

*PREHLADNÝ REFERÁT***OSTEOPORÓZA U MUŽOV. III. DIAGNOSTIKA A MOŽNOSTI LIEČBY**

S. TOMKOVÁ, J. ROVENSKÝ

OSTEOPOROSIS IN MEN. III. DIAGNOSTIC AND TREATMENT OPTIONS

VSŽ Nemocnica a.s., Košice-Šaca

Riaditeľ: MUDr. J. Vančík, CSc.

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Všeobecné postupy pri diagnostike osteoporózy sú v podstate rovnaké u oboch pohlaví. U mužov zatiaľ neboli prahové hodnoty BMD definované. Je potrebné stále myslieť a vylúčiť sekundárnu osteoporózu. Prevencia je rovnaká ako u žien. Liečba sekundárnej osteoporózy u mužov je zameraná na liečbu vyvolávajúcej príčiny. Je len málo prác o liečbe primárnej osteoporózy u mužov. Neexistujú štúdie, v ktorých by bola hlavným cieľom redukcia rizika zlomenín. Postup pri liečbe primárnej idiopatickej osteoporózy u mužov je rovnaký ako u žien.

Kľúčové slová: denzitometria, kostné markery, prevencia, liečba osteoporózy.

Summary

General procedures in diagnostics of osteoporosis are the same in both sexes. However, BMD threshold values have not been determined for men yet. Secondary osteoporosis has to be considered — and excluded — in all the cases. Prevention is the same as in women. Therapy of secondary osteoporosis in men is focused to the treatment of the cause. There is only a few studies of primary osteoporosis therapy in men. No studies are known where the objective would be reduction of the fracture risk. Therapeutical procedures in primary — idiopathic osteoporosis in men are the same as in women.

Key words: densitometry, bone markers, prevention, osteoporosis therapy.

6. DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA**6.1. DIAGNOSTIKA**

Všeobecné postupy na diagnostiku pacientov s osteoporózou alebo s podozrením na osteoporózu sú v podstate rovnaké u oboch pohlaví, ale môžu sa odlišovať v niektorých kľúčových miestach.

Okrem *osobnej anamnézy* je dôležitá aj *rodinná anamnéza*. Bolo dokázané, že až 50 % prvostupňových príbuzných u mužov s kompresívnou zlomeninou stavcov má osteoporózu.

Meranie kostnej denzity poskytuje údaje, ktoré nemôžu byť vyvodené z iných klinických vyšetrení a potvrdzujú diagnózu osteoporózy. Platnosť týchto tvrdení je odvodená zo

štúdií u žien, ale základné princípy by mohli byť aplikované aj na mužov:

1. Určenie kostnej hmoty má vzťah k zlomeninám.
2. Meranie kostnej hmoty predpovedá riziko zlomenín.
3. Kostná hmota sa dá presne odmerať.
4. Hodnota kostnej hmoty môže ovplyvniť terapeutický postup.
5. Liečba ovplyvní riziko zlomenín.

Tieto predpoklady sú platné u žien, ale niektoré z nich (najmä 1—3) môžu platiť adekvátne aj u mužov. Princípy 4 a 5 sú zatiaľ u mužov prakticky nepreskúmané. Napriek tomu neexistujú údaje, ktoré by popierali ich možnosť použitia v diagnostickej stratégii aj u mužov.

U mužov neboli prahové hodnoty BMD definované a zatiaľ sa za hraničnú pre diagnostiku osteopénie alebo osteo-

porózy považujú absolútne hodnoty kostnej denzity, ktoré sú pre toto rozlíšenie určené príslušnou metódou u žien (2).

Laboratórne ukazovatele kostného obratu umožňujú určiť, o akú poruchu kostného metabolizmu ide. Sone a spol. (3) referovali, že hodnota NTX v moči je u mužov stabilná vo veku 20—79 rokov na rozdiel od žien, kde v priebehu menopauzy stúpa o 110 %. Podobný nález opisujú Garnera a spol. (4) o hodnotách Cross-Laps v moči. Na rozdiel od nich v práci Schneidera a Barret-Connora (5) hladina NTX pomaly stúpa s vekom u mužov aj u žien, vysoký vzostup je najmä u žien, ktoré neužívajú HRT. Hodnoty NTX boli rozdielne pri jednotlivých hodnotách BMD (norma, osteopénia, osteoporóza) v oblasti bedra aj chrbtice u žien, bedra u mužov, ale nie chrbtice mužov. U mužov s kompresívnymi zlomeninami stavcov sa zistili signifikantne zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy a hydroxyprolínu. Wishart a spol. (6) referovali o poklese markerov kostnej remodelácie v súvislosti so starnutím u zdravých mužov, čo podporuje názor, že úbytok kostnej hmoty u mužov je spojený s redukciami osteoformácie. U mužov so zlomeninami sa pomocou markerov zistila znížená osteoformácia a zvýšená osteoresorpcia. Mechanizmus týchto zmien nie je jasný. Komplexnú informáciu o stave a metabolizme kostí možno získať kombináciou denzitometrie a laboratórných vyšetrení.

6.2. DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Osteoporóza u mužov je častejšie asociovaná s rizikovými faktormi a sekundárnymi príčinami, preto je potrebná podrobná diferenciálna diagnostika na vylúčenie sekundárnej osteoporózy. Anamnéza, fyzikálne vyšetrenie a bežné biochemické vyšetrenia môžu byť veľmi nápomocné pri určení príčiny nízkej hustoty kostnej hmoty u mužov. Pri anamnéze a fyzikálnom vyšetrení sú dôležité údaje o genetických ochoreniach, spôsobe stravovania, užívaní alkoholu, fajčenia a užívaní liekov. Základné laboratórne vyšetrenia obsahujú sérový kreatinín, kalcium, fosfor, ALP, pečeneňové testy a krvný obraz. Ak na základe týchto testov môžeme predpokladať nejaké ochorenie spôsobujúce pokles hustoty kostnej hmoty (alkoholizmus, hyperparatyroidizmus, malignita, Cushingov syndróm, tyreotoxikóza, malabsorpcia a pod.), nasledujú špecifické testy pre určenie definitívnej diagnózy.

U mužov s nízkou hustotou kostnou hmotou, u ktorých je vylúčená sekundárna príčina, hovoríme o idiopatickej osteoporóze. Diagnostické postupy a širšie biochemické vyšetrenia, ktoré by boli efektívne pri idiopatickej osteoporóze, nie sú známe. Aj napriek tomu možno u mužov bez zjavnej príčiny osteoporózy odporučiť tieto vyšetrenia: kalcúria, kreatinúria za 24 h, na vylúčenie hyperkalcémie, hladina kortizolu v 24-hodinovom moči, hladina 25 OH vitamínu D, sérový testosterón a LH, sérový TSH, ELFO

bielkovín v sére (najmä vo veku nad 50 rokov a na vylúčenie plazmocytómu) (1).

U mužov so zlomeninami sa vyskytuje osteomalácia v 4—47 % prípadov, najčastejšie pod 20 %, u každého pacienta je potrebné diferecovať túto možnosť.

Ak sú vysoké hodnoty LH a FSH, mal by byť vyšetrený karyotyp, najmä v prípade sterilného manželstva. Ak sú hodnoty LH a FSH nízke, je potrebné röntgenologické vyšetrenie. Určenie gonadotropných hormónov a somatomedínu C alebo menej často homocystinúrie sa indikuje v prípade typického klinického nálezu. V nejasných prípadoch je potrebná kostná biopsia, určenie histológie a remodelácie kostného tkaniva. Je dôležitá na vylúčenie osteomalácie, určenie zriedkavých príčin, napr. mastocytózy, určenie rýchlosti kostnej remodelácie (napr. rýchly kostný obrat pri nepoznanej tyreotoxikóze alebo hyperparatyroidizme), a výsledok histomorfometrie môže byť nápomocný pri výbere liečby (1).

7. PREVENCIA

Liečba manifestnej osteoporózy u mužov je prevažne empirická, preto je potrebné zdôrazňovať prevenciu, ktorá je efektívna, lacná a prijateľná pre jednotlivca (7).

Prevencia osteoporotických zlomenín zahŕňa optimalizáciu maxima kostnej hmoty, minimalizáciu následných úbytkov kostnej hmoty a zníženie rizika pádov. K preventívnym opatreniam patria:

1. rutinné dodržiavanie adekvátneho príjmu kalcia počas života: 1000 mg/deň u mladých chlapcov, 1500 mg/deň u mužov vo veku nad 55—60 rokov,
2. rutinné dodržiavanie adekvátneho príjmu vitamínu D: 600—800 IU/deň u mužov vo veku nad 55—60 rokov,
3. dostatočné cvičenie počas celého života,
4. včasné rozpoznanie a liečenie deficitu testosterónu,
5. obmedzený príjem alkoholu,
6. vyhnúť sa fajčeniu,
7. vziať do úvahy ostatné rizikové faktory u mužov (kaukazská rasa, stav svalstva, inaktivita, znížená gonadálna funkcia, užívanie liekov, najmä kortikoidy, chronické ochorenia, imobilizácia, operácie žalúdka, čreva, rodinná anamnéza (zlomeniny?), chronický príjem sodíka, fosforu, kofeínu, proteínov?),
8. zvážiť špecifickú profylaktickú liečbu: po operáciách GIT a pri užívaní kortikoidov — dostatočný príjem kalcia a vitamínu D,
9. prevencia pádov (7).

8. LIEČBA

Ak sa pri klinickom vyšetrení u mužov zistí sekundárna príčina osteoporózy, potom počiatočná liečba má smerovať

k odstráneniu vyvolávajúcej príčiny. Je len málo údajov o liečbe mužov s primárnou osteoporózou, bolo publikovaných pomerne málo štúdií o liečbe zharňujúcich len mužov, aj keď muži boli zahrnutí vo viacerých štúdiách so ženami (1). Neexistujú randomizované kontrolované štúdie u mužov, ktorých hlavným cieľom by bola redukcia rizika zlomenín chrbtice alebo bedra (8). Pacienti užívajúci perorálne steroidy by mali mať najnižšiu možnú účinnú dávku a mala by sa zväziť aj alternatívna liečba podávania. Pri kortikoidmi indukovanej OP bol dokázaný efekt kalcia a kalcitriolu na vzostup lumbálnej denzity. Bol dokázaný aj efekt iných antiresorpčných liekov. Nie je známa efektívna liečba osteoporózy pri genetických ochoreniach. Pri Klinefelterovom sy je potrebná včasná substitučná terapia androgénmi. Pri idiopatickej forme osteoporózy je postup liečby rovnaký ako u žien. Údaje z kostnej histomorfometrie nám umožňujú zvoliť vhodnú liečbu. Poruchy celkového zdravotného stavu a toxické príčiny sa majú liečiť preventívne, alebo pomocou korekčných zásahov.

Testosterón

Pri hypogonádálnej osteoporóze je znížená plazmatická hladina 1,25(OH)₂vítD, malabsorpcia kalcia, znížené androgény, estrogény a koncentrácia kalcitonínu. Liečba testosterónom zvráti tieto zmeny, čo vedie k zníženiu osteoresorpcie, stimulácii mineralizácie a zvýšeniu kostnej denzity. Testosterón sa má užívať opatrne pri BPH a ICHS, je kontraindikovaný u pacientov s karcinómom prostaty. Osteoporóza spôsobená nedostatkom testosterónu je účinne liečená substitúciou použitím dlho účinkujúcich esterov testosterónu v dávke 200–300 mg i.m. každé 3–4 týždne. Aj keď androgény podávané ako substitučná terapia nemajú aterogénny účinok, ich použitie v prípade koronaropatie vyžaduje opatrnosť. Vo všeobecnosti sa dá povedať, že vzťah medzi BMD a substitúciou androgénmi nie je veľký. Ale publikované štúdie poukazujú na to, že substitúcia androgénmi má pozitívny efekt na kostnú hmotu (1). Behre a spol. (9) meral lumbálnu trabekulárnu BMD každý rok pomocou QCT u 37 mužov s primárnym hypogonadizmom a 35 mužov so sekundárnym hypogonadizmom, ktorým sa podával testosterón viac ako 16 rokov. BMD stúpla z 95,2±5,9 na 120,0±6,1 mg/cm³ po prvom roku liečby a na 125,8±6,0 mg/cm³ po 2,7±0,3 roka. Metóda mnohopočetnej regresie ukázala, že BMD pri prvom QCT meraní asociovala so sérovým testosterónom (čiastočne r=0,58, p<0,0001), s vekom (r=-0,49, p<0,0001), s relatívnym vzostupom BMD (r=-0,59, p<0,0001). Transdermálny testosterón aplikovaný na skrótum bol taký efektívny na normalizáciu BMD ako intramuskulárne podávaný testosterón enantát. Anderson, Francis a Faulkner (10) študovali 21 eugonadálnych mužov vo veku 34–73 rokov s kompresívnymi zlomeninami stavcov, ktorí užívali intramuskulárne injekcie Sustanon 250 v dvojtyždňových intervaloch počas 6 mesiacov. Lumbálna BMD stúpla

o 5 % (p<0,001), kým BMD bedra sa nezmenila. Pri 6-mesačnej liečbe testosterónom u eugonadálnych mužov s kompresívnymi zlomeninami stavcov stúpla hladina voľného testosterónu o 90 % a estradiolu o 45 %, klesli markery kostného obratu. Podávanie parenterálneho testosterónu u starších zdravých mužov ukázalo pokles vylučovania hydroxyprolínu močom a vzostup BMD chrbtice. Pri podávaní transdermálneho testosterónu vo väčšej štúdií neboli dokázané zmeny v kostných markeroch. Použitie i.m. esteru testosterónu (250 mg/mesiac) u mužov s primárnou OP v dĺžke trvania 12 mesiacov dokázalo zvýšenie BMD chrbtice aj bedrového kĺbu, nenašla sa korelácia medzi BMD a BMI, nesignifikantne sa zvýšili hodnoty voľného aj celkového testosterónu, ale signifikantne sa zvýšila koncentrácia estradiolu. Metódou mnohopočetnej regresie boli zmeny v BMD krčka femoru vysvetlené len zvýšením hladín estradiolu. Takto môže byť remodelácia kosti u dospelých regulovaná preferenčne cez estrogénové receptory a estrogény môžu mať hlavnú úlohu v mineralizácii kostry u mužov (11).

Tiazidy

Tiazidové diuretiká sa odporúčajú na ochranu úbytku kostnej hmoty tým, že znižujú exkréciu kalcia močom. U pacientov s urolitiázou BMC predlaktia progresívne stúpa pri liečbe tiazidmi. U hypertonikov liečených tiazidmi je BMD vyššie ako normálne. Použitie tiazidových diuretik môže znižovať počet zlomenín bedra. Tento pozitívny efekt na kostnú hmotu, ktorý sa nepozoroval vo všetkých štúdiách, trvá pravdepodobne krátko (36). Tiazidy boli dávané do súvislosti s ochranou skeletu u žien (1). Existujú dôkazy o podobnom efekte tiazidov na BMD, veľkosť úbytku kostnej hmoty a riziko zlomenín proximálneho femoru u mužov. Napríklad použité tiazidov redukovalo úbytok BMD pätovej kosti o 49 % a relatívne riziko zlomenín proximálneho femoru sa znížilo na polovicu pri užívaní tiazidov počas viac ako 6 rokov (12). Iné diuretiká nemajú tento pozitívny efekt, presný mechanizmus nie je jasný. Aj keď sa predpokladá, že je to efekt prostredníctvom hypokalciémie, sú údaje aj o priamom efekte tiazidov na kostné bunky.

Bifosfonáty

Bolo uskutočnených niekoľko malých otvorených štúdií o liečbe bifosfonátmi u mužov s OP, ktoré poukázali na to, že došlo k zvýšeniu BMD v chrbtici. V zmiešanej štúdií sledovania pamidronátu na kostnú hmotu boli zahrnutí aj muži, bol dokázaný pozitívny efekt na bilanciu kalcia a denzitu lumbálnej chrbtice (13). Bol opísaný pozitívny efekt u mužov na vzostup denzity chrbtice (bez zmien denzity bedra) pri 1-ročnej liečbe etidronátom (14), pozitívny efekt u mužov pri liečbe pamidronátom u kortikoidmi indukovanej OP (denzita chrbtice a metakarpálna oblasť) (15). Bifosfonáty majú inhibičný efekt na osteoklasty u žien aj u mužov. Pri liečbe idiopatickej OP u mužov použitím 10 mg alendroná-

tu/d sa dokázal signifikantný vzostup BMD (po roku 2,7 % v chrbtici, 4,7 % v trochanteri, 3,3 % v bedre). Sú to prvé údaje, ktoré ilustrujú efekt alendronátu pri liečbe idiopatickej osteoporózy u mužov. Sú však potrebné väčšie, randomizované kontrolované štúdie, ktoré by dokázali aj efekt na zlomeniny (16). U pacientov s Klinefelterovým syndromom po liečbe i.v. ibandronátom sa zvýšila BMD chrbtice, bedra aj celotelová, došlo k poklesu kostných markerov, liečba bola dobre tolerovaná (17). V dvojročnej štúdii podávania 10 mg alendronátu/d u mužov s OP bol dokázaný signifikantný vzostup BMD vo všetkých meraných oblastiach, alendronát zabránil úbytku kostnej hmoty a bol dobre tolerovaný a bezpečný. Incidencia zlomenín v skupine alendronátu oproti kontrolnej skupine bola porovateľná s redukciami zlomenín opísaných pri liečbe u žien (18). Alendronát bol veľmi dobre tolerovaný u mužov s primárnou OP v otvorenej prospektívnej štúdii, kde bol v skupine liečenej alendronátom signifikantný vzostup denzity lumbálnej chrbtice aj krčka femoru, ukázala sa nižšia tendencia vzniku vertebrálnych zlomenín (19).

Vitamín D a kalcium

Príjem kalcia a suplementácia vitamínu D sa podrobne analyzuje v kapitole patogenéza.

Mladí muži mali v "normálnej" diéte pri pozitívnej kalciovej bilancii príjem kalcia 532 mg/d. Existuje určitá individuálna variabilita efektu dávky prijatého kalcia, závisí od rôznych iných faktorov (napr. príjem proteínov a pod.), tento problém nebol skúmaný zvlášť u mužov. Aj keď muži majú celkovú kostnú hmotu väčšiu ako ženy, vzťah medzi hmotnosťou tela a celkovým obsahom minerálov je rovnaký (cca 40 g/kg), čo znamená, že potreba kalcia ako funkcia kalorického príjmu je rovnaká u oboch pohlaví. Aj biologická dostupnosť prijatého kalcia sa zdá rovnaká. Orálna suplementácia kalcia u starších mužov môže upraviť vyššiu hladinu PTH. U starších mužov je potrebný príjem kalcia nad 1000 mg/d (Optimal Calcium Intake. NIH Consensus Development Conference, 1994 June 6—7, 12 (4), 1—31 (1994)). Príjem kalcia v diéte koreluje negatívne s rizikom vzniku nefrolitiázy u mužov. Suplementácia vitamínu D môže redukovať riziko zlomeniny bedra u mužov v sociálnych ústavoch a mala by sa vykonávať pri odhalení deficitu vitamínu D. Odporúča sa skrining vyšetrenia hladiny vitamínu D pri prijatí do týchto sociálnych ústavov. Nebol študovaný účinok 1,25 OH D₃ u mužov (8). Suplementácia kalcium (500 mg/d) a cholekalciferolom (700 IU/D) u starších mužov počas 3 rokov zvýšila BMD chrbtice aj krčka o 1 % v prvom roku liečby. Nižší výskyt nonvertebrálnych zlomenín sa pozoroval len v skupine žien, nie u mužov. Vo fáze výskumu sú anabolické analógy vitamínu D, ktoré stimulujú kostnú formáciu bez efektu na kalcémiu, napr látka ED-71 zvyšuje kostnú formáciu u potkanov.

Kalcitonín

Bolo dokázané, že kalcitonín redukuje kostný obrat u kastrovaných mužov (8). Muži boli zahrnutí v niekoľkých štúdiách o liečbe kalcitonínom, ale nehodnotili sa výsledky zvlášť pre mužov a zvlášť pre ženy. Muži tvorili väčšiu časť pacientov v štúdii liečby kalcitonínom kortikoidmi indukovanej osteoporózy. Štěpán a Lachman (20) referovali o použití kalcitonínu u kastrovaných mužov, znížili sa biochemické ukazovatele kostného obratu. Kalcitonín a kalcium u mužov s osteoporózou (100 IU 3x týždenne i.m. v trojmesačných cykloch, celkovo 1 rok) zvýšil signifikantne kostnú denzitu chrbtice aj bedra (21).

Fluoridy

Názory na používanie fluoridov v liečbe OP sú kontroverzné, nie je presne známa biomechanická vlastnosť kostí po ich použití, aj keď sa opisuje vzostup denzity. Epidemiologická štúdia predpokladá, že používanie fluoridov môže zvýšiť riziko fraktúr (22). Muži boli zahrnutí v niektorých štúdiách liečby OP fluoridmi, ale ťažko povedať, či niektoré účinky môžu závisieť od pohlavia. Použitie fluoridov je nevhodné, pokiaľ nebude štúdia dokazujúca spektrum toxiko-terapeutickej dávky. Ringe a spol. (23) referovali o 64 mužov priemerného veku 53 rokov, ktorí užívali intermitentne monofluorfosfát 114 mg/d počas 3 mesiacov, 1 mesiac bez + kontinuálne 1000 mg Ca/deň, alebo Ca samostatne. Po troch rokoch stúpila BMD v oblastiach lumbálnej chrbtice, krčka femoru, Wardovho trojuholníka, trochanteru, distálneho rádia a ultradistálneho rádia: 8,9 %, 1,9 %, 4,7 %, 1,9 %, 1,2 %, 7,7 %. V skupine užívajúcich iba vápnik stúpila BMD v týchto oblastiach o: 2,4 %, 1,4 %, 4,4 %, 1,5 %, 2,0 %, 5,2 %. Zlomeniny stavcov sa zaznamenali v skupine s fluoridmi u 3 z 30 pacientov (celkovo 4 zlomeniny) a v skupine s kalcium u 12 z 30 pacientov (celkovo 17 zlomenín) (p=0,077).

PTH

PTH podávaný kontinuálne zvyšuje kostný obrat, so zvýšením resorpcie nad formáciu a výsledkom je úbytok kostnej hmoty. Pri intermitentnom podávaní sa zvýši aj kostný obrat, ale prevláda formácia nad resorpciou a vzrastá hustota kostnej hmoty. V klinických štúdiách intermitentné podávanie PTH (a jeho analógov) spôsobuje ochranu kostnej hmoty, alebo vzostup jej hustoty v oblasti chrbtice, ale nie v oblasti krčka. Dobre zdokumentovaný je anabolický efekt intermitentne podávaného PTH. Môže zvýšiť BMD chrbtice u mužov s OP. Aj keď nebol v klinických štúdiách zdokumentovaný účinok na zníženie zlomenín, štúdie na zvieratách potvrdili zvýšenie pevnosti kostí, zvýšenie periosteálnej a endosteálnej kostnej formácie, zvýšenie hrúbky a konektivity trabekúl po liečbe (8). PTH zvyšuje trabekulárnu kostnú formáciu a objem kostí v súlade so zvýšením bilancie kalcia. Aj keď úloha PTH v liečbe OP, či už samostatne alebo s inými liekmi nie je

celkom definovaná, jeho účinok je podobný u mužov aj u žien. 28 mužov stredného veku s idiopatickou OP bolo liečených 18 mesiacov (400 jednotiek PTH 1—34), vzostup denzity chrbtice bol 13,5 %, krčka femoru 2,9 %. Táto štúdia potvrdzuje hypotézu, že u mužov s idiopatickou OP môže byť opísaná terapia účinná so značným zvýšením najmä trabekulárnej kosti. Zatiaľ sa nedá povedať, že by bol PTH vhodným liekom prvej voľby pri liečbe osteoporózy (finančne náročný, parenterálna forma, nie je dostatok štúdií). V budúcnosti však môže byť efektívnym liekom prvej voľby, ako aj pri zlyhaní inej liečby a najmä pri výrazne nízkej kostnej denzite a prevahe trabekulárnej straty. Vo fáze výskumu sú agonisty kalciových receptorov buniek prišitých teliesok (orálne použitie), ktoré by mohli mať v budúcnosti význam pri liečbe osteoporózy.

Kostné rastové faktory (IGF) a rastový hormón (GH)

Rastový hormón aj IGF-1 má in vitro stimulačný vplyv na osteoblasty, u zvieracích modelov zvyšuje kostnú formáciu. Aj keď zvyšuje trabekulárnu, aj kortikálnu denzitu u pacientov s nízkou hladinou GH, podávanie GH u zdravých jedincov — mužov aj žien — nevedlo k výrazným zmenám BMD (24). Podávanie GH a IGF-1 u starších mužov a žien vedie k nepríjemným nežiaducim účinkom (opuch, intolerancia glukózy, syndróm karpálneho tunela) GH aj IGF-1 stimuluje kostný obrat a aktivujú remodeláciu osteónov. Existuje prekvapujúci údaj, že nízka dávka IGF-1 môže priamo zvýšiť osteoblastickú funkciu len s minimálnym znížením kostnej resorpcie. Táto dávka na rozdiel od vyšších dávok nespôsobuje vedľajšie účinky. Muži s idiopatickou OP majú nízku koncentráciu cirkulujúceho IGF-1. Podávanie IGF-1 u týchto mužov vedie k zvýšeniu markerov kostnej formácie viac ako markerov resorpcie. Štúdie o zmenách BMD pri liečbe IGF-1 u mužov aj u žien sú v súčasnosti nedostupné. Nové preparáty sú kombinované s IGF-3, predlžujú polčas IGF-1. Vyhodnocuje sa ich účinok u ľudí. Nie sú dostupné štúdie o efekte IGF-1 na kostnú hmotu, ani o efekte iných rastových hormónov a IGF-1 na riziko zlomenín, preto je potrebné ich urobiť predtým, ako sa vyhlási táto liečba za bezpečnú. Rastový hormón má anabolický efekt na skelet u starších ľudí a u osôb s OP, ale dostupné údaje sú nepresvedčivé (76). Bola opísaná nízka hladina IGF-1 u mužov s idiopatickou OP. V štúdiu u zdravých starších mužov s nízkou hladinou IGF-1 Rudman a spol. (24) opisujú pozitívny efekt 6-mesačného podávania rastového hormónu na hrúbku svalstva, tuku a kože, kostná denzita tiež stúpala (1,6 %). Johansson a spol. (25) skúmali 12 mužov vo veku 32—57 rokov s idiopatickou OP. Podávali im GH (2 IU/m²), alebo IGF-1 (80 μ g/kg) subkutánne 7 dní. V prvej skupine stúpol PICP o 29 % ($p < 0,001$), v druhej skupine o 43 % ($p < 0,001$). Hodnoty osteokalcínu stúpili o 20 % v oboch skupinách ($p < 0,001$). DPYR stúpol v prvej skupine o 44 %, v druhej o 29 % ($p < 0,01$). Pri podávaní GH a IGF-1 stúpala kostná formácia aj resorpcia.

Novšie látky vo fáze skúšania

Keďže je dokázané, že koncentrácia *estrogénov* je dôležitým faktorom vplyvujúcim na BMD u mužov, je pravdepodobné, že nízka dávka estrogénov môže zvýšiť BMD u mužov takisto ako u žien. Ale je nejasné, či by muži akceptovali vedľajšie účinky tejto terapie, ide o možný účinok na kardiovaskulárny systém. Kým použitím *SERM* by sa odstránil nežiaduci účinok na libido, nie je jasné, či niektoré, alebo všetky tieto lieky by mohli odstrániť potenciálne nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém, ako napr. tromboembolickú chorobu. Keďže úbytok kostnej hmoty u mužov je pomalší, použitie *SERM* by bolo potrebné aspoň v trvaní 3 rokov, aj účinky na kardiovaskulárny systém je potrebné zodpovedne preskúmať.

Vo fáze skúšania na zvieratách je skúmanie účinku *antagonistov integrínov*. Echistatín, kirstín, hadí jed spôsobujú inhibíciu osteoresorpcie interferenciou s osteoklastom.

Vo fáze skúšania je použitie *inhibítorov protónovej pumpy* (omeprazolu podobná látka), pretože kostný povrch pri dotyku osteoklastov pri osteoresorpcii má znížené pH účinkom protónovej ATPázy v membráne osteoklastov. Klinické použitie je zatiaľ limitované nízkou špecificitou.

Skúma sa efekt *amylínu* (peptid izolovaný z depozitov amyloidu pankreasu u diabetikov II. typu) na kostnú remodeláciu.

Pretože v patogenéze mužskej osteoporózy majú úlohu aj estrogény, Hibbert a spol. sledovali podávanie estrogénov kastrovaným mužom. Práca poukazuje na to, že estrogén má veľký efekt na dospelý mužský skelet. Súčasne vedomosti sú zatiaľ nedostatočné na to, aby sa dalo povedať, či použitie estrogénov pri osteoporóze mužov je opodstatnené, išlo by najmä o prípady, ak sa nemôže použiť androgén, prípadne ako prídavok k testosterónu, ak tento samostatne nezvýši hustotu kostnej hmoty dostatočne (26).

V in vitro štúdiách sa zistilo, že *silikón* v malých množstvách zvyšuje kostnú formáciu, napr. Zeolit A — derivát silikónu zvýšil proliferáciu a diferenciáciu buniek podobných osteoblastom.

Nízke dávky *solí stroncia* sa použili pri štúdiách liečby OP u zvierat, stimulujú kostnú formáciu a inhibujú kostnú resorpciu. Predbežné štúdie poukazujú na to, že u ľudí zvyšujú denzitu lumbálnej chrbtice (27).

ZÁVEROM O LIEČBE

Keďže výskyt OP a počet mužov s osteoporotickými zlomeninami stúpa, sú potrebné štúdie na určenie optimálnej liečby.

Pacientom s osteoporózou by mali byť vysvetlené všetky prirodzené aj možné príčiny okolnosti jej vzniku. Mužom s manifestnou osteoporózou je potrebné poradiť všeobecné opatrenia na zníženie ďalšieho úbytku kostnej hmoty.

Je potrebné posúdiť a prispôbiť aj súčasnú analgetickú liečbu. Pri zlomeninách stavcov môže byť veľmi účinnou aj nefarmakologická liečba, ako napr. TENS (transkutánná nervová stimulácia), pri pokuse o zníženie rizika pádov je potrebné klinické vyšetrenie, zváženie medikácie a poučenie o rizikách prostredia.

Zatiaľ nie sú známe štúdie, ktoré by dokázali efekt nejakého lieku na redukciu zlomenín u mužov. Nie sú známe ani dvojitoslepé, placebom kontrolované štúdie o liečbe osteoporózy u mužov. Výsledok štúdií o vplyve suplementácie kalcium u starších mužov na vzostup BMD je signifikantný. Je pravdepodobné, že nehormonálne lieky (kalcitonín, bifosfonáty, PTH, kalcitriol), ktoré sú efektívne u žien, budú mať podobný efekt aj u mužov.

V súčasnosti prebiehajú dvojitoslepé, randomizované, placebom kontrolované štúdie s aledronátom a kalcium, IGF-1 a placebom, PTH a kalcium a kalcitriolom a kalcium u mužov s idiopatickou OP. Tieto štúdie (6-mesačné až 3-ročné) ukážu, či niektoré z týchto látok budú efektívne na vzostup denzity chrbtice, bedra, alebo celého tela u mužov, ako aj ukážu ich efekt na kostné markery. Je otázkou, či budú mať efekt aj na prevenciu zlomenín.

9. ZÁVER

Osteoporóza u mužov bude v nasledujúcich 20 rokoch znamenať veľký celospoločenský zdravotnícky problém, a preto je absolútne nevyhnutné, aby bola známa bezpečná a účinná terapia tohto ochorenia. Najdôležitejšie je identifikovať rizikových jedincov efektívnym vyhľadávaním. Keďže incidencia osteoporózy u mužov je nižšia ako u žien, venovala sa jej z hľadiska výskumu menšia pozornosť. Nižší výskyt u mužov môže byť spôsobený vyšším maximom kostnej hmoty, kratšou priemernou dĺžkou života a pomalším úbytkom kostnej hmoty v dôsledku chýbania hormonálneho fenoménu, ako je menopauza.

Existujú rozdiely v patogenéze úbytku kostnej hmoty aj v interpretácii denzitometrie medzi osteoporózou žien a mužov. Mikroarchitektúra trabekúl mužov s osteoporózou je charakterizovaná menším porušením trabekúl, ako je to u žien, napriek podobnej kostnej denzite, čo je príčinou rozdielnej štruktúrnej integrity (28, 29). Osteoporóza je u mužov častejšie sekundárna, vyvolaná faktormi, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kostnú denzitu. Najčastejšími príčinami sú kortikoterapia, alkoholizmus a ochorenia gastrointestinálneho traktu, a ďalej malignity, najmä plazmocytóm, ale aj idiopatická hyperkalcémiu, hypogonadizmus a hypertyreóza. Na tieto faktory treba stále u mužov myslieť a vykonať primerané vyšetrenia na objasnenie diagnózy. Osteoporóza je zodpovedná za 1/7 zlomenín stavcov a 1/5 zlomenín bedra u mužov. Predpokladá sa, že sekundárne príčiny a rizikové faktory majú dôležitejší význam v osteoporóze u mužov ako u žien.

Identifikácia etiológie je základným problémom mužskej osteoporózy, najmä u mladších jedincov.

Starnutím dochádza k úbytku kostnej hmoty u mužov aj u žien, vedie to k zvýšeniu rizika vzniku osteoporotických zlomenín predlaktia, stavcov a krčka femoru.

Krehkosť kostí u starších mužov môže byť spôsobená zmenšením veľkosti kostí, úbytkom kostnej hmoty spôsobeným kortikálnym rednutím, trabekulárnym rednutím, prerušením spojenia trabekúl, alebo oboma spôsobmi. Nižší výskyt zlomenín stavcov u mužov je spôsobený väčšou šírkou stavcov, nižší výskyt zlomenín krčka zase väčšou šírkou krčka, čoho výsledkom je väčšia pevnosť kosti. U mužov je úbytok trabekulárnej kostnej hmoty spôsobený prevažne stenčením trabekúl a nie porušením trabekulárnym spojením. Úbytok kortikálnej kostnej hmoty počas starnutia je u mužov nižší ako u žien, pretože je nižšia endkortikálna resorpcia a môže byť väčšia periostána apozícia. Kostná remodelácia u starších mužov stúpa v dôsledku sekundárneho hyperparatyroidizmu, malabsorpcie kalcia a deficitu vitamínu D, najmä u osôb v sociálnych ústavoch. Muži so zlomeninami stavcov majú redukovanú šírku stavcov, muži so zlomeninami bedra majú redukovanú šírku krčka femoru. Redukovaná veľkosť tvorí 30—40 % deficitu plošnej BMD. Zvyškový deficit v objemovom BMD je spôsobený redukciami prírastku a nadmerným úbytkom kostnej hmoty. Na zníženej kostnej formácii sa môžu podieľať deficit pohlavných hormónov, rastových hormónov a IGF-I. Dolná hladina sérového testosterónu, ktorú môžeme označiť za hypogonadálnu, je neznáma a môže byť definovaná ako hladina, ktorá spôsobuje negatívnu kostnú bilanciu v BMU. Je potrebné urobiť štúdie na určenie dolnej hranice sérového testosterónu spôsobujúceho involučné zníženie kostnej formácie dokázateľnej biochemickými, histomorfometrickými, rádiokinetickými meraniami; zvýšenie kostnej resorpcie; detegovateľné zmeny úbytku kostnej hmoty; zvýšenie rizika zlomenín. Sú potrebné štúdie o modelácii a remodelácii povrchov pri axiálnom aj apendikulárnom skelete. Je potrebné pevne určiť aj u mužov dokázaný efekt liekov na zabránenie zlomenín tak, ako je to u žien.

Je ešte potrebný výskum na zodpovedanie mnohých otázok o osteoporóze u mužov:

LITERATÚRA

1. Orwoll, E.S., Klein, R.F.: Osteoporosis in men. S. 754—784. In: Marcus, R. (Ed.): Osteoporosis. Academic Press 1996.
2. Štepán, J.: Osteoporóza v praxi. Praha, Triton 1997, 156 s.
3. Sone, T. et al.: Urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age- and sex-related changes and reference limits. Bone, 17, 1995, s. 335—339.
4. Garnerio P. et al.: Assessment of Bone Resorption with a New Marker of Collagen Degradation in Patients with Metabolic Bone Disease. J Clin Endocrinol Metab, 79, 1994, č. 3, s. 780—785.

5. **Schneider, D.L., Barrett-Connor, L.:** Urinary N-Telopeptide Levels Discriminate Normal, Osteopenic, and Osteoporotic Bone mineral Density. *Arch Intern Med*, 157, 1997, s. 1241—1245.
6. **Wishart, J.M. et al.:** Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol*, 42, 1995, s. 141—146.
7. **Jackson, J.A., Kleerekoper, M.:** Osteoporosis in Men: Diagnosis, Pathophysiology, and Prevention. *Medicine*, 69, 1990, č. 3, s. 137—152.
8. **Seeman, E.:** Osteoporosis in Men. *Osteoporosis Int*, 2, 1999, Suppl. s. 97—110.
9. **Behre, H.M. et al.:** Long-Term Effects of Testosterone Therapy on Bone Mineral Density in Hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, č. 8, s. 2386—2390.
10. **Anderson, F.H., Francis, R.M., Faulkner, K.:** Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone*, 18, 1996, s. 171—177.
11. **Caradonna, P. et al.:** The Effects of Aromatizable Androgens Supplementation in Eugonadal Men with Osteoporosis. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR, St. Luis, Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
12. **Ray, W.A. et al.:** Longterm use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet*, 1, 1989, s. 687—690.
13. **Valkema, R. et al.:** Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner*, 5, 1989, s. 183—192.
14. **Orme, S.M. et al.:** Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. *Clin Endocrinol*, 41, 1994, s. 245—250.
15. **Reid, I.R. et al.:** Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxyprolidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet*, 23, January 1988, s. 143—146.
16. **Weber, T.J., Drezner M.K.:** Alendronate Increases Bone Mineral Density in Male Idiopathic Osteoporosis. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR, St. Luis, Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
17. **Štěpán, J., Burckhardt, P., Hana, V.:** The Effects of Ibandronate on BMD and Bone Remodeling in Klinefelter's Syndrome. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR, St. Luis, Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
18. **Orwoll, E.S. et al.:** Alendronate treatment of osteoporosis in men. Abstracts. 21st Annual meeting ASBMR, St. Luis, Missouri, Sept. 30—Oct. 4, 1999.
19. **Ringe, J.D. et al.:** Treatment of established primary osteoporosis in men with alendronate or alfacalcidol. *Ann Rheum Dis*, 1999 (abstracts), Eular 1999, Scotland.
20. **Štěpán, J., Lachman, M.:** Castrated Men Exhibit Bone Loss: Effect of Calcitonin Treatment on Biochemical Indices of Bone Remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 69, 1989, s. 523—527.
21. **Erlacher, L. et al.:** Salmon calcitonin and calcium in the treatment of male osteoporosis: the effect on bone mineral density. *Wien klin Wschr*, 109, 1997, č. 8, s. 270—274.
22. **Danielson, C. et al.:** Hip fractures and fluoridation in Utah's elderly population. *J Amer Med Ass*, 268, 1992, č. 6, s. 746—748.
23. **Ringe, J.D. et al.:** Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporosis Int*, 8, 1998, s. 47—52.
24. **Rudman, D. et al.:** Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New Engl J Med*, 323, 1990, s. 1—6.
25. **Johansson, A.G. et al.:** Effects of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I in Men with Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 8, 1996, č. 1, s. 44—48.
26. **Hibbert, E., Hooper, M.J.:** The Effect of Oestrogen Therapy on Bone Density in Castrated Men. Abstracts. Second Joint Meeting, San Francisco, CA, December 1—6, 1998.
27. **Delmas, P.D. et al.:** The strontium salt S-12911: a new candidate for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 6, 1996, s. 241.
28. **Orwoll, E.S., Klein, R.F.:** Osteoporosis In men. *Endocr Rev*, 16, 1995, s. 87—116.
29. **Seeman, E.:** The dilemma of Osteoporosis in Men. *Amer J Med*, 98, 1995, Suppl. 2A, s. 76—88.

Do redakcie došlo 30.8.2000.

Adresa autorky: MUDr. S. Tomková, Južná tr. 22, 040 01 Košice, Slovensko.

INFORMÁCIA

SLOVENSKÁ ÚNIA PROTI OSTEOPORÓZE

PEVNÉ KRÍDLA ŽIVOTA

Výbor Slovenskej spoločnosti pre osteoporózu (SO-MOK) inicioval na svojom zasadnutí dňa 10. decembra 1999 v Piešťanoch vznik patientsky orientovanej spoločnosti ako

dobrovoľného svojpomocného združenia občanov. Po rôznych peripetiách s názvom organizácie bola dňa 25. januára 2000 na Ministerstve vnútra SR zaregistrovaná Slovenská únia proti osteoporóze (SUPO). Ustanovujúci zjazd sa uskutočnil 10. marca 2000 v Piešťanoch, kde je aj oficiálne sídlo.

lo spoločnosti. Tu bol zvolený výbor spoločnosti, ktorý pozostáva jednak zo zástupcov pacientov, stredných zdravotníckych pracovníkov a lekárov-špecialistov. Odbornú garanciu zabezpečuje podľa Stanov účasť zástupcu výboru SOMOK. Za predsedu Slovenskej únie proti osteoporóze bol zvolený MUDr. Karol Bitter, CSc. K hlavným cieľom SUPO patrí združovať všetky osoby, ktoré majú akýkoľvek vzťah k osteoporóze (samotných pacientov, zdravotníckych pracovníkov, ale aj ostatné osoby, ktoré sa o osteoporózu zaujímajú a chcú pomáhať). Ťažisko práce SUPO bude v miestnych pobočkách, ktoré budú združovať členov z danej oblasti a ich aktivita bude daná miestnymi podmienkami. Konkrétne aktivity môžu byť rôzne: odborné prednášky o diagnostike, prevencii a liečbe, dostupných ortopedických pomôckach, zákonné úpravy, či sociálne dávky u zdravotne postihnutých osôb, spoločné návštevy rehabilitačných a rekondičných cvičení, či výmena receptov zdravej výživy. Cieľom SUPO nemôže byť uzatváranie chorých do choroby, ale naopak zlepšenie kvality života a resocializácia. Ťažiskom členstva budú zrejme ženy v poproduktívnom veku. Je preto logické, že miestne pobočky môžu organizovať aj stretnutie s kozmetičkami, vizážistkami, či módnymi návrháčkami. Je predpoklad, že miestne pobočky sa budú organizovať v miestach, kde už pracujú osteologické ambulancie. Odborníci z týchto ambulancií sa stanú odbornými garantmi miestnych pobočiek. Tento článok je súčasne aj výzvou pre týchto odborníkov, aby napomáhali vzniku a aktivitám miestnych pobočiek.

SUPO sa stala členom Koordinačného výboru pre zdravotne postihnutých pri Úrade vlády SR. Plánuje členstvo v Slovenskej humanitnej rade a v patientskej sekcii International Osteoporosis Foundation (IOF).

Najbližšou partnerskou organizáciou je Liga proti reumatizmu, s ktorou má nielen spoločné sídlo, ale aj spoločné ciele. Ako „staršia sestra“ poskytla pre SUPO rozsiahle know-how, včítane vzoru stanov a organizácie miestnych pobočiek, Blahoželáme preto Lige proti reumatizmu k oslávám jej 10. výročia vzniku!

Pevné krídla života je názov informačnej kampane, ktorú pripravila Slovenská únia proti osteoporóze so sponzorskou podporou farmaceutickej spoločnosti Merck Sharp Dohme a spoločnosťou GUTTA Slovakia (obchodné zastú-

penie firmy Hologic), ktorým chce SUPO touto cestou poďakovať. Kampaň sa začala 12. septembra 2000 tlačovou konferenciou a vyvrcholila 20. októbra 2000 na Svetový deň osteoporózy. Cieľom kampane bolo upriamiť pozornosť verejnosti na problematiku osteoporózy, rizikové faktory, jej príznaky, dôsledky, diagnostiku a liečbu. Mediálnou organizáciou kampane bola poverená agentúra Interel, ktorá sa zhostila svojej úlohy na vysokej profesionálnej úrovni. Symbolom informačnej kampane **Pevné krídla života** bol kolibrík. Jeho krídla symbolizujú kvalitu života. Kolibrík so zlomenými krídlami nemôže lietať a zomiera — rovnaké nebezpečenstvo hrozí aj ľuďom postihnutých osteoporózou. V rámci kampane **Pevné krídla života** sa okrem tlačovej konferencie uskutočnili stretnutia predstaviteľov Slovenskej únie proti osteoporóze a odborných lekárov s rizikovými skupinami obyvateľov v štyroch mestách Slovenska — Bratislave (26.9.2000), Košiciach (11.10.2000), Banskej Bystrici (12.10.2000) a Nitre (17.10.2000). Pre veľký záujem bolo v Bratislave zorganizované aj druhé stretnutie (9.10.2000). Súčasťou stretnutí bolo aj ambulantly meranie kostnej hustoty prenosným ultrazvukovým denzitometrom, čo bolo zjavne hlavným prvkom vysokého záujmu verejnosti a prispelo k obrovskej mediálnej publicite kampane. Vyvrcholenie kampane sa uskutočnilo 20. októbra na Kamennom námestí v Bratislave pred obchodným domom Tesco. Celkovo sa na stretnutiach zúčastnilo približne 1100 ľudí a približne 1500 ľudí si dalo vyšetriť kostnú hustotu. Agentúra Interel zaznamenala 91 ohlasov v médiách! Obrovský záujem laickej verejnosti o organizáciu aj problematiku osteoporózy vysoko presiahol naše očakávania. Svedčí o aktuálnosti vzniku takéhoto združenia, jeho správnom načasovaní a existujúcom hlade verejnosti po informáciách o osteoporóze. Členom výboru SUPO a partnerským organizáciám vliat optimizmus aj elán do ďalšej nezištnej práce.

Radi privítame všetkých záujemcov či už z radov pacientov, zdravotníkov, či sponzorov.

Pre prípadných záujemcov o členstvo uvádzame adresu: Slovenská únia proti osteoporóze, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany; tel. 0838/7623511; fax 0838/7721192.

MUDr. P. MASARYK, CSc.
predseda SOMOK