

Osteoporóza u mužov: čo sa zmenilo?

Osteoporosis in men: what changed?

Soňa Tomková, Martin Vrško

Interná klinika LF UPJŠ a Nemocnice Košice-Šaca, Košice

✉ **MUDr. Soňa Tomková, PhD., MPH** | sonatomkova@nemocnicasaca.sk | www.nemocnicasaca.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 18. 7. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 12. 8. 2019

Náš článok je venovaný pamiatke pána profesora Jaroslava Blahoša.

Abstrakt

Osteoporóza, ochorenie, pri ktorom sa kosť stáva porotickou, čo vedie ku zvýšenej náchylnosti ku fraktúre, je jedno z celosvetovo najbežnejších a spoločnosť zaťažujúcich ochorení. Riziko osteoporotickej fraktúry u mužov vo vyššom veku varíruje v rozmedzí 13-25 %. Hoci toto ochorenie postihuje mužov v menšej miere v porovnaní so ženami, následky a dopady na kvalitu a dĺžku života u mužov sú o to vážnejšie. Nanešťastie, odborná ani laická verejnosť si stále nie je dostatočne vedomá tohto problému a identifikácia mužov s rizikom osteoporotickej zlomeniny stále zaostáva za očakávaným štandardom. Osteoporóza je ochorenie, ktorému je možné predchádzať, je možné ho v celku jednoducho diagnostikovať a efektívne liečiť, voľba je pre to na nás všetkých.

Kľúčové slová: diagnostika – epidemiológia – klasifikácia – liečba - osteoporóza u mužov

Abstract

Osteoporosis, in which the bones become porous and break easily, is one of the world's most common and debilitating diseases. The lifetime risk for osteoporotic fracture in older men may range from 13 to 25 %. Although it affects men less commonly than woman, men who do sustain fractures may suffer more severely in terms of the quality and quantity of their lives than when fractures occur in woman. Unfortunately, lack of doctors are not aware of the problem of osteoporosis in men, and the identification of people at risk is far from being a standard practice. Osteoporosis can, to a certain extent, be prevented, it can be easily diagnosed and effective treatments are available, let's make a choice.

Key words: classification – diagnosis – epidemiology - osteoporosis in men - treatment

Úvod

Osteoporóza je celosvetovo rastúcim problémom a jej komplikácie sa vyskytujú s prevalenciou blízkou iným závažným ochoreniam, ako sú artériová hypertenzia alebo diabetes mellitus. Stále prevláda všeobecný názor že pokles kostnej denzity je špecifický výhradne pre postmenopauzálné ženy, toto ochorenie však postihuje obe pohlavia, čo dokazujú čísla: 30–40 % fraktúr na podklade osteoporózy pripadá na mužov [1]. Práve preto zostáva osteoporóza u mužov aj dnes nedoceneným a málo diagnostikovaným ochorením. Riziko osteoporotickej fraktúry

u mužov varíruje v rozmedzí 13–25 % a toto číslo bude v budúcnosti len stúpať v korelácii s dĺžkou ľudského života. Z tohto pohľadu predstavuje Slovensko vysoko rizikovú skupinu, 32 % z populácie (1,8 milióna osôb) je starších ako 50 rokov a približne 9 % (476 000) je vo veku nad 70 rokov [50]. V roku 2009 bola prevalencia osteoporózy u mužov na Slovensku vo veku nad 50 rokov 5,7 %, čo predstavuje približne 47 000 jedincov, a počet fraktúr bedrovej kosti v roku 2007 v počte 263 na 100 000 mužov [51]. Aj napriek výskytu traumatických fraktúr u mužov, v porovnaní so ženami sú následné zhodnotenie kostnej den-

zity a liečba osteoporózy nedostatočné. U mužov sa po prvej zlomenine riziko vzniku ďalšej zlomeniny dramaticky zvyšuje, pričom je 3- až 4-násobne vyššie ako riziko vzniku prvej zlomeniny, hoci riziko vzniku prvej zlomeniny je u mužov nižšie, muži a ženy majú rovnaké riziko vzniku ďalšej zlomeniny po prvej zlomenine [48]. Na základe posledných výskumov sa formujú nové stratégie klasifikujúce mužov, u ktorých by mala byť zhodnotená kostná denzita [2]. Aj v dnešnej dobe je stále len minorita žien vyšetrená a liečená po výskyte osteoporotickej fraktúry [3] alebo po užívaní kortikoterapie, u mužov sú tieto čísla ešte nižšie [4]. Zhodnotenie osteoporózy u mužov je dnes novou výzvou, aj vzhľadom na to, že liečba využívaná u žien je vysoko efektívna a bezpečná aj u mužov. Napriek všetkému máme k dispozícii adekvátne informácie, ktoré nám umožňujú identifikovať rizikových mužov, realizovať u nich denzitometriu (DXA) za účelom zhodnotenia kostnej denzity (BMD) a poskytnúť im náležitú terapiu.

Definícia ako základ ďalšieho postupu

Existuje viacero spôsobov, ako definovať osteoporózu, klasickou metódou je definícia na základe výskytu traumatickej fraktúry. Na základe tejto definície majú muži

vo veku 50 rokov 13–25% pravdepodobnosť osteoporotickej fraktúry [5]. Druhou metódou je definícia Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) na základe odchýlky v BMD $\geq -2,5$.

V roku 2013 odporučila NBHA (National Bone Health Alliance) alternatívnu definíciu osteoporózy [6], a to na základe faktu väčšieho výskytu fraktúr u jedincov s osteopéniou a s odchýlkou v T-skóre medzi -1 a -2,5 v porovnaní s pacientmi s osteoporózou. NBHA preto vyzýva na používanie FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [6], kalkuláciu 10-ročného rizika fraktúry bedrovej kosti $\geq 3\%$ alebo inej MOF (Major Osteoporotic Fracture) $\geq 20\%$ za účelom definície osteoporózy. Na základe tejto definície Wright et al diagnostikovali osteoporózu u 16% mužov vo veku > 50 rokov a 46% mužov vo veku > 80 rokov [7]. Hlavným cieľom využívania FRAX je, že zatiaľ čo DXA identifikuje mužov s vysokým rizikom fraktúry (diagnóza osteoporózy na základe T-skóre), FRAX identifikuje mužov s lepším T-skóre, avšak stále s rizikom fraktúry. FRAX kalkulácia využíva nasledujúce charakteristiky za účelom stanovenia 10-ročného rizika fraktúry: BMD krčka stehrovej kosti, vek, výskyt fraktúry v minulosti, výskyt fraktúry bedrovej kosti u rodičov, abúzy ako fajčenie a alkohol, reumatoidná artritída, uží-

Tab. 1 | Príčiny sekundárnej osteoporózy. Upravené podľa [12]

časté	Cushingov syndróm alebo kortikoterapia (> 5 mg/deň viac ako 3 mesiace)
	nadmerné užívanie alkoholu (533 ml alebo viac piva, 207 ml alebo viac vína, 59 ml alebo viac destilátu za deň)
	primárny alebo sekundárny hypogonadizmus
	nízky príjem kalcia a vitamínu D
	fajčenie
	pozitívna rodinná anamnéza
menej časté	nízke BMI a poruchy príjmu potravy asociované s nízkym BMI
	nedostatok fyzickej aktivity
	antiepileptiká (fenytoín, fenobarbiton, primidon, karbamazepín)
	tyreotoxikóza alebo nadmerné dávkovanie tyroxínu
	primárny hyperparatyroidizmus
	malabsorpcia zahŕňujúca celiakiu
	hyperkalciúria
	reumatoidná artritída a ankylozujúca spondylitída
	diabetes mellitus 1. a 2. typu
	mnohopočetný myelóm a iné polyklonálne gamapatie
	HIV a jeho liečba inhibítormi proteáz
	mastocytóza
	orgánová transplantácia alebo imunosupresívna liečba (cyklosporín a takrolimus)
	osteogenesis imperfecta

vanie kortikoidov, sekundárna osteoporóza. V centrách s možnosťou merania TBS (Trabecular Bone Score) sa doporučuje FRAX upraviť na základe ďalších charakteristík vychádzajúcich z tohto merania, čo vedie k oveľa lepšiemu určeniu rizika ako len samotný FRAX.

Klasifikácia a patofyziológia osteoporózy u mužov

Epidemiologické dáta predstavujú kľúč ku pochopeniu osteoporózy u mužov. Riggs a Melton klasifikujú osteoporózu na 2 skupiny, prvá postihuje mladších mužov vo veku 50–70 rokov a druhá starších pacientov vo veku nad 70 rokov, táto klasifikácia pomáha pochopiť patofyziológiu osteoporózy u mužov [8]. Osteoporóza vzniká u žien v dôsledku prudkého poklesu hladín estrogénu počas menopauzy, čo vedie ku akcelerovanej strate kostnej hmoty. U mužov klesá testosterón so stúpajúcim vekom postupne [9], aj napriek tomu však dochádza ku fraktúram chrbtice alebo ku poklesu BMD aj u mužov v strednom veku [10]. Za týmto faktom stoja určité genetické faktory, nízka biologická dostupnosť estradiolu, nízke hodnoty IGF1 (Insulin-Like Growth Factor 1) [11], avšak vo väčšine prípadov u mužov vo veku 50–70 rokov je to práve sekundárna osteoporóza, ktorá predstavuje majoritu z celkového počtu diagnostikovanej sekundárnej osteoporózy u mužov až 60 % [52]. Rizikové faktory pre vznik primárnej osteoporózy a príčiny sekundárnej osteoporózy sa však často aj prekrývajú. Napríklad fajčenie sa považuje za rizikový faktor, avšak chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOP), najčastejšie zapríčinená fajčením, sa považuje za príčinu sekundárnej osteoporózy. Muži s CHOP sú počas liečby vystavení perorálnej kortikoterapii, bývajú relatívne inaktívni, a tiež môžu byť u nich prítomné ďalšie rizikové faktory a užívanie liekov zvyšujúcich riziko fraktúry [2]. Spektrum sekundárnych príčin osteoporózy u mužov je prakticky rovnaké ako u žien, najčastejšie príčiny u mužov sú užívanie glukokortikoidov, alkoholizmus, primárny a sekundárny hypogonadizmus [53]. Príčiny sekundárnej osteoporózy sú uvedené v tab. 1.

Paralelne s vekom asociovaným poklesom hodnot testosterónu dochádza aj ku stupňovitému poklesu kostnej hmoty. Viacero štúdií realizovaných na mužoch vo vyššom veku dokázalo značný pokles celkového testosterónu a výrazný pokles hodnot voľného testosterónu, a to kvôli stúpajúcim hodnotám globulínu viažuceho pohlavné hormóny (Sex Hormone-Binding Globulin – SHBG) [9,14]. Štúdie od Khosla et al dokázali u starnúcich mužov väčšiu asociáciu straty kostnej hmoty s biodostupným estradiolom ako s testosterónom, u mužov je totiž hlavným zdrojom estradiolu aromatizácia testosterónu [15]. Úloha testosterónu v riziku fraktúry je však značná, napríklad muži v dospelujúcom veku s onesko-

renou pubertou nikdy nedosiahnu maximálne hodnoty kostnej hmoty [16]. U mužov vo vyššom veku je pokles sérového testosterónu spojený aj s poklesom svalovej hmoty, čo tiež zvyšuje riziko zlomenín. Ako je už spomínané vyššie, u mladých mužov s hypogonadizmom substitúcia testosterónom povedie k zvýšeniu kostnej denzity. U starších mužov však stále nemáme dostatok dát z veľkých štúdií, ktoré by dokázali alebo vyvrátili pozitívny efekt a pokles rizika zlomeniny po aplikácii testosterónu u jedincov s jeho nízkou hodnotou. Snyder et al realizovali štúdiu s > 200 mužmi s priemerným vekom 72 rokov a sérovými hodnotami testosterónu < 275 ng/l. U mužov, ktorým bol aplikovaný testosterón, došlo k vzostupu BMD, čo bolo dokázané denzitometrickým meraním a tiež kvantitatívnou počítačovou tomografiou (qCT) v porovnaní s mužmi, ktorým bolo podávané placebo [17]. Hoci testosterón môže viesť ku zvýšeniu kostnej sily u starších mužov, neznamená to aj automatický pokles rizika zlomeniny; na získanie takýchto údajov budú potrebné rozsiahlejšie štúdie zamerané konkrétne na incidenciu fraktúr. Čo sa týka obáv vplyvu aplikácie testosterónu na kardiovaskulárny systém a prastatu, súčasné odporúčania spoločností zaoberajúcich sa problematikou osteoporózy u mužov uvádzajú aplikáciu špecifických liekov na liečbu osteoporózy u mužov s vysokým rizikom fraktúry a u jednotlivcov s nízkou hladinou testosterónu a symptómami hypogonadizmu a tiež zváženie aplikácie testosterónu ako doplnku ku liekom podávaným v terapii osteoporózy [18].

Diagnostika

Štúdium epidemiologických a patofyziologických faktorov nám pomáha vydiiferencovať mužov, u ktorých je doporučené zváženie diagnózy osteoporózy a ďalší diagnostický postup. Odporúčania na skrining osteoporózy u mužov od jednotlivých medicínskych spoločností sa mierne odlišujú, tak ako je to uvedené v tab. 2. Muži by mali byť odkázaní ku špecialistovi v prípade výskytu fraktúry, nízkej BMD stanovenej denzitometricky, pri prítomnosti príčin sekundárnej osteoporózy alebo pri užívaní kortikoterapie prípadne inej liečby, ktorá má vplyv na androgény. Podrobná diferenciálna diagnostika osteoporózy u mužov častejšie vedie k zisteniu sekundárnej osteoporózy ako u žien.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Podrobná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie predstavujú zdroj dôležitých informácií o rizikových faktoroch primárnej osteoporózy a príčinách sekundárnej osteoporózy.

Z anamnestických údajov je dôležité položiť otázky najmä o zlomeninách u pacienta, u jeho rodičov (zahŕňujúc vek, v akom ku zlomenine došlo), pýtať sa na faj-

čenie, užívanie alkoholu, liekovú anamnézu, nezabúdať ani na rodinnú a sociálnu anamnézu. Vychádzajúc zo štúdií a rodinnej anamnézy, aj prítomnosť traumatickej fraktúry v rodine zvyšuje riziko zlomeniny u pacienta [20]. Podrobná lieková anamnéza je dôležitá z pohľadu sekundárnej osteoporózy. Ako dokázala databáza United Kingdom Primary Care Research, 3-mesačné užívanie perorálnej formy glukokortikoidov v dávke 2,5–5 mg zvyšuje riziko zlomeniny [21], existujú dôkazy na základe ktorých už 1-mesačné užívanie kortikoidov perorálnou formou zvyšuje toto riziko.

Fyzikálne vyšetrenie je tiež vysoko nápomocným. Stratil pacient viac ako 5 cm zo svojej výšky, čo by naznačovalo kompresiu chrbtice? Má pacient kyfózu [23]? U mužov s CHOCHP, s prítomným emfyzémom, ktorých habitus je obvyčajne astenický, je riziko zlomeniny vyššie v porovnaní s jedincami s chronickou bronchitídou, ktorých hmotnosť je spravidla vyššia. Dokáže sa muž postaviť z polohy v sede bez použitia rúk? Je jeho chôdza fyziologická a stabilná? Nedostatok pozornosti zameranej na prítomnosť fraktúr je daná tiež faktom, že osteoporóza sa obvyčajne vyskytuje len u postmenopauzálnych žien, dôsledkom toho je pokles výskytu fraktúr u žien, zatiaľ čo u mužov sú tieto čísla bez zmeny [24]. Nedostatok pozornosti venovanej diagnostike osteoporózy a strach z nežiaducich účinkov liekov používaných v jej liečbe vedie súčasných odborníkov ku konštatovaniu krízy v osteoporóze [25].

Zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia

Ako je už vyššie spomínané, osteoporózu môžeme u muža diagnostikovať na základe T-skóre a Z-skóre stanovenom denzitometricky alebo vychádzajúc z rizika zlomeniny využitím FRAX klasifikácie. U mužov vo veku nad 50 rokov je osteoporóza diagnostikovaná v prípade T-skóre < -2,5 SD, u mužov do 50 rokov, ak je Z-skóre < -2,0 SD a súčasne sú prítomné rizikové faktory [26]. V dnešnej dobe využíva mnoho centier denzitometrické stanovenie BMD bedrovej kosti alebo chrbtice, avšak degeneratívne zmeny u starších mužov (skleróza facetových skĺbení, formácia osteofytov) môžu paradoxne zvyšovať T-skóre, degene-

ratívna artritída bedrovej kosti tiež zvyšuje kostnú hmotu [26]. U jedincov, u ktorých nie je možné stanovenie BMD bedrovej kosti alebo chrbtice, sa odporúča stanovenie kostnej hmoty na predlaktí, distálna tretina vretennej kosti slúžila ako dobrý prediktor zlomeniny vo viacerých štúdiách [27]. Štandardne sa odporúča meranie predlaktia pri hyperparatyreóze. Netreba zabúdať ani na klasickú RTG-snímkou hrudnej a bedrovej chrbtice za účelom vylúčenia/potvrdenia fraktúr, kompresii stavcov a prípadnú diferenciálnu diagnostiku iných kostných ochorení.

Doposiaľ nepoznáme špecifický laboratórny parameter, na základe ktorého môžeme jednoznačne stanoviť diagnózu osteoporózy. Parametre, ako uvádzame nižšie, nám však predsa len môžu byť nápomocné či už pri diagnostike, alebo pri monitorovaní bezpečnosti liečby. Dôležité je nezabúdať na fakt, že laboratórne vyšetrenia by mali byť cielené na základe anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia. Rýchlosť, resp. aktivitu kostnej prestavby možno hodnotiť stanovením markerov kostného obratu, z markerov kostnej resorpcie stanovujeme C-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typu 1 (CTX) a z markerov osteoformácie propeptidy prokolagénu typu 1 (P1NP, P1CP) eventuálne osteokalcín, ideálne je stanovenie kombinácie markerov, čo najlepšie ozrejmi charakter kostnej remodelácie [50]. Hodnoty sérového kalcia môžu poskytnúť informácie o možnom hyperparatyroidizme, prípadne tiež o malabsorpcii, vhodné je tiež doplnenie sérového albumínu za účelom korekcie hodnoty kalcia. Renálne funkcie sú dôležité z hľadiska kontraindikácie niektorých liečiv. Sérová hodnota 25-hydroxyvitamínu D by mala byť zameraná u každého jedinca: veľmi nízke hodnoty môžu signalizovať malabsorpciu. Stanovenie ideálnej hodnoty sérového 25-hydroxyvitamínu D je dnes stále kontroverzné, avšak väčšina autorov považuje za ideálnu hodnotu u pacientov s osteoporózou ≥ 75 nmol/l [30]. Posúdenie 24-hodinovej exkrécie kalcia v moči môže poskytnúť dôkaz o hyperkalciúrii alebo o hypokalciúrii pri malabsorpcii. Kompletný krvný obraz sa už dnes považuje za rutinné vyšetrenie, hodnoty hemoglobínu a hematokritu sú znížené u 75 % pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorý

Tab. 2 | Odporúčania na skríning osteoporózy u mužov. Upravené podľa [19]

spoločnosť/organizácia	odporúčanie
National Osteoporosis Foundation, International Society for Clinical Densitometry, Endocrine Society	všetci muži nad 70 rokov alebo muži vo veku 50–69 rokov s rizikom zlomeniny
World Health Organization, American Association of Clinical Endocrinologist, United States Preventive Services Task Force, American Academy of Family Physicians	bez odporúčaní
Canadian Osteoporosis Society	muži nad 65 rokov
American College of Physician, UK National Osteoporosis Guideline Group	zhodnotiť riziko zlomeniny a zvážiť DXA u jednotlivcov s rizikom osteoporózy

sa okrem iného môže prezentovať aj fraktúrami stavcov. Špecifickejšie testy sú vhodné u pacientov s podozrením na inú konkrétnu diagnózu. U pacientov s príznakmi hyperthyroidizmu by mali byť tiež vyšetrené parametre štítnej žľazy, u pacientov so symptómami malabsorpcie je doporučené stanovenie diagnostických markerov celiakie. U jedincov s hyperkalcémiou je dôležité stanovenie parathormónu. Ďalšie doporučené parametre sú uvedené v tab. 3.

Manažment osteoporózy u mužov

Ešte pred eventuálnym zahájením liečby by sme mali našu pozornosť upriamiť na prevenciu vzniku osteoporózy, v rámci nej je potrebné sa zamerať na elimináciu rizikových faktorov ako fajčenie, alkohol, nízka fyzická aktivita, na ovplyvnenie príčin sekundárnej osteoporózy a na medikamentóznú prevenciu. Zatiaľ čo epidemiológia, klasifikácia a patofyziológia nám pomáhajú vo vyhľadávaní a zhodnotení rizikových jedincov, fyzikálne, zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia vedú k voľbe čo najideálnejšej liečby. Ako platí pri mnohých iných ochoreniach, tak aj pri osteoporóze, v prípade špecifickej príčiny vyvolávajúcej osteoporózu, by sa mala liečba zamerať práve na tento vyvolávajúci faktor, čo adekvátne povedie k poklesu rizika fraktúry. Nikdy nesmieme zabúdať na podrobné klinické posúdenie pacienta, porovnanie benefitov a rizík zo zvažovanej liečby a zhodnotenie potreby následného dlhodobého sledovania.

Medikamentózna liečba osteoporózy u mužov

Bisfosfonáty

Liečba osteoporózy u mužov bola schválená Európskou liekovou agentúrou na základe štúdií realizovaných u postmenopauzálnych žien, keďže štúdie s mužmi neboli dostatočne veľké. Od liečiv patriacich do tejto skupiny sa vyžaduje hlavne pokles rizika fraktúr. Prvá štúdia s využitím moderných preparátov v liečbe osteoporózy bola realizovaná Orwollom et al v roku 2000, v ktorej pri aplikácii alendronátu v trvaní 2 roky došlo k vzostupu BMD a poklesu hodnôt markerov kostného obratu u starších mužov s osteoporózou a osteoporotickou fraktúrou v anamnéze [31]. Štúdia s alendronátom bola nasledovaná podobnou štúdiou s aplikáciou risedronátu [32]. Štúdia zameraná na aplikáciu kyseliny zoledrónovej v trvaní 2 roky viedla k poklesu výskytu fraktúr o 67 % [34]. Zatiaľ nie sú dostupné žiadne dáta o tom, že by malo užívanie bisfosfonátov u mužov v porovnaní so ženami nižšiu efektivitu, prípadne že by sa u mužov objavili rozdielne nežiaduce účinky. Väčšina prípadov nežiaducich účinkov ako osteonekróza sánky [35] a atypická fraktúra stehrovej kosti [36] boli dokumentované práve u žien užívajúcich alendronát. Je tomu tak preto, že vysoké percento žien s osteoporózou je liečených vo svete práve touto mole-

kulou a alendronát bol prvým zo schválených liečiv v terapii osteoporózy. Je ale potrebné rozlišovať pacientov užívajúcich bisfosfonáty z indikácie osteoporózy, u ktorých je riziko veľmi nízke, vyššie je však u onkologických pacientov a najmä pri venózne aplikácii bisfosfonátov s odhadovanou incidenciou osteonekrózy sánky v rozmedzí 1–10 % závislej tiež od dávky a trvania terapie [13]. Za účelom minimalizovania rizika osteonekrózy sánky je pred zahájením liečby bisfosfonátmi doporučené poučiť pacienta o dôležitosti preventívnych dentálnych prehliadok.

Bisfosfonáty sú stále liekom voľby pre pacientov s osteoporózou práve pre ich efektivitu, bezpečnosť a dlhodobé skúsenosti. Generické preparáty užívané v posledných realizovaných štúdiách sa vyznačovali rovnakou efektivitou ako originálne preparáty [37]. Dlhodobé užívanie bisfosfonátov je založené na dvoch štúdiách s alendronátom a kyselinou zoledrónovou realizovaných na postmenopauzálnych pacientkach [38,39]. Vychádzajúc práve z týchto 2 štúdií dospeli viaceré spoločnosti k dlhodobej liečebnej stratégii pri liečbe bisfosfonátmi. Po 5-ročnej perorálnej aplikácii bisfosfonátov, v prípade intravenózne aplikácie po 3 rokoch, by malo byť opätovne prehodnotené riziko vzniku fraktúry. Pri pretrvávajúcom zvýšenom riziku je doporučené pokračovať v zahájenej liečbe s následným prehodnotením rizika po 2–3 rokoch. Zatiaľ nie sú dostupné žiadne štúdie, na ktorých by bolo založené odporúčanie po 10-ročnej aplikácii liečby, ďalší postup je teda výlučne na lekárovi a jeho posúdení klinického stavu pacienta.

Stratégia dĺžky liečby osteoporózy sa nelíši u mužov, platia pravidlá ako u žien.

Denosumab

Denosumab, monoklonálna protilátka viažuca sa na RANKL receptory, je alternatívou antiresorpčných molekúl [40]. Jeho výhodou je aplikácia 2-krát ročne subkutánne. V štúdií realizovanej na ženách došlo u pacientok k výraznejšiemu vzostupu BMD v porovnaní s jedincami užívajúcimi alendronát [42]. Ako vyplynulo zo štúdie ADAMO, ročná liečba denosumabom u mužov viedla k významnému nárastu BMD vo všetkých miestach skeletu a k významnej redukcii kostnej resorpcie, tento účinok bol nezávislý od veku a východiskovej hodnoty T-skóre, odhadovaného 10-ročného rizika vzniku zlomenín a hladín testosterónu [28]. Denosumab okrem iného znižuje riziko fraktúry stavcov u pacientov užívajúcich hormonálnu terapiu pri karcinóme prostaty [41]. Nevýhodou denosumabu však zostáva fakt, že nevytvára depozity v kostiach ako bisfosfonáty a po ukončení liečby dochádza k rapidnej strate BMD, vo viacerých štúdiách boli dokumentované početné fraktúry u pacientov, u ktorých bola ukončená liečba denosumabom [43].

Osteonabolická liečba

Teriparatid, molekula tvorená prvými 34 aminokyselinami N-terminálneho konca parathormónu, vedie svojimi anabolickými účinkami k vzostupu BMD [44]. Abaloparatid je derivátom parathormónu schváleným na liečbu osteoporózy u žien, a zatiaľ sa neobjavili žiadne dôkazy o tom, že by nebol dostatočne účinný aj u mužov [45]. Získané dáta z jednotlivých štúdií naznačujú pokles výskytu fraktúr u mužov užívajúcich teriparatid [46]. V štúdií zahrňujúcej jedincov s osteoporózou indukovanou glukokortikoidmi, liečba teriparatidom viedla k nižšiemu výskytu fraktúr stavcov v porovnaní s liečbou alendronátom [47]. Medzi hlavné bariéry rozšírenia užívania tejto liečby patrí hlavne cena a potreba dennej injekčnej aplikácie. Vychádzajúc z indikačných obmedzení Ministerstva zdravotníctva sa hradená liečba môže indikovať pri splnení uvedených indikácií postmenopauzálnnej osteoporózy žien a osteoporózy u mužov a pri dlhodobej liečbe glukokortikoidmi. Ako jediná liečba má stanovenú presnú dĺžku liečby, v SR je to 18 mesiacov, v niektorých krajinách 24 mesiacov.

Ostatná liečba sekundárnej osteoporózy u mužov

Vychádzajúc z príčiny je tiež možné aplikovať tiazidové diuretiká pri hyperkalcémii, dôležitá je substitučná terapia pri hypogonadizme a v neposlednom rade liečba základného ochorenia vyvolávajúceho nízku kostnú densitu.

Nefarmakologická liečba

Ako už bolo vyššie uvedené, adekvátne dávky vitamínu D sú doporučené u všetkých pacientov, vrátane mužov. Minimálny denný príjem kalcia u mužov vo veku 26–65 rokov by mal byť 1 200 mg denne, muži starší ako 65 rokov potrebujú minimálne 1 500 mg denne, odporúčaná dávka vitamínu D je > 800 IU denne [30]. Mnoho pacientov má však problém dosiahnuť denný doporučený príjem výlučne stravou, preto je potrebné zvážiť aj suplementy kalcia, ideálne s pridaním magnézia ako prevencie vzniku obštipácie. Z režimových opatrení netreba zabúdať na pravidelný pohyb, cvičenie, chôdzu a podporu celkového zdravia.

Záver

Osteoporóza u mužov zostáva aj v dnešnej dobe nedocenenou, nedostatočne diagnostikovanou a z toho vyplývajú aj neadekvátne liečenou chorobou. V porovnaní so ženami, či už po zlomenine, alebo po liečbe glukokortikoidmi, je zhodnotenie rizika pádu a kostnej denzity u mužov realizované v oveľa menšej miere. Štúdií uskutočnených na mužoch je nedostatok, aj preto je nutné niektoré aspekty manažmentu osteoporózy extrapolovať zo štúdií zameraných na ženské pohlavie, čo však neplatí absolútne. Aj keď sa pri algoritme FRAX začali používať hodnoty referenčné pre ženy, je otázka, či by sa mali

používať aj pri diagnostikovaní mužskej osteoporózy, naďalej otvorená. Tým pádom vznikajú pochybnosti o skutočnej prevalencii mužskej osteoporózy. V priemere dochádza ku osteoporotickej fraktúre u mužov približne o 10 rokov neskôr v porovnaní so ženami, avšak 25–35 % mužov s fraktúrou bedrovej kosti umiera do jedného roka [49], čo je 2-krát viac ako u žien. Z prežívajúcich mužov si zachová sebestačnosť oveľa menšie percento ako u žien. Zatiaľ čo incidencia fraktúry je u mužov nižšia, dôsledky sú závažnejšie. Sú nutné ďalšie štúdie zaoberajúce sa potencionálnym úžitkom merania sérových hladín estradiolu a testosterónu pomocou štandardizovaných mass spectroscopy assays pri hodnotení pacientov so stratou kostnej hmoty. Je preto nutné zamerať sa v prvom rade na dnes tak podceňovanú prevenciu vzniku osteoporózy, identifikovať mužov s rizikom fraktúry. V prípade indikácie tak povedie následná liečba k nižšiemu riziku vzniku fraktúry, nižšej úmrtnosti a v neposlednom rade aj nižším finančným výdavkom na zdravotnú starostlivosť.

Literatúra

1. Bluc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301(5): 513–521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.50>>.
2. Adler RA. Update on osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 759–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.007>>.
3. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN et al. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res* 2014; 29(9): 1929–1937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2202>>.
4. Jennings LA, Auerbach AD, Maselli J et al. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(4): 650–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02769.x>>.
5. Hopkins RB, Pullenayegum E, Goeree R et al. Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada. *Osteoporos Int* 2012; 23(3): 921–927. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1652-8>>.
6. Pasco JA, Lane SE, Brennan SL et al. Fracture risk among older men: osteopenia and osteoporosis defined using cut-points derived from female versus male reference data. *Osteoporos Int* 2014; 25(3): 857–862. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2561-9>>.
7. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B et al. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int* 2017; 28(11): 1225–1232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4207-9>>.
8. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314(26): 1676–1686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198606263142605>>.
9. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 724–731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>>.
10. Adler RA. Osteoporosis in men: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011; 3(4): 191–200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1759720X11411600>>.
11. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D et al. Association between serum IGF-I and a simple sequence repeat in the IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*

- 1998; 83(7): 2286–2290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.7.4964>>.
12. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *J Eng J Med* 2008; 358(14): 1474–1482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0707217>>.
13. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8580–8587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8670>>.
14. Antonio L, Wu FCV, O'Neil TW et al. Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2647–2657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-4106>>.
15. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3555–3561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.8.7736>>.
16. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(2): 349–367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/beem.2002.0199>>.
17. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177(4): 471–479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9539>>.
18. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1802–1822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3045>>.
19. Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res* 2017; 9(5): 382–387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2970w>>.
20. Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. *JAMA* 2007; 298(20): 2381–2388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.20.2381>>.
21. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenheim I et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily nad cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(12): 1383–1389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1383>>.
22. Waljee AK, Rogers MA, Lin P et al. Short term use of oral corticosteroids had related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1415>>.
23. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. 2018; 29(1): 31–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4294-7>>.
24. Jean S, O'Donnell S, Lagace C et al. Trends in hip fracture rates in Canada: an age-period-cohort analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28(6): 1283–1289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1863>>.
25. Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016; 31(8): 1485–1487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2888>>.
26. Odborné usmernenie MZ SR pre diagnostiku a liečbu osteoporózy 2006. Dostupné z WWW: <http://www.osteoporozas.sk/fileadmin/osteoporozas/lekari/Guidelines_a_knihy/Vestnik_MZSR_-_osteoporozas.pdf>.
27. Chaganti RK, Parimi N, Lang T et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int* 2010; 21(8): 1307–1316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1105-9>>.
28. Orwoll E, Tegljaerg CS, Langdahl BL 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(9): 3161–3169. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1569>>.
29. Orwoll E, Tegljaerg CS, Langdahl BL 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(9): 3161–3169. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1569>>.
30. Tomková S, Beličáková Z. Osteoporóza u mužov. *Via Pract* 2009; 6(9): 350–352.
31. Orwoll E, ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9): 604–610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008313430902>>.
32. Ringe JD, Faber H, Farahmand P et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006; 26(5): 427–431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0004-4>>.
33. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 7. 2019–31. 7. 2019. Časť B: indikačné obmedzenia. Ministerstvo zdravotníckej republiky. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201907>>.
34. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1714–1723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>>.
35. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1479–1491. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>>.
36. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 1–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998>>.
37. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Songcharoen P. Randomized clinical trial comparing efficacy and safety of brand versus generic alendronate (Bonmax). *PLoS One* 2017; 12(7): e0180325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180325>>.
38. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927–2938. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>>.
39. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 243–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1494>>.
40. Langdahl B, Tegljaerg CS, Ho PR 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(4): 1335–1342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4079>>.
41. 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(8): 745–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>>.
42. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1): 72–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090716>>.
43. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017; 32(6): 1291–1296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3110>>.
44. Orwoll ES, Shceele 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(1): 9–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.9>>.
45. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ et al. Effects of abaloparatide on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(7): 722–733. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11136>>.
46. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: 36 month results. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 510–516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1713-3>>.

47. Crandal CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161(10): 711–723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14-0317>>.
48. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007; 297(4): 387–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.4.387>>.
49. Bliuc D, Center JR. Determinants of mortality risk following osteoporotic fractures. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28(4): 413–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000300>>.
50. Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. Herba: Bratislava 2012. ISBN 978-80-89171-84-1.
51. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J et al. SCOPE: a scorecard of osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-013-0144-1>>.
52. Herrea A, Lobo-Escolar A, Mateo J et al. Male osteoporosis: A review. *World J Orthop* 2012; 3(12): 223–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v3.i12.223>>.
53. Tomková S, Telepková D. Sekundárna osteoporóza. *Via Pract* 2005; 2(11): 446–449.