

cí a životasprávnou nebo nemocemi během vývoje skeletu. U mužů byla dokumentována nižší tělesná hmotnost a snížená BMD v oblasti bederní páteře a také tenčí kortikální kost v oblasti dlouhých kostí. Zlomeniny obratlů, které jsou běžné u mužské IOP, byly spojeny se zvýšenou kortikální porozitou v oblasti lopaty kosti kyčelní. Většina mužů s IOP má poměrně typický klinický a histomorfometrický fenotyp. Prokazuje se zejména snížená kostní novotvorba pravděpodobně v důsledku dysfunkce osteoblastů a normální nebo mírně zvýšená resorpce kosti. Histomorfometrické změny, zejména snížení tloušťky kortikální kosti a zvýšení její porozity byly přitom výraznější u pacientů, kteří již prodělali zlomeninu obratle (10). Na zvýšené lomivosti kostí u mužů s primární osteoporózou se podílí zejména genetické faktory. Pro genetické faktory svědčí jak pozitivní rodinná anamnéza, tak studie, které ukazují na významný vliv dědičnosti pro dosažení maxima kostní hmoty. Bylo dokumentováno, že synové mužů trpících osteoporózou mají menší kosti a nižší objemovou BMD (11). Po objevu mutací genů pro aromatázu (CYP19A1), estrogenového receptoru alfa (ESR1) a LRP5 genů u vzácných syndromů spojených s přítomností osteoporózy a zlomenin u mladých mužů byly popsány také polymorfismy těchto genů, které asociovaly se zvýšeným rizikem IOP u mužů (12). Navíc nedostatek estrogenu v důsledku mutací aromatázy (gen CYP19A1) je u mužů spojen se sníženou BMD, bolestmi kostí, zvýšeným kostním obrátem a častými zlomeninami. U mužů s IOP bylo dále častěji zaznamenáno zvýšení koncentrací SHBG (Sex hormone-binding globulin) a IGFBP (IGF-binding protein), což vede ke snížení koncentrace volných pohlavních hormonů a IGF-1 i v kosti.

Genetické (monogenní) příčiny osteoporózy a zlomenin

Nízkotraumatické zlomeniny u mladých dospělých osob mohou ve vzácných případech představovat pozdější projev monogenního onemocnění. Bylo popsáno již více než 400 monogenních poruch s kosterními projevy, včetně mutací souvisejících s vyšší lomivostí kostí. Častější monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2). U mladých mužů s opakovanými nízkotraumatickými zlomeninami (včetně zlomenin obratlů) a bez zjištěných sekundárních příčin by měly být vyloučeny zejména mírné formy osteogenesis imperfecta, hypofosfatázie (může být spojena s osteomalácií), syndrom osteoporózy s pseudogliomem, Marfanův syndrom a Ehlers-Danlosův syndrom, lysozomální onemocnění (Gaucherova a Pompeho choroba) a endokrinní syndromy (vč. hypogonadotropního hypogonadismu nebo mutací aromatázy).

Tab. 2. Vybrané monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou

Onemocnění	Gen (chromozom)	Dědičnost	Incidence
Osteogenesis imperfecta (OI, I–IV)	COL1A1, COL1A2 (17q21.33, 7q21.3)	AD	6–7/100 000 (I a IV –4–5/100 000)
OI (V)	IFITM5 (11p15.5)	AD	
OI (VI)	SERPINF1 (17p13.3)	AR	
OI (VII)	CRTAP (3p22.3)	AR	
OI (VIII)	P3H1/LEPRE1 (1p34.2)	AR	
OI (XV)	WNT1 (12q13.12)	AR	
Osteoporóza (OP)	LRP5 (11q13.4) s pseudogliomem	AR	neznámá
OP s časným začátkem	WNT1 (12q13.12)	AD	neznámá
Hypofosfatázie	TNSALP/ALPL	AD/AR	těžké formy 1/100 000; mírné formy u dospělých mají častější výskyt

Involuční osteoporóza

Většina strukturálních změn trámčité a kortikální kosti u mužů trpících involuční osteoporózou má pravděpodobně souvislost se změnami endokrinního systému, zvláště s IGF-1 a pohlavními hormony (Obr. 3). Nízká kostní novotvorba může u mužů souviset s nízkými cirkulujícími hladinami IGF-1 a volného estradiolu a vyššími koncentracemi SHBG. U mužů se může uplatňovat nízká PBM a genetická predispozice (byly zjištěny např. polymorfismy genu pro LRP5). I když muži neprocházejí ekvivalentem menopauzy, hladiny estrogenů a androgenů, zejména jejich volné biologicky účinné frakce, klesají po 50.–60. roce života, zřejmě v důsledku komplexních změn v reprodukční fyziologii, vlivem změn životního stylu a prostředí a při zvýšení hladin SHBG. I když přímé androgenní účinky u mužů napomáhají v prevenci osteoporózy stimulační periostální apozice kortikální kosti a udržením svalové síly, existuje velké množství důkazů o tom, že u dospělých mužů má významnou úlohu rovněž aromatizace androgenů na estradiol (E2) prostřednictvím aktivity aromatázy (enzymu CYP19A1) (13, 14). Estradiol se váže na α a β receptory exprimované na osteoblastech, osteoklastech, osteocytech a stromálních buňkách kostní dřevě. Zvýšení koncentrací SHBG s věkem může být hlavní příčinou poklesu hladiny pohlavních steroidů u mužů, což vede k poklesu biologicky dostupného testosteronu a hladiny estrogenů. Předchozí práce prokázaly, že estrogeny sehrávají důležitou roli jak při regulaci kostní modelace a remodelace u mladých mužů, tak při úbytku kostní hmoty u starších mužů. Mellstrom a spol. (15) hodnotili výskyt zlomenin a analyzovali pohlavní hormony u 2 639 starších mužů ve Švédsku (průměrný věk 75 let, průměrná doba sledování 3,3 let) a zjistili, že estradiol a SHBG (nikoliv volný testosteron) nezávisle asociovaly s rizikem zlomenin. Byla nalezena významná inverzní asociace mezi hladinami volného estradiolu v séru a klinickými zlomeninami obratlů a neobratlovými zlomeninami včetně zlomenin kyčle. Kromě toho se ukazuje, že existuje práh estradiolu v séru, pod kterým je mužská kostra estrogen deficitní (16). Muži s hladinou estradiolu pod touto hranicí (~16 ng/l) vykazují zvýšení rizika zlomenin (16). Další hormonální změny, jako je deficit vitamínu D a sekundární hyperparatyreóza jsou spojeny s involučním úbytkem kostní hmoty a s rizikem zlomeniny u starších mužů. Typickým znakem stárnutí v rámci pohybového systému je nejen úbytek kostní hmoty, ale také ztráta svalové hmoty a svalové síly (pokles o 10 až 20% na každých deset let po dosažení věku 50 let) (17). Ztráta kosterní svalové hmoty a síly se urychluje po dosažení věku 65 let a je spojena s poruchami hybnosti, zvýšeným rizikem pádů, ztrátou nezávislosti a se snížením průměrné délky života. Kromě toho je ztráta