

Denzitometrie urologických onemocnění

MUDr. Petr Hrdý, MUDr. Pavel Novosad

MEDIEKOS Labor s. r. o., Osteocentrum, Zlín

Denzitometrie je radiologická zobrazovací metoda stanovující hustotu kostního minerálu (bone mineral density, BMD) a obsah minerálu v kosti (bone mineral content, BMC). Dle osteologických standardů se měří obratlová těla L1 – L4 v anterioposteriorní projekci, dále proximální femur v oblasti krčku (NECK) a celkově (TOTAL). Diagnóza osteoporózy se stanovuje dle míry odchylky BMD od průměrné hodnoty u mladých zdravých jedinců, udává se jako tzv. T-score. Mezi nejčastější příčiny osteoporózy u pacientů v urologické ambulanci patří hypogonadismus a androgen deprivační terapie pro karcinom prostaty. V prevenci osteoporózy je stále základní suplementace vápníkem a vitaminem D, v terapii je lék první volby u mužů bisfosfonát.

Klíčová slova: denzitometrie, BMD, T-score, osteoporóza, hypogonadismus, androgen deprivační terapie, bisfosfonáty.

Densitometry of urological diseases

Densitometry is a radiologic imaging method determined bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC). Vertebral bodies L1 – L4 in anterioposterior projection and proximal femur in the area of neck (NECK) and globally (TOTAL) is measured according to osteological standards. Diagnosis of osteoporosis is established in accordance with measurement of BMD abnormalities from average values at young healthy individuals, the deviation sets as so-called T-score. Among most frequent causes of osteoporosis in urological ambulance patients belong to hypogonadism and androgen deprived therapy for prostate cancer. There are still basic supplementation of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis, bisphosphonates are first choice medicine in the therapy of men osteoporosis.

Key words: densitometry, BMD, T-score, osteoporosis, hypogonadism, androgen deprived therapy, bisphosphonates.

Urol. praxi, 2012; 13(4): 154–158

Denzitometrie je radiologická zobrazovací metoda stanovující hustotu kostního minerálu (bone mineral density, BMD) a obsah minerálu v kosti (bone mineral content, BMC). BMD se určuje jako míra útlumu rtg záření či záření emitovaného radionuklidu po průchodu kostí (1).

Denzitometrie je tedy založena na absorpci rtg záření a na jeho měření, proto se také v literatuře používá označení absorpciometrie. V současnosti lze nalézt na různých pracovištích v podstatě 3 typy absorpciometrií – jednofotonovou a dvoufotonovou absorpciometrii (které jsou používány v praxi nyní už jen výjimečně) a dvouenergiovou rentgenovou absorpciometrii (dual energy X-ray absorptiometry, DXA). DXA je v současné době suverénní standardní metodou pro stanovení BMD a tedy pro diagnostiku a sledování terapie poruch hustoty kostního minerálu v osteologii.

DXA je metoda, která stanovuje BMD pomocí energie emitovaného rentgenového paprsku ve dvou energetických hladinách (obrázek 1). Výsledkem jsou mnohem přesnější hodnoty a časově kratší měřicí procedury, než je tomu u dvoufotonových absorpciometrií. Další výhodou je možnost měřit jakoukoliv část skeletu včetně tzv. celotělové denzitometrie. BMD je udáváno v jednotkách g/cm³. Dle osteologických standardů se měří obratlová těla L1 – L4 v anterioposteriorní projekci, dále proximální

femur v oblasti krčku (neck) a celkově (total). Protokol DXA měření z oblasti femuru poskytuje i výsledky měření v dalších oblastech (trochanter, ward), tyto však pro hodnocení nepoužíváme (obrázek 2, 3). Ve speciálních indikacích, nebo pokud je pacient např. po náhradě obou kyčlí, používáme v praxi měření na oblast distálního předloktí. Diagnóza osteoporózy se následně stanovuje, pokud je na některém z uvedených regionů dosaženo významné odchylky od průměrné hodnoty u mladých zdravých jedinců (30 roků věku) příslušného pohlaví, udává se v hodnotách tzv. T-score. Pokud je hodnota -2,5 a nižší, jedná se o osteoporózu. Analogicky pokud je hodnota T-score mezi -1,0 až -2,5, jedná se o osteopenii, pokud je T-score vyšší než -1,0, jedná se o normální denzitometrický nález. Při interpretaci hodnot BMD je nutné vzít v úvahu možnost kompresivní fraktury obratle či degenerativních změn, které mohou přinášet nesprávně vyšší hodnoty kostní denzity. K definitivnímu odlišení těchto strukturálních patologií je nutné doplnit klasický rtg snímek bederní páteře v obou projekcích. Další méně časté příčiny nesprávně vyššího BMD jsou kalcifikující ligamenta a cévy a preparáty s obsahem vápníku v trávicím traktu.

Celotělové DXA skeny slouží k určování celkového množství kostního minerálu v těle, stejně jako průměrné BMD. Poskytují velmi přesná měření kortikální kosti (1). Slouží také

k možnosti stanovení jiných parametrů než BMD, např. procento tělesného tuku. Z toho vyplývá, že celotělová denzitometrie má své hlavní opodstatnění u systémového poškození skeletu, např. u Pagetovy choroby či akromegalie. V praxi se u celotělové DXA dostávají do popředí také související omezení, např. časová komponenta (doba měření „klasické“ denzitometrie je cca 4 minuty oproti cca 8 minutám celotělového skenu), pacient musí být snímčován bez artefaktů běžného civilního oblečení a v neposlední řadě není možné tento typ skenu v současnosti speciálně vykázat pojišťovně. Další modalita DXA, např. vertebrální morfometrie, již přesahují rozsah a cíl sdělení tohoto článku.

Lze tedy doporučit a shrnout dle guidelines ISCD (International Society for Clinical

Obrázek 1. Současný denzitometr Discovery, Hologic (pracoviště autora)



Tabulka 1. Nejčastější příčiny osteoporózy u mužů shrnuje následující tabulka (podle 4)

Primární	stárnutí
	idiopatická
Sekundární	hypogonadizmus
	terapie glukokortikoidy
	abúzus alkoholu, nikotinizmus
	renální insuficience
	gastrointestinální a jaterní onemocnění; malabsorpce
	hyperparatyroidizmus
	hyperkalciurie
	antikonvulziva
	tyreotoxikóza
	chronické respirační onemocnění
	anémie, hemoglobinopatie
	imobilizace
	osteogenesis imperfecta
	homocystinurie
	systémová mastocytóza
	neoplastické choroby a chemoterapie
	revmatoidní artritida

Densitometry) – **pro diagnostické účely je u mužů prováděno měření v oblasti femuru (hodnoty T-score v oblasti "neck" a "total") a v oblasti bederní páteře (hodnoty T-score v oblasti L1-L4 v zadopřední projekci).** Předloktí je měřeno ve výjimečných případech, kdy není možno interpretovat výsledky získané na femuru a páteři, dále u velmi obézních pacientů s hmotností nad limitem vyšetřovacího stolu a při primární hyperparatyreóze. Hodnotíme pouze distální třetinu radia (2).

V urologii lze zjednodušeně zúžit indikace k densitometrickému vyšetření na stavy, které vedou k úvaze o výskytu osteoporózy u muže. Mužská osteoporóza má své specifické charakteristiky: výskyt je nižší než u žen a nástup je v pozdějším věku, muži mají jinou architekturu kostí a odlišný profil dysbalance kostního metabolismu, což má souvislost s postižením jak trabekulární, tak kortikální kosti (vyšší riziko zlomenin). K frakturám dochází u mužů již při vyšším BMD, ale zato většinou po 70. roku věku (cca o 10–15 let později než v postmenopauzálním období u žen). Mužská osteoporóza se chová spíše jako osteoporóza glukokortikoidy indukovaná, tj. je přítomen výraznější pokles kostní formace nad resorpci. Alarmující je sklon k vyšší mortalitě v důsledku fraktury proximálního femuru a analogicky nižší délka přežití po prodělaných klinických vertebrálních frakturách. V Evropské prospektivní osteoporotické studii (EPOS) byly potvrzeny časté zlomeniny obratlů u mužů a jejich nárůst s věkem (3).

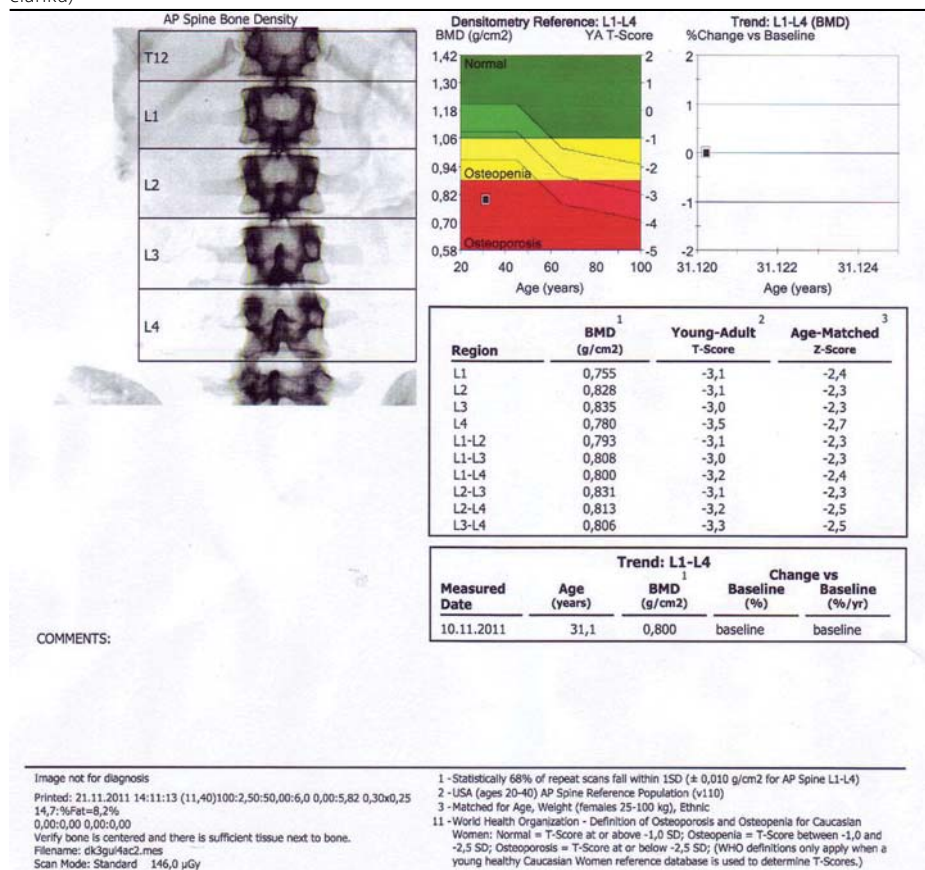
V urologické ambulanci tvoří drtivou většinu potenciálních indikací k densitometrickému vyšetření pacienti s hypogonadizmem nebo nemocní na androgen-deprivační terapii (ADT) pro karcinom prostaty.

ADT, buď bilaterální orchiektomie nebo léčba agonisty gonadotropin releasing hormonu (GnRH), je standardní terapií první volby u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty. Je však také často užívána u mužů s karcinomem prostaty bez prokázaných metastáz (5). Tato terapie má negativní dopad na metabolismus kostí. Zvyšuje kostní resorpci, snižuje BMD a zvyšuje riziko fraktury. Riziko fraktury stoupá s délkou ADT a je tím pádem významným faktorem zvyšujícím morbiditu asociovanou s ADT (6). U muže s věkem spojený pokles hladiny testosteronu a estradiolu vede k ročnímu poklesu BMD přibližně o 1 %. Proto před začátkem ADT u pacientů s karcinomem prostaty byla běžně dokumentována přítomnost osteopenie až osteoporózy u 15–30 % nemocných, dle některých zdrojů dosahovala prevalence osteoporózy až 42 % (7)! Zahájení ADT vede k výraznému zrychlení ztráty kostní hmotnosti, přičemž největší podíl ztráty je v prvním roce terapie (8). Proto by měl ošetřující urolog indikovat DXA vyšetření již v prvních měsících zahájení ADT, ideální je samozřejmě provést vyšetření DXA před zahájením ADT. V širším medicínském kontextu je indikací k DXA každý muž nad 50 let, který prodělal tzv. nízkoenergetickou frakturu

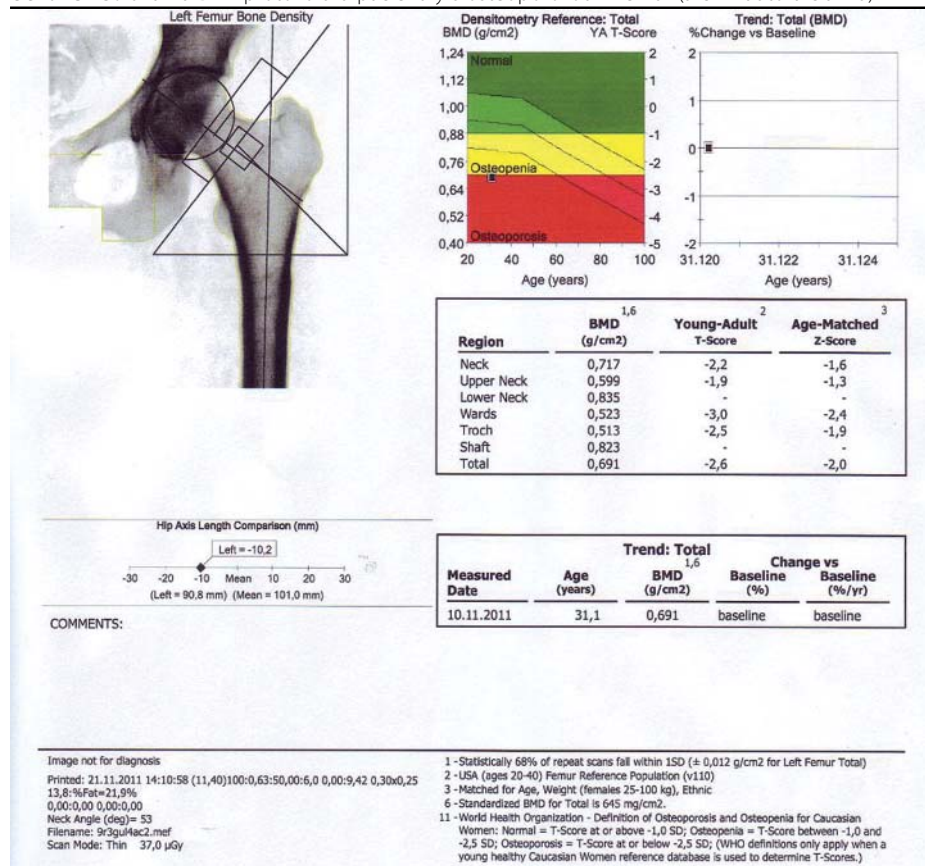
(zlomenina vzniklá při minimálním traumatu, např. pád z výšky těla pacienta).

Na závěr jen pár poznámek o terapii osteoporózy u mužů. Základem léčebně-preventivní terapie je suplementace vápníkem a vitamínem D. Doporučené dávky vápníku pro muže ve věku do 65 let jsou udávány do 1 000 mg za den, ve věku nad 65 let věku jsou doporučeny dávky vyšší – až do 1 500 mg za den. Z praktického hlediska je v současné terapii preferováno podávání medikamentózního vápníku do výše maximálně 1 000 mg za den (prevence nežádoucích účinků v oblasti trávicího traktu, diskuze je ohledně negativního dopadu vyšších dávek vápníku na kardiovaskulární systém), zbytek do cílové hodnoty denního přísunu vápníku má být hrazen dietním přísunem (např. mléčnými výrobky). Naprosto nezbytná je však adekvátní suplementace vitamínem D v dávkách do 800 IU denně. V terapii osteoporózy u mužů je lékem první volby bisfosfonát (alendronát, risedronát, ibandronát, zoledronát). Obecně za indikaci antiremodelační terapie, u které jsou bisfosfonáty stále lékem první volby, považujeme osteoporózu prokázanou densitometrickým vyšetřením v jednom ze sledovaných regionů zájmu, tj. oblast L páteře a proximální femur (oblast neck nebo total). Za druhou indikaci léčby bisfosfonáty je všeobecně akceptována manifestovaná osteopenie, tj. T-score v rozmezí -1,0 až -2,4 ve sledovaných regionech spolu s prokázanou anamnézou nízkoenergetické fraktury. Za hlavní osteoporotické fraktury jsou považovány zlomeniny v oblasti distálního předloktí, obratle, proximálního humeru a proximálního femuru. Optimální délka antiremodelační terapie je stále diskutovanou otázkou na světových osteologických fórech. V současnosti je akceptována minimální doba dvou let, po které nesmí být na kontrolní densitometrii průkaz signifikantního poklesu BMD. Hodnocení této změny patří do kompetence popisujícího osteologa. Horní hranice terapie bisfosfonáty v současnosti není rigorózně stanovena, je velmi důležité hledisko spolupráce pacienta, jeho tolerance předepsané terapie a samozřejmě stále zvažované absolutní riziko fraktury. Při selhání terapie bisfosfonáty u mužů s těžkou manifestovanou osteoporózou lze zvážit zahájení terapie teriparatidem, jedná se však o léčbu přísně limitovanou a vyhrazenou pouze pro vybraná osteologická centra. Navíc musí být při terapii teriparatidem respektována kontraindikace v urologii poměrně častých onemocnění – u metastáz do skeletu či hyperkalciurie a u nefrolitiázy. Lze tedy shrnout, že

Obrázek 2. Ukázka DXA protokolu u pacientky s osteoporózou – bederní páteř (archiv autora článku)



Obrázek 3. Ukázka DXA protokolu u pacientky s osteoporózou – femur (archiv autora článku)



léčba osteoporózy obecně je indikována ve fázi jasného průkazu nemoci pomocí metody DXA

či při jasné klinické manifestaci osteoporotické fraktury v případě pacientů se sníženou hus-

totou kostního minerálu dle nálezů při DXA vyšetření ve sledovaných regionech zájmu (bederní páteř, proximální femur).

Jako perspektivní lék se jistě jeví i denosumab, který byl uveden na trh v ČR v srpnu 2011. Denosumab je lidská monoklonální protilátka (IgG2) proti RANKL (ligand receptoru aktivujícího nukleární faktor kappa B), produkovaná technologií rekombinantní DNA. Denosumab má vysokou afinitu a specifitu pro RANKL, neváže se na jiné receptory (TNF alfa, TNF beta, CD40) a nevyvolává tvorbu neutralizujících protilátek. Přípravek je v Evropské unii registrován jako Prolia® injekční roztok pro podkožní aplikaci v předplněné injekční stříkačce (denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku). Denosumab je podáván jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do kůže stehna, břicha či vnější části paže, není určen k autoaplikaci. Jako u všech antiresorpčních léků musí být zajištěn dostatečný přísun vápníku (1 200 mg) a vitamínu D (800 IU) denně. Studie FREEDOM požadovala suplementaci minimálně 1 000 mg kalcia a vitamínu D měl být dávkován dle hladiny 25-hydroxyvitamínu D v séru. Není třeba upravovat dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin či u pacientů starších 65 let. Z kontraindikací je zatím známa pouze nekompatibilita hypokalcémie a hypersenzitivita na léčivou látku. Je známo, že ADT je asociována se ztrátou kostní hmoty a se zvýšeným rizikem vzniku fraktury. V r. 2009 byly publikovány výsledky zásadní studie, která prokazuje, že terapie denosumabem je asociována se zvýšením BMD ve všech sledovaných regionech a s redukcí incidence nových vertebrálních fraktur u mužů léčících se ADT pro diagnózu nemetastazujícího karcinomu prostaty (9). I když je v SPC tohoto preparátu jasně uvedeno: že „léčba úbytku kostní hmoty vzniklé následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené, a u mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací“, nemá v současnosti v ČR na tuto indikaci schválenou úhradu pojišťovnou (10).

Závěr

Indikace k denzitometrickému vyšetření by měla být součástí algoritmu úvah o diagnostice a terapii pacienta v urologické ambulanci, zvláště u mužů s hypogonadizmem a u pacientů na androgen deprivační terapii pro karcinom prostaty. Samotné technické provedení denzitometrie a zhodnocení DXA protokolu patří do kompetence osteologického centra, nicméně

úzká spolupráce těchto oborů je základem pro správné vedení péče o urologického pacienta s možným úbytkem kostní hmoty.

Literatura

1. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha: Galén 2009: 52.
2. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom 2004; 7: 1–5.
3. O'Neill TW. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2002; 17: 716.
4. Orwoll ES. Osteoporosis in Men. In: Rosen CJ, et al. Primer on the Metabolism of Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. ASBMR: 2008: 287.

5. Sharifi N. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005; 294: 238–244.
6. Shahinian VB. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352: 154–164.
7. Hussain SA. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. BJU Int, 2003; 92: 690–694.
8. Morote J. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. J Urol, 2006; 175: 1679–83; discussion 1683.
9. Smith MR. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361: 745–755.
10. Souhrn údajů o přípravku „Prolia“, 2 s. Dostupný na www.sukl.cz.

Článek přijat redakcí: 27. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2012

MUDr. Petr Hrdý

MEDIEKOS Labor s r.o., Osteocentrum
tř. T. Bati 3910, 760 01 Zlín
hrdy@mediekoslabor.cz



Komentář

Komentář k článku Hrdý P. a Novosad P. „Denzitometrie urologických onemocnění“ Urol. praxi, 2012; 13(4): 154–158

Urol. praxi, 2012; 13 (4): 158

Mužská osteoporóza je závažným medicínským problémem, který je výrazně poddiagnostikován. Nejzávažnější komplikací osteoporózy jsou osteoporotické zlomeniny. Na věk adjustovaná incidence zlomeniny krčku femuru u mužů s osteoporózou dosahuje 1/4–1/3 zlomenin u žen, celkově pak asi 20–25 % pacientů se zlomeninami krčku femuru tvoří muži. Riziko vertebrální fraktury u mužů rovněž narůstá s věkem. Muži s osteoporotickou frakturou mají podstatně vyšší riziko úmrtí či dlouhodobé disability, která s sebou nese dlouhodobě vysoké ekonomické náklady na léčbu.

Jak je v článku uvedeno, základním vyšetřením pro diagnostiku osteoporózy je denzitometrie. Její provedení u mužů je indikováno v případech prodělané nízkozátěžové zlomeniny u muže nad 50 let věku či v případech známých rizikových faktorů pro sekundární osteoporózu, v urologické praxi se jedná především o zahájení androgen deprivace. Tato terapie s sebou nese zvýšené riziko úbytku kostní hmoty a zlomenin, obzvláště v prvních letech léčby, optimálním postupem se tedy jeví provedení denzitometrického vyšetření na začátku léčby. Pokud je BMD normální, jsou vhodná standardní preventivní opatření s pravidelnými denzitometrickými kontrolami v ročním intervalu; v případě nízké vstupní hodnoty BMD je indikována farmakoterapie. Důležitou součástí diagnostiky je však i klinické vyšetření včetně podrobné anamnézy, která by se měla zaměřit na faktory životního stylu nemocného, které mohou do značné míry dále ovlivňovat úbytek kostní hmoty (pohybová aktivita, kouření, životospráva, riziko pádu a další). Laboratorní testy pak mohou napomoci v rozlišení mezi primární a sekundární osteoporózou a stanovit míru kostního obratu.

Důležitým preventivním opatřením je úprava životního stylu nemocného. Je důležité vyvarovat se těch faktorů, které mohou potencovat úbytek kostní hmoty (kouření, abúzus alkoholu), pacient by měl být poučen o dietních opatřeních, zejména o nutnosti dostatečného přívodu kalcia, nejlépe ve formě mléčných výrobků. Dále je důležité i poučení o pravidelné pohybové aktivitě a o vhodnosti pobytu na slunci. Nedílnou součástí preventivních opatření je i prevence pádů. Edukace pacienta o vhodných preventivních opatřeních je v kompetenci každého ošetřujícího lékaře a měla by být součástí celkového poučení nemocného, u kterého je zahajována androgen deprivace. Důležitou součástí prevence osteoporózy je náležitá suplementace kalcia a vitaminu D, která by měla být vzhledem k riziku rychlého úbytku BMD při androgen deprivaci terapii předepisována všem pacientům.

Samotná léčba osteoporózy by měla probíhat ve spolupráci s osteologickým pracovištěm, základním lékem jsou bisfosfonáty, které ve studiích opakovaně prokázaly svou dlouhodobou účinnost a bezpečnost. Je na místě zmínit i možnost terapie kalcitoninem, podávaným ve formě nosního spreje, který má překvapivě velký analgetický efekt u pacientů s čerstvou osteoporotickou zlomeninou. Léčba teriparatidem u mužů je indikována v případě selhání terapie bisfosfonátem (které je definováno jako nová osteoporotická zlomenina či úbytek BMD o 6 % při dvouleté terapii bisfosfonátem) a dále u mužů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou. Perspektivní terapií u mužů s osteoporózou při androgen deprivaci terapii se jeví léčba denosumabem, tato však není v současné době pro tuto indikaci pojišťovnami hrazena.

Téma diagnostiky a terapie osteoporózy u mužů je velmi rozsáhlé, článek přehledně přibližuje problematiku z pohledu denní praxe urologa a poskytuje základní přehled o současných možnostech léčby.

MUDr. Martina Skácelová

III. interní – nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

skacemar@seznam.cz