

Osteoporóza u mužů

MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.

Interní klinika Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha a I. LF UK Praha, Osteocentrum

Osteoporóza u mužů je chorobou se stále vzrůstající incidencí. I přes řadu specifíků mužského skeletu a jeho vývoje v průběhu života jsou diagnostická i terapeutická kritéria odvozována od přístupu k osteoporóze u žen. Muži se zlomeninou proximálního femoru mají velmi významně horší prognózu proti ženám v této klinické situaci. U mužů je vždy potřeba velmi pečlivě pátrat po možných sekundárních příčinách onemocnění. Z hlediska terapeutického má data a schválení na léčbu mužské osteoporózy podstatně méně přípravků než u osteoporózy u žen. Nejnověji je v léčbě osteoporózy u mužů schváleno užívání stroncium ranelátu.

Klíčová slova: osteoporóza u mužů, diagnostika, terapie.

Osteoporosis in men

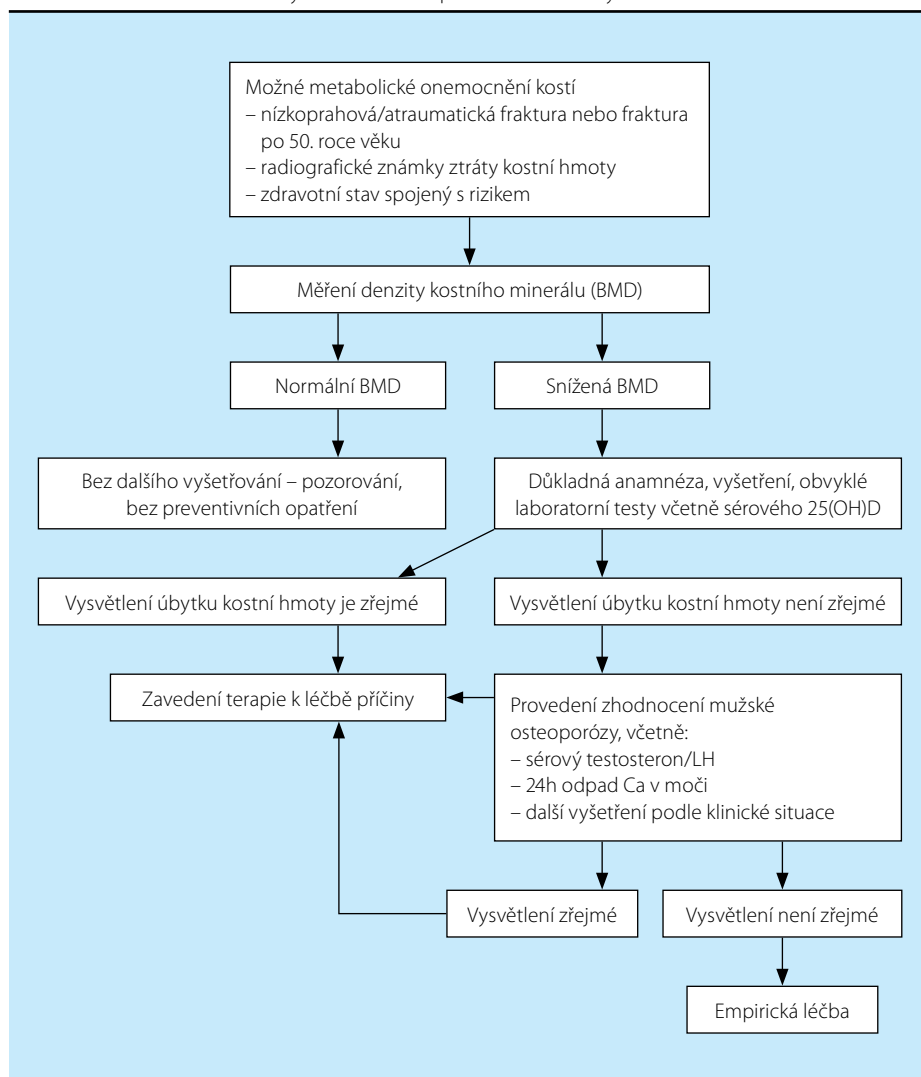
Osteoporosis in men is a condition with an ever-increasing incidence. In spite of numerous specific features of the male skeleton and its development throughout life, both the diagnostic and therapeutic criteria are derived from the approach to osteoporosis in women. Men with proximal femoral fracture have a very significantly worse prognosis than women in this clinical situation. In men, it is always necessary to very carefully search for possible secondary causes of the disease. In therapeutic terms, data and approval for the treatment of male osteoporosis are available for substantially fewer products than in the case of osteoporosis in women. Most recently, since this year, the use of strontium ranelate has been approved for the treatment of osteoporosis in men.

Key words: osteoporosis in men, diagnosis, treatment.

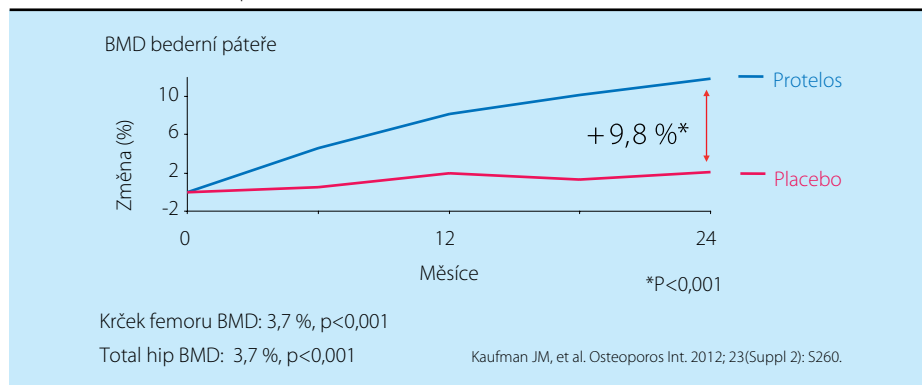
Via pract., 2014, 11(6): 220–222

Osteoporóza u mužů je problémem řady let podceňovaným a opomíjeným. Hlavní důvody jsou nepochybně dva. Jednak osteoporóza u mužů není tak častým onemocněním jako u žen a jednak z tohoto důvodu nejsou také zcela jasná diagnostická kritéria a terapeutická doporučení a praxe. Přesto se toto téma dříve do popředí z důvodů stále většího výskytu mužské osteoporózy a fraktur vzhledem k prodloužení průměrné doby dožití mužské populace. Objevila se také velmi nepříznivá data hendikepující mužskou část populace s ohledem na následky osteoporózy a naopak i nová data o účinnosti terapeutických postupů pro muže. V Evropě trpí v současné době osteoporózou asi 6 % mužů a 21 % žen ve věku od 50 do 85 let. Je obecně známé, že výskyt fraktur v průběhu života mužů má bimodální průběh. Jeden vrchol výskytu zlomenin je v mládí a je dán aktivnějším či spíše rizikovějším životním stylem mužů. V průběhu stárnutí, po padesátém roce věku, pak začíná výskyt porotických fraktur u mužů kopírovat exponenciální křivky ženské populace s mírným posunem doprava. Z hlediska statistického jeden z osmi mužů ve věku nad 50 let utrpí v průběhu života osteoporotickou zlomeninou v typických lokalizacích (1). V roce 2000 bylo zaznamenáno celosvětově 9 milionů nových osteoporotických zlomenin, z nich 39 % bylo u mužů (2). K podobným závěrům došla rozsáhlá epidemiologická studie z té doby zahrnující 22 560 pacientů s tím, že v 70 % se jednalo

Obrázek 1. Obecné schéma vyšetření muže s podezřením na zvýšené riziko fraktur



Obrázek 2. Stroncium ranelát zvyšuje BMD při léčbě mužů s osteoporózou – 2letá léčba mužů s osteoporózou SR



o ženy a v 30 % o muže (3). Zdá se tedy, že výskyt zlomenin je cca 2,2x vyšší u žen. Kromě evidentního vlivu klimakteria a delší průměrné doby dožití se na tomto faktu jistě podílí podstatně větší sklon ženské populace k pádům (4). Zájem o osteoporózu u mužů stoupá nejen z důvodů vyššího výskytu spojeného se stárnutím populace, ale také z důvodů socio-ekonomických. Morbidita i mortalita mužů s frakturou krčku femoru je podstatně vyšší u mužů než u žen. Muži mají dvojnásobnou hospitalizační mortalitu proti ženám. Roční mortalita po tomto typu fraktury je 31–35 % pro muže a 17–22 % pro ženy a zdá se, že až 50% mužů po fraktuře krčku může vyžadovat nějakou formu institucionální péče (5, 6). Naopak příznivější situace je u obratlových zlomenin, jejichž výskyt je u mužů zhruba poloviční proti ženám (7). Panuje obecná shoda, že – podobně jako u žen – nízkotraumatické zlomeniny jsou velmi významným prediktorem dalších zlomenin. Např. muži se zlomeninou distálního předloktí mají 2,27x vyšší riziko zlomeniny proximálního femoru (8).

Riziko zlomeniny zahrnuje jednak faktory spojené se skeletální fragilitou a jednak nepochybně i faktory zvyšující riziko pádů. Muži jsou spíše výjimečně vyšetřováni preventivně s ohledem na osteoporózu. Odpověď na otázku, kteří muži a kdy mají být vyšetřeni, se proto skrývá právě v **kombinaci** rizikových faktorů pro zlomeniny – jak klinických, tak skeletálních. Vyšetření by tak mělo být provedeno u a/ mužů, kteří utrpěli zlomeninu ve věku nad 50 let, nebo b/u mužů, kteří mají sumaci významných rizikových faktorů pro ztrátu kostní hmoty a fraktury. Jedná se např. o muže užívající kortikoidy, o pacienty s revmatoidní artritidou, hypogonadizmem, frailty syndromem, pacienty s karcinomem prostaty apod. Užitečnou pomůckou může v tomto případě být i vyhodnocení skóre FRAX, umožňující zhodnocení desetiletého rizika fraktury. Primární a sekun-

dární možné příčiny osteoporózy u mužů jsou shrnuty v tabulce 1.

Vyšetření DXA u mužů s sebou nese určité metodologické problémy a otázky. Podle některých autorů je vztah mezi absolutní měřenou hodnotou BMD (kostní denzity) a rizikem zlomenin stejný u mužů i u žen, podle jiných existují ale pohlavní rozdíly. Někteří autoři doporučují u mužů s T skóre mezi -2,0 a -2,5 při současné přítomnosti dalších rizikových faktorů již zvážit intervenci. Zdá se, že pohlavní rozdíly jsou patrné spíše v mladších věkových skupinách a v průběhu stárnutí dochází nejspíše k jejich stírání. Výsledky získané při hodnocení systému FRAX ukazují, že 10leté riziko zlomeniny při jakékoli absolutní hodnotě BMD je podobné u obou pohlaví a že příspěvek BMD k riziku zlomeniny není pohlavně specifický (9). Většina autorů tak nyní doporučuje „sex-neutral-approach“ k hodnocení denzitometrických nálezů.

Navrhovaný postup vyšetření u mužů s podezřením na vyšší riziko zlomeniny (podle E. S. Orwoll)

Laboratorní vyšetření by mělo zahrnovat všechny parametry obvyklé u žen a používané rutinně v běžné klinické osteologické praxi k vyloučení možných sekundárních příčin úbytku kostního minerálu. Samostatnou problematikou je pochopitelně vyšetření pohlavních steroidů. Za zlatý standard zde bylo vždy považováno vyšetření testosteronu. Ukazuje se ale, že hladiny estradiolu mají u mužů těsnější korelaci k hodnotám BMD než hladiny testosteronu a dokonce, že hladiny estradiolu mají i lepší prediktivní hodnotu rizika zlomenin proti testosteronu (10, 11). Hladiny testosteronu a estradiolu mají velmi špatnou korelaci a muži s malou aktivitou aromatázy mohou mít nízké hladiny estradiolu při nesnížených hodnotách testosteronu. Zdá se tedy, že v současné době bychom se měli řídit třemi principy. Za prvé měřit, pokud mož-

Tabulka 1. Možné příčiny osteoporózy u mužů

Primární osteoporóza u muže	
■	Idiopatická
■	Věkem podmíněná
Sekundární osteoporóza u muže	
■	Alkoholizmus
■	Nikotinizmus
■	Exces glukokortikoidů (endogenní, exogenní)
■	Hypogonadizmus
■	Hyperparatyreóza
■	Hypertyreóza
■	GIT problémy a choroby (malabsorpce, celiakie, zánětlivá střevní onemocnění, primární biliární cirhóza, postgastrektomické stavy aj.)
■	Hyperkalciurie
■	CHOPN
■	Posttransplantační stavy
■	Neuromuskulární choroby
■	Systémová onemocnění (revmatoidní artritida, mnohočetný myelom, mastocytóza, další malignity)
■	Medikamentózně navozená (antikonvulziva, chemoterapie, tyreosupresivní terapie)
■	Imobilizace a sedavý způsob života

no, nikoli celkový, ale volný testosteron a měřit i hodnoty estradiolu. Za druhé, vzhledem k potížím a radioimunoeseji sexuálních steroidů preferovat preciznější spektrometrická vyšetření. Za třetí existuje řada důkazů o tom, že SHBG může být nezávislým rizikovým faktorem pro riziko zlomenin u mužů (11). Sumárně- v současné době bychom měli u mužů vyšetřovat volný testosteron, hladiny estradiolu a SHBG.

Léčba osteoporózy u mužů

Studii zaměřených specificky na mužskou populaci je nemnoho a ve většině případů je primárním end-pointem změna BMD. Nejedná se o tak velké studie a základním problémem je výpovědní síla o tom hlavním – snižování rizika zlomenin. Většina běžně užívaných terapií- bifosfonáty, stroncium ranelát i parathormon vykazují podobný efekt na změny BMD u žen i u mužů. Podobně jako u žen je třeba také u mužů preferovat individualizovanou rozvahu při volbě terapeutických postupů. Pokud je objasněna primární příčina osteoporózy, je třeba zasáhnout vždy kauzálně – substituční terapie hypogonadizmu, vyřešení hyperparatyreózy apod. Základem je pochopitelně i dostatečná saturace kalciumem a vitamínem D. Podle různých doporučení by doporučený příjem kalcia u mužů měl činit 1200–1500 mg denně a D vitamínu 800–1000 IU (12–14).

Androgenní substituční terapie

Nejvýznamnějších změn je dosahováno u osob s nejvýrazněji vyjádřeným hypogonadizmem. Primárním cílem je vždy změna BMD,

efekt HST na snížení rizika zlomenin není jasně definován. Naopak k aditivním efektům jistě patří pozitivní efekt HST na svalovou hmotu a sílu. Toto vše se týká především mladších věkových skupin a osob se symptomatickým hypogonadizmem, úloha HST v léčbě „andropauzy“ ve vyšších deceniích je naopak stále předmětem živých diskuzí (15, 16). Naopak efekt HST může být překvapivě dobrý u osob se sekundárním hypogonadizmem typu glukokortikoidy indikované nebo transplantační osteoporózy. Léčba testosteronem vede vždy cestou aromatázy i k navýšení hladin estrogenů, což se může také příznivě podílet na vlivu HST na kost.

Bifosfonáty

Zdá se, že bifosfonáty mají velmi podobný efekt z hlediska nárůstu BMD u žen i mužů. Byly publikovány studie s použitím alendronátu a rizedronátu (17, 18). Bifosfonáty vykazují podobný efekt u mužů s hypogonadizmem i bez něj a fungují dobře i u sekundárních příčin osteoporózy u mužů, např. při androgen – deprivaci terapii karcinomu prostaty. Dle FDA je mužská osteoporóza schválena jako indikace pro rizedronát, alendronát a zoledronát, dle EMA je to pouze zoledronát.

Teriparatid

Podobně jako u bifosfonátů také u teriparatidu se zdá, že funguje velmi podobně pro obě pohlaví. Kromě zvyšování BMD se zdá, že může snižovat riziko vertebrálních zlomenin (19). Dle FDA je podávání teriparatidu schváleno u mužů s primární osteoporózou nebo hypogonadizmem po dobu maximálně 24 měsíců. Podobné je i stanovisko EMA.

Denosumab

Denosumab může být dle shodného stanoviska FDA a EMA užíván jako lék na kostní ztráty

způsobené antihormonální terapií při léčbě karcinomu prostaty.

Stroncium ranelát

Zatím posledním přípravkem s průkazem efektivity u žen i mužů je stroncium ranelát (SR). Bylo prokázáno, že u mužů funguje podobný uncoupling efekt na kostní metabolismus jako u žen (20). Ve studii MALEO (21) se jednalo se o dvouletou randomizovanou dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou práci, provedenou na souboru 243 mužů v designu ITT. BMD stoupla po dvou letech užívání vysoce významně jak na páteři tak i na krčku femoru ($p=0,001$ ve všech případech). Bylo zaznamenáno zlepšení kvality života a sklon ke snižování rizika zlomenin. Podobně jako v ostatních studiích osteoporózy u mužů i zde velikost studované populace neměla statistickou výpovědní hodnotu pro snížení rizika zlomenin, ale ve studované skupině byla nižší incidence vertebrálních fraktur proti placebové skupině (5,8 vs. 7,8 %) a podobně tomu bylo i u klinických fraktur periferních (3,5 vs. 4,6). Od července 2012 je SR možno používat v ČR i u mužů v oficiální indikaci.

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.
- Hu R, Mustard CA, Burns C. Epidemiology of incident spinal fracture in a complete population. *Spine*, 1996; 21: 492–499.
- Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, et al. Risk factors for proximal humerus, forearm and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol*, 2001; 153: 587–595.
- Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, et al. Survival after hip fracture: short and long term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int*, 1999; 10: 73–78.
- Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, et al. A prospective study on socio-economic aspects of fracture of proximal femur. *J Bone Miner Res*, 1996; 11: 1935–1942.

7. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from EPOS Study. *J Bone Miner Res*, 2002; 17: 716–724.

8. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, et al. Fracture of the distal forearm as a forecaster of a subsequent hip fracture. *Calcif Tissue Int*, 1993; 52: 269–272.

9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 2008, DOI 10.1007/s00198-007-0543-5, in press, available online.

10. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2008; 23: 1552–1560.

11. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. Group OFIMS, Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 1336–1344.

12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *NEJM*, 2007; 357: 266–281.

13. Cannell J, Hollis B, Zasloff M, et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9: 107–108.

14. NIH: NIH Consensus statement (No4 edn), Bethesda 1994

15. 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.

16. Snyder PJ, Peachey H, Hannousch P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 1966–1972.

17. Orwoll E, Ettinger M, Weiss, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *NEJM*, 2000; 343: 604–610.

18. Boonen S, Delmas P, Wenderoth D, et al. Risedronate safe and effective in men with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006; 17: S106–S107.

19. Orwoll E, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2003; 18: 9–17.

20. Collette J, Reginster J-Y. Strontium ranelate uncouples bone formation from bone resorption in male osteoporotic patients.

21. 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.

Článek je převzatý z
Interní Med. 2013; 15(1): 15–18.

MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.

Interní klinika ÚVN – Vojenské FN Praha
a l. LF UK Praha, Osteocentrum
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha
jiri.jensovsky@uvn.cz