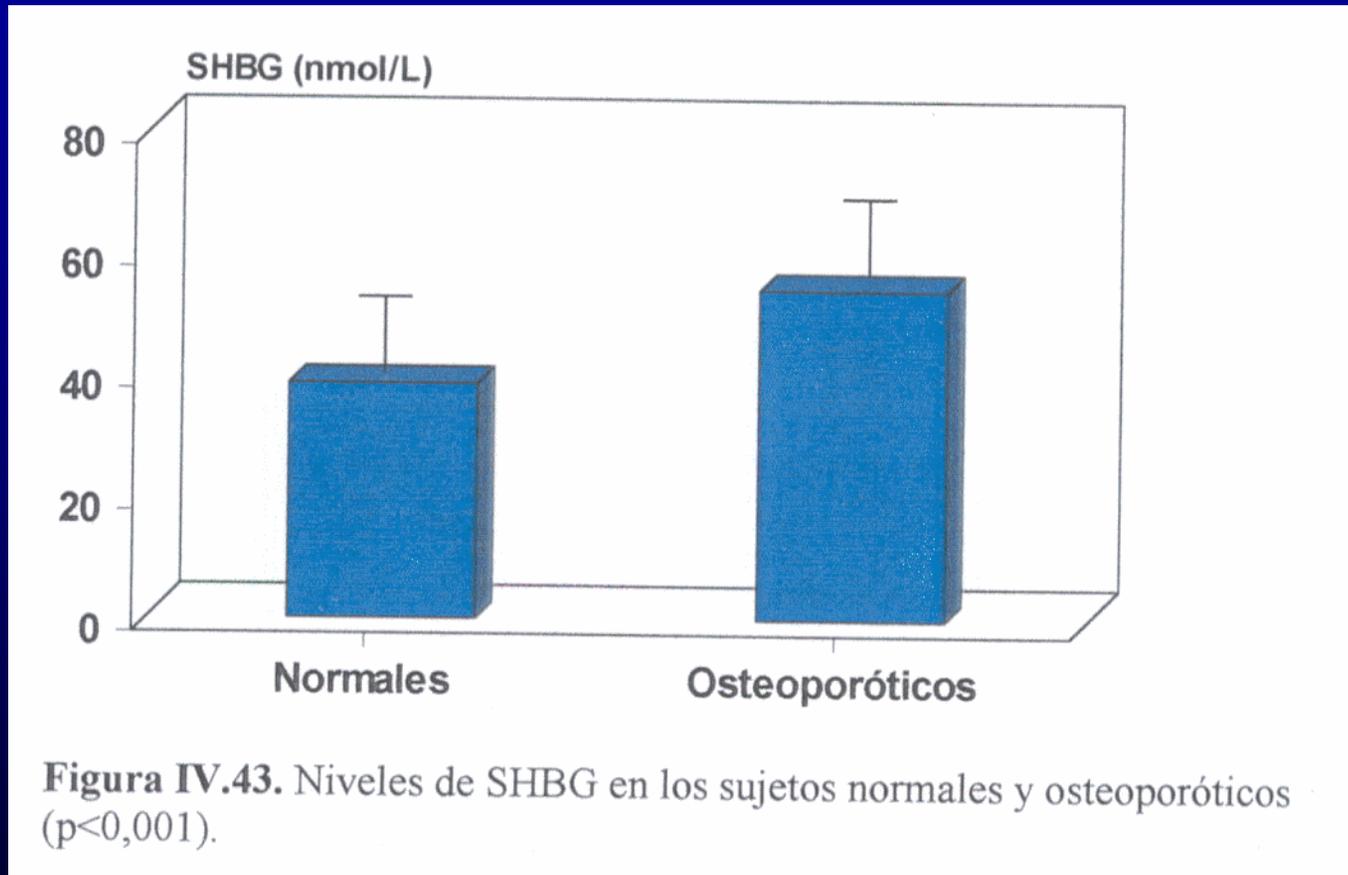


2639 varones
Seguimiento de
Fracturas por 3.3 años

Niveles de SHBG en varones >55 años



Niveles de SHBG en varones >55 años con y sin Osteoporosis

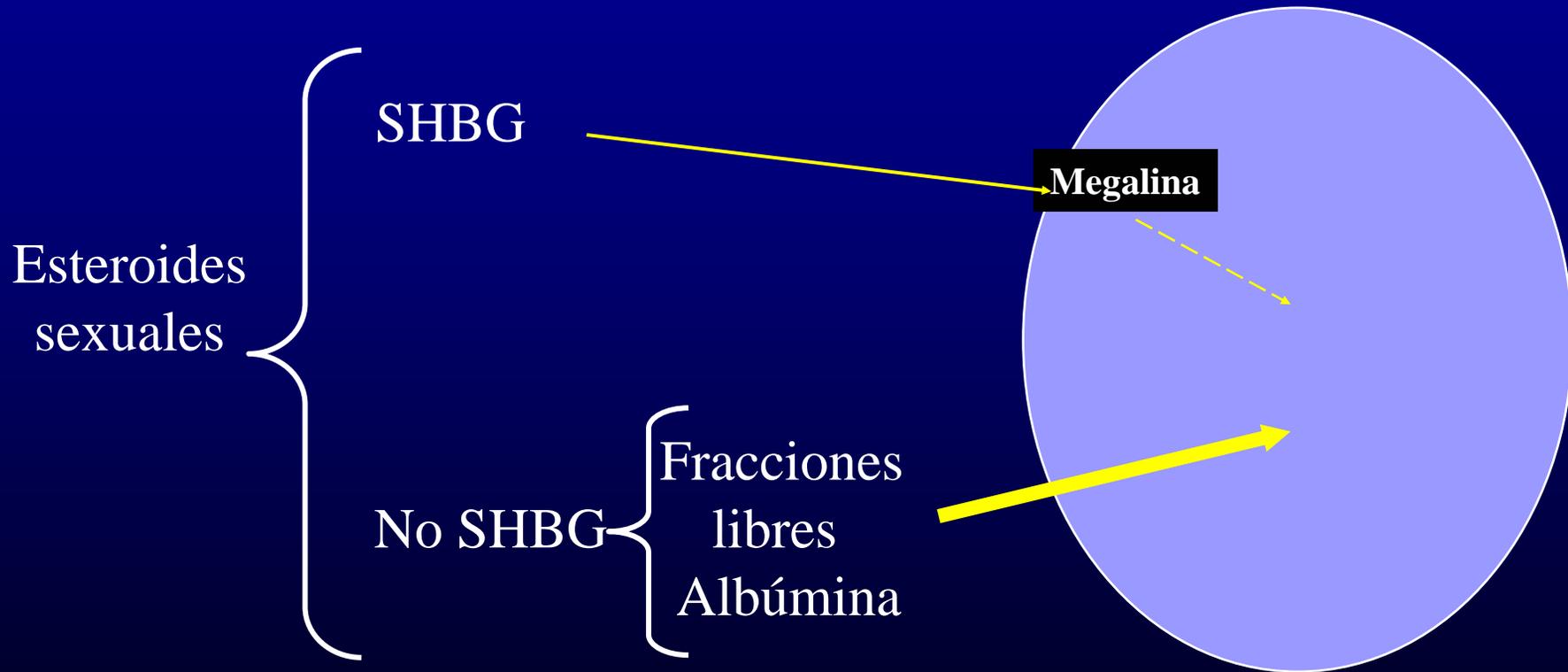


Factores predictivos de osteoporosis en varones > 55 años en ecuación de regresión logística hacia adelante.

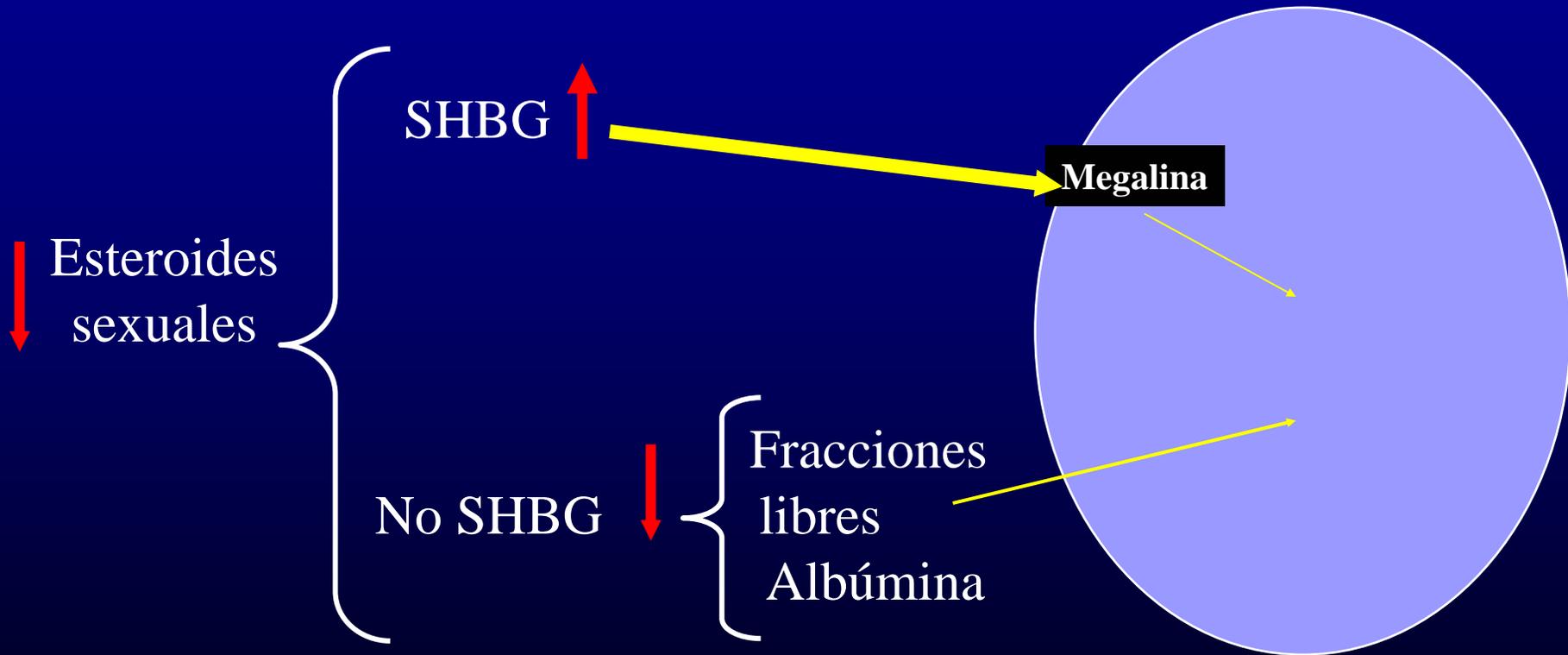
	β	OR (e^B)	Tasa Relativa de riesgo	95% IC
Peso Corporal	-0,0775*	0,9254	-7,46%	0,8718-0,9823
SHBG	0,0342*	1,0348	+3,48%	1,0052-1,0653
PTH	0.0472*	1,0484	+4,82%	1,0091-2,0891

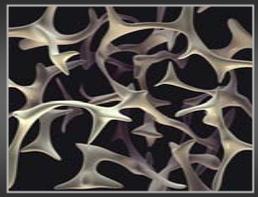
Ecuación de regresión logística hacia adelante (* $p < 0,05$). β = coeficientes de regresión. OR Odds Ratio. IC intervalo de confianza al 95% para OR

Transporte de los esteroides sexuales



Incremento de la Sex-hormone Binding-globulin (SHBG) en el varón anciano

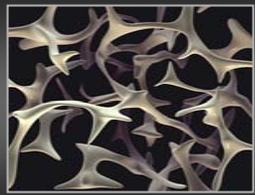




OSTEOPOROSIS DEL VARON

- 1.- Impacto del problema
- 2.- Factores que contribuyen a la osteoporosis en el varón
- 3.- Diagnostico de la Osteoporosis del varón

Factores de Riesgo y Osteoporosis del Varón



P. Ebeling

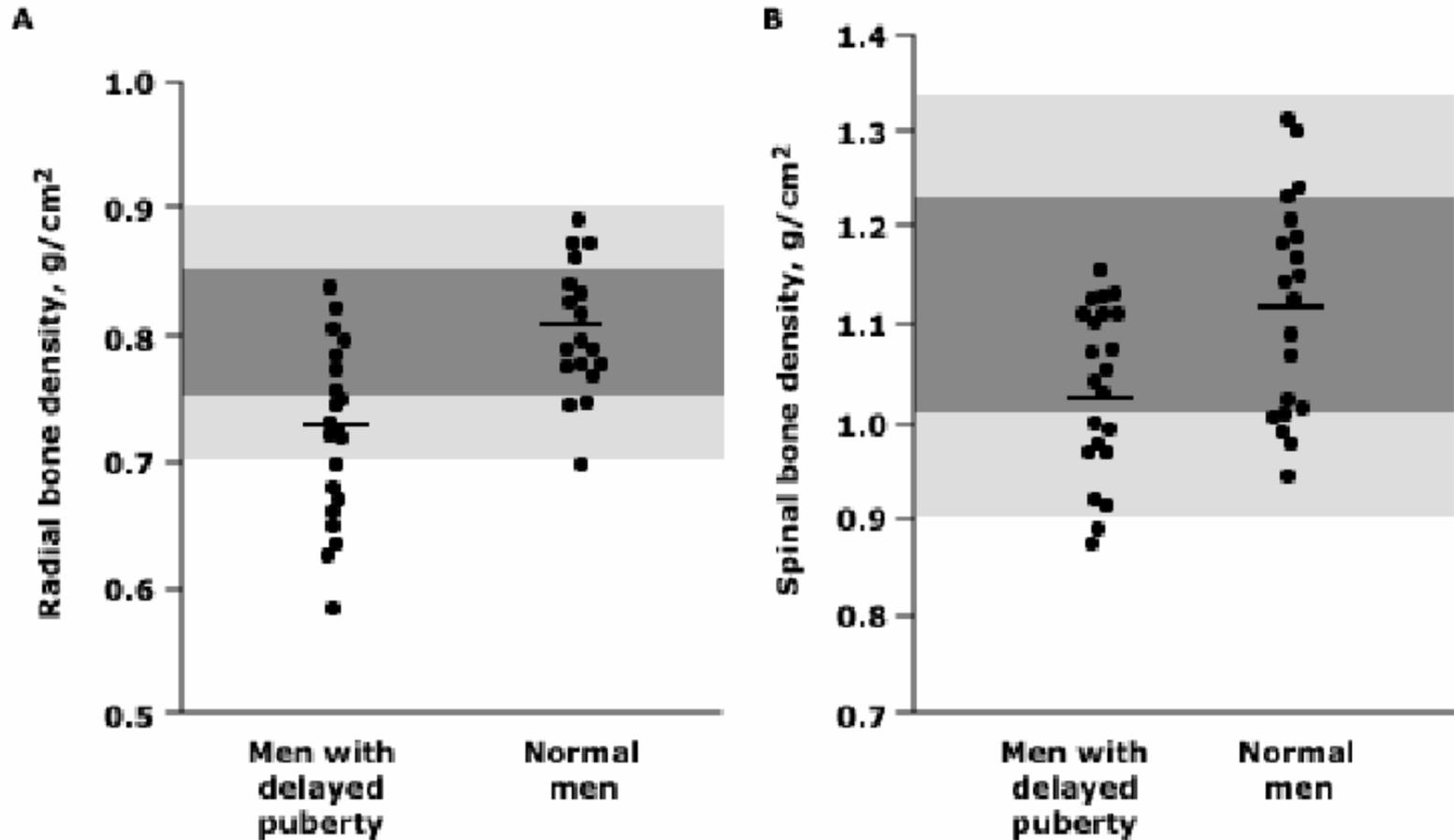
NEJM 2008

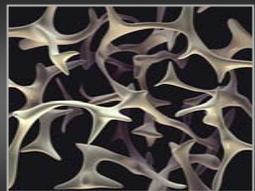
Table 3. Risk Ratio for Hip Fracture According to Risk Factors Adjusted for Age and for Bone Mineral Density in Men and Women.*

Risk Factor	Adjusted Risk Ratio with Adjustment for Bone Mineral Density (95% CI)
<u>Low or high BMI</u>	
20 vs. 25	1.42 (1.23–1.65)
30 vs. 25	1.00 (0.82–1.21)
<u>Prior fracture at >50 years of age</u>	1.62 (1.30–2.01)
<u>Parental history of hip fracture</u>	2.28 (1.48–3.51)
<u>Current smoking</u>	1.60 (1.27–2.02)
Use of systemic corticosteroids for >3 months	2.25 (1.60–3.15)
<u>Excessive alcohol use†</u>	1.70 (1.20–2.42)
<u>Rheumatoid arthritis</u>	1.73 (0.94–3.20)
<u>Low testosterone‡</u>	
Hip fracture	1.88 (1.24–2.82)
Other nonvertebral fracture	1.32 (1.03–1.68)

* Adapted from Kanis et al.²² BMI denotes body-mass index, and CI confidence interval.

Efecto del antecedente de retraso puberal constitucional sobre la masa ósea en la edad adulta



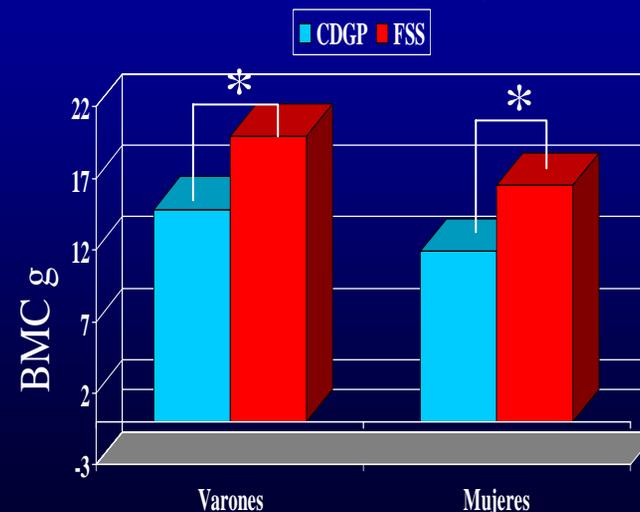
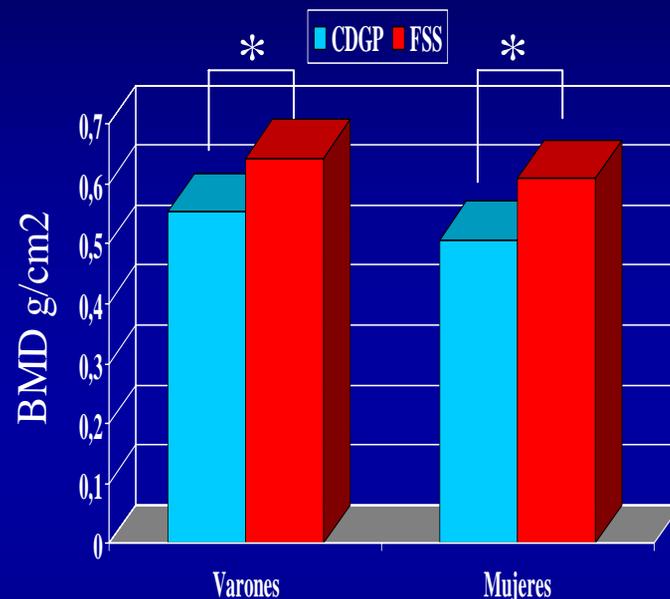


Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty.

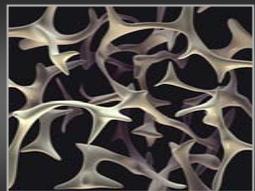
56 niños (edad 5-11 años) con retraso constitucional del crecimiento y pubertad (CDGP) y talla baja familiar (FSS).

La DMO lumbar fue inferior en niños con CDGP, sugiriendo que una menor mineralización en estos niños antes de la pubertad, predispone a la osteopenia en adultos.

CDGP :1)Edad ósea <1,75 años;
2)Historia familiar de CDGP;
3) Talla media padres >percentil 25
FSS: 1) Edad ósea similar cronológica;
2) Historia familiar de estatura baja;
3) Talla media padres <percentil 10 . *= $p < 0,001$



M.Moreira, F.Cañizo, L.Larrodera, F.Hawkins
Europ. J Endocrinol 1998;139:271



Etiología de la Osteoporosis del Varón

1.- Osteoporosis Primarias

Relacionadas con la edad y el envejecimiento

Idiopáticas

2.- Excluir causas secundarias de osteoporosis

Se encuentran en cerca del 30-60% de los varones con osteoporosis.

Mas frecuentes:

Hipogonadismo (incluye el tratamiento deprivación androgénica)

Uso corticoides

Alcoholismo

Menos frecuentes:

Enfermedades Gastrointestinales

Hipercalciuria

Endocrinopatías (Hiperparatiroidismo, hipertiroidismo)

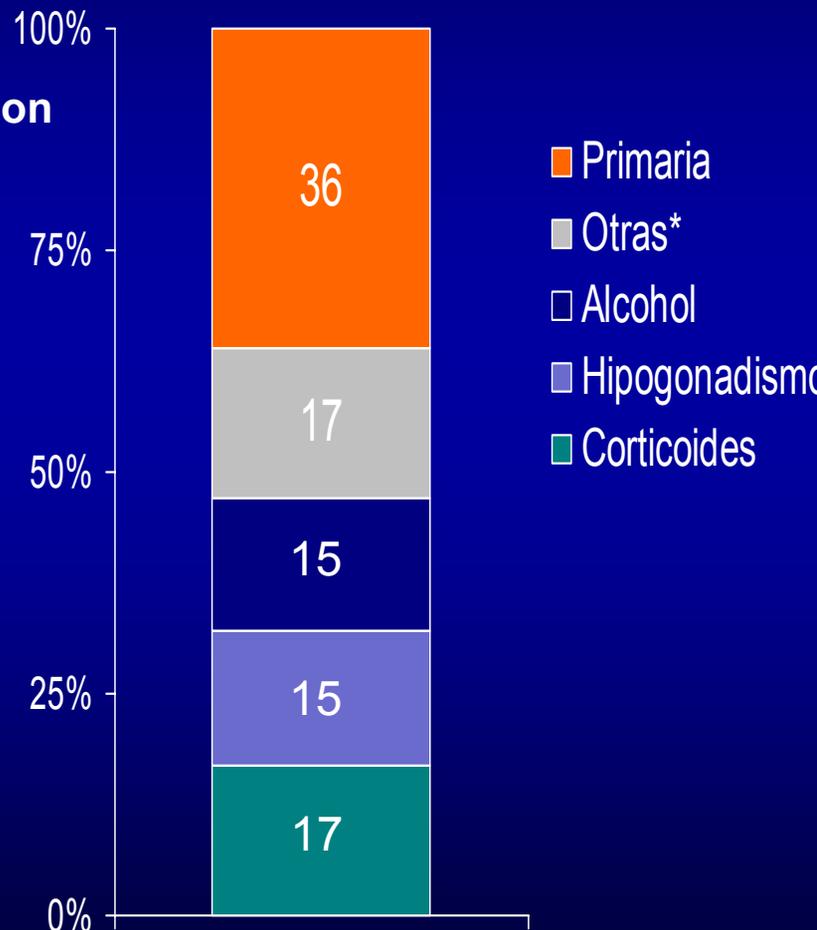
Enf. Malignas (Mieloma múltiple, leucemia)

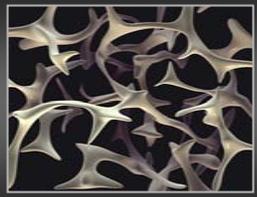
Mastocitosis

Medicaciones (quimioterapia, exceso tiroxina,antiepilepticos)

Artritis reumatoide

Tabaquismo/EPOC

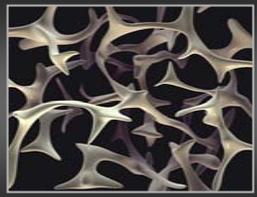




Tratamiento de la Osteoporosis del Varón

Candidatos para el tratamiento:

- 1.- Varón de ≥ 50 años con historia de **fractura previa** de cadera o vertebral
- 2.- Densitometría ósea con **T score -2.5** o mas DS a nivel de cadera o de Columna
- 3.- Pacientes con T score entre -1.0 y -2.5 y con una probabilidad a los 10 años del 3% o más para fractura de cadera y del 20% o más para fracturas osteoporóticas combinadas (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>),



Fármacos utilizados en el tratamiento de la Osteoporosis en los Varones

Calcio y vitamina D

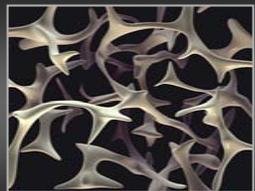
Bisfosfonatos

PTH 1-34

SERMs

Denosumab

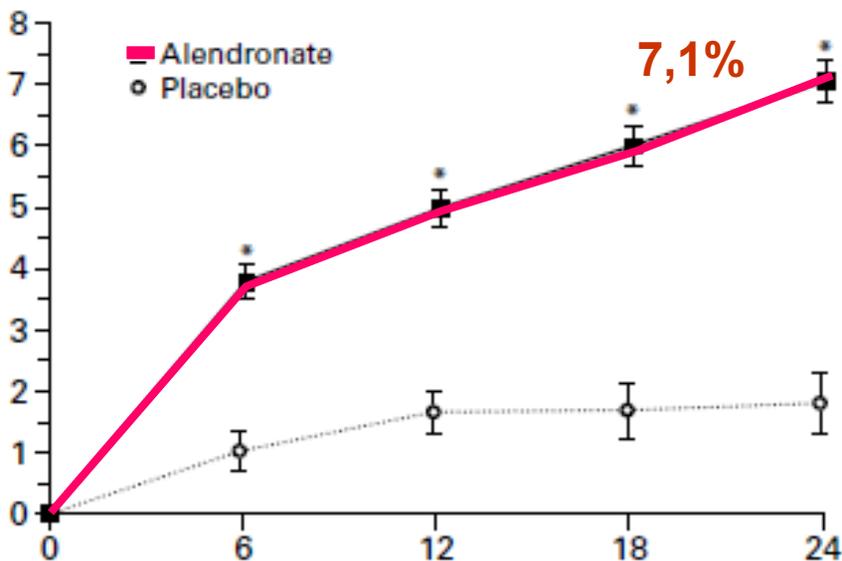
Testosterona



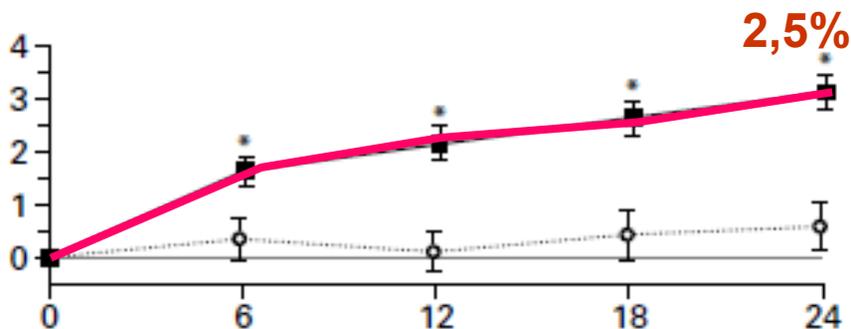
Alendronate 10 mg /d en el tratamiento de la osteoporosis del varón. Efecto sobre la BMD

% de cambio de BMD

Columna Vertebral

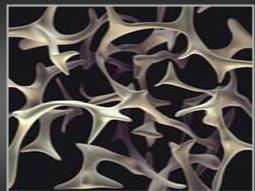


Cadera

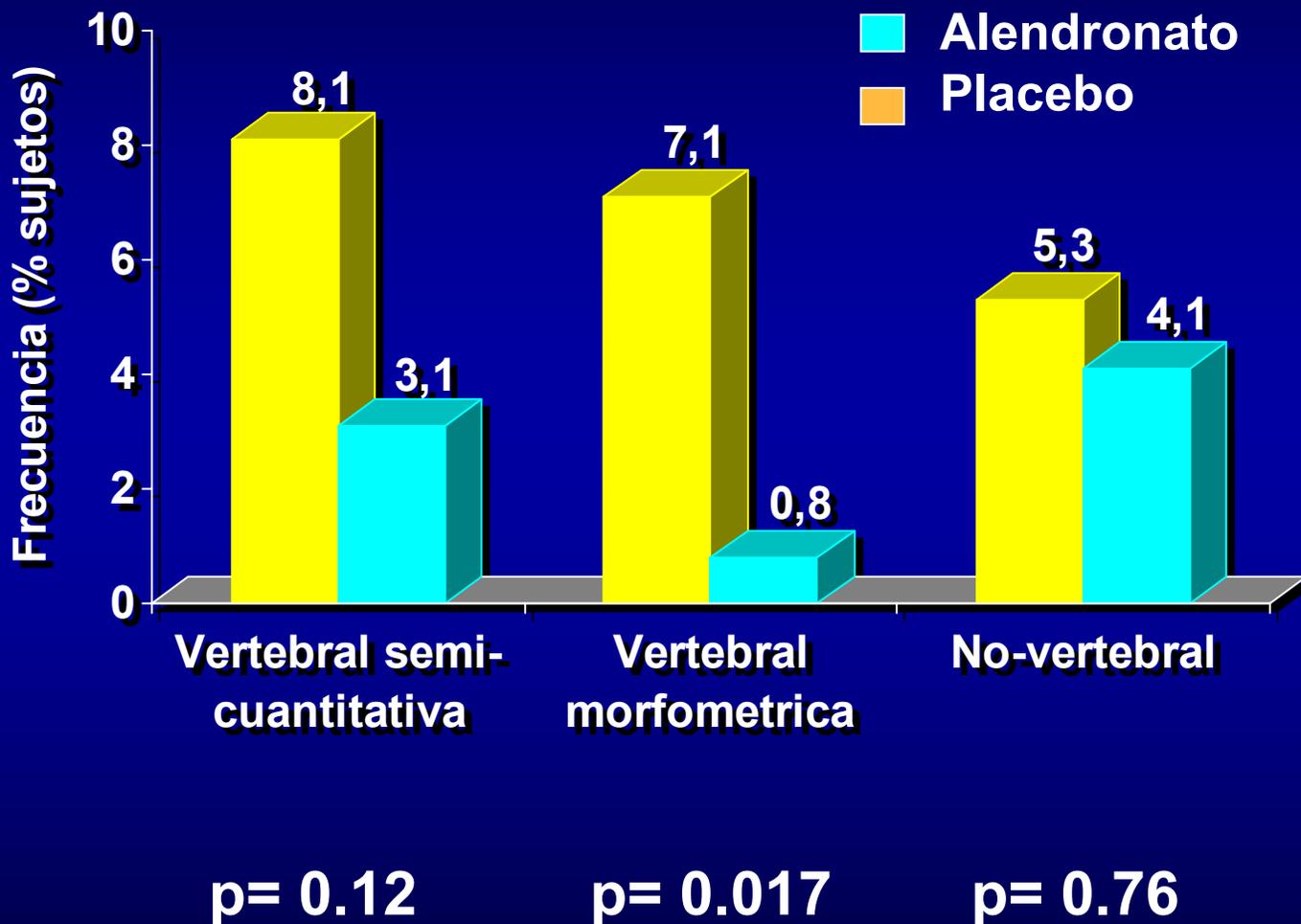


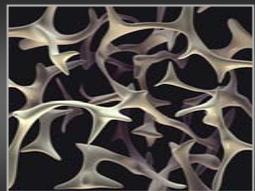
ERC n= 241 varones /
2 años
Edad 31-87 años con
osteoporosis
30% con hipogonadismo
basal

Orwoll y cols *NEJM* 2000



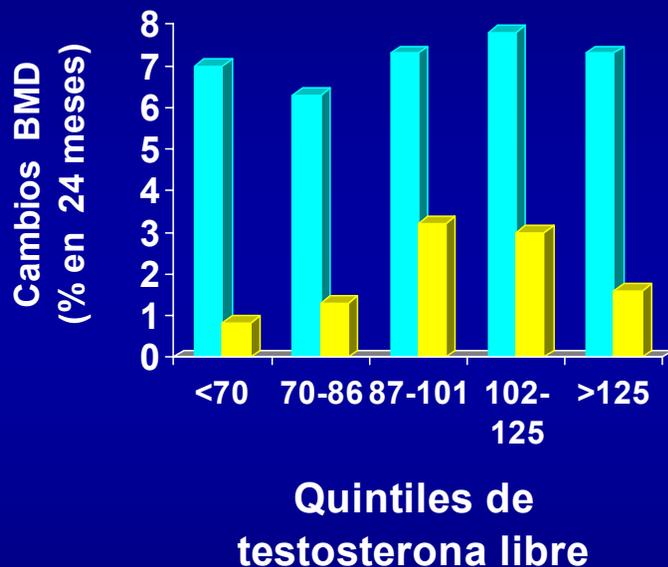
Alendronato: Incidencia de Fractura



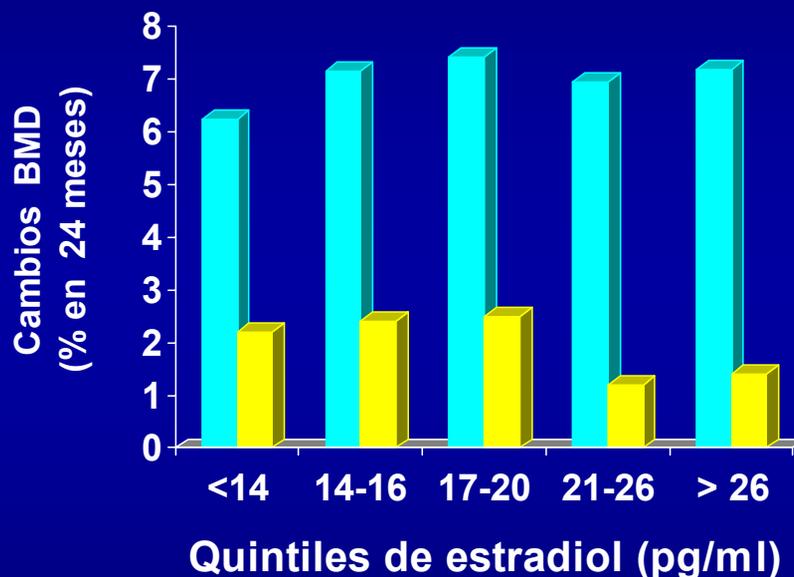


Cambios en la BMD lumbar por quintiles de testosterona libre y estradiol basales

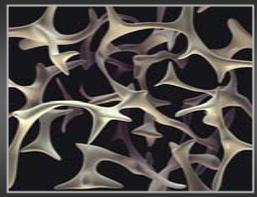
■ Alendronato
■ Placebo



Tratamiento por interacciones de quintiles P= NS

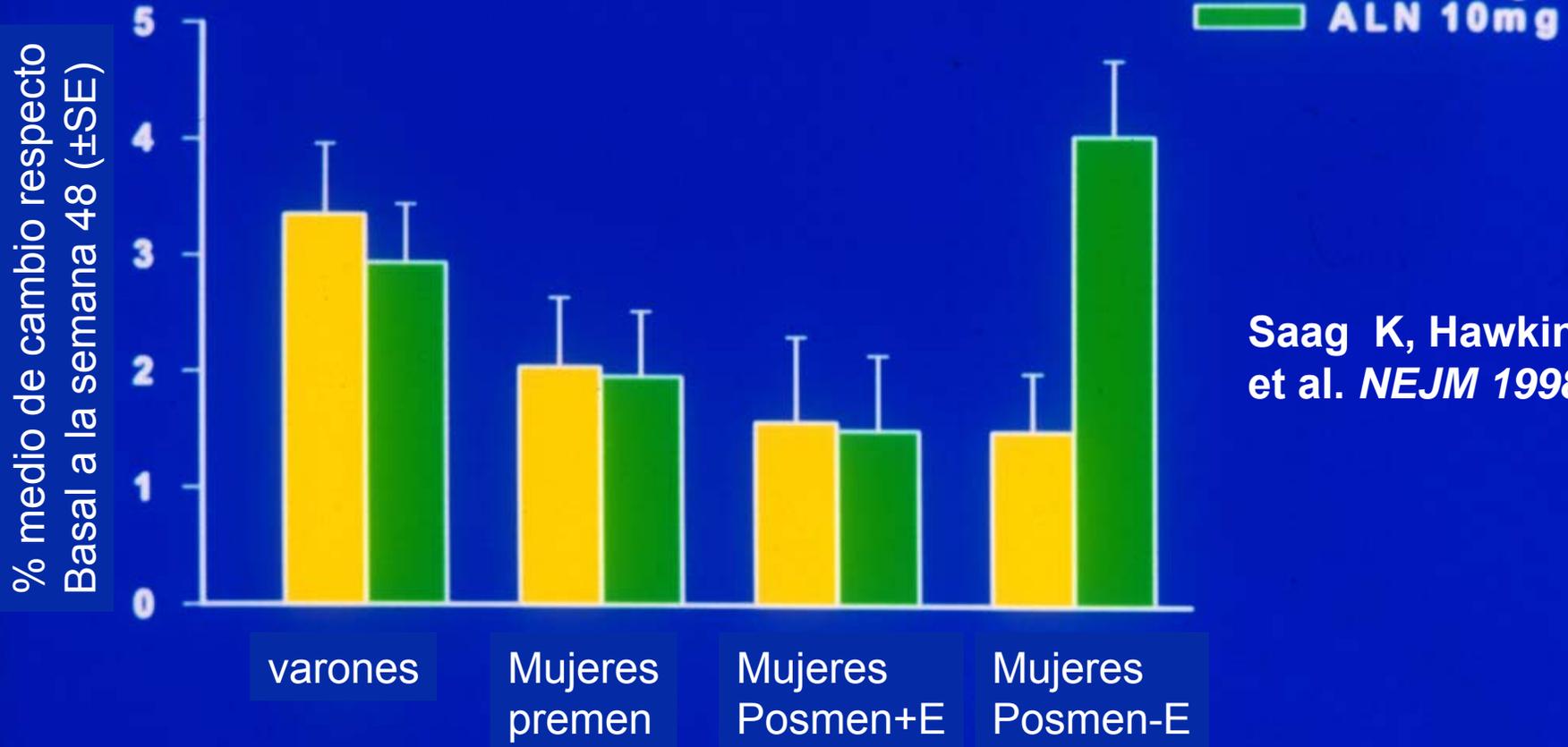


Tratamiento por interacciones de quintiles, P= NS

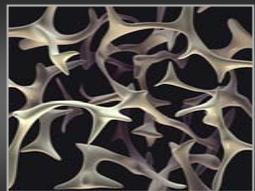


GIOP: efecto del **alendronato** sobre la BMD espinal

Efecto del Sexo/ Menopausia/ Uso de Estrogenos sobre la BMD lumbar



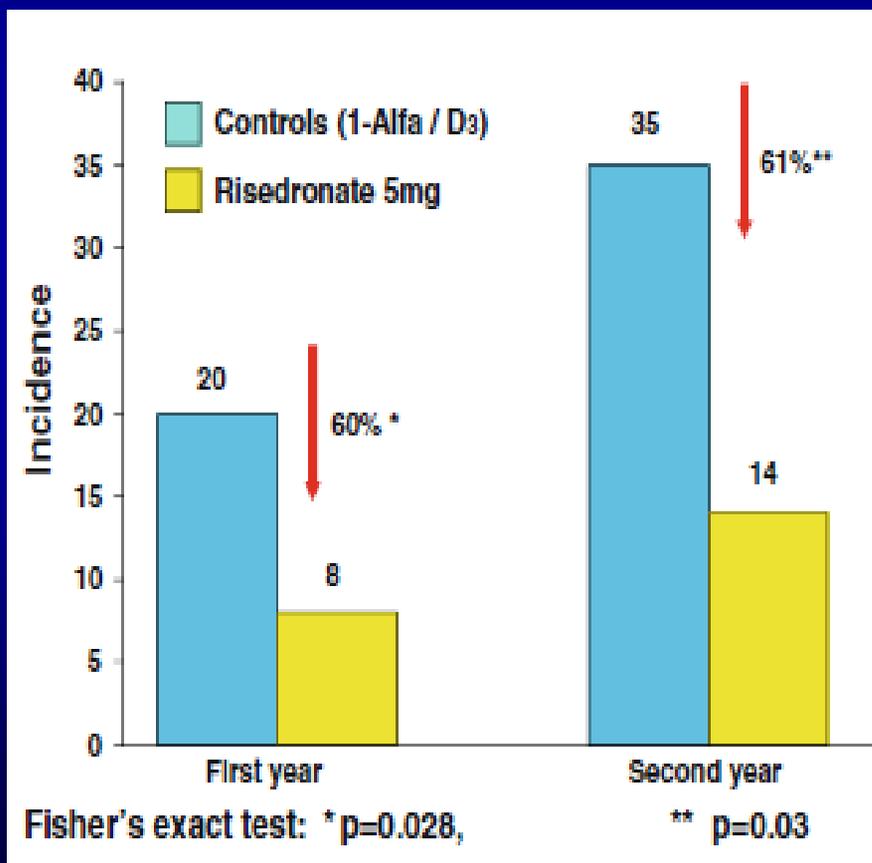
Saag K, Hawkins F., et al. *NEJM* 1998



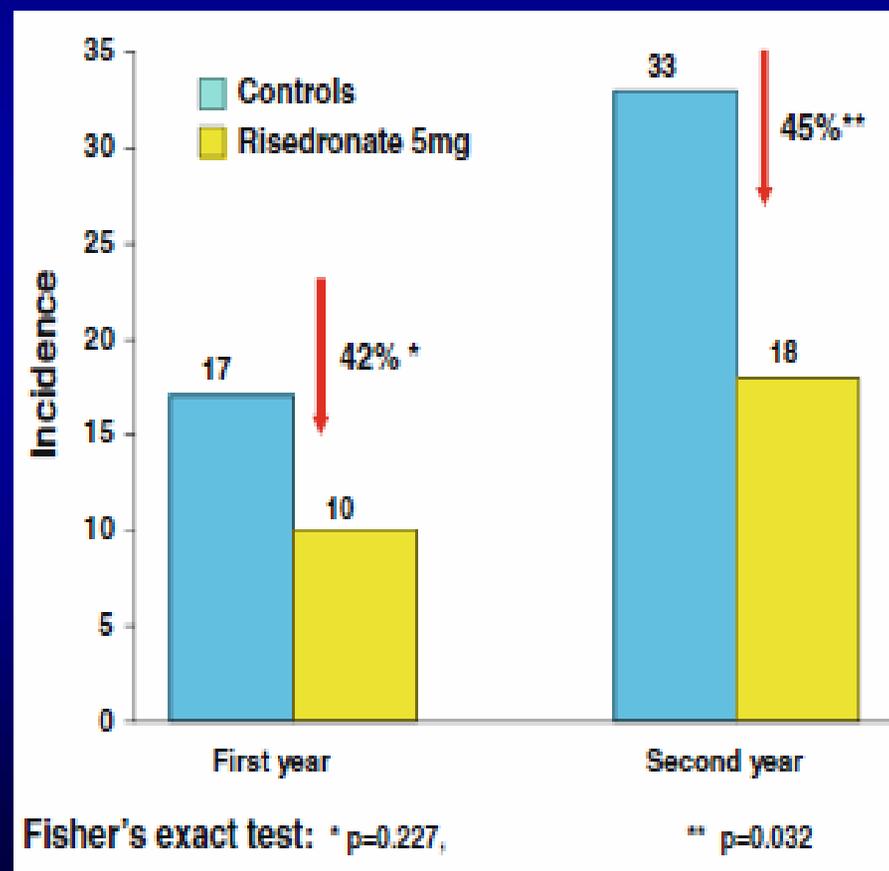
Eficacia sostenida del **Risedronato** 5 mg / d en varones con osteoporosis primaria) y secundaria

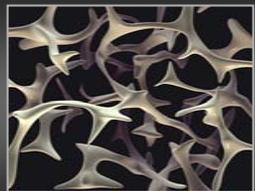
Ensayo abierto con 94 pacientes con OP 1^a y 64 con OP 2^a

Nuevas Fx Vertebrales



Nuevas Fx No Vertebrales





Estudios con **Ac. Zoledrónico** en varones Seguidos por 12*,24** y 36***meses

Autor	Ensayo	N	edad	BMD			
				CL	Cadera total	Cuello femoral	condición
Poole 2010	RCT *	21	69,8	-	5.5%	NS	ACVA
Bolland 2008	RCT **	43	49,1	6,3%	4,6%	-	Varones HIV
Brown 2007	P ***	66	42	4,8%	4,3%	-	Osteopénicos con cáncer
Michaelson MD 2007	RCT *	40	66	4,0%	0,7%	2,0%	Ca próstata + GRH

ERC, estudio STRONG con Ibandronato 150 mg/mes/1 año en varones con densidad ósea baja

ERC con varones >30 años

47 con Placebo

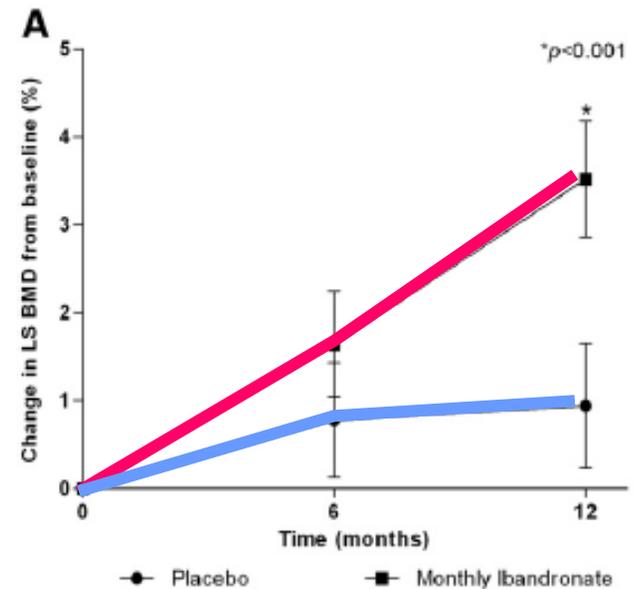
85 con Ibandronato

	IBN	Pbo
L BMD:	3.5%	0.9%
FN BMD:	1.2%	-0.2%

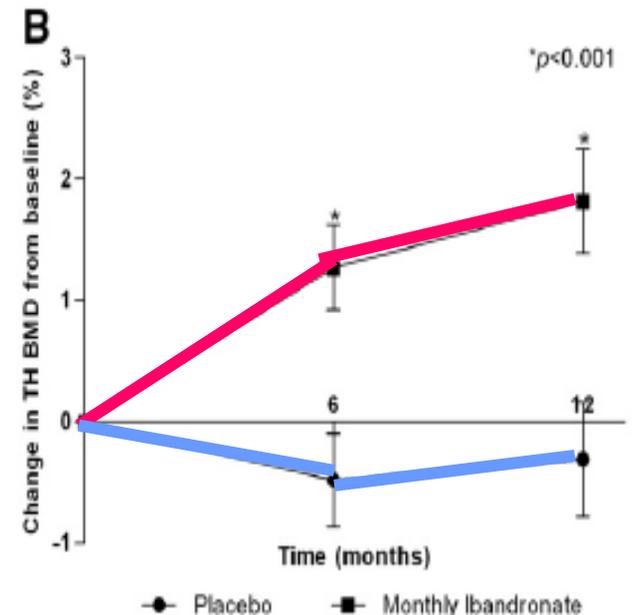
Tolerancia buena

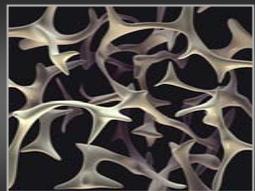
Orwoll ES y cols, *Bone* 2010

BMD lumbar



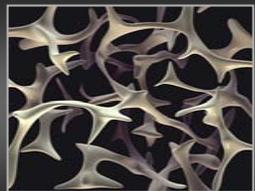
BMD cadera





Eficacia de la Teriparatide en ERC en varones con osteoporosis

Autores	Nº características	Dosis PTH 1-34 / duración	% de cambio en BMD			Reduccion Fracturas vertebrales
			Lumbar	C femoral	1/3 radial	
Karland 2000	N=23 Osteoporosis idiopatica	25 ug/d / 18 meses	13.5%	2.9%	-1.2%	-
Orwoll 2003	N=437  Hipogonadales 49%	20 ug /d / 11 meses 	5.9%	1,5%	-0.5%	RRR 51%
	Eugonadales 51%	40 ug /d / 11 meses	9.0%	2.9%	-0.6%	RRR 83% 
Finkelstein 2003	N=83 Osteoporosis Primarias	40 ug /d / +	18.1%	9.7%	-0.8%	-
		Alendronato 10 mg/d/ 30 meses	7.9%	3.2%	1.0%	



Tratamiento con **Teriparatide** durante 11 meses sobre la BMD de Varones con osteoporosis.

ERC con rhPTH 1-34

437 varones con T score < -2.0

Incrementos de BMD cuello femoral

Teriparatide 20: 1.5%

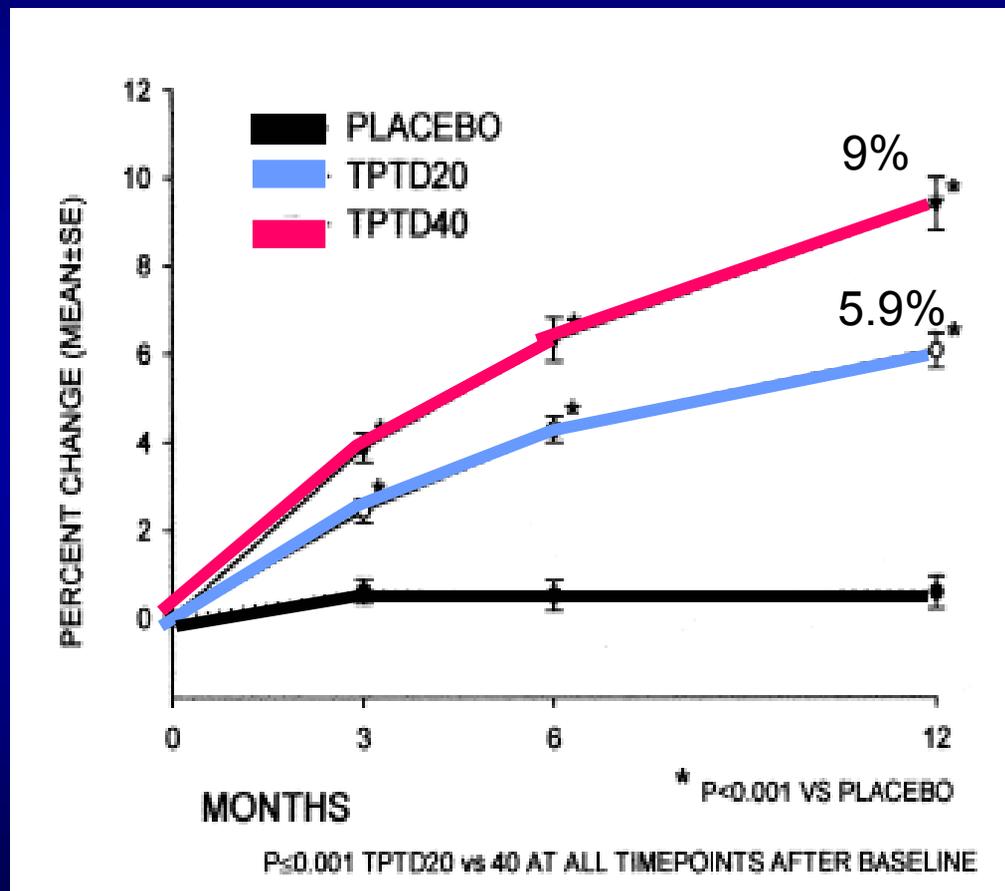
Teriparatide 40: 2.9%

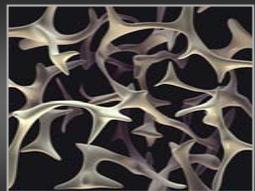
No cambios en BMD radial

No diferencias por status gonadal,
Edad, BMD basal, IMC, tabaquismo.
Ingesta de alcohol.

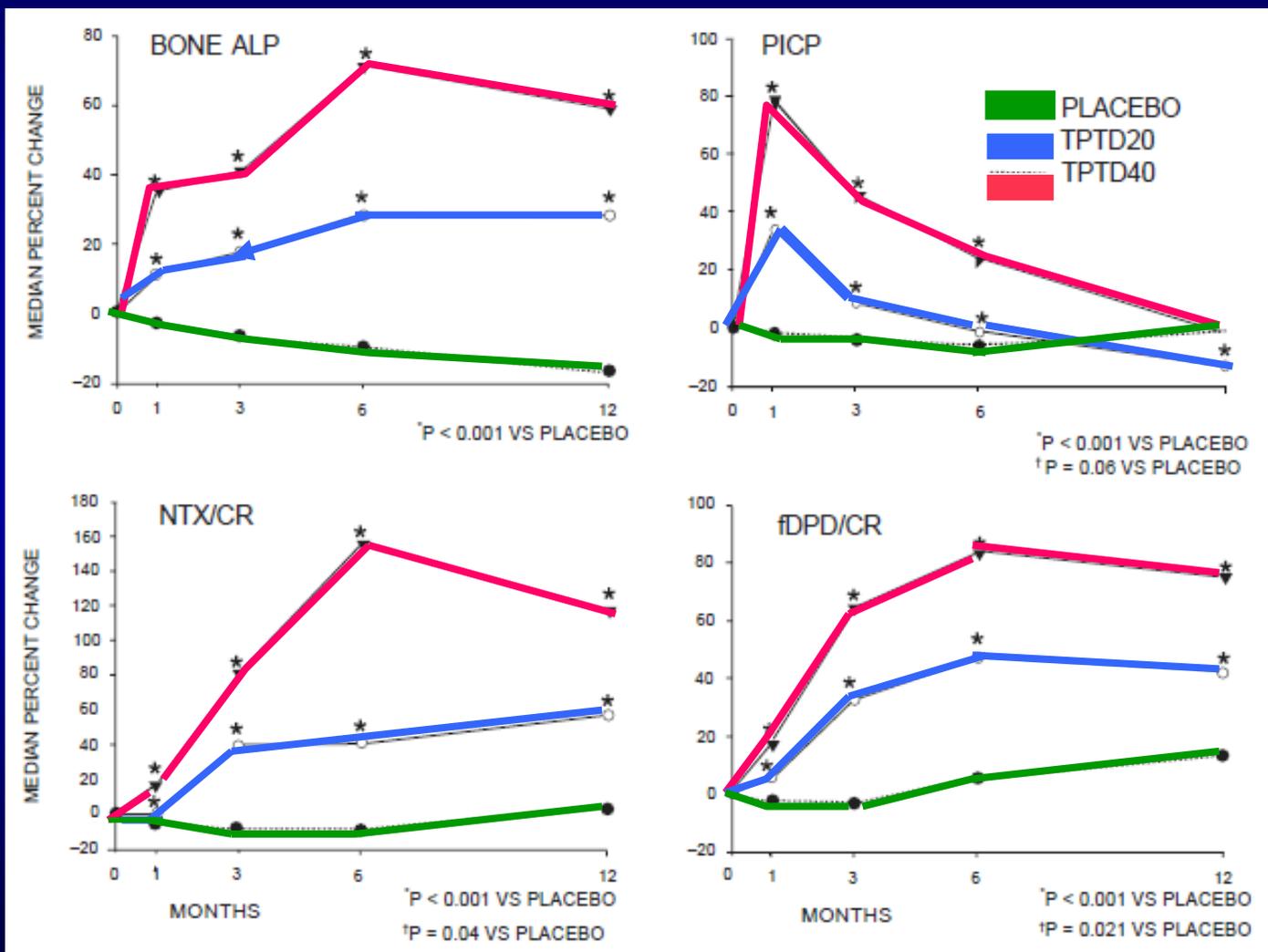
Efecto adversos similares en los
Tres grupos.

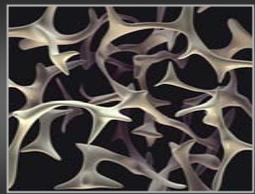
BMD lumbar



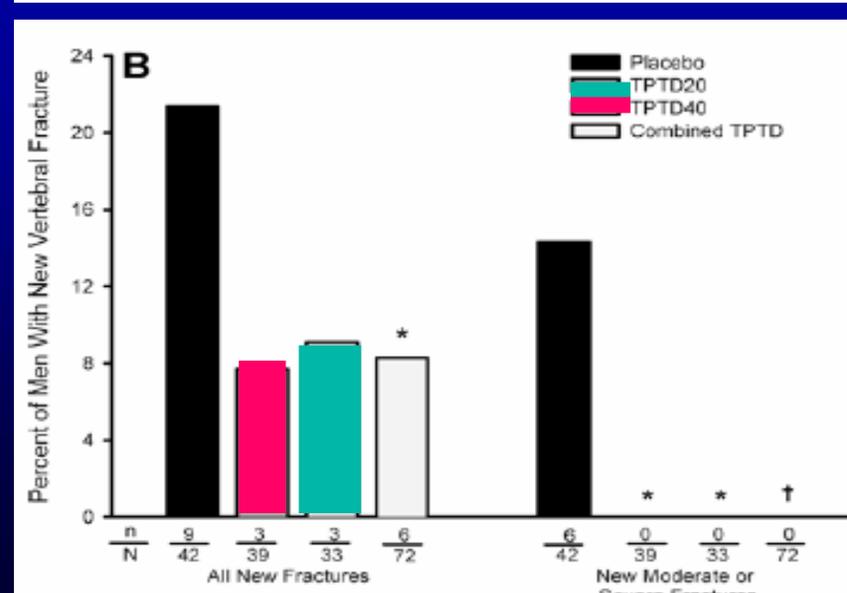
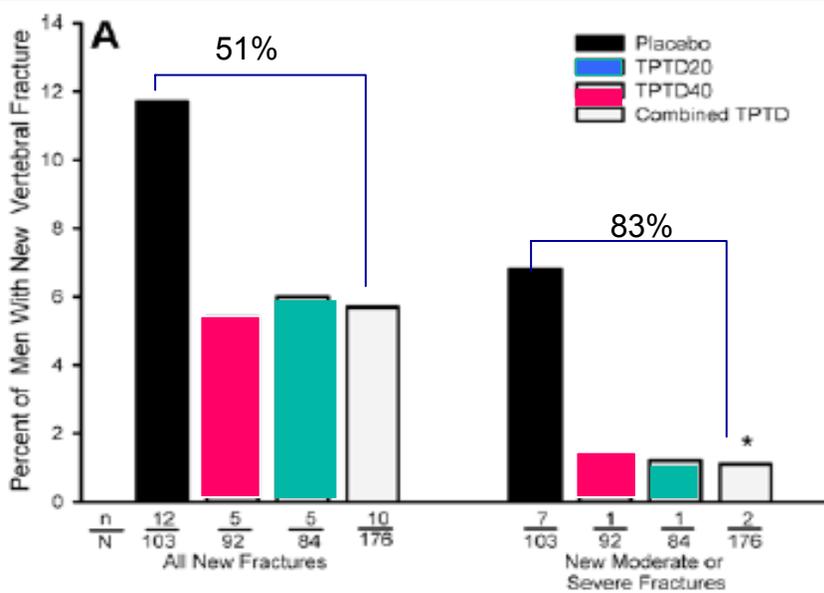
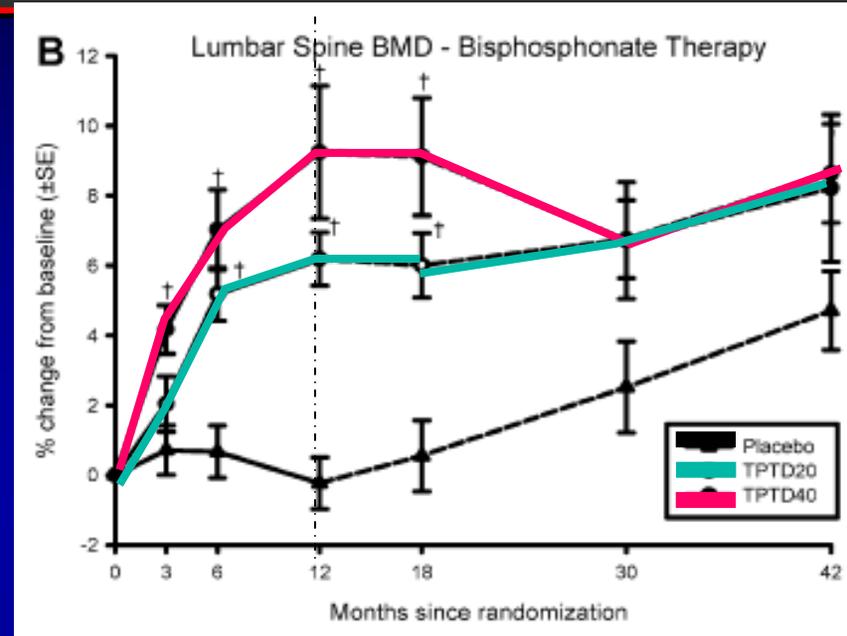
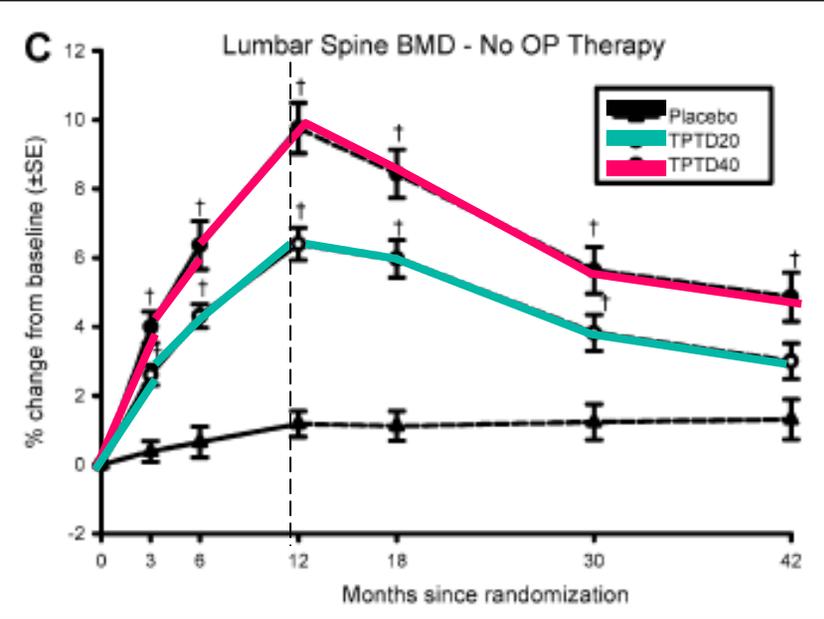


Tratamiento con Teriparatide durante 11 meses: Efecto sobre los marcadores del remodelado oseo.





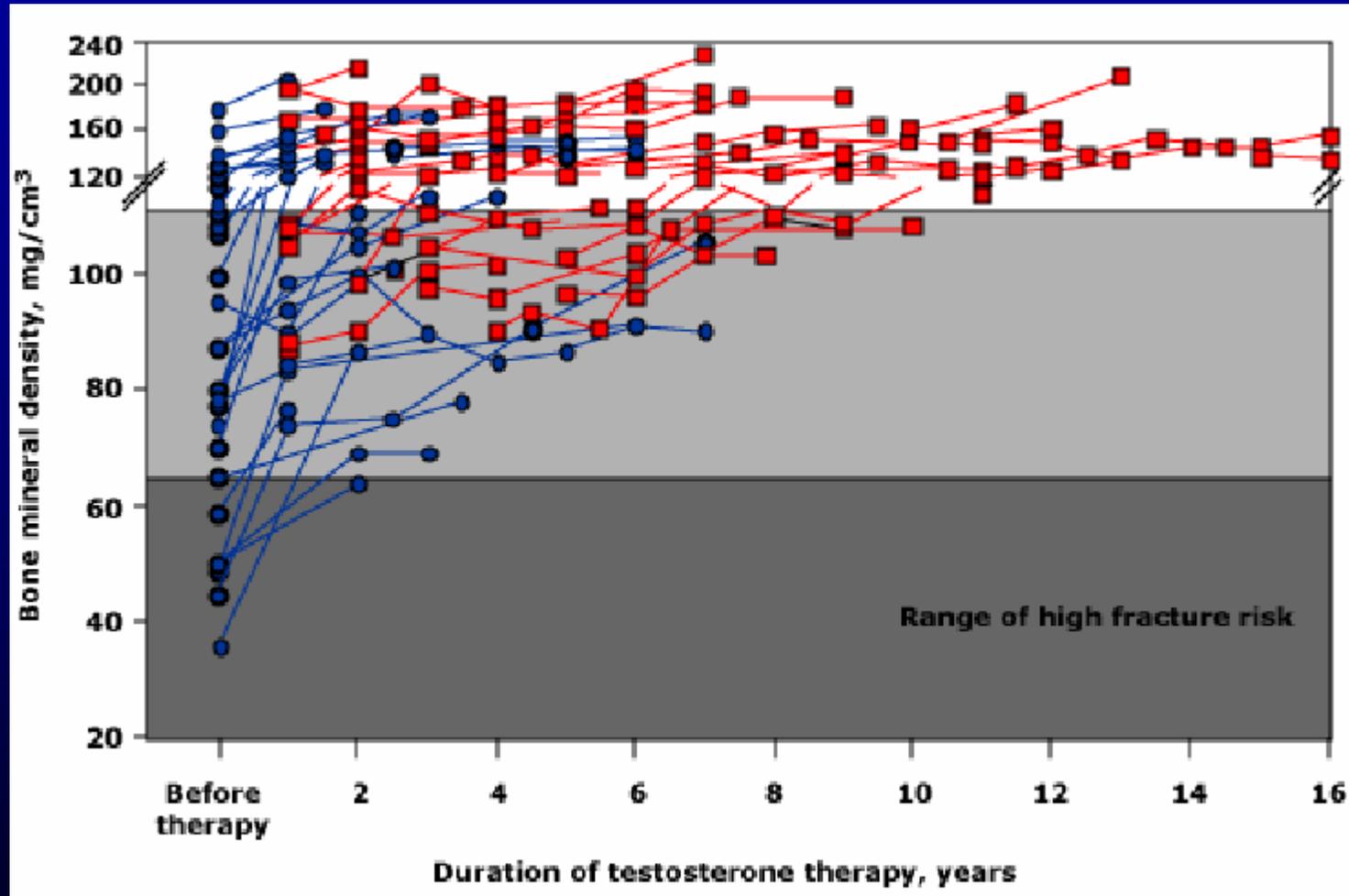
Teriparatide effects in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Kaufman JM, Osteoporos Int 2005

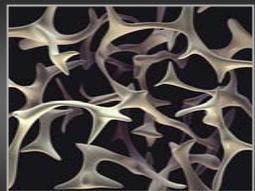


BMD en varones hipogonadales en tratamiento con testosterona

72 varones
Hipogonadales

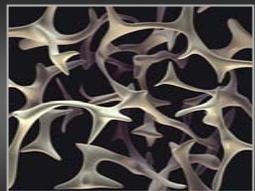
37 primario
35 secundario





Conclusiones

- 1.-La osteoporosis es una enfermedad que puede tener **mayor gravedad** en los varones: la incidencia de fracturas osteoporóticas en varones es similar al infarto de miocardio y mas frecuente que el carcinoma de pulmón y próstata.
- 2.-Las **medidas preventivas** deben ser primordiales: la insuficiencia de vitamina D se estima endémica en varones.
- 3.- Los varones con fractura por fragilidad, osteoporosis por DXA o con riesgo elevado de fractura (FRAX) deben ser considerados para **terapia de osteoporosis**.
- 4.-Es necesario conocer porque la osteoporosis del varón continúa siendo **infradiagnosticada** (menos del 5%)e **infratratada** (menos del 10% tras fractura de cadera) en los varones. Los fármacos antirresortivos y osteoformadores tienen una eficacia similar en estos pacientes.



Investigadores del proyecto masa ósea en el varón anciano

Hospital Univ. 12 de Octubre

Guillermo Martínez

Karin Papietro

Maria Begoña López

F. Hawkins

Fundación Jiménez Díaz

A. Rapado †

M Díaz Curiel

Theratech Inc, Salt Lake City USA

Norman A. Mazer

Portuguese Cancer Institute

L. Sobrinho

Hospital de Sta Maria Lisboa

A Galvao Telles

Karolinsk Hospital, Stockholm

S Arver

CIBEST Madrid, España

J J Garcia.

Departamento de Metodologia, Univ.Autonoma de Madrid.

M. A. Ruiz



GRACIAS POR
ESCUCHARME