

## Osteoporóza u mužů

### Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SMOS ČLS JEP)

J. ROSA

*Osteocentrum Affidea, Praha, s. r. o.*

Spolupracovali:

J. Blahoš, M. Bayer, P. Broulík, P. Horák, P. Kašalický, I. Kučerová, V. Kuba,  
Š. Kutílek, V. Palička, R. Pikner, F. Šenk, V. Vyskočil

#### Úvod

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, charakterizované sníženým množstvím kostní hmoty a poruchami její kvality, jež vede ke zvýšenému riziku zlomenin [1].

Osteoporotické zlomeniny, k nimž dochází při působení neadekvátně malého násilí či dokonce atraumaticky, významně zvyšují mortalitu a morbiditu v mužské populaci. Jsou spojeny se sníženou kvalitou života, nesoběstačností a významnými přímými i nepřímými náklady [2]. Recentně bylo publikováno Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) k diagnostice a terapii postmenopauzální osteoporózy [3]. Ačkoli některé aspekty diagnózy a léčby se mezi muži a ženami s osteoporózou neliší, s ohledem na některé rozdíly byl vypracován následující souhrnný text.

#### Epidemiologie osteoporózy u mužů

Ačkoli osteoporóza bývá typicky představována jako onemocnění postmenopauzálních žen, celoživotní riziko osteoporotických zlomenin u mužů starších padesáti let je zhruba 30 %, přičemž v mužské populaci se vyskytuje 30–40 % všech osteoporotických zlomenin [4,5].

Výskyt zlomenin u žen jeví v průmyslově rozvinutých zemích tendenci k poklesu [6,7]. U mužů nebyl tento pokles pozorován v USA [6], ani v České republice (průměrná roční incidence zlomenin proximálního femuru u mužů nad 50 let v letech 2010–2014 činí 6 412; v roce 2014 utrpělo zlomeninu tohoto typu 6 618 mužů) [8] – viz *graf 1a*. Materiál Mezinárodní nadace pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation, IOF) odhaduje počet mužů s osteoporózou v České republice (definovanou jako BMD krčku femuru  $\leq -2,5$  ženské referenční databáze) na 103 000, což odpovídá výskytu u 6,03 % mužů v této věkové kategorii [9].

Důsledkem vnímání osteoporózy jako „ženského“ onemocnění je skutečnost, že u mužů je osteoporóza často

ignorována. Mužské pohlaví bylo identifikováno jako nejsilnější rizikový faktor neposkytnutí farmakoterapie osteoporózy u pacientů po zlomenině proximálního femuru [10].

Křivky incidence jednotlivých typů zlomenin se mezi populacemi mužů a žen liší. Ve věku 50–54 let je u mužů nejčastější zlomeninou fraktura žeber, dále obratlů a kostí předloktí (u žen vedou zlomeniny předloktí, následované frakturami obratlů, žeber a kosti pažní). Po 50. roce věku je výskyt většiny zlomenin u žen 2–3násobně vyšší než u mužů, u obou pohlaví se jejich incidence zvyšuje s věkem. Po 70. roce věku se exponenciálně zvyšuje incidence zlomenin proximálního konce kosti stehenní [11], jež ve věkové kategorii 85–89 let představují 33 % všech zlomenin u mužů (u žen tento podíl představuje 36 %) [12]. Celosvětově se téměř 30 % zlomenin proximálního femuru přihodí mužům [13], což přesně odráží i situaci v České republice – uvedených 6 618 zlomenin u mužů starších 50 let v r. 2014 představuje 29,9 % všech zdokumentovaných zlomenin horního konce kosti stehenní v tomto roce [8].

Morbidita a mortalita spojená se zlomeninami proximálního femuru a obratlových těl je u mužů vyšší než u žen. Může jít o důsledek vyššího počtu komorbidit a kratšího předpokládaného dožití u mužů [12].

#### Vývoj kostní hmoty u mužů

Na tkáňové úrovni je příčinou rozvoje osteoporózy u obou pohlaví negativní kostní bilance v kostní mnohobuněčné jednotce (basic multicellular unit, BMU) [14]. V řadě aspektů se však vývoj parametrů kostní hmoty mužů a žen odlišuje. Prepubertálně se skelet mužů a žen vyvíjí identicky. Protože u chlapců nastává puberta později, pokračuje longitudinální růst kostí déle než u dívek, což se projeví vyšší postavou. Vyšší hladiny androgenů společně s estrogyeny v relativně nízkých koncentracích vedou u chlapců ke konci puberty ke zvýšení periostální formace [15].

V mladé dospělosti se skelet mužů a žen neliší v počtu a tloušťce kostních trámčů. Vyšší tloušťka kortikalis u mužů

ve srovnání s ženami je konstituční záležitost; rozdíl mezi muži a ženami mizí po adjustaci na výšku a váhu. U mužů (s výjimkou hlubokého hypogonadismu) nebývá pozorován vzestup úrovně kostní remodelace ve středním věku, spojený s akcelerovaným úbytkem kostní hmoty (jako je tomu u žen v časně postmenopauze); v seniu může k vzestupu kostní remodelace dojít, ale není pravidlem [16]. Úbytek kostní hmoty počínající v šesté dekádě postupuje rychlostí 0,5–1 % za rok [17]. Na úrovni mikroarchitektoniky kostní tkáně dochází spíše ke ztenčování kostních trámčů, k jejich perforaci a ztrátě nedochází, nebo k ní dochází později než u žen [18]. Relativně pomaleji u mužů než u žen progreduje intrakortikální porozita a ztenčování kortikalis vlivem trabekularizace endostálního kortexu [19]. Po ukončení longitudinálního růstu dochází ke zpomalení periostální apozice [20], tento proces je však u mužů méně výrazný [21,22], což zřejmě platí i pro zmenšování velikosti osteonů s věkem.

### Patofyziologie mužské osteoporózy

Osteoporóza se u mužů rozvíjí na podkladě variabilního podílu tří dominantních rizikových faktorů. Na jedné straně jsou jimi příčiny primární, idiopatické osteoporózy – genetické faktory a změny v hladinách pohlavních hormonů (resp. jejich vazebných proteinů), na straně druhé onemocnění – příčiny sekundární osteoporózy, jejichž vliv se počítá s příčinami idiopatické osteoporózy.

**Genetické příčiny** osteoporózy u mužů jsou – stejně jako u žen – komplexní, přičemž se zdá, že regulace denzity kostního minerálu (BMD) je alespoň zčásti podmíněna jinými skupinami genů. V klinické praxi je prospěšná silná pozitivní rodinná anamnéza, která může omezit nadbytečné používání laboratorních a zobrazovacích metod.

Tradiční představy považovaly za klíčový hormon v **endokrinní regulaci kostního metabolismu** biologicky dostupný (volný) testosteron [23]. Novější poznatky ukazují, že jsou to především estrogény, nikoli testosteron, které hrají klíčovou roli. Role testosteronu u starších mužů se nyní jeví jako méně jasná, související spíše s udržení svalové síly a rovnováhy [24]. Hlavní příčinou poklesu hladin pohlavních hormonů s věkem je u mužů vzestup hladin specifického vazebného globulinu pohlavních hormonů, SHBG. Klesající hladiny biologicky dostupných estrogenů (tj. těch, jež nejsou vázány na SHBG) s věkem jsou spjaty s úbytkem kostní hmoty a zvýšením rizika zlomenin u starších mužů [23,25, 26]. Estrogény však řídí i dosažení vrcholné kostní hmoty v mladé dospělosti [27], a podílejí se tak na etiopatogenezi idiopatické osteoporózy u mladých mužů. Ve švédské větvi studie MrOS (2 639 starších mužů sledovaných v průměru 3,3 roku) riziko zlomenin podmiňovaly vysoké hladiny SHBG a nízký volný estradiol, zatímco nízké hladiny testosteronu neznamenal zvýšené riziko [28]. Byl zdokumentován prahový efekt – vztah volného estradiolu a fraktur není lineární, riziko zlomenin prudce narůstá při poklesu hladin pod 16 pg/ml. Stanovení volného sérového estradiolu zatím není standardní součástí vyšetřovacích schémat osteoporózy u mužů. Důvodem je nejen chybějící standardizace laboratorních vyšetřovacích metod, ale také především neexistující konsenzus týkající se důsledků tohoto stanovení pro farmakoterapii mužské osteoporózy.

V některých souborech byla jiná příčina osteoporózy u mužů zjišťována až ve 40 % případů, což znamená že prevalence **sekundární osteoporózy** je u osteoporotických mužů relativně vyšší než u žen [29]. Nejčastější příčinou sekundární osteoporózy u mužů je nadbytek glukokortikoidů (především jejich terapeutická aplikace, ale i endogenní exces). Další častou příčinou je abusus alkoholu. Klinický hypogonadismus, za nějž čím dál více zodpovídá androgendeprivační léčba karcinomu prostaty [30], je třetí hlavní příčinou sekundární osteoporózy u mužů. Klinický manifestní hypogonadismus je spojen s vysokou úrovní kostní remodelace, akcelerací úbytku kostní hmoty a zvýšením rizika zlomenin [31–33]. Tyto jevy jsou podmíněny kombinovaným deficitem testosteronu a estradiolu, který je hlavním produktem aromatizace androgenů [34]. Spektrum dalších příčin sekundární osteoporózy (malabsorpce, primární hyperparatyreóza, mnohočetný myelom, atp.) se svým rozsahem neliší od situace u postmenopauzálních žen.

BMD pozitivně koreluje s tělesnou váhou a **obezita** byla dříve považovaná za protektivní faktor osteoporotických zlomenin. Těžká obezita, spojená s nižší fyzickou výkonností a vyšší pravděpodobností pádu, je ovšem spojena s výrazným zvýšením pravděpodobnosti zlomeniny ve srovnání s muži s normální hodnotou Body Mass Indexu (BMI) [35]. Obezita, u mužů typicky trunkálního typu, také nepředstavuje ochranu před zlomeninou proximálního femuru po pádu na bok, jako je tomu u žen [36].

Pokles fyzických parametrů je u mužů významnějším rizikovým faktorem zlomenin než u žen. Síla zádočných extenzorů, jejichž stav podmiňuje riziko zlomeniny obratlových těl [37], se u mužů snižuje s věkem podstatně výrazněji než u žen [38]. Pokles síly čtyřhlavého svalu stehenního je nezávislým prediktorem rizika zlomeniny u starších mužů, ale nikoli u žen [39].

### Diagnostika osteoporózy

Důvodem k podrobnějšímu vyšetření je anamnéza osteoporotické zlomeniny po 50. roce věku. Dalšími důvody k vyšetření jsou známé příčiny sekundární osteoporózy (opozděná puberta, hypogonadismus, hyperparatyreóza, hypertyreóza, chronická obstrukční plicní nemoc, užívání glukokortikoidů a androgendeprivační léčby, abusus alkoholu a silné kuřáctví) [40]. Vodítkem může být výstup kalkulatoru rizika zlomeniny FRAX®, který je v české mutaci k dispozici a který stanovuje pravděpodobnost desetiletého rizika zlomenin (zlomeniny proximálního femuru i kterékoli z hlavních osteoporotických zlomenin) v mužské populaci.

Vedle standardní interní **anamnézy** by měla být zjištěna rodinná anamnéza osteoporózy a zlomenin proximálního femuru u rodičů a měly by být zdokumentovány pády a zlomeniny utrpěné v dospělosti.

**Fyzikální vyšetření** zahrnuje stanovení výšky postavy a její porovnání s maximální dosaženou výškou, zjištění event. hrudní hyperkyfózy a orientační posouzení rovnováhy, dále vyloučení příznaků onemocnění jako možných příčin sekundární osteoporózy (atrofie varlat, příznaky hypertyreózy, chronické obstrukční plicní nemoci) [40]. U pacientů s výhledem antiresorpční léčby je nezbytná sance chrupu a pravidelné stomatologické kontroly.

Pokud anamnéza či fyzikální vyšetření připouštějí možnost zlomeniny obratlového těla, je indikováno **RTG vyšetření** páteře či s výhodou scanu bederní a hrudní páteře v bočné projekci v rámci DXA vyšetření (Lateral Vertebral Assessment, LVA).

**DXA kostní denzitometrie**

Stanovení BMD v oblasti proximálního femuru predikuje riziko zlomenin u mužů ve stejné míře jako u žen: gradient rizika zlomeniny při poklesu o každou směrodatnou odchylku je srovnatelný [41]. Prospektivní studie ukazují, že muži a ženy stejného věku a stejné **absolutní** hodnoty BMD proximálního femuru mají obdobné riziko zlomeniny horního konce kosti stehenní [42]. Stejně zjištění platí i pro vztah BMD bederní páteře a rizika zlomenin obratlových těl [43]. Proto pracovní skupina Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) v roce 2013 doporučila užívání jednotné referenční databáze **bílých žen** ve věku 20–29 let (soubor NHANES III) jako základ kalkulace T-skóre u **všech žen i mužů** bez ohledu na etnickou příslušnost [44]. „Plošná“ BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), jak ji podává klasická (DXA) kostní denzitometrie, neodráží přesně „volumetrickou“ kostní denzitu (BMAD – Bone Mineral Apparent Density,  $\text{g}/\text{cm}^3$ ), která je výstupem metod, které jsou stále spíše experimentální (kvantitativní počítačová tomografie, qCT). Průměrná volu-

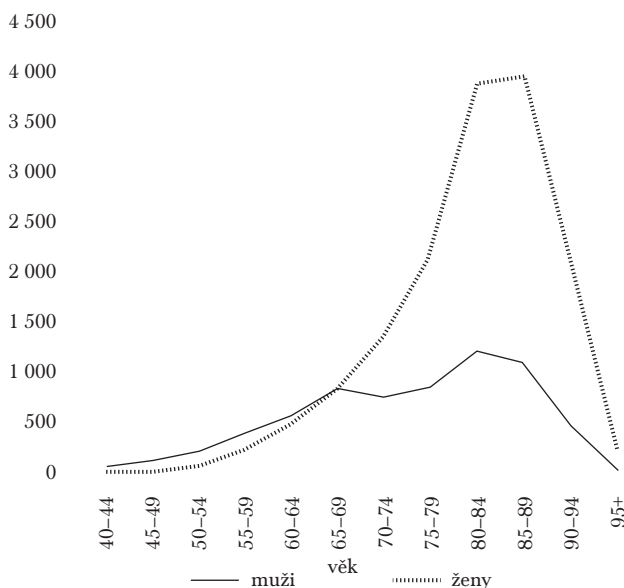
metrická BMAD je u premenopauzálních žen a mužů shodná, zatímco průměrná plošná BMD je u mužů vyšší než u žen. Tento rozdíl je způsoben většími rozměry mužského skeletu – na jednotku plochy se u mužů promítá větší objem kostní hmoty a výsledná hodnota BMD denzitometrické oblasti zájmu je tedy relativně vyšší. V situaci shodné plošné BMD u muže a ženy průměrného vzrůstu musí být volumetrická BMD (tedy skutečná kostní denzita) muže logicky nižší. V takové situaci není riziko zlomeniny muže vyšší, protože větší rozměry, byť méně „denzního“ skeletu znamenají z biomechanického hlediska vyšší odolnost vůči působení zevních sil.

DXA tedy tuto inkonzistenci de facto kompenzuje, což je důvodem výše uvedené skutečnosti, že riziko zlomeniny u mužů a žen při stejné absolutní BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) je shodné. Výrobci denzitometrických přístrojů jednotnou databázi již delší dobu nabízejí. Jejich prosazení v klinické praxi však není jednoznačně přijímáno minimálně ze dvou důvodů. Tím prvním je skutečnost, že po jejím plošném zavedení by se řada pacientů, dlouhodobě sledovaných a léčených pro osteoporózu, skokem ocitla v pásmu osteopenie (v reálné praxi by změna referenční databáze na ženskou vedla k „vzestupu“ T-skóre zhruba o 0,5 směrodatné odchylky [45]). Druhým důvodem je již zmíněná skutečnost, že osteoporóze není u mužů věnována dostatečná pozornost, a jak bylo výše uvedeno, ani jednoznačná osteoporotická zlome-

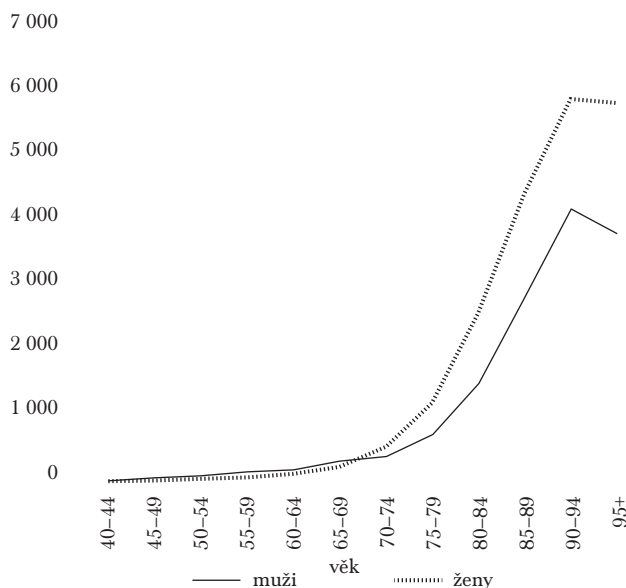
Graf 1

Věkově specifická incidence zlomenin proximálního femuru v ČR v roce 2014 (MKN-10 kódy: S72.0, S72.1, S72.2)  
 a) Absolutní incidence; b) Incidence/100 000  
 (Ústav zdravotnických informací a statistiky. Osobní sdělení.)

a) Absolutní incidence



b) Incidence/100 000



nina zpravidla nezaručí, že bude evidentní osteoporóza léčena [10]. Pouze deseti (!) procentům pacientů-mužů se po zlomenině proximálního femuru dostane léčby osteoporózy [46]. Mezinárodní instituce použití ženské databáze vesměs doporučují a její aplikaci na základě dat NHANES III navrhuje i Mezinárodní nadace pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation, IOF) [47]. U mužů, u nichž byla osteoporóza diagnostikována a léčba zahájena za použití mužské databáze, se však přechod na databázi postmenopauzálních žen nejeví jako praktický.

### Laboratorní vyšetření

U pacientů s anamnézou osteoporotické zlomeniny a/nebo denzitometrickým nálezem v pásmu osteoporózy je doporučeno provést laboratorní vyšetření, zahrnující sérové kalcium, fosfor, kreatinin, resp. stanovení glomerulární filtrace, aminotransferáz, 25-hydroxyvitamínu D [25(OH)D], celkového testosteronu, krevního obrazu a 24hodinového odpadu vápníku do moči [40]. V indikovaných případech je vhodné doplnit laboratorní vyšetření o stanovení volného (biologicky dostupného) testosteronu, nebo jeho kalkulaci (index volných androgenů; Free Androgen Index, FAI), elektroforetické vyšetření sérových bílkovin a/nebo elektroforetické vyšetření moči, protiláték proti tkáňové transglutamináze a hladin tyroidálních hormonů.

Uplatnění **markerů kostní remodelace** v mužské populaci je prostudováno podstatně méně než v populaci postmenopauzálních žen. U starších mužů se jako přesný marker rizika zlomenin jeví celkový sérový osteokalcin [48] nebo jeho frakce [49], nicméně z metodologických důvodů není v posledních letech stanovení osteokalcinu doporučováno. Pro markery kostní remodelace, jež jsou v současnosti nejužívanější, tj. sérový karboxyterminální telopeptid kolagenu typu I (CTX) a N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP), jsou k dispozici mužské referenční hodnoty a tyto markery kostní resorpce, resp. novotvorby lze užít i k monitoringu terapie.

## Terapie osteoporózy

### Režimová a další nefarmakologická opatření

V návaznosti na identifikaci a event. odstranění modifikovatelných příčin osteoporózy a před zahájením její účinné farmakoterapie by měla být přijata režimová opatření. Ta se v principu neliší od opatření doporučovaných u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Zahrnují kvalitní výživu, dostatečný přísun vápníku dietou nebo suplementy (do celkového denního příjmu 1 000–1 500 mg). Podstatná je dostatečná fyzická aktivita a cvičení (především u pacientů ve vysokém riziku pádu); jsou doporučovány zátěžové aktivity v trvání 30–40 minut, 3–4× týdně [40]. Dále eliminaci rizikových faktorů: snížení příjmu alkoholu u jedinců s denním příjmem 3 a více jednotek [40] a vynechání kouření (riziko zlomenin proximálního femuru je vyšší u mužů – kuřáků než nekuřáků) [50] a suplementaci vitamínem D na cílové hladiny 25(OH)D 70–75 nmol/l.

Podstatná jsou opatření odstraňující rizikové faktory prostředí a konzultace týkající se zatěžování osového skeletu

zvedáním těžkých předmětů a činností ve flexi a rotaci páteře.

Důležité je udržení fyzické aktivity – riziko zlomeniny proximálního femuru u fyzicky aktivních mužů starších 75 let je nižší než fyzicky neaktivních mužů ve věkové kategorii 65–74 let [50].

### Antiresorpční a osteoanabolická léčba

Účinnost a bezpečnost antiresorpční léčby osteoporózy je u mužů zdokumentována podstatně méně než u postmenopauzálních žen. Populace klinických studií s osteoporotickými muži jsou zpravidla méně početné (většinou v řádu stovek pacientů) a často zahrnují smíšenou populaci pacientů s primární a hypogonadální osteoporózou. Účinnost antiosteoporotických preparátů u mužů je většinou odvozoována od skutečnosti, že náhradní markery účinnosti (BMD a markery kostní remodelace) jsou ovlivněny stejně či podobně jako v populaci postmenopauzálních žen, u nichž tyto preparáty prokazatelně snižují riziko zlomenin. Přestože většina klinických studií, provedených v mužské populaci, byla designována k průkazu účinnosti na náhradní ukazatele účinnosti a neměla statistickou sílu dostatečnou k průkazu snížení rizika zlomenin, bylo v některých klinických studiích snížení výskytu zlomenin pozorováno.

Aplikace **alendronátu** 10 mg denně p.o. mužům s primární nebo hypogonadální osteoporózou významně zvyšuje BMD bederní páteře i oblastí zájmu na proximálním femuru ve srovnání s placebem [51] i alfakalcidolem 1 µg denně [52], přičemž tento vývoj nebyl závislý na vstupních hodnotách volného testosteronu ani estradiolu. Jak v placebem kontrolované dvouleté studii s 241 muži [51], tak v tříleté otevřené studii kontrolované alfakalcidolem se 134 muži [52] byla aplikace alendronátu spojena i s významným snížením výskytu nových zlomenin obratlů, když redukce výskytu nevertebrálních zlomenin nedosáhla statistické významnosti.

Tiž autoři provedli u 316 mužů s osteoporózou (primární i sekundární) manifestovanou zlomeninami obratlového těla 2letou otevřenou studii, srovnávající účinnost **risedronátu** 5 mg denně p.o. s alfakalcidolem 1 µg denně [53]. Ve skupině s risedronátem bylo po dvouleté léčbě konstatováno významné snížení zlomenin obratlových těl i nevertebrálních zlomenin, doprovázené významně vyššími vzestupy BMD bederní páteře i oblastí zájmu proximálního konce kosti stehenní. Významné vzestupy BMD ve srovnání s placebem byly prokázány i u 284 mužů užívajících risedronát 35 mg aplikovaný 1× týdně po dobu dvou let [54]. Absolutní počty zlomenin byly nízké a snížení jejich výskytu nebylo v této studii prokázáno.

Účinky **ibandronátu** 150 mg 1× měsíčně p.o. byly testovány v roční placebem kontrolované studii u 132 mužů s primární nebo hypogonadální osteoporózou. Ve studii byly pozorovány významné vzestupy BMD bederní páteře a oblastí zájmu proximálního femuru. Snížení výskytu zlomenin nebylo prokazatelné [55].

I.v. aplikace 5 mg **kyseliny zoledronové** 1× ročně u mužů s osteoporózou je zdokumentována třemi klinickými studii, primárně zaměřenými na ovlivnění rizika zlomenin. Do rozsáhlé, placebem kontrolované studie, primárně zaměřené na výskyt zlomenin u pacientů po čerstvé zlomenině proxi-

málního konce kosti stehenní bylo vedle postmenopauzálních žen zařazeno i 508 mužů, přičemž 22 % z nich mělo sekundární osteoporózu [56]. V celé smíšené populaci studie byla aplikace kyseliny zoledronové spjata s významným snížením výskytu nových klinických zlomenin, klinických zlomenin obratlů i nevertebrálních zlomenin a nebyl pozorován rozdíl v jejich ovlivnění mezi muži a ženami [57], nicméně v mužské subpopulaci neměla studie dostatečnou statistickou sílu k průkazu jejich významného snížení. V novější dvouleté, placebem kontrolované klinické studii s 1 199 osteoporotickými muži byl u těch, kteří byli randomizováni na kyselinu zoledronovou, pozorován významně nižší výskyt morfometrických zlomenin obratlů, přičemž tento účinek nebyl ovlivněn vstupními hladinami testosteronu [58]. Tyto výsledky potvrdila dvouletá studie srovnávající účinnost kyseliny zoledronové s aktivním komparátorem u 302 mužů s primární i hypogonadální osteoporózou, která doložila noninferioritu zoledronové kyseliny vůči alendronátu ve vztahu k vzestupům BMD bederní páteře a oblastí zájmu na proximálním femuru [59].

Účinnost **denosumabu** 60 mg 1× za 6 měsíců s.c. byla prokázána v tříleté, placebem kontrolované studii v populaci 1 468 mužů, užívajících androgendeprivační léčbu pro nemetastazující karcinom prostaty; pacienti randomizováni na denosumab ve srovnání s pacienty na placebo zaznamenali vedle vzestupů BMD i nižší incidenci zlomenin obratlových těl [60]. U mužů s primární či hypogonadální osteoporózou byla účinnost a bezpečnost denosumabu zkoumána ve dvouleté klinické studii s 242 účastníky (první rok kontrola placebem, v druhém roce otevřeně podávání denosumabu). V placebem kontrolované fázi byla aplikace denosumabu spjata s významně vyššími nárůsty BMD bederní páteře i oblastí zájmu proximálního konce kosti stehenní, přičemž tento vývoj byl nezávislý na vstupní hodnotě sérového testosteronu, tíži osteoporózy i dalších proměnných [61]. Uvedené nárůsty BMD i suprese markerů kostní remodelace odpovídaly vývoji po aplikaci denosumabu postmenopauzálním ženám, u nichž bylo prokázáno významné snížení výskytu zlomenin [62]. Během druhého roku podávání pokračovaly u pacientů v původní skupině s denosumabem významné nárůsty BMD všech denzitometrických oblastí zájmu, původní placebová skupina zaznamenala typický časný nárůst BMD všech oblastí zájmu [63].

Zařazení **stronciumranelátu** mezi preparáty se slabým antiresorpčním účinkem je podloženo výsledky řady menších studií, analyzujících vliv stronciumranelátu na markery kostní remodelace [64–66] a především rozsáhlé histomorfometrické studie, která nepotvrdila anabolické účinky preparátu na skelet [67]. Vliv stronciumranelátu na denzitometrické parametry byl předmětem dvou klinických studií. První z nich randomizovala 261 mužů s primární osteoporózou k užívání stronciumranelátu 2 g denně nebo placebo po dobu dvou let [68]. Po léčbě stronciumranelátem byly zaznamenány výrazně vyšší vzestupy denzitometrických parametrů. Incidence zlomenin obratlových těl se významně nelišila. Druhou studií bylo otevřené dvanáctiměsíční srovnání vlivu stronciumranelátu a alendronátu na denzitometrické parametry u 152 pacientů. I zde byly konstatovány výraznější nárůsty denzitometrických parametrů ve skupině se stronciumranelátem [69]. Interpretace denzitometrických vý-

stupů při léčbě stronciumranelátem je obtížná vzhledem k vlivu artefaktu způsobeného integrací atomů stroncia do struktury kostního minerálu.

Účinnost osteoanabolického **teriparatidu** byla u mužů s primární osteoporózou zkoumána ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích. První, placebem kontrolovaná studie se 437 zařazenými pacienty s původně plánovaným dvouletým trváním, byla ukončena předčasně po středním trvání 11 měsíců [70]. Pacienti však byli dále sledováni po dobu dalších 30 měsíců po ukončení aplikace teriparatidu [71], což umožnilo i analýzu zlomenin. Obdobně jako u postmenopauzálních žen vedla aplikace teriparatidu jednak k rychlému nárůstu markerů kostní novotvorby, v odstupu následovaným mírnějším vzestupem markerů kostní resorpce, jednak k vzestupu BMD všech oblastí zájmu (bederní páteř i proximální femur), nezávislému mj. i na hodnotě sérového testosteronu. Tento vývoj odpovídal změnám BMD i markerů kostní remodelace u postmenopauzálních žen [72]. Během 36 měsíců sledování (18měsíční placebem kontrolovaná fáze + 18měsíční observační fáze) byla u pacientů, jimž byl v úvodních 18 měsících aplikován teriparatid (sloučená skupina 20 µg i 40 µg denně), ve srovnání s placebem zjištěna nižší incidence nových středně těžkých a těžkých zlomenin obratlových těl. Druhá studie srovnávala účinnost teriparatidu v dávce dvojnásobné ve srovnání s dávkou registrovanou, s alendronátem (tedy teriparatid 40 µg denně s.c. proti alendronátu 10 mg denně p.o.) a prokázala výraznější nárůsty BMD v teriparatidové skupině [73]. Ze srovnání populace žen a mužů exponovaných teriparatidu vplynuly zajímavé závěry. U žen dochází po přerušení aplikace teriparatidu k relativně rychlému poklesu BMD všech denzitometrických oblastí zájmu. U mužů je pokles BMD bederní páteře relativně mírnější a BMD oblastí zájmu na proximálním femuru zůstává relativně stabilní [74].

Terapeutická aplikace **androgenů** by měla být vyhrazena pro pacienty s klinicky manifestním hypogonadismem ve spolupráci s endokrinologem, event. urologem za monitoringu vedlejších účinků. Neexistuje dostatek dokladů o účinnosti androgenů na snížení rizika zlomenin, ani jejich vliv na BMD není konzistentní. Příznivý efekt může mít jejich aplikace na svalovou hmotu a sílu, a v důsledku toho na stabilitu a nižší riziko pádu [45]. Aplikace androgenů starším mužům s nízkými hladinami pohlavních hormonů je zatížena nejistým poměrem přínosu a rizika (kardiovaskulární, karcinom prostaty, vzestup hematokritu) a neměla by proto být doporučována [12]. Tím spíše, že u mužů s hypogonadální osteoporózou je účinná aplikace řady antiresorpčních preparátů i teriparatidu (viz výše).

Reálná dostupnost léčby osteoporózy je u mužů v České republice relativně velmi nízká. Z více než jednoho sta tisíc mužů s denzitometricky prokazatelnou osteoporózou dostává antiresorpční nebo osteoanabolickou léčbu osteoporózy jen zhruba dvanáct procent. Muž s osteoporózou ve srovnání s osteoporotickou ženou má tudíž jen poloviční pravděpodobnost, že se mu dostane léčby [9].

### Aktuální limitace léčby osteoporózy v České republice

Dle platných schválených textů **Souhrnu informací o přípravku (Summary of Product Characteristics, SPC)** je k léč-

bě osteoporózy u mužů indikován risedronát, stronciumranelát, kyselina zoledronová, denosumab a teriparatid.

**Úhradové omezení „P“ Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)** pohlaví pacienta s osteoporózou, jemuž je možno podávat všechny perorální bisfosfonáty (alendronát, risedronát, ibandronát) a v základní úhradě i kyselinu zoledronovou, nespécifikuje (umožňuje léčbu „pacientů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem /T-skóre méně než  $-2,5$  SD/ nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou“). Kyselinu zoledronovou ve zvýšené úhradě lze použít k léčbě těchto pacientů při nemožnosti léčby perorálními bisfosfonáty, nebo u žen i mužů užívajících glukokortikoidy při T-skóre méně než  $-1,5$  SD (a též u Pagetovy kostní choroby). Stronciumranelát lze použít u nemocných s osteoporózou (T-skóre méně než  $-2,5$ ) při osteoporotické fraktuře nebo při kontraindikaci bisfosfonátů nebo raloxifenu nebo při nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv nebo při projevech závažných NÚ na této léčbě. Ibandronát v injekční formě je za podmínek základní úhrady možno podávat pacientům s postmenopauzální osteoporózou (T-skóre méně než  $-2,5$  SD), nebo osteoporotickou patologickou zlomeninou. Ve zvýšené úhradě lze intravenózní formu ibandronátu přiznat pacientům při nemožnosti léčby perorálními bisfosfonáty. Denosumab lze aplikovat u postmenopauzálních žen s osteoporózou (T-skóre v intervalu  $-2,5$ ;  $-4,0$  SD), a to při osteoporotické fraktuře nebo prokázané kontraindikaci, nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby. Možnost aplikovat denosumab mužům s osteoporózou by měla být schválena v průběhu roku 2016. Teriparatid lze aplikovat u mužů (i žen) s osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované antiresorpční léčby u nemocných s T-skóre v oblasti bederní páteře je menším nebo rovným  $-3,0$  SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlových těl v anamnéze. Aplikace je možná i u mužů (i žen) léčených glukokortikoidy v denní dávce odpovídající 5 mg nebo více prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců, pokud T-skóre v oblasti bederní páteře je menší nebo rovno  $-2,5$  SD.

## Závěr

Vliv farmakoterapie osteoporózy na riziko osteoporotických zlomenin je u mužů doložen méně než u postmenopauzálních žen. Aplikace antiresorpčního i osteoanabolického preparátu mužům s osteoporózou nebo nízkým množstvím kostní hmoty vede k obdobným změnám náhradních markerů účinnosti (BMD, markery kostní remodelace) jako u žen, takže lze důvodně předpokládat i stejné ovlivnění rizika osteoporotických zlomenin [45], což potvrzuje i recentní souhrnná metaanalýza klinických studií s farmakoterapií osteoporózy u dospělých mužů [75].

## Literatura

1. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.
2. Becker DJ, Kilgore ML, Morrissey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186–191.
3. Rosa J, Palička V, Šenk F. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy.

- Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. *Osteol Bull* 2015;20:150–168.
4. Cooper C, Melton LJ. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:224–229.
5. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–521.
6. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ et al. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res* 2014;29:581–589.
7. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22:1277–1288.
8. Ústav zdravotních informací a statistiky, 7. 9. 2015, osobní sdělení.
9. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in the Czech Republic. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:35–42.
10. 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;29:1929–1937.
11. Štěpán J, Vavulík J, Pavelka K et al. Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model. *Calcif Tissue Int* 2012;90:365–372.
12. Seeman E, Bianchi G, Adami S et al. Osteoporosis in Men—Consensus is Premature. *Calcif Tissue Int* 2004;75:120–122.
13. Cooper C, Campion G, Melton IJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285–289.
14. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250–2261.
15. Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J et al. Sex steroids and the periosteum: reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:378–382.
16. Garnero P, Sornay-Rendu E, Dubouef F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614–21.
17. Melton LJ III, Khosla S, Achenbach SJ et al. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. *Osteoporos Int* 2000;11:977–983.
18. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res* 1987;215:260–71.
19. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Ramachandran S LTM, Majumdar S. Age- and gender-related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia. *J Bone Miner Res* 2010;25:983–993.
20. Balena R, Shih M-S, Parfitt AM. Bone resorption and formation on the periosteal envelope of the ilium: a histomorphometric study in healthy women. *J Bone Miner Res* 1992;7:1475–1482.
21. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999;104:795–804.
22. Riggs BL, Melton LJ III, Robb RA et al. A populationbased study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004;19:1945–1954.
23. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008;29:441–464.
24. Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:629–641.
25. Peacock M, Koller DL, Lai D et al. Bone mineral density variation in men is influenced by sex-specific and non sex-specific quantitative trait loci. *Bone* 2009;45:443–448.
26. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2266–2274.
27. Lapauw B, Taes Y, Goemaere S et al. Anthropometric and skeletal phenotype in men with idiopathic osteoporosis and their sons is consistent with deficient estrogen action during maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4300–4308.
28. 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.
29. Riggs BL, Melton LJ. Medical progress series: involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676–1686.
30. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2007;14:247–254.
31. Štěpán JJ, Lachman M, Zvěřina J, Pacovský V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss – effect of calcitonin treatment on biochemical indexes of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:523–527.
32. Stoch SA, Parker RA, Chen LP et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2787–2791.
33. Shahinian VB, Kuo Y, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154–164.
34. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1553–1560.

35. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res* 2010;26:496–502.
36. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int* 2008;19:615–623.
37. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004;19:1208–1214.
38. Sinaki M, Nwaogwugu NC, Phillips BE et al. Effect of gender, age, and anthropometry on axial and appendicular muscle strength. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;30:330–338.
39. Hanh M Pham HM, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Contribution of quadriceps weakness to fragility fracture: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2016;31:208–214.
40. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1802–1822.
41. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185–1194.
42. De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587–1593.
43. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group Authors. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* 2002;17:2214–2221.
44. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ et al. International society for clinical densitometry position development conference: Task Force on Normative Databases. *J Clin Densitom* 2013;16:472–481.
45. Schousboe JT, Tanner SB, Leslie WD. Definition of osteoporosis by bone density criteria in men: effect of using female instead of male young reference data depends on skeletal site and densitometer manufacturer. *J Clin Densitom* 2014;17:301–306.
46. Binkley N, Adler R, Bilezikian JP. Osteoporosis Diagnosis in Men: The T-Score Controversy Revisited. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:403–409.
47. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2789–2798.
48. Chubb SAP, Byrnes E, Manning L et al. Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: The Health In Men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:90–99.
49. Luukinen H, Käkönen SM, Pettersson K et al. Strong prediction of fractures among older adults by the ratio of carboxylated to total serum osteocalcin. *J Bone Miner Res* 2000;15:2473–2478.
50. Forsén L, Björndal A, Bjartveit et al. Interaction Between Current Smoking, Leanness, and Physical inactivity in the prediction of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1994;9:1671–1678.
51. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–610.
52. 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;24:110–113.
53. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009;29:311–315.
54. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24:719–725.
55. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 2010;46:970–976.
56. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–1809.
57. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2084–2090.
58. 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.
59. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al. Efficacy and safety of a once yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010;25:2239–2250.
60. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–755.
61. Orwoll E, Teglbjærg 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;97:3161–3169.
62. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765.
63. Langdahl BL, Stubbe Teglbjærg C, Ho P-R et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: Results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1335–1342.
64. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S et al. Comparative Effects of Teriparatide and Strontium Ranelate on Bone Biopsies and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1358–1368.
65. Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J et al. The effect of PTH(1–84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label clinical trial *Osteoporos Int* 2011;22:2529–2537.
66. Edward T. Middleton ET, Steel SA, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice. *Calcif Tissue Int* 2007;81:335–340.
67. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, Portero-Muzy N, Pierre M, Chapurlat R. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res* 2014;29:618–628.
68. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:592–601.
69. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010;60:267–272.
70. 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.
71. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510–516.
72. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
73. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216–1226.
74. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ et al. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2915–2921.
75. Chen L, Wang G, Zheng F, Zhao H, Li H. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015;26:2355–2363.