

Mužská osteoporóza

M. SKÁCELOVÁ, P. HORÁK

III. interní klinika- nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

SOUHRN

Skácelová M., Horák P.: **Mužská osteoporóza**

Osteoporóza u mužů je onemocněním se vzrůstající incidencí, s poměrně vysokou mortalitou spojenou s frakturami. Relativně často je sekundární etiologie, zejména se na jejím vzniku podílí deficit pohlavních hormonů (testosteron, estradiol) či jiné choroby nebo užívání léků. Sekundární etiologie by vždy měla být před zahájením léčby jednoznačně vyloučena. V prevenci a léčbě hraje významnou roli úprava faktorů životního stylu (pohybová aktivita, kouření, alkohol apod.) a dostatečná suplementace kalcia a vitamínu D. V léčbě osteoporózy u mužů se v současné době používají bisfosfonáty, které při pravidelném podávání zvyšují BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru a přispívají k redukci rizika osteoporotických zlomenin. V současné době je k léčbě schválen alendronát, risendronát a kyselina zoledronová. Z dalších preparátů, které prokázaly účinnost v léčbě osteoporózy u mužů, se v současné době používá stroncium ranelát a teriparatid.

Klíčová slova: osteoporóza, testosteron, bisfosfonáty, stroncium ranelát, teriparatid

SUMMARY

Skácelová M., Horák P.: **Male osteoporosis**

Male osteoporosis is a condition with an increasing incidence and relatively high mortality associated with fractures. A secondary etiology is quite common, mostly contributed to by deficiency of sex hormones (testosterone, estradiol), other diseases and medication use. Prior to treatment initiation, a secondary etiology should be clearly ruled out. A significant role in the prevention and treatment is played by modification of lifestyle factors (physical activity, smoking, alcohol consumption, etc.) and sufficient calcium and vitamin D supplementation. In the treatment of male osteoporosis, bisphosphonates are currently used. If taken regularly, they increase BMD of the lumbar spine and proximal femur and aid in reducing the risk of osteoporotic fractures. Drugs currently approved for use are alendronate, risendronate and zoledronic acid. Other drugs known to be effective in the treatment of male osteoporosis are strontium ranelate and teriparatide.

Keywords: osteoporosis, testosterone, bisphosphonates, strontium ranelate, teriparatide

Osteologický bulletin 2013;18(4):137–142

Adresa: MUDr. Martina Skácelová, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: skacemar@seznam.cz

Došlo do redakce: 14. 10. 2013

Přijato k tisku: 27. 11. 2013

Incidence a etiologie osteoporózy u mužů

Osteoporóza u mužů byla dlouhou řadu let podceňována, stává se však závažným medicínským problémem. Jedná se o onemocnění poměrně časté, na rozdíl od postmenopauzální osteoporózy však mnohem méně diagnostikované. V Evropě trpí v současné době osteoporózou asi 6 % mužů a 21 % žen ve věku od 50 do 85 let. Alarmující je fakt, že pouze asi 4,5 % mužů po zlomenině krčku je dále vyšetřeno a léčeno pro osteoporózu [1]. Předpokládá se, že každý osmý muž ve věku nad 50 let utrpí v průběhu života osteoporotickou zlomeninu v typických lokalizacích (krček femuru, obratel, distální předloktí); z celkového počtu osteoporotických zlomenin tvoří celých 39 % zlomeniny u mužů [1,2]. Výskyt zlomenin u mužů kopíruje exponenciální křivku u ženské populace s mírným posunem doprava. Význam-

ným socioekonomickým problémem je daleko vyšší mortalita spojená s frakturami u mužů (31–35 %) než u žen (17–22 %) [3].

Genetické faktory hrají významnou roli v patogenezi kostní fragility a osteoporózy u obou pohlaví. Dědičnost kostního fenotypu činí asi 50–80 %, zbývajících 20–50 % je důsledkem faktorů zevního prostředí a životního stylu [4]. Rovněž tak celá řada skeletálních (geometrie krčku femuru, kostní obrat) i extraskeletálních (BMI, svalová síla) rizikových faktorů osteoporózy je do značné míry ovlivněna geneticky. Genetické faktory mohou ovlivnit růst skeletu i dosažení celkového PBM (peak bone mass) v rané dospělosti. Vztah ke kostní denzitě má celá řada genů, z nejdůležitějších je možno jmenovat inaktivační mutace genu pro aromatazu (CYP19A1), mutace genů pro estrogeny a andro-

genní receptory, geny pro LRP5 a LRP6 (lipoprotein receptor-related protein 5 a 6), které kódují signalizaci Wingles proteinů. Mutace v genech pro kolagen typu 1 (COL1A1, COL1A2) jsou významně asociovány se zvýšenou kostní fragilitou a rizikem zlomeniny. Důležitou roli hrají i mutace v genu pro receptory vitamínu D (VDR), dále pak geny pro RANKL a osteoprotegerin. Z dalších kandidátních genů lze jmenovat např. mutace v genu pro SOSTDC1 (sklerostinová doména proteinu 1), geny pro IL-6, parathormon a další. Tento výčet není konečný, znalost genetického pozadí však může napomoci k identifikaci jedinců disponovaných k vyššímu riziku osteoporotických zlomenin, predikci léčebné odpovědi (estrogeny, SERM, vitamín D, bisfosfonáty) i k predikci rizika komplikací léčby (např. riziko osteonekrózy čelisti při léčbě bisfosfonáty) [4–7].

V **patogenezi** osteoporózy u mužů se uplatňuje věkem podmíněný úbytek kostní hmoty, po dosažení PBM dochází u muže v průběhu života k cca 30% úbytku trabekulární kosti a asi 20% u kortikální kosti [8,9]. Tento proces může být významně ovlivněn hladinami pohlavních hormonů, zejména testosteronu a estradiolu. Ukazuje se, že hladiny estradiolu mají těsnější vztah k hodnotám BMD než hladiny testosteronu a mají lepší prediktivní hodnotu pro riziko zlomenin [10]. Hladiny testosteronu a estradiolu mají velmi špatnou korelaci, muži s nízkou hladinou aromatázy mohou mít velmi nízké hladiny estradiolu při nesnížených hladinách testosteronu, proto se doporučuje u mužů kromě hladin volného testosteronu vyšetřovat i hladiny estradiolu. Nezávislým rizikovým faktorem mohou být i hladiny SHBG

(sex hormone-binding globulin) [10]. Kromě věkem podmíněného úbytku pohlavních hormonů (ADAM syndrom – Androgen decline in aging male) se na úbytku kostní hmoty může významnou měrou podílet jak primární, tak i nejrozličnější typy sekundárních hypogonadismů (např. po traumatech, infekcích, u pacientů s mentální anorexií apod.). V patogenezi mužské osteoporózy hrají rovněž roli kalcitropní hormony – parathormon, hormony štítné žlázy, kortizol, růstový hormon a v neposlední řadě nízké hladiny vitamínu D.

Závažným faktorem rozvoje mužské osteoporózy léčebných pro karcinom prostaty je androgen – deprivace terapie. Na vzniku osteoporózy se mohou podílet i další léky, zejména dlouhodobá terapie glukokortikoidy, dále antiepileptika, některá imunosupresiva a antikoagulantia. Rovněž tak chronická onemocnění, ať již endokrinopatie, chronická onemocnění gastrointestinálního traktu, hematologické malignity, chronická zánětlivá a autoimunní onemocnění apod., mohou ve svém důsledku vést k rozvoji osteoporózy. Důležitý je i životní styl nemocného, zejména zvýšený příjem alkoholu, ale také kouření, nízké BMI a nízká fyzická aktivita jsou významnými rizikovými faktory osteoporózy u mužů.

Proti rozvoji osteoporózy působí u mužů některé faktory protektivně, jako je dosažení o 20–40 % vyšší PBM ve srovnání s ženami, dále větší periostální formace zejména na páteři, mohutnější svalová hmota a nižší věkem podmíněná ztráta kostní tkáně. U mužů dochází na rozdíl od postmenopauzální osteoporózy ke ztenčování trabekul [8,9].

Diagnostika mužské osteoporózy:

Osteoporózu u mužů můžeme rozdělit **na primární a sekundární** (tab. 1). Klinický obraz bývá do první osteoporotické zlomeniny většinou nevýrazný, pacienti nemají žádné větší obtíže. Mohou trpět bolestí zad, postupně dochází ke snížení tělesné výšky a vzniku deformit páteře, po frakturách může dojít k celkovému zhoršení hybnosti a omezení sebeobsluhy. Objevují se bolesti při delším stání nebo sezení, poruchy chůze, někdy i dechové potíže v důsledku snížených exkurzí hrudního koše. Nejzávažnější manifestací osteoporózy jsou nízkotraumatické zlomeniny.

Diagnostická a terapeutická doporučení pro mužskou osteoporózu vycházejí stejně jako u žen z **denzity kostního minerálu** (BMD – bone mineral density), stanovené densitometrií (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry), kdy je osteoporóza definována pomocí T skóre $\leq -2,5$ SD pod hodnotou mladých dospělých. U mužů mladších 50 let se kostní denzita hodnotí pomocí Z skóre, přičemž hodnoty nižší než -2 SD se definují jako „snížená kostní denzita pod očekáváním pro danou věkovou skupinu“. Stejně jako u žen má i u mužů hodnota BMD omezenou hodnotu pro určení individuálního rizika zlomenin. Individuální riziko zlomeniny je ovlivněno dalšími rizikovými faktory. Při posouzení rizika zlomeniny u mužů je třeba zhodnotit rovněž neskeletální faktory, proto se doporučuje i posouzení absolutního rizika fraktury pomocí algoritmu FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [9–13]. Měl být proveden radiogram páteře ve dvou projekcích, v případě potřeby pak cílené snímky na další oblasti skeletu.

Tabulka 1

Rozdělení a možné příčiny osteoporózy u mužů
(Štěpán J.: Osteoporóza a metabolická onemocnění skeletu. Revmatologie, Maxdorf 2012)

Primární osteoporóza

- Idiopatická
- Věkem podmíněná

Sekundární osteoporóza

- Alkoholismus, nikotinismus
- Glukokortikoidy
- Hypogonadismus – primární, sekundární, ADAM syndrom
- Hyperparatyreóza
- Hypertyreóza
- GIT onemocnění
- Hyperkalciurie
- CHOPN
- Postransplantační stavy
- Systémová onemocnění – revmatoidní artritida, mnohočetný myelom, mastocytóza
- Léky

Laboratorní vyšetření je nezbytnou součástí vyšetřovacího protokolu u muže s osteoporózou. Zahrnuje v sobě jednak základní vstupní testy, které by měly být provedeny v rámci základní diagnostiky u všech pacientů (tab. 2), v případě podezření na sekundární etiologii osteoporózy by pak měla být elektivně doplněna další vyšetření (tab. 2). Zcela výjimečně se v indikovaných případech k diferenciální diagnostice jednotlivých metabolických onemocnění skeletu provádí kostní biopsie po předchozím značení tetracyklinem.

Léčba mužské osteoporózy

Cílem péče o pacienta s osteoporózou je včasná a správná diagnostika osteoporózy, individuální přístup při hodnocení poměru mezi benefitem a rizikem plánované léčby, jejímž cílem je snížení rizika zlomeniny, dále zlepšení funkčních schopností nemocného a léčba bolesti.

Nefarmakologická terapie představuje základ všech preventivních i terapeutických postupů. Doplnuje farmakologickou terapii a má významnou roli při minimalizaci rizika zlomenin. Základem nefarmakologické terapie osteoporózy jsou dietní opatření, pravidelné cvičení s prevencí pádu a zanechání kouření. Dalším důležitým faktorem u rizikových skupin je revize a případná redukce podávání léčiv podporujících kostní úbytek, zejména glukokortikoidů. Dietní opatření v sobě zahrnují dostatečný energetický příjem (prevence malnutrice) a příjem proteinů, eventuálně speciální diety, jako např. bezlepková dieta u pacientů s celiakií. Důležité je i omezení příjmu fosfátů, adekvátní příjem vitamínů a minerálů, omezení solí a sacharidů v dietě. Zcela zásadní význam má jak v prevenci, tak i v léčbě osteoporózy dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. Bez dostatečného příjmu vápníku nelze očekávat plný efekt jakékoliv antiresorpční či osteoformační terapie, protože do kostí není co zabudovávat.

Význam **vitamínu D** v rozvoji osteoporózy byl dlouhou dobu podceňován, až v posledním desetiletí se objevila celá řada prací, které poukázaly na velmi častou přítomnost lehkého až středního deficitu vitamínu D narůstající s věkem populace, a to v různých etnických skupinách a v různých geografických oblastech, a potvrdily jeho zásadní roli v rozvoji osteoporózy [14–18]. Nedostatek vitamínu D s obrazem senilní hyperparathyreózy se zvýšeným kostním obrátem byl prokázán nejen u starších žen žijících doma zejména během zimního období [19], ale i u mladších populací mužů i žen žijících v severních oblastech. Deficit vitamínu D lze v zimních měsících prokázat u cca 36 % mužů [20,21]. Účinky vitamínu D nelze omezovat jen na účinky na kostní tkáň a metabolismus vápníku, důležitou roli hraje i v metabolismu svalové a tukové tkáně či endotelu, při správné funkci imunitního systému či při obraně organismu proti nádorovým chorobám. Jeho nedostatek je úzce spojený se sarkopenií, s poruchou svalové síly a koordinace a s větším rizikem pádu. Doporučená denní dávka se liší podle věku a přítomných komorbidit. Pro děti ve věku 1 až 18 a pro dospělé až do 70 let je doporučena denní dávka vitamínu D 600 IU (15 µg), pro osoby od 71 let pak 800–1 000 IU denně (20 µg). Vyšší dávky vitamínu D vyžadují pacienti s cystickou fibrózou (až 1 000 IU denně) či s malabsorpčními

syndromy. U nemocných s chronickými chorobami jater či ledvin je potřeba podávat aktivní metabolity.

Deficit androgenů je jednou z častých příčin sekundární osteoporózy u mužů, jeho příznaky mohou být poměrně nevýrazné a zahrnují sníženou svalovou hmotu, pokles libida, erektilní dysfunkci, oligo- či azoospermii, návaly a postižení kognitivních funkcí. Dále může dojít i ke sníženému růstu vousů a vlasů, gynekomastii a testikulární atrofii. Závažným projevem je pak rozvoj osteoporózy a zlomenin. U mužů s androgenním deficitem je třeba zvážit poměr prospěchu a rizik **substituce testosteronu**. Studie s použitím testosteronu u mužů s osteoporózou jsou poměrně limitované a žádná z nich neměla jako primární cíl snížení rizika zlomenin. U mužů s hypogonadismem měla substituce testosteronu srovnatelný efekt na kost jako bisfosfonáty, se zlepšením markerů kostního obrátu a BMD. Vliv substituce testosteronu na kortikální i trabekulární kost je nejvyšší, pokud je aplikován u adolescentů s androgenním deficitem. Podávání testosteronu zlepšuje kostní mikroarchitekturu, přičemž vliv na spongiózní kost je vyšší než na kost kortikální. Podávání testosteronu androgen-deficientním mužům ve věku nad 65 let vedlo v průběhu 3 let ke zvýšení BMD v oblasti páteře o 10,2 % ve srovnání s 1,3 % nárůstem po podávání placeba. Substituce androgenů je indikována u mladých mužů s těžkým hormonálním deficitem, např. při panhipopituitarismu. Vliv substituce testosteronu u mužů s normálním hormonálním statutem či s věkem podmíněným úbytkem androgenů je nejasný, z možných nežádoucích účinků je nutno myslet zejména na zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a hyperplazie prostaty. Rovněž je

Tabulka 2
Laboratorní vyšetření u pacientů s osteoporózou

Vstupní laboratorní vyšetření u muže s osteoporózou:

- Sedimentace erytrocytů
- Základní biochemické vyšetření (včetně ALP)
- Krevní obraz
- Kalcium, fosfor
- 25-hydroxyvitamin D
- Kalciurie
- Markery kostního obrátu – beta CTX, P1NP (ALP_k)

Doplňková laboratorní vyšetření (při podezření na sekundární etiologii osteoporózy):

- TSH
- PTH
- Kortizol, testosteron, estradiol (podle kliniky event. další hormony)
- Screening celiakie
- Elektroforéza sérových bílkovin, volné lehké řetězce
- Genetické testy (COL1A1 – osteogenesis imperfecta)

nutné brát v potaz i zvýšené riziko karcinomu prostaty [22–25].

Bisfosfonáty prokázaly svou účinnost na snížení rizika zlomenin v celé řadě studií u postmenopauzálních žen. Studie, které proběhly u mužů, jsou podstatně menší, navíc jako primární cíl ve většině případů nebylo použito sledování snížení rizika zlomenin, spíše byly zástupně sledovány změny markerů kostního obratu a BMD (graf 1). V těchto studiích byl prokázán srovnatelný antiresorpční efekt jako u žen. Výskyt nežádoucích účinků, včetně rizika osteonekrózy čelisti či atypických zlomenin femuru, byl také srovnatelný s ženskou populací. V současné době lze u nás pro terapii mužské osteoporózy použít alendronát, risendronát a kyselinu zoledronovou (tabulka 3). Účinnost **alendronátu** na snížení rizika vertebrálních zlomenin a vzestup BMD u mužů byla prokázána v placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích [26]. Metaanalýzou dvou studií srovnávajících vliv alendronátu na prevenci zlomenin oproti komparátorům (placebo, vitamín D, kalcium) u celkem 375 mužů s primární osteoporózou či sekundární osteoporózou při hypogonadismu, byla prokázána redukce vertebrálních zlomenin u mužů léčených alendronátem (OR 0,44), redukce počtu nevertebrálních zlomenin nedosáhla statistické významnosti [26]. Rovněž tak byla prokázána účinnost alendronátu u pacientů se sekundární osteoporózou, týdně podávání alendronátu zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a u mužů s androgen deprivací terapií [26–29].

Účinnost **risendronátu** v terapii mužské osteoporózy potvrzují výsledky jednoleté studie, které se účastnilo 316 mužů s osteoporózou randomizovaných k podávání risendronátu 5 mg denně nebo komparátoru (vitamín D). Ve skupině aktivně léčené byl pozorován signifikantně vyšší vze-

stup BMD v oblasti bederní páteře (4,7 % oproti 1 %). Vzestup BMD byl výraznější i v oblasti proximálního femuru (2,7 % vs. 0,4 %) a krčku femuru (1,8 % vs. 0,2 %). Incidence vertebrálních zlomenin byla výrazně nižší ve skupině léčené risendronátem (5,1 % vs. 12,7 %) [30]. V další dvouleté studii srovnávající účinnost týdenní dávky 35 mg risendronátu oproti placebu u 284 mužů s osteoporózou vedla léčba risendronátem k signifikantnímu vzestupu BMD (6 % vs. 1,4 %) v oblasti bederní páteře. Byl rovněž pozorován i mírný, statisticky významný vzestup BMD v oblasti proximálního femuru a krčku femuru kolem 1–2 %. Výskyt nových vertebrálních i nevertebrálních zlomenin se příliš nelišil od placebové skupiny [31].

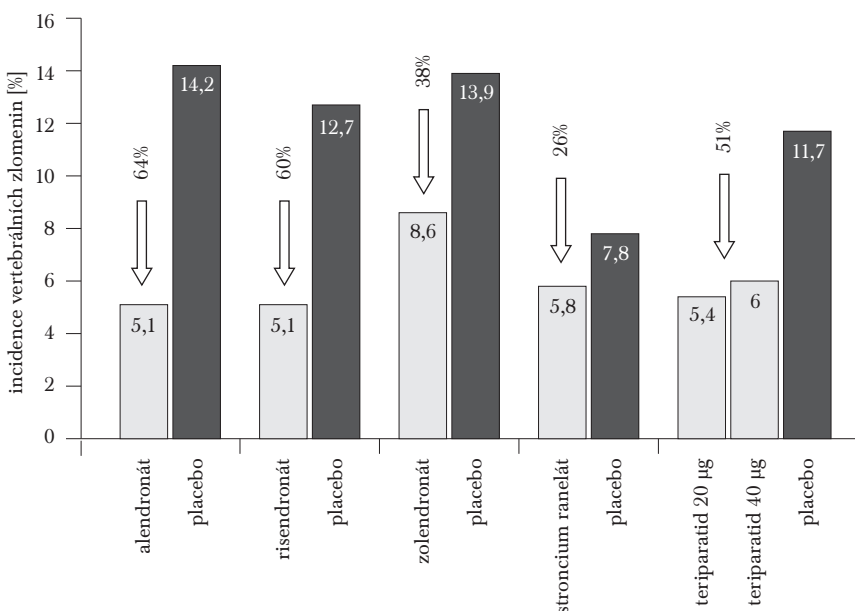
Ve studii HORIZON – RFT (Recurrent Fracture Trial) bylo celkem 2 127 žen a mužů s recentní zlomeninou krčku femuru randomizováno k podání 5 mg **kyseliny zoledronové** 1× ročně nebo k podání placeba. Všichni pacienti užívali vitamín D a kalcium. Po 1,9 roku od zlomeniny byly pozorovány nové fraktury v 8,6 % ve srovnání s 13,9 % ve skupině placebové, celkově došlo k 35% redukci relativního rizika zlomeniny. Podání kyseliny zoledronové redukovalo mortalitu o 28 % ve srovnání s placebem [32]. Proběhla také studie porovnávající účinek kyseliny zoledronové oproti placebu u 1 199 mužů s osteoporózou asociovanou s hypogonadismem. Po dvou letech léčby byl sledován nižší výskyt morfometrických zlomenin obratlů ve skupině léčené aktivní látkou (1,6 % vs. 4,9 %), rovněž tak došlo k vyššímu vzestupu BMD a poklesu markerů kostního obratu [33].

Z nežádoucích účinků bisfosfonátů se nejčastěji vyskytují gastrointestinální obtíže (2–10 % pacientů na perorálních formách) ve smyslu nauzey, zvracení, bolestí epigastria, průjmu. Při delším lokálním působení léku může dojít k poškození sliznice jícnu, nejednoznačně vyznívající jsou data

o možném zvýšení rizika karcinomu jícnu. Perorální formy bisfosfonátů by neměli užívat pacienti s onemocněním jícnu a pacienti ležící, kteří nejsou schopni dodržet instrukce k jejich užití. Alergické reakce jsou vzácné, po parenterálním podání bisfosfonátů se mohou objevit příznaky podobné chřipce s myalgii, artralgiemi a horečkou – reakce akutní fáze. Tato je podmíněna vyplavením prozánětlivých cytokinů, nejvýraznější bývá po podání první dávky léku, s dalšími aplikacemi se obtíže zmírňují. Vzácněji se může objevit i při zahájení léčby perorálními bisfosfonáty. V souvislosti s terapií bisfosfonáty se může vzácně objevit i osteonekróza čelisti, převážnou většinu postižených však tvoří onkologičtí pacienti léčení vysokodávkovanými bisfosfonáty, u osteoporotických pacientů je tato komplikace vzácná. Vzácnou komplikací, vyskytující se v souvislosti s dlouhodobou terapií bisfosfonáty, zejména alendronátem, je zvýšený výskyt atypických fraktur femuru.

Graf 1

Vliv jednotlivých preparátů schválených k léčbě mužské osteoporózy na redukci rizika vertebrálních fraktur



Tabulka 3
Účinnost antiosteoporotické terapie na jednotlivé typy osteoporózy u mužů

	Primární osteoporóza			Androgen deprivace terapie			GIOP		
	BMD	Vert. fraktury	Nevert. fraktury	BMD	Vert. fraktury	Nevert. fraktury	BMD	Vert. fraktury	Nevert. fraktury
<i>Alendronát</i>	+	+		+			+		
<i>Risedronát</i>	+	+							
<i>Ibandronát</i>	+								
<i>Pamidronát</i>				+					
<i>Zoledronát</i>	+	+	+	+			+		
<i>Denosumab</i>	+			+	+				
<i>Stroncium ranelát</i>	+								
<i>Teriparatid</i>	+	+					+	+	

Kurzíva – léčba schválená SÚKL k terapii osteoporózy u mužů.

(Modifikováno podle: Sim I-W, Ebeling PR. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence. Therap Adv Musculoskeletal Dis 2013)

Zlomeniny vznikají spontánně nebo jsou následkem mírného traumatu a jejich typickou lokalitou je proximální nebo střední diafýza femuru. Jsou transversální nebo šikmé a vykazují opožděné hojení. Jedná se o velmi vzácnou komplikaci, představující méně než 1 % všech zlomenin femuru. Po podání intravenózních bisfosfonátů se vzácně může vyskytnout hypokalcémie, dále jsou vzácně popisovány i případy vzniku fibrilace síní. Podání zejména intravenózních bisfosfonátů může vést i k progresi renální insuficience, obecně jsou tyto léky kontraindikovány u pacientů s chronickou renální insuficiencí s clearance kreatininu nižší než 35 ml/min.

Stroncium ranelát je preparát inhibující kostní resorpci a zároveň zvyšující kostní formaci, zvyšující trvale kostní denzitu a kvalitu kosti, ovlivňující jak trabekulární, tak i kortikální kost. Lék prokázal svou dlouhodobou účinnost v léčbě osteoporózy v placebem kontrolovaných studiích. V současné době je indikován a hrazen zdravotními pojišťovnami pro léčbu žen i mužů s osteoporózou. Pokračující studie navíc prokazují příznivý vliv i na hojení fraktur či na průběh osteoartrózy. Jeho účinnost v léčbě mužské osteoporózy prokázala dvouletá, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie MALEO, porovnávající stroncium ranelát v dávce 2 g/den oproti placebo u 243 mužů s osteoporózou. Léčba SR vedla ke statisticky významnému zvýšení BMD lumbální páteře – po prvním roce léčby BMD o více než 6 % a po druhém roce o 9,8 % ($p < 0,001$). Stejně tak došlo ke zvýšení BMD v oblasti kyčle po druhém roce léčby o 3,7 % ($p < 0,001$). Incidence vertebrálních fraktur u pacientů léčených stroncium ranelátem nižší než ve skupině placebové (5,8 % vs. 7,8 %), podobně se významně snížila i incidence periferních zlomenin (3,5 % vs. 4,6 % [34]). Další studií byla jednoroční studie u 152 mužů s primární osteoporózou, kteří kromě suplementace kalcia a vitamínu D užívali buď stroncium ranelát v dávce 2 g denně nebo

alendronát 70 mg jednou týdně. Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna BMD v oblasti bederní páteře a celého proximálního femuru (total hip) oproti vstupní hodnotě. Po 12 měsících léčby došlo ke zvýšení BMD v bederní oblasti o 5,8 % ve skupině léčené stroncium ranelátem a 3,7 % ve skupině užívající alendronát. V oblasti proximálního femuru činil vzestup BMD 3,5 % a 2,8 %. Ve skupině léčené stroncium ranelátem byl navíc zaznamenán významně nižší pokles tělesné výšky a výraznější zmírnění bolestí zad a snížení užívání analgetik [35].

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka proti RANKL (ligand pro receptor aktivující jaderný faktor κ B), která prostřednictvím vazby a snížení dostupnosti RANKL pro receptory RANK na povrchu prekurzorů osteoklastů redukuje počet zralých a plně funkčních osteoklastů. Výsledkem je výrazný pokles odbourávání kosti, snižuje se resorpce jak v trabekulární, tak i v kortikální kosti. Je účinný v prevenci kostních ztrát při androgen deprivace terapii u pacientů s nemetastazujícím karcinomem prostaty. Při léčbě denosumabem dochází ke zvýšení BMD ve všech oblastech skeletu, snižuje se riziko vertebrálních zlomenin, významný vliv na zlomeniny krčku prokázán nebyl [36]. Léčba denosumabem u pacientů s primární osteoporózou vedla ke zvýšení hodnot BMD, v současné době však denosumab nemá v ČR indikaci k léčbě mužské osteoporózy.

Dalším lékem užívaným v terapii osteoporózy u mužů je **teriparatid** (1–34 PTH). Na rozdíl od převážné většiny léků používaných v terapii osteoporózy má výrazný osteoanabolický efekt, zvyšuje počet osteoblastů a jejich aktivitu, stimuluje kostní novotvorbu, vede ke zlepšení trabekulizace kosti a nárůstu kostní hmoty. Výsledkem jeho působení je redukce rizika zlomenin a vzestup BMD. V současné době je u nás indikován k léčbě těžkých forem osteoporózy u žen i mužů, u kterých selhala předchozí, minimálně dvouletá antiresorpční léčba bisfosfonátem, a dále k léčbě glukokor-

tikoidy indukované osteoporózy. Za selhání léčby se přitom považuje vznik nové osteoporotické zlomeniny nebo pokles BMD o více než 6 %. Délka podávání je 24 měsíců. Teriparatid redukuje u mužů riziko zlomenin a indukuje vzestup BMD podobně jako u žen. Prokázaly to výsledky studie na 437 mužích s osteoporózou, kteří byli randomizováni k aplikaci teriparatidu (20 nebo 40 µg denně) nebo placebo. Tato studie, byť předčasně ukončená pro zvýšený výskyt osteosarkomu u potkanů, v průběhu mediánu 11 měsíců léčby prokázala výrazný vzestup BMD v oblasti bederní páteře a krčku femuru ve srovnání s placebem (5,9 % a 9 % u obou léčených skupin v oblasti páteře; 1,5 % a 2,9 % v oblasti krčku femuru, u placebové skupiny 0,31 % [37]). Výskyt zlomenin obratlových těl byl po dobu následujícího 30měsíčního observačního sledování následující: 11,7 % u mužů užívajících placebo, 5,4 % u mužů, kterým byl podáván TPTD v dávce 20 µg denně, a 6,0 % u těch, kteří byli léčeni 40 µg TPTD denně. V kombinovaných teriparatidových skupinách byl zjištěn trend ke snížení výskytu vertebrálních zlomenin o 51 % [37].

Závěrem lze shrnout, že osteoporóza u mužů se stává závažným medicínským problémem a její výskyt vzrůstá společně se stárnutím populace. Sekundární etiologie je poměrně častá a měla by vždy být vyloučena. V terapii se uplatňují bisfosfonáty, stroncium ranelát a teriparatid, nezbytnou složkou prevence a léčby je adekvátní substituce kalcie a vitamínem D.

Literatura:

- Center JR, Bliuc D, Nguyen TV et al. Risk of subsequent fracture after low trauma fracture in men and women. *J Am Med Assoc* 2007;297:387–394.
- Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR et al. Residual lifetime risk of fractures in women and in men. *J Bone Miner Res* 2007;22:781–788.
- Jenšovský J. Osteoporóza u mužů. *Interní Med* 2013;15(1):15–18.
- Gennari L, Klein R, Ferrari S. The Genetics of Peak Bone Mass, in *Osteoporosis in men*; Elsevier 2010; pp 149–163.
- Ferrari SL, Deutsch S, Choudhury U et al. Polymorphism in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass, vertebral bone size, and stature in whites. *Am J Human Genet* 2004;74:866–875.
- Li W-F, Hou S-X, Yu B et al. Genetic of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet* 2010;127:249–285.
- Žofková I. Osteologie a kalcium – fosfátový metabolismus. Grada Publishing 2012; pp 11–23.
- Nordström P, Neovius M, Nordström A. Early and rapid bone mineral density loss of the proximal femur in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1902.
- Berger C, Langsetmo L, Joseph L et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ* 2008;178:1660.
- Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM et al. Group OFIMS. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1336–1344.
- Schuit SCE, Van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004;34:195–202.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
- Hrdý P, Novosad P. Stroncium ranelát v léčbě osteoporózy u mužů. *Farmakoterapie* 2012; 8(6).
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69–77.
- Krexner E, Resch H, Pietschmann P et al. Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. *Osteologie* 1996;5:13–18.
- Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1996;38:19–22.
- Chapuy MC, Chapuy C, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987;46:324–328.
- Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–1642.
- Vieth R, Cole DE, Hawker GA et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:1091–1097.
- Välimäki VV, Alfthan H, Lehmuskallio E et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:76–80.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A world wide problem with health consequences. *A J Clin Nutr* 2008;87:1080–1086.
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386–2390.
- Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone-with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503–510.
- Benito M, Vasilic B, Wehrli FW et al. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Mineral Res* 2005;20:1785–1791.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109–122.
- Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD et al. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:39.
- Stoch SA, Saag KG, Greenwald M et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705–1714.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416–424.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 2004;24:110.
- Ringe JD, Faber H, Farahm and P, Dorst A. Efficacy of risendronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006;26:427–431.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al. Once-weekly risendronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24:719–725.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–1809.
- Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714–1723.
- Kaufman JM, Audran M, Bianchi G et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23(Suppl 2):S260.
- Ringe D, Dorst A, Farhamand P et al. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010;60:267–272.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–755.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S 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.