

Michał Rabijewski, Lucyna Papierska, Jarosław Kozakowski, Wojciech Zgliczyński
Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Osteoporoza u mężczyzn — przyczyny, zapobieganie i leczenie

Osteoporosis in men — pathogenesis, prevention and treatment

Abstract

Osteoporosis, traditionally associated with women health, recently has been regarded as one of the most fundamental disorders in men. It is estimated, that 20–25% of all nonvertebral fractures and about 15% of vertebral fractures occur in men. Lifetime risk of any fragility fracture in men is twofold less than in women (25% vs. 50% respectively), while mortality connected with hip fractures in men is approximately 3-fold higher than in women. The principle factors that are necessary to obtain and maintain proper bone mineral density in men, besides genetic factors, are proper sex hormone (testosterone and estrogens) levels. Higher peak bone mass and strength, periosteal expansion and lack of phase of accelerated bone loss results in rarely occurrence of male osteoporosis. Actually late-onset hypogonadism (LOH) is estimated as important and frequent risk factor for male osteoporosis. Currently aminobisphosphonate (alendronate) and recombinant human parathormone (rhPTH) have been proved to reduce fracture risk in men. In cases of osteoporosis connected with LOH, increase of bone mineral density after testosterone replacement therapy was observed, but influence of this treatment on fracture risk is still unknown. The principles of primary and secondary prevention of osteoporosis in men are: adequate calcium intake (1200–1500 mg/day) and vitamin D/alfacalcidol supplementation.

key words: osteoporosis, men, pathogenesis, treatment

Wstęp

Osteoporozę przez wiele lat uważano za chorobę charakterystyczną dla płci żeńskiej. Jednak w ciągu ostatnich kilkunastu lat stwierdzono, że utrata masy tkanki kostnej dotyczy także mężczyzn, a ponadto nieodłącznie koreluje z procesem starzenia się [1, 2]. Zmiany demograficzne obserwowane w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat sprawiają, że mężczyźni żyją coraz dłużej. Gwałtownie wzrasta więc u nich ryzyko osteoporozy i liczba złamań osteoporotycznych, a tym samym — zwiększa się zainteresowanie diagnostyką i leczeniem osteoporozy u mężczyzn. Do niedawna uważano, że czynniki ryzyka i patomecha-

nizmy rozwoju osteoporozy u mężczyzn są podobne jak u kobiet. Ewentualne różnice tłumaczono brakiem fazy szybkiej utraty masy tkanki kostnej występującej po menopauzie. W najnowszych badaniach wskazuje się jednak na istotne różnice zarówno w samej epidemiologii osteoporozy, budowie kości, lokalizacji złamań patologicznych i procesach patofizjologicznych stanowiących podstawę choroby, jak i w charakterystyce czynników ryzyka.

Epidemiologia

W Stanach Zjednoczonych u około 1,5 mln mężczyzn po 65. roku życia stwierdzono osteoporozę, a u kolejnych 10–14 mln — osteopenię [3]. W badaniu NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) osteoporozę zaobserwowano u 6% mężczyzn i 16% kobiet po 50. roku życia, natomiast osteopenię — odpowiednio: u 37% i 43% pacjen-

Adres do korespondencji:
Dr med. Michał Rabijewski
Klinika Endokrynologii,
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
ul. Ceglowska 80, 01–809 Warszawa
tel./faks (0 22) 834 31 31
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

tów [4]. W badaniu EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) wykazano, że w Europie częstość osteoporozy u mężczyzn wynosi około 13% [5], a szacowane przyżyciowe ryzyko złamań — 13,5% u osób w wieku 50 lat i ponad 26% u chorych w wieku 60 lat (u kobiet średnio 50%) [2]. Ryzyko złamania bliższej nasady kości udowej wynosi 16–18% u kobiet i około 6% u mężczyzn [4], zatem jest wyższe niż ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego. Ponieważ u mężczyzn szczytowa masa kostna jest większa, a kości „grubsze”, przy porównywalnym procentowym ubytku masy tkanki kostnej można spodziewać się mniejszej liczby złamań osteoporotycznych [6]. U mężczyzn osteoporoza rozpoczyna się około 10 lat później, a przewidywana długość życia jest o 7–8 lat krótsza, dlatego rzadziej występuje u nich zaawansowana, jawna klinicznie osteoporoza ze złamaniami [7]. Jednak powikłania złamań występują istotnie częściej, co sprawia, że ogólna śmiertelność (będąca ich konsekwencją) jest znacznie wyższa.

Złamania osteoporotyczne

Najpoważniejszym następstwem osteoporozy są złamania. Częstość ich występowania w wieku młodzieńczym i u osób w podeszłym wieku jest 2-krotnie wyższa niż w ogólnej populacji. Ocenia się, że ponad 15% złamań kompresyjnych trzonów kręgowych oraz 20–30% złamań w obrębie bliższej nasady kości udowej dotyczy mężczyzn. Złamania szyjki kości udowej wiążą się z dużym ryzykiem śmierci — 5–20% chorych umiera w ciągu pierwszego roku od złamania, a ponad 50% pozostaje trwale niezdolnymi do samodzielnego życia. Do czynników niezależnych od gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), a wpływających na ryzyko złamania szyjki kości udowej u mężczyzn należą wiek i wzrost ryzyka upadków w starszym wieku. Jednak u mężczyzn tylko około 1–2% upadków kończy się złamaniem szyjki kości udowej, co wiąże się z wyższą szczytową masą kostną, wolniejszym tempem jej utraty oraz mniejszą tendencją do upadków [8]. Złamania kompresyjne są patognomicznym objawem osteoporozy. Powodują ból, deformację kręgosłupa i inwalidztwo. Śmiertelność po złamaniach kręgosłupa wzrasta wraz z upływem czasu od złamania, a po 10 latach przewyższa śmiertelność po złamaniu szyjki kości udowej. U mężczyzn 63% złamań kręgosłupa występuje po silnych urazach, natomiast aż 37% — po urazach lekkich i średnich. Uwzględniając fakt, że aż 75% złamań trzonów kręgów to złamania bezbólne,

rozpoznanie osteoporozy u mężczyzn jest trudne i następuje bardzo późno [9].

Patogeneza

Mniejsza częstość występowania osteoporozy u mężczyzn wiąże się z wyższą szczytową masą kostną, krótszą długością życia i brakiem okresu przyspieszonej utraty tkanki kostnej [7]. Jednak w wieku 60 lat 3% mężczyzn, a w wieku 80 lat już ponad 8% doznało złamania w obrębie odcinka dystalnego przedramienia, kręgosłupa lub bliższej nasady kości udowej [7, 10, 11].

Szczytowa masa kostna u mężczyzn jest o około 8–10% wyższa niż u kobiet, co powoduje większą wytrzymałość mechaniczną kości. Wartość szczytowej masy kostnej jest determinowana przede wszystkim genetycznie. Za ten proces odpowiadają geny kodujące receptor i białko nośnikowe dla witaminy D, a także kolagen typu 1. Oprócz czynników genetycznych w uzyskaniu szczytowej masy kostnej ważną rolę odgrywają czynniki hormonalne, środowiskowe, aktywność fizyczna i masa mięśniowa. Wraz z wiekiem nasila się zjawisko apozycji okołookostnowej (wyrównawczy rozrost kości na grubość w zakresie warstwy korowej), co pomaga w utrzymaniu masy i wytrzymałości kości [12, 13]. Ten unikalny mechanizm odgrywa istotną rolę w wytrzymałości mechanicznej kości długich i ich oporności na złamania osteoporotyczne. Wynika to z faktu, że siła potrzebna do złamania rury (kości długie są z punktu widzenia mechaniki rurami) jest wprost proporcjonalna do kwadratu ich średnicy. Zjawisko apozycji jest regulowane głównie przez androgeny [14], choć wykazano niedawno, że u myszy ERKO z zablokowanym genetycznie receptorem estrogenowym mechanizm apozycji okołookostnowej jest istotnie upośledzony [14, 18].

Ubytek tkanki kostnej w kości promieniowej rozpoczyna się między 40. a 45. rokiem życia i wynosi średnio 3–4% na 10 lat. Następuje on szybciej w części dystalnej (25% kości gąbczastej) niż w części proksymalnej (> 95% kości zwartej). W obrębie kręgosłupa redukcja masy kostnej rozpoczyna się około 10 lat wcześniej i wynosi 7–15% na 10 lat. Kość beleczkowa z większą powierzchnią i aktywnością metaboliczną jest bardziej narażona na zaburzenia struktury niż kość korowa [7].

Ważnym czynnikiem patofizjologicznym jest pogorszenie wraz z wiekiem funkcji osteoblastów, spowodowane istotnym skróceniem długości życia i zaburzeniami aktywności oraz równowagi kościotworzenia

i resorpcji, regulowanej przez czynniki wzrostowe. Wtórnie do niedoboru witaminy K dochodzi do upośledzenia stymulowanej przez parathormon (PTH) syntezy osteokalcyny [7, 10].

Dzienne spożycie wapnia, niezbędne do utrzymania prawidłowego bilansu wapniowego, wynosi u młodych mężczyzn 400–600 mg/d., zaś u starszych mężczyzn jest znacząco wyższe — 800–1000 mg/d. Wykazano dodatnią korelację między dużym spożyciem wapnia (> 1200 mg/d.) a BMD w obrębie szkieletu osiowego [11].

Wraz ze starzeniem dochodzi także do upośledzenia syntezy witaminy D w skórze, a przede wszystkim do stopniowego zmniejszenia aktywności nerkowej 1α -hydroksylazy i zaburzeń hydroksylacji kalcydiolu ($25(\text{OH})\text{D}_3$) do aktywnej formy — kalcytriolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). U starszych osób powszechnie stwierdza się utajoną hipowitaminozę D, która prowadzi do ogniskowych zaburzeń mineralizacji kości oraz nasila resorpcję tkanki kostnej, powodując wzrost sekrecji PTH i subkliniczną wtórną nadczynność przytarczyc [7].

Istotną przyczyną postępującej wraz z wiekiem osteoporozy inwolucyjnej jest zmniejszenie stężenia testosteronu i androgenów nadnerczowych — dehydroepiandrosteronu (DHEA) [7, 9]. Mimo że nie stwierdzono korelacji między stężeniami testosteronu a BMD [15, 16], niedobór tego hormonu wykazano u około 30% pacjentów ze złamaniami kompresyjnymi w obrębie kręgosłupa lędźwiowego [9] i u ponad 68% mężczyzn ze złamaniem szyjki kości udowej [17].

Androgeny odgrywają niezwykle istotną rolę w homeostazie tkanki kostnej [18]. Stymulują wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth factor*) i działają synergistycznie z osią GH-IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, *insulin-like growth factor-1*). Bezpośrednio pobudzają proliferację, różnicowanie i funkcję osteoblastów, hamują rekrutację osteoklastów i wpływają na interakcje między osteoklastami i osteoblastami [mitogeneza i różnicowanie komórek kostnych przez indukcję TGF- β (transformujący czynnik wzrostu, *transforming growth factor, beta 1*)]. Uczulają także komórki kostne na czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) i IGF-1 oraz zwiększają produkcję macierzy kostnej. Obniżają resorpcję tkanki kostnej przez osteoklasty, zmniejszając stężenie interleukiny 6, a także zmniejszając wywołaną przez PTH produkcję cAMP (cykliczny adenylozomonofosforan, *cyclic adenosine monophosphate*) i syntezę PGE-2 (prostaglandyna E2, *prostaglandin E2*) w osteoblastach. Powodują wzrost stężenia pobudzającej resorpcję kości interleukiny 1 i zmniejszenie

stężenia kalcytoniny. Oddziałują na gospodarkę wapniową, zwiększając syntezę $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ oraz absorpcję wapnia w przewodzie pokarmowym i nerkach. Receptory dla androgenów są zlokalizowane zarówno w osteoblastach, jak i osteoklastach [19]. Zaobserwowano relatywnie wyższą masę korowej tkanki kostnej, co wiąże się z większą liczbą receptorów dla androgenów w tej części kości. W obrębie tkanki kostnej testosteron ulega aromatyzacji (P450 aromataza) do estrogenów oraz redukcji (5 alfa-reduktaza) do dihydrotestosteronu (DHT). Aktywacja receptorów androgenowych (AR, *androgen receptor*) jest niezbędna do prawidłowego wzrostu kości beleczkowatej; rola aromatyzacji oraz funkcja receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*) jest mniejsza, ale także istotna. Od aktywacji AR zależy głównie wzrost tkanki kostnej okołookostnowej (apozycja okołookostnowa), lecz optymalnie przebiega on przy aktywacji zarówno AR, jak i ER β [20].

Wydaje się, że w etiopatogenezie osteoporozy u mężczyzn większą rolę odgrywają estrogeny niż androgeny [21]. U pacjentów z niewielką masą tkanki kostnej stwierdza się niskie stężenia wolnego 17β -estradiolu [22]. Ponadto wykazano dodatnią korelację między stężeniami estrogenów a gęstością mineralną kości [23]. Niedobór estradiolu należy tłumaczyć zmniejszeniem aktywności aromatazy oraz wzrostem stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Opisano również przypadki istotnie nasilonej osteoporozy u mężczyzn z mutacją receptora estrogenowego, prowadzącą do jego inaktywacji oraz genetycznie uwarunkowanym niedoborem aromatazy. Wykazano także ujemną korelację stężeń siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) z gęstością mineralną kości u mężczyzn [7, 10, 11].

Uwzględniając fakt, że u około 70% mężczyzn z osteoporozą stwierdza się hipogonadyzm związany z wiekiem (LOH, *late-onset hypogonadism*), wydaje się, że obecnie niedobór testosteronu nie jest jedną z wielu przyczyn osteoporozy wtórnej, ale LOH należy do głównych i najistotniejszych mechanizmów osteoporozy inwolucyjnej (starczej).

Czynniki genetyczne istotnie wpływają na osiągniętą masę kostną. Ocenia się, że odpowiadają one za 50–60% szczytowej masy kostnej. Mutacja genów odpowiedzialnych za syntezę receptorów dla estrogenów, witaminy D oraz genu 1α kodującego syntezę kolagenu typu I wiąże się z niską szczytową masą kostną [7, 11].

Większa aktywność ruchowa, masa i siła mięśniowa korelują z wyższą masą kostną u mężczyzn. Uprawia-

nie sportu zmniejsza ryzyko złamań patologicznych, co wiąże się ze zmniejszeniem tendencji do upadków. U mężczyzn 30–60% przypadków osteoporozy kwalifikuje się jako osteoporozę wtórną. Do jej najważniejszych przyczyn należą: leczenie glikokortykoidami, hipogonadyzm pierwotny i wtórny, nikotynizm, alkoholizm, choroby przewodu pokarmowego oraz hiperkalciuria.

Spośród mężczyzn z wtórną osteoporozą około 18% stanowią chorzy leczeni glikokortykoidami [24]. Są oni w mniejszym stopniu narażeni na niekorzystny wpływ glikokortykoidów na tkankę kostną niż kobiety, ale i tak ryzyko złamań wzrasta u nich 2-krotnie [7]. Po 5 latach stosowania steroidów u mężczyzn z reumatoidalnym zapaleniem stawów ryzyko złamań patologicznych wzrosło do 33%. Glikokortykoidy hamują czynność osteoblastów, co prowadzi do zmniejszenia syntezy kolagenu w mechanizmie lokalnego zahamowania syntezy IGF-1 i prostaglandyny E₂. Dodatkowymi niekorzystnymi czynnikami są: miopatia posteroidea, która wpływa negatywnie na motorykę i mechanikę szkieletu, oraz ujemny bilans wapniowy. Glikokortykoidy hamują również syntezę androgenów gonadowych i nadnerczowych, zmniejszając amplitudę oraz częstotliwość pulsów gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), a także steroidogenezę w komórkach Leydiga. U mężczyzn szczególnie narażona na działanie glikokortykoidów jest kość beleczkowata, dlatego często stwierdza się u nich bezobjawowe złamania kompresyjne trzonów kręgowych.

Jak już wspomniano, androgeny są niezbędne do prawidłowej regulacji metabolizmu tkanki kostnej [25, 26]. Wpływają one na różnicowanie, proliferację i czynność metaboliczną osteoblastów (synteza cytokin, czynników wzrostu, kolagenu i osteokalcyny) [27]. U chłopców z opornością na androgeny mimo wysokiego wzrostu nie dochodzi do osiągnięcia szczytowej masy kostnej. Również w zespole Klinefeltera obserwuje się niską masę kostną. Niedobór androgenów w dojrzałym wieku może wynikać z kastracji, hiperprolaktynemii oraz leczenia analogami GnRH z powodu raka gruczołu krokowego [17]. Są to przyczyny pierwotnej i wtórnej hipotestosteronemii, inne niż LOH. U tych chorych dochodzi do preferencyjnej utraty masy kości beleczkowej, a tempo zmian wstecznych jest proporcjonalne do zaawansowania hipogonadyzmu i czasu jego trwania [28]. Ten typ hipogonadyzmu często jest spotykany u pacjentów z niewydolnością nerek i u osób poddanych kortykoterapii [29].

Nadużywanie alkoholu prowadzi do zmniejszenia BMD i wzrostu częstości złamań [30]. Poza większą skłonnością do urazów i upadków obserwuje się redukcję liczby i aktywności metabolicznej osteoblastów oraz spadek syntezy białek macierzy kostnej i liczby beleczek kostnych o 25–30%. Podaż wapnia i jego przyswajanie są obniżone. Również u osób palących tytoń BMD jest istotnie obniżona. Ponad 30 lat palenia 20 papierosów dziennie zwiększa ryzyko patologicznego złamania kręgosłupa ponad 2-krotnie. Wykazano bezpośredni toksyczny wpływ substancji smolistych na osteoblasty.

Choroby przewodu pokarmowego wiążą się z zaburzeniami wchłaniania wapnia i witaminy D [7, 10, 30]. U osób po gastrektomii zaobserwowano zmniejszenie BMD od 10% do ponad 40%. Mechanizmy leżące u podstaw osteopenii u tych chorych są niejasne, ponieważ zaburzeniom mineralizacji często nie towarzyszą zaburzenia homeostazy wapniowej.

Hiperkalciuria i kamica nerkowa ściśle wiążą się z osteoporozą [7, 31]. Hiperkalciuria występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn. Rozpoznaje się ją, gdy dobowe wydalanie wapnia w moczu przekroczy 300 mg. W pierwotnej nadczynności przytarczyc stwierdza się wzrost kalciurii, mimo że PTH zwiększa resorpcję zwrotną wapnia w nerkach. Jest to spowodowane hiperkalcemią, hipofosfatemią oraz zwiększeniem syntezy 1,25(OH)₂D₃, które są następstwami nadmiernej syntezy PTH. Ten typ hiperkalciurii jest nazywany resorpcyjnym. Należy pamiętać, że około 50% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc u mężczyzn przebiega bezobjawowo. Tylko u 10% mężczyzn stwierdza się osteoporozę i może to być jedyny objaw choroby. Hiperkalciuria idiopatyczna objawia się zmniejszeniem wchłaniania wapnia w nerkach (typ nerkowy) lub wzmożonym wchłanianiem wapnia z przewodu pokarmowego (typ absorpcyjny). W hiperkalciurii nerkowej dochodzi do spadków kalcemii, co pobudza sekrecję PTH. Parathormon, zwiększając biosyntezę aktywnych metabolitów witaminy D w nerkach i mobilizację wapnia z kości, przywraca normokalcemię. W tych przypadkach obserwuje się normokalcemię, hipofosfatemię, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i tendencję do obniżania się masy tkanki kostnej.

Istotny staje się problem redukcji masy tkanki kostnej u mężczyzn leczonych analogami GnRH z powodu raka gruczołu krokowego [31, 32]. Już po 2 tygodniach stosowania tych leków stężenie testosteronu spada do wartości pokastracyjnych. Po 18 miesiącach leczenia analogami GnRH zanotowano około 7-procentowe zmniejszenie BMD w obrębie szyjki

kości udowej. W dużych badaniach retrospektywnych wykazano natomiast 3-krotny wzrost ryzyka złamań w obrębie biodra [33].

Rozpoznawanie

Najpoważniejszym objawem osteoporozy są złamania. Ponieważ aż 80% złamań kompresyjnych kręgosłupa u mężczyzn ma charakter bezobjawowy (czyli bezbólony), diagnozę stawia się zbyt późno. Zmniejszenie wzrostu pacjenta najczęściej jest przeoczone lub związane z procesem starzenia się. Ocena wzrostu pacjenta jest czułym i niezwykle prostym badaniem przesiewowym w kierunku złamań kręgosłupa. Zanim dojdzie do złamania, osteoporoza przebiega w sposób praktycznie bezobjawowy. Obecnie metodą referencyjną rozpoznawania osteoporozy jest badanie absorpcyjometryczne, czyli densytometryczne, przeprowadzone metodą DXA. W rozpoznawaniu osteoporozy u mężczyzn stosuje się te same kryteria co u kobiet (Światowej Organizacji Zdrowia), jednak Międzynarodowe Towarzystwo Densytometrii Klinicznej (ISCD, *International Society for Clinical Densitometry*) wprowadziło w 2003 roku następujące rekomendacje uwarunkowane wiekiem chorych [34]:

- u osób powyżej 65. roku życia stosuje się kryteria Światowej Organizacji Zdrowia;
- u pacjentów w wieku 50–65 lat stosuje się kryteria Światowej Organizacji Zdrowia, ale łącznie z analizą czynników ryzyka złamań;
- u osób poniżej 50. roku życia podstawą rozpoznania nie może być jedynie wynik badania DXA;
- u mężczyzn z wtórnym do innych chorób obniżeniem BMD stosuje się kryteria Światowej Organizacji Zdrowia, niezależnie od wieku chorych.

Obecnie opracowuje się nowe standardy rozpoznawania osteoporozy na podstawie analizy ryzyka złamań. Stwierdzenie podwyższonego ryzyka złamań pozwoli zidentyfikować chorych, których należy leczyć. Ocena nie będzie się opierała tylko na analizie densytometrycznej, ale uwzględni inne — kostne i pozakostne — czynniki wpływające na ryzyko złamań. Jednak zanim zakończą się prace nad nowymi wytycznymi, należy posługiwać się zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia.

Leczenie

Obecnie jest dostępnych znacznie mniej badań nad skutecznością antyzłamaniową leków stosowanych w terapii osteoporozy u mężczyzn, przeprowadzonych według zasad medycyny opartej na dowodach

naukowych (EBM, *Evidence Based Medicine*). Nie istnieją także powszechnie akceptowane schematy postępowania terapeutycznego. Wynika to głównie z małej liczby leków o potwierdzonej skuteczności przeciwzłamaniowej.

Wapń i witamina D₃

U 50% mężczyzn dobowe spożycie wapnia jest bardzo małe. Warunkiem skutecznego leczenia osteoporozy, głównie terapii antyresorpcyjnej, jest uzupełnienie tych niedoborów. Według Konferencji Uzgodnień Narodowego Instytutu Zdrowia NIH (*National Institute of Health*, Stany Zjednoczone) dobową podaż elementarnego wapnia (łącznie ze źródeł pokarmowych i pozapokarmowych) u osób obojga płci po 65. roku życia powinna wynosić 1500 mg. W częstych przypadkach współistnienia osteomalacji leczenie preparatami wapnia i witaminy D prowadzi się do czasu normalizacji stężenia fosfatazy alkalicznej, a następnie włącza się lek antyresorpcyjny. U osób w starszym wieku zaleca się podawanie witaminy D w dawce 1000–1500, a nawet do 4000 j.m./d. [35]. Lepszym rozwiązaniem jest stosowanie alfacalcidolu w dawkach 0,25–0,5 µg/d., co uniezależnia leczenie od pogarszającej się z wiekiem aktywności 1α-hydroksylazy nerkowej i umożliwia uzyskanie stabilnego efektu terapeutycznego. Ta metoda terapii jest bezpieczna i nie wymaga monitorowania. Aktywne metabolity witaminy D nie tylko przywracają prawidłowy bilans wapniowy, ale także pobudzają osteoblasty do syntezy tkanki kostnej [36]. Poza bezpośrednim wpływem na metabolizm kostny, korzystnie działają na stan napięcia i sprawności układu mięśniowego, zmniejszając w ten sposób zagrożenie upadkiem [37].

Aminobisfosfoniany

Aminobisfosfoniany stosuje się z powodzeniem u kobiet z osteoporozą [38, 39]. W 2000 roku Orwoll i wsp. [40] opublikowali w *New England Journal of Medicine* wyniki stosowania alendronianu (10 mg/d.) u mężczyzn. Stwierdzili zwiększenie BMD w obrębie szyjki kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa, a także istotną redukcję ryzyka złamań. Efekt ten był niezależny od stężenia testosteronu. Skuteczność alendronianu potwierdzono również w innych badaniach [41, 42]. Przyrost masy kostnej wykazano też po leczeniu etidronianem i klodronianem. Stwierdzono, że u mężczyzn z niedoborem testosteronu łączne podawanie alendronianu i testosteronu powoduje lepszy efekt niż stosowanie tych leków w monoterapii [43, 44].

Testosteron i androgeny nadnerczowe (DHEA, dehydroepiandrosteron)

Hipogonadyzm jest podstawowym czynnikiem obniżającym BMD, co ma istotne znaczenie, zwłaszcza u starszych mężczyzn z niedoborem testosteronu będącym wynikiem starzenia [45]. Grupą szczególnie narażoną na utratę masy tkanki kostnej z powodu niedoboru testosteronu są mężczyźni leczeni analogami GnRH. Jeżeli do hipogonadyzmu dojdzie nagle (np. analogi GnRH), to tempo utraty masy kostnej jest porównywalne z okresem pomenopauzalnym u kobiet (2–3% rocznie). Jeśli hipogonadyzm jest następstwem starzenia, to wskutek mechanizmów wyrównawczych (apozycja okołookostnowa) tempo utraty masy tkanki kostnej stabilizuje się na poziomie 0,5–1% rocznie. Stosowanie preparatów testosteronu zapobiega utracie masy kostnej, zwiększa BMD [46–49] i prawdopodobnie zmniejsza ryzyko złamań [46]. Testosteron zwiększa wchłanianie wapnia i stężenie aktywnych metabolitów witaminy D₃. Stymuluje też osteoblasty do syntezy tkanki kostnej i jej mineralizacji. Skuteczność testosteronu w redukcji ryzyka złamań pozostaje nieznana, ponieważ nie ma dużych, prospektywnych badań dotyczących tego zagadnienia. Ostatnio opublikowano doniesienia wskazujące na korzystny wpływ stosowania androgenów nadnerczowych — preparatów dehydroepiandrosteronu (DHEA) — na masę tkanki kostnej u mężczyzn. Wykazano wzrost BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego L2–L4, natomiast nie stwierdzono wpływu na szyjkę kości udowej [50]. W pracy tej nie zaobserwowano wpływu leczenia na ryzyko złamań.

Inne hormony anaboliczne

Parathormon (PTH) wpływa anabolicznie na tkankę kostną, działając poprzez receptory zlokalizowane na osteoblastach. Rekombinowany ludzki parathormon (rhPTH) zarejestrowano do leczenia osteoporozy. Wykazano, że u mężczyzn pobudza on kościotwórczenie i zwiększa gęstość mineralną kości. Jego działanie, podobnie jak w przypadku alendronianu, było niezależne od stężenia testosteronu [51].

W przyszłości leczenie osteoporozy u mężczyzn będzie prawdopodobnie polegało na stosowaniu selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) i androgenowych (SARM, *selective androgen receptor modulator*) oraz rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH, *recombinant human growth hormone*) i IGF-1.

Podsumowanie

Szacuje się, że w Polsce leczy się zaledwie około 10% mężczyzn ze zdiagnozowaną osteoporozą. Większość przypadków nie tylko jest nieleczona, ale w ogóle pozostaje nierozpoznana. Duża śmiertelność i często trwałe kalectwo, będące konsekwencją doznanych złamań, są nie tylko dramatem chorych, ale także znacznie zwiększają nakłady finansowe w służbie zdrowia. W 2025 roku liczba złamań kości udowej u mężczyzn będzie podobna do aktualnej liczby takich urazów u kobiet. Obecnie największym wyzwaniem w leczeniu osteoporozy jest uświadomienie, że choroba ta dotyczy również mężczyzn i że można ją skutecznie leczyć.

Streszczenie

Osteoporoza, do niedawna uważana za chorobę kobiet, stała się istotnym problemem zdrowotnym mężczyzn. Ocenia się, że około 20–25% złamań kości udowej i 15% złamań kręgu dotyczy mężczyzn. Ryzyko złamania patologicznego u mężczyzn jest 2-krotnie mniejsze niż u kobiet (25% vs. 50%), natomiast śmiertelność związana ze złamaniami patologicznymi jest prawie 3-krotnie wyższa niż u kobiet. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na uzyskanie i utrzymanie prawidłowej masy tkanki kostnej u mężczyzn, obok czynników genetycznych, są prawidłowe stężenia hormonów płciowych: testosteronu i estrogenów. W związku z wyższą szczytową masą tkanki kostnej, zjawiskiem apozycji okołookostnowej oraz brakiem okresu przyspieszonej utraty tkanki kostnej osteoporoza u mężczyzn występuje znacznie rzadziej. Do istotnych czynników ryzyka osteoporozy u mężczyzn należy hipogonadyzm związany z wiekiem (LOH). Obecnie w pełni udokumentowano skuteczność w prewencji złamań w przypadku aminobisfosfonianów (alendronian) oraz rekombinowanego ludzkiego parathormonu (rhPTH). U mężczyzn z osteoporozą związaną z niedoborem testosteronu będącym wynikiem starzenia się wykazano zwiększenie masy tkanki kostnej po leczeniu testosteronem, jednak wpływ tego sposobu postępowania na ryzyko złamań pozostaje nieznany. W prewencji pierwotnej i wtórnej osteoporozy podstawą leczenia jest stosowanie preparatów wapnia (1200–1500 mg/d. elementarnego Ca) oraz witaminy D lub jej aktywnych metabolitów (alfakalcidolu).

słowa kluczowe: osteoporoza, mężczyźni, etiopatogeneza, leczenie

PIŚMIENICTWO

1. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. i wsp.: *Epidemiology of osteoporosis and fractures in men*. Calcif. Tiss. Internat. 2004; 10: 107–112.
2. Kanis J.A., Pitt F.A.: *Epidemiology of osteoporosis*. Bone 1992; 13: S7–S15.
3. International Osteoporosis Foundation (IOF) — www.osteofound.org.
4. Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C. Jr i wsp.: *Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III*. J. Bone Miner. Res. 1997; 12: 1761–1768.
5. Miazgowski T., Napierski K., Czekalski S. i wsp.: *Częstość występowania i czynniki ryzyka osteoporozy w próbie populacyjnej mieszkańców Szczecina powyżej 50 roku życia*. Pol. Tyg. Lek. 1993; 11: 13–16.
6. Cooper C., Melton L.J.: *Epidemiology of osteoporosis*. Trends Endocrinol. Metab. 1992; 3: 224–229.
7. Orwoll E.S., Klein R.F.: *Osteoporosis in men*. Endocr. Rev. 1995; 16: 87–116.
8. Cooper C., Campion G., Melton L.J.: *Hip fractures in elderly: a worldwide projection*. Osteopor. Int. 1999; 2: 285–289.
9. Baillie S.P., Davison C.E., Johnson F.J. i wsp.: *Pathogenesis of vertebral crush fractures in men*. Age Aging. 1992; 21: 139–141.
10. Seeman E.: *Osteoporosis in men*. Osteopor. Int. 1999; 2: S97–S110.
11. Ringe J.D.: *Osteoporosis in men: diagnosis and therapy*. Ther. Umsch. 1998; 55: 17–23.
12. Seeman E.: *Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 4576–4584.
13. Seeman E.: *Periosteal bone formation — a neglected determinant of bone strength*. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 320–323.
14. Vanderschueren D., Venken K., Ophoff J. i wsp.: *Sex steroids and the periosteum — reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 378–382.
15. Amin S., Zhang Y., Sawin C.T. i wsp.: *Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study*. Ann. Int. Med. 2000; 133: 951–963.
16. Khosla S., Melton L.J., Atkinson E. i wsp.: *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.
17. Stanley H.L., Schmitt B.P., Poses R.M. i wsp.: *Does hypogonadism contribute in the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men?* J. Am. Geriatr. Soc. 1991; 39: 766–771.
18. Vanderschueren D., Vandenput L., Boonen S. i wsp.: *Androgens and bone*. Endocr. Rev. 2004; 25: 389–425.
19. Rochira V., Balestrieri A., Mdeo B. i wsp.: *Osteoporosis and male aged-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology*. Eur. J. Endocrinol. 2006; 154: 175–185.
20. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J.: *Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton*. Endocr. Rev. 2002; 2: 279–302.
21. Khosla S., Melton L.J., Riggs B.L.: *Estrogens and male skeleton*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 8: 1443–1450.
22. Carsen C.G., Soerensen T.H., Eriksen E.F.: *Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis*. Osteopor. Int. 2000; 11: 697–701.
23. Szulc P., Munoz F., Claustart B. i wsp.: *Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men; the MINOS study*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 192–199.
24. Francis R.M.: *Pathogenesis of osteoporosis*. W: Francis R.M. (red.): *Osteoporosis: pathogenesis and management*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London 1990; 51–80.
25. Finkelstein J.S.: *Androgens and osteoporosis: clinical aspects*. W: Bhasin S. (red.): *Pharmacology, biology and clinical applications of androgens. Current status and future prospects*. Wiley-Liss, New York 1996; 265–277.
26. Rudman D., Drinka P.J., Wilson C.R. i wsp.: *Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men*. Clin. Endocrinol. (Oxford) 1994; 40: 653–659.
27. Aaron J.E., Makins N.B., Sagreiya K.: *The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women*. Clin. Orthopaedics. 1987; 215: 260–271.
28. Colvard D.S., Eriksen E.F., Keeting P.E. i wsp.: *Identification of androgen receptors in human bone*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 3493–3497.
29. Anderson F.H., Francis R.M., Selby P.J. i wsp.: *Sex hormones and osteoporosis in men*. Calc. Tiss. Internat. 1998; 62: 185–188.
30. Seane A.C., Francis R.M.: *Risk factors of osteoporosis in men*. Clin. Endocrinol. 1993; 38: 15–16.
31. Compston J.E.: *Risk factors of osteoporosis*. Clin. Endocrinol. 1997; 36: 223–224.
32. Stoch S.A., Parker R.A., Chen I. i wsp.: *Bone loss in men with prostatic cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 2787–2791.
33. Diamond T.H., Higano C.S., Smith M.R. i wsp.: *Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapy*. Cancer 2004; 100: 892–899.
34. Lewiecki E.M., Watts N.B., McClung M.R. i wsp.: *Official positions of the International Society for Clinical Densitometry*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 3651–3655.
35. Kelly P.J., Pocock N.A., Sambrook P.N. i wsp.: *Dietary calcium, sex and bone mineral density in men*. Br. Med. J. 1990; 300: 1361–1364.
36. Francis R.M., Peacock M., Aaron J.E. i wsp.: *Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation*. Bone 1986; 7: 261–268.
37. Dukas L., Heike M.P.H., Bischoff A. i wsp.: *Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily*. J. Am. Geriatr. Soc. 2004; 52: 230–223.
38. Muhlbauer R.C.: *Mechanisms of action of bisphosphonates: information from animal models*. W: Bijvoet O.L.M., Fleish H.A., Canfield R.S. i wsp. (red.): *Bisphosphonates on bones*. Elsevier, Amsterdam 1999; 171–187.
39. Fleish H.: *Bisphosphonates: mechanism of action*. Endocr. Rev. 1998; 19: 80–100.
40. Orwoll F., Ettinger M., Weiss S. i wsp.: *Alendronate for the treatment of osteoporosis in men*. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 604–610.
41. Ho Y.V., Frauman A.G., Thomson W.: *Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis*. Osteopor. Int. 2000; 11: 98–101.
42. Shimon I., Eshed V., Doolman E. i wsp.: *Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism*. Osteopor. Int. 2005; 16: 1591–1596.
43. Wimalawansa S.J.: *Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents*. J. Clin. Densitom. 2000; 3: 187–201.
44. Rabijewski M., Zgliczyński S.: *Leczenie osteoporozy u mężczyzn. Porównanie wpływu wyrównywania niedoboru testosteronu i dodatkowo stosowanego alendronianu na gęstość mineralną kości (BMD)*. Endokrynol. Pol. 2002; 53: 563–575.
45. Francis R.M.: *The effects of testosterone on osteoporosis in men*. Clin. Endocrinol. 1999; 50: 411–414.
46. Behre H.M., Kliesch S., Leifke E. i wsp.: *Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 2386–2390.
47. Snyder P.J., Peachey H., Berlin J.A.: *Effects of testosterone replacement in hypogonadal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 2670–2677.
48. Katznelson L., Finkelstein J.S., Schoenfeld D.A. i wsp.: *Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 4358–4365.
49. Rabijewski M., Kubuj M., Zgliczyński S.: *Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem*. Endokrynol. Pol. 2003; 3: 293–300.
50. Jankowski C.M., Gozansky W.S., Schwartz R.S. i wsp.: *Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 2986–2993.
51. Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S. i wsp.: *The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone mineral density in men with osteoporosis*. J. Bone Miner. Res. 2003; 18: 9–17.