

# **Postgraduální vědecká práce**

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

## **Vztah kostní denzity a celotělového složení k androgennímu stavu mužů středního věku**

MUDr. Pavla Řehořková  
Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta Hradec Králové

Školící pracoviště: Katedra interních oborů

Hradec Králové 2006

# OBSAH

OBSAH .....	2
SEZNAM TABULEK.....	4
SEZNAM GRAFŮ .....	6
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	8
PODĚKOVÁNÍ .....	11
1. ÚVOD .....	13
1.1. Teoretická část	13
1.1.1. Problematika stárnoucího muže	13
1.1.2. S věkem související hormonální změny mužského organismu, endokrinologie stárnutí	14
1.1.3. Změny tělesných funkcí stárnoucího muže	18
1.2. St. Louis University ADAM Questionnaire	20
1.3. Charakteristika účinku hormonů ovlivňujících kostní denzitu a celotělové složení u mužů	21
1.4. Sexuální dimorfismus skeletu	23
1.5. Osteoporóza u muže	24
1.5.1. Diagnostika osteoporózy u muže	26
1.6. Rizikové faktory pro vznik osteoporotické fraktury u muže	26
2. CÍL PRÁCE.....	27
3. METODIKA PRÁCE.....	28
3.1. Soubor pacientů	28
3.2. Vyšetřovací postup	29
3.2.1. Anamnestické vyšetření	29
3.2.2. Fyzikální vyšetření	29
3.2.3. Denzitometrické vyšetření	29
3.2.4. Základní biochemický profil s referenčními hodnotami ve vyšetřujících laboratořích FN Hradec Králové	30
3.2.5. Hormonální parametry vyšetřované v séru	31
3.2.6. Vyšetření ukazatelů kostního metabolismu	32
3.3. Technika denzitometrického vyšetření a krevních odběrů	32

3.3.1. Denzitometrické vyšetření	32
3.3.2. Odběr krve	33
3.4. Statistické zpracování výsledků	33
<b>4. VÝSLEDKY A DISKUSE DÍLČÍCH VÝSLEDKŮ .....</b>	<b>35</b>
4.1. Anamnestické údaje	35
4.1.1. Příjem mléčných výrobků, výživa	35
4.1.2. Chronické bolesti zad a kloubů	36
4.1.3. Pohybová aktivita	38
4.1.4. Traumatické fraktury	39
4.1.5. Dotazník sexuálního zdraví	39
4.2. Antropometrie	40
4.3. Biochemické parametry	43
4.4. Markery kostního metabolismu	47
4.5. Hormonální parametry	52
4.6. Kostní denzita L páteře	62
4.7. Kostní denzita proximálního femuru	65
4.8. Tělesné složení	75
4.8.1. Složení v oblasti trupu	75
4.8.2. Celotělové složení	78
<b>5. OBECNÁ DISKUSE.....</b>	<b>82</b>
5.1. Neočekávané výsledky kostní denzity ve vztahu k BMI a k tukové tkáni	82
5.2. Význam markerů kostního metabolismu	84
5.3. Význam hodnocení Z-skóre v denzitometrickém vyšetření mužů	84
<b>6. ZÁVĚR.....</b>	<b>86</b>
6.1. Vlastní statistické zhodnocení vyšetřovaných mužů východočeského regionu	86
6.2. Předpokládané rizikové faktory pro vznik osteoporotické fraktury u mužů východočeského regionu	88
6.3. Navrhovaná vyšetření při podezření na osteoporózu u muže středního věku	89
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>91</b>

## **SEZNAM TABULEK**

T1.	Tabulka věku podle klasifikace WHO .....	27
T2.	Analyzované skupiny mužů .....	28
T3.	Základní biochemický profil: Referenční hodnoty v séru .....	30
T4.	Základní biochemický profil: Referenční hodnoty v moči.....	31
T5.	Hormonální parametry: Referenční hodnoty v séru mužů .....	31
T6.	Kostní metabolismus: Referenční hodnoty v séru mužů.....	32
T7.	Kostní metabolismus: Referenční hodnoty v moči mužů .....	32
T8.	Věková charakteristika jednotlivých skupin pacientů [roky] .....	35
T9.	Příjem mléčných výrobků .....	36
T10.	Bolesti zad.....	37
T11.	Bolesti kloubů.....	37
T12.	Pohybová aktivita .....	38
T13.	Příjem mléčných výrobků ve skupině fraktur .....	39
T14.	Tělesná výška [cm] .....	41
T15.	Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ] .....	42
T16.	Fosfor [mmol/l] .....	43
T17.	Celkové kalcium [mmol/l] .....	45
T18.	Ionizované kalcium [mmol/l] .....	45
T19.	Poměr močového kalcia ke kreatininu .....	46
T20.	Cholesterol [mmol/l] .....	47
T21.	Triglyceridy [mmol/l] .....	47
T22.	Kostní izoenzym alkalické fosfatázy [ $\mu$ kat/l].....	48
T23.	Osteokalcin [ $\mu$ g/l] .....	49
T24.	Močové crosslinks (d-pyridinoliny / kreatinin) .....	50
T25.	Celkový testosteron [nmol/l] .....	52
T26.	Testosteron [nmol/l], podskupiny s BMI > 25.....	53
T27.	FAI - poměr testosteron/SHBG .....	54
T28.	SHBG .....	55
T29.	Estradiol [pmol/l], podskupiny s BMI > 25 .....	57
T30.	IGF-I [ng/ml] .....	57

T31.	Hydroxyprogesteron [nmol/l] .....	59
T32.	Androstendion [nmol/l] .....	60
T33.	Dehydroepiandrosteron-sulfát [ $\mu$ mol/l] .....	61
T34.	Kostní minerál v bederní páteři [g/cm <sup>2</sup> ] .....	63
T35.	Bederní páteř, T-skóre .....	64
T36.	Bederní páteř, Z-skóre .....	65
T37.	Krček femuru, T-skóre.....	66
T38.	Krček femuru, Z-skóre.....	66
T39.	Trochanter, T-skóre.....	67
T40.	Trochanter, Z-skóre.....	68
T41.	Intertrochanterická oblast, T-skóre .....	69
T42.	Intertrochanterická oblast, Z-skóre .....	70
T43.	Total femur, T-skóre.....	71
T44.	Total femur, Z-skóre.....	72
T45.	Wardův trojúhelník, T-skóre .....	73
T46.	Wardův trojúhelník, Z-skóre .....	73
T47.	Celotělová kostní denzita - BMD total [g/cm <sup>2</sup> ].....	74
T48.	Procento tuku v oblasti trupu .....	76
T49.	Procento netukové měkké tkáně v oblasti trupu .....	77
T50.	Procento kostní hmoty v oblasti trupu .....	78
T51.	Procento tuku v celotělovém složení .....	79
T52.	Procento netukové měkké tkáně v celotělovém složení .....	80
T53.	Procento kostní hmoty v celotělovém složení.....	81

## **SEZNAM GRAFŮ**

G1.	Tělesná hmotnost.....	40
G2.	Body Mass Index.....	42
G3.	Fosfor .....	44
G4.	Poměr močového kalcia ke kreatininu .....	46
G5.	Kostní izoenzym alkalické fosfatázy .....	48
G6.	Osteokalcin .....	49
G7.	Močové crosslinks (d-pyridinoliny / kreatinin) .....	50
G8.	Scattergram močových crosslinks a věku .....	51
G9.	Scattergram testosteronu a věku .....	53
G10.	Rozložení hodnot testosteronu, podskupiny s BMI > 25.....	54
G11.	Scattergram FAI a věku .....	55
G12.	Scattergram SHBG a věku.....	56
G13.	Rozložení hodnot estradiolu, podskupiny s BMI > 25.....	57
G14.	IGF-I .....	58
G15.	Hydroxyprogesteron.....	59
G16.	Androstendion .....	60
G17.	Závislost androstendionu na hydroxyprogesteronu .....	61
G18.	Dehydroepiandrosteron-sulfát (DHEA-S).....	62
G19.	Kostní minerál v bederní páteři .....	63
G20.	Bederní páteř, T-skóre .....	64
G21.	Bederní páteř, Z-skóre .....	65
G22.	Krček femuru, T-skóre.....	66
G23.	Trochanter, T-skóre.....	67
G24.	Trochanter, Z-skóre.....	68
G25.	Intertrochanterická oblast, T-skóre .....	69
G26.	Intertrochanterická oblast, Z-skóre .....	70
G27.	Total femur, T-skóre.....	71
G28.	Total femur, Z-skóre .....	72
G29.	Wardův trojúhelník, T-skóre .....	73
G30.	Celotělová kostní denzita - BMD total.....	74

G31.	Procento tuku v oblasti trupu .....	76
G32.	Procento netukové měkké tkáně v oblasti trupu .....	77
G33.	Procento kostní hmoty v oblasti trupu.....	78
G34.	Procento tuku v celotělovém složení .....	79
G35.	Procento netukové měkké tkáně v celotělovém složení .....	80
G36.	Procento kostní hmoty v celotělovém složení.....	81

# **SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**

A	albumin
AD	4-androstendion
ALP	alkalická fosfatáza
BMC	bone mineral content (množství kostního minerálu)
BMD	bone mineral density (hustota kostního minerálu)
BMI	body mass index
Ca	kalcium
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry (rentgenové záření využívající paprsky o dvou energiích)
DHEA-S	sulfát dehydroepiandrosteronu
E2	17 β-estradiol
FAI	free androgen index
FSH	folikuly stimulující hormon
f T4	volný tyroxin
f Te	volný testosteron
g	gram
chol	cholesterol
i Ca	ionizované kalcium
IGF-I	inzulínu podobný růstový faktor I
IGFBP-3	jeden z vazebných proteinů pro inzulínu podobný růstový faktor
IL-1, 6	interleukin 1, 6
ISSAM	International Society for the Study of Aging Male
K-ALP	kostní izoenzym alkalické fosfatázy
krea	kreatinin

LBM	lean body mass (netuková tělesná hmota mimo kostní hmotu)
LDK	levá dolní končetina
LH	luteinizační hormon
LHK	levá horní končetina
LH-RH agonista	agonista releasing hormonu pro LH
L páteř	bederní páteř
L žebra	žebra levého hemithoraxu
Mg	hořčík
ODF	osteoklasty diferencující faktor
OTKC	osteokalcin
P	fosfor
PDK	pravá dolní končetina
PHK	pravá horní končetina
PICP	C-terminální propeptid prokolagenu typu I
PRL	prolaktin
PTH	parathormon
P žebra	žebra pravého hemithoraxu
RANKL	ligand na receptor pro aktivaci nukleárního faktoru kappa
ROI	oblast zájmu
SD	směrodatná odchylka
SHBG	sexuální hormony vážící globulin
STE	střední chyba průměru
Te	testosteron
TG	triglyceridy
TP	totální protein
T-skóre	odchylka od normy pro mladé, zdravé jedince v denzitometrii

U-Ca, U-Mg, U-P	koncentrace minerálů v moči
U-cross	koncentrace crosslinků v moči (neštěpitelné příčné vazby kolagenu typu I)
U-cross / krea	koncentrace crosslinků v moči, jejich poměr ke kreatininu
Z-skóre	odchylka od hodnot osob stejného věku a pohlaví v denzitometrii
17-OHP	17-alfa hydroxyprogesteron

# **PODĚKOVÁNÍ**

Na prvním místě bych ráda poděkovala svému hlavnímu školiteli prof. MUDr. Zbyňku Hrnčířovi, DrSc., za odborné vedení a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia i za vstřícný přístup v předávání vědeckých a klinických zkušeností.

Přednosta Katedry interních oborů LF Univerzity Karlovy a 2. interní kliniky FN Hradec Králové, Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., mi umožnil bezproblémový průběh i dokončení mého postgraduálního studia. Této skutečnosti si nesmírně vážím.

Poděkování bych rovněž ráda adresovala vedoucímu Komplementárního centra vnitřního lékařství II. interní kliniky prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc., za jeho povzbuzující podporu v často složitých etapách mého studia a za možnost bezproblémové spolupráce s celým jeho gastroenterologickým týmem.

Doc. MUDr. Janu Čápovi, CSc., děkuji za roky přátelského vedení oborem endokrinologie, za lidsky nezištnou pomoc a spolupráci.

Prof. MUDr. Vladimíru Paličkovi, CSc., děkuji za možnost provedení a dokončení práce na denzitometrickém pracovišti - Osteocentru fakultní nemocnice. K vyšetření pacientů patřila i neodmyslitelná pomoc Věry Holkové a Věry Jandíkové, sester tohoto pracoviště.

Za spolupráci na biochemické problematice vděčím rovněž doc. MUDr. Pavlu Živnému, CSc., z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky.

Vyšetření hormonálních parametrů by nebylo úplné bez bezproblémové spolupráce s PharmDr. Evou Malířovou, vedoucí lékařkou RIA laboratoře Oddělení nukleární medicíny, jíž patří můj dík stejně jako prom. chem. Petru Šubovi z biochemické laboratoře neurochirurgické kliniky, jejímž vedoucím lékařem je Doc. MUDr. Jaroslav Cerman, CSc.

Mgr. Miroslavu Hartmanovi, řediteli Krajské správy Českého statistického úřadu v Hradci Králové, patří mé poděkování za významnou pomoc při statistickém zpracování výsledků.

Poděkování za láskyplnou toleranci patří mým nejbližším, bez jejichž podpory  
by tato práce nebyla realizována.

Pavla Řehořková

Hradec Králové, únor 2006

# **1. ÚVOD**

## **1.1. Teoretická část**

### **1.1.1. Problematika stárnoucího muže**

Populační trendy stárnutí populace, které v roce 2050 předpokládají věkový medián 46,4 let (oproti současnemu, který je 37,4 let), souvisí s prodloužením délky lidského života. Průměrná délka života mužů se v průběhu 20. století prodloužila ze 47 na 79 let, cílené studie předpovídají pokračování tohoto trendu k 85 letům v roce 2010. V České republice byl vývoj pomalejší, přes pokroky medicíny je průměrná délka života mužů o 7 až 8 let kratší než u žen. Přesto v roce 2005 bude v naší populaci 30 % mužů starších padesáti let.

Důsledky hormonálních změn v organismu postmenopauzálních žen byly v posledních pětadvaceti letech dokonale zmapovány. Narůstající počet mužů v generaci starších padesáti let však vyžaduje obdobně podrobný pohled na problematiku stárnoucího muže. Pozornost odborné i laické veřejnosti je v současné době soustředěna u této věkové skupiny mužů nejen na hladiny mužských pohlavních hormonů, ale i estradiolu, na produkci nadledvinových androgenů, růstového hormonu, melatoninu a tyroideálních hormonů [ 158 ]. Úvahy o tom, je-li jejich pokles fyziologický nebo zda se jedná o „systémové onemocnění“, jsou stejně nejednotné, jako nomenklatura těchto změn [ 36 ] [ 49 ]. Termín „mužské klimakterium“ byl použit Wernerem již v roce 1939 [ 35 ]. Pro pokles androgenů stárnoucích mužů je dnes užíváno termínů ADAM (Androgen Decline in the Aging Male) nebo PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) [ 97 ], poprvé užitých v roce 1994, stejně jako AAAD (Aging-Associated Androgen Deficiency) [ 88 ], andropauza nebo late-onset hypogonadism. Změny stárnoucího mužského organismu jsou polymorfní a jejich průběh je kvalitativně, kvantitativně i časově odlišný ve srovnání s vyhasnutím ovarální funkce u žen [ 84 ]. Rozhodně se však nejedná o pauzu nebo dočasné přerušení sekrece androgenů, ale o pokles jejich produkce, který je z fyziologického hlediska nevratný [ 24 ].

Pro sjednocení diagnostických kroků a stále diskutované substituční terapie androgeny a jejího monitorování vydala International Society for the Study of Aging Male (ISSAM) v roce 2002 doporučené postupy, které jsou na základě dalších dat pro klinickou praxi aktualizovány.

Část prezentované práce vychází z těchto postupů a opírá se o definici ADAM dle ISSAM:

„Biochemický syndrom související s vyšším věkem, charakterizovaný deficitem hladin sérových androgenů s a/nebo bez snížení genomické senzitivity k androgeňům. Důsledkem může být signifikantní alterace kvality života a nepříznivé ovlivnění funkce mnohých orgánových systémů“.

### **1.1.2. S věkem související hormonální změny mužského organismu, endokrinologie stárnutí**

Při obecně předpokládané snížené produkci řady hormonů jednotlivých hormonálních systémů u mužů starší věkové kategorie existuje značná interindividuální variabilita. Příkladem mohou být normální hladiny testosteronu se zachovanou fertilitou ve vysokém věku u některých mužů. Na produkci a účinnost řady hormonů mohou mít nepříznivý vliv polymorbidita, medikace, životospráva [ 141 ] a ve významné míře i faktory genetické. Popisované změny produkce a účinnosti se mohou týkat následujících hormonů:

#### **Testosteron**

Vrchol androgenní aktivity je u mužů popisován kolem 30. roku života [ 83 ], hladina sérového testosteronu fyziologicky klesá zhruba o 1 % za rok, s akcelerací po 50. roce života. Nejde však o konstantní nález. Vývoj hypotestosteronémie je mimo faktory životního stylu podmíněn geneticky; dědičnost se na variabilitě koncentrace testosteronu podílí v 60 % a koncentrace SHBG, hlavního vazebného proteinu pro testosteron, který se věkem zvyšuje, ve 30 % [ 29 ]. Biochemický hypogonadismus při stanovení diagnostické hladiny pro hypotestosteronémii 11 nmol/l je detekován pouze u 1 % mužů mezi 20. až 40. rokem života, u 7 % mužů do 60 let, ale po 60. roce stoupá výskyt o 20 %. Literární údaje se shodují ve 20% zastoupení hypotestosteronemických mužů ve věku nad 60 let a v 50% ve věku nad

80 let [ 88 ]. Jsou publikovány údaje, podle kterých mají muži starší 75 let ve 25 % hladinu testosteronu pod dolní hranicí normy pro mladé zdravé muže, ale stejně procento má hodnoty testosteronu jen při dolní hranici této normy [ 81 ] [ 141 ].

U stárnoucích mužů klesá počet Leydigových buněk, produkujících testosteron, s následným snížením jeho bazální i stimulované produkce varlaty. Tato snížená produkce je kompenzována jeho sníženou metabolickou clearencí. U starších mužů nad 60 let není zachován obvyklý cirkadiální rytmus testosteronu s ranním maximem a odpoledním poklesem o 35 %, pravděpodobně pod vlivem porušené hypotalamické regulace. Tato skutečnost má praktický význam při plánování doby odběru krve u vyšetřovaných mužů, protože ranní hladiny jsou nižší, ale odpolední by se blížily hodnotám mladých zdravých mužů [ 88 ]. Věkem rovněž klesá množství Sertoliho buněk, podporujících spermatogenezi a jimi produkovaného peptidu inhibinu B, jenž zpětnovazebně inhibuje sekreci FSH z adenohypofýzy [ 88 ]. Na poklesu testikulárních funkcí stárnoucího muže se tedy podílí složka periferní (omezení krevního zásobení pod vlivem makro i mikrovaskulárních degenerativních změn [ 117 ], snížení skrotální elasticity a muskulárního tonu s poruchou termoregulace) i centrální se změnami na úrovni osy hypotalamus-hypofýza-gonády.

Při sledování poklesu testosteronu u stárnoucích mužů však celkový testosteron nemá dostatečnou výpovědní hodnotu, protože s věkem stoupá SHBG, na který je testosteron vázán specifickou vazbou s obtížnou disociací [ 48 ]. Během stárnutí dochází k vzestupu této vazebné bílkoviny až o 50 %, proto při poklesu celkového testosteronu jsou pak změny relativně malé. K přepočtu se většinou používá index volných androgenů (FAI) nebo se sleduje přímo volný testosteron, nevázaný na bílkoviny. Ten během stárnutí klesá až o 40 % a prevalence deficitu testosteronu u mužů nad 50 let je pak vyšší než 50 % [ 145 ]. V současnosti je doporučováno měření biologicky dostupného testosteronu [ 149 ] (volného a vázaného nespecifickou vazbou na albumin), dobře přístupného cílovým tkáním, při výpočtu podle Vermeulena. Koncentrace biologicky dostupného testosteronu se mezi 25. až 70. rokem snižuje o více než 50 %.

## **Změny LH, FSH**

U stárnoucího muže dochází věkem k alteraci pulzatilní sekrece hypotalamického GnRH. To je pravděpodobnou příčinou stavu, kdy staří muži s hypotestosteronem mají abnormální frekvenci LH pulzů s jejich redukovanou amplitudou. Stimulovaná sekrece FSH je rovněž narušena, senzitivita gonadotropinů k negativní zpětnovazebné inhibici testosteronem je zvýšena. U mnoha starších mužů při hladině testosteronu pod 7 nmol/l (kritérium pro jednoznačný hypogonadismus) bývá LH i FSH při horní hranici normy pro mladé, zdravé muže, jedná se tedy o stav relativního hypogonadotropního hypogonadismu [ 71 ].

## **DHEA, DHEA-S, adrenopauza**

Pokles DHEA a jeho sulfátu je u starších mužů více konstantním nálezem než hypogonadismus. Jeho hodnoty od puberty, kdy dosahují maxima, klesají o 14 % za dekádu, a přibližně kolem 50 let nacházíme pokles až o 30 % oproti třicetiletým. Pro jeho dramatický pokles s věkem, doprovázený nárůstem degenerativních změn pro stáří typických, bývá také označován jako hormon mládí (termín použil poprvé E. E. Baulieu v roce 1996 [ 43 ]) a je rovněž řazen mezi neurotransmitery. V současné době jeho fyziologický význam a případné terapeutické využití nejsou zcela vyjasněny.

## **GH, IGF - I, somatopauza**

Rovněž sekrece růstového hormonu klesá s věkem [ 94 ]. Pokles integrované denní sekrece GH začíná kolem 30. roku života a dosahuje nového rovnovážného stavu (plateau) na podstatně nižší úrovni po 60. roce života. Snížení se odhaduje u zcela zdravých osob na 14 % za dekádu, v 65 letech je kumulovaná diurnální sekrece zredukovaná asi na jednu třetinu [ 88 ]. Nejprve je oslabena sekreční aktivita během dne, později je redukována podstatnější noční sekrece, především snížením amplitudy nočních pulzů. Sekreční minima jsou u mužů 4x nižší než u žen [ 86 ]. IGF-I rovněž klesá s věkem, plateau dosahuje asi v 70 letech a dále se nemění, zřejmě se jedná o poškození zpětnovazebné regulace u starých osob. Také dochází ke snížení jeho vazebného proteinu IGFBP-3. I u tohoto hormonu byla prokázána genetická vazba pro dosažení maxima mezi 20. až 30. rokem, geneticky predikovány

jsou ze 63 % i stařecké hladiny, které však mohou být ovlivněny rovněž nutričním stavem.

### ***Melatonin***

Hladiny melatoninu v dospělosti jsou zhruba o 80 % nižší než v dětství mezi 1. až 3. rokem života, ve stáří jeho produkce dále klesá. To může být jedním z faktorů vzniku degenerativních procesů, doprovázejících stárnutí (možné hromadění volných radikálů pro chybění jeho antioxidačních vlastností). Hypogonadismus často bývá se sníženou produkcí melatoninu spojen a výsledné změny mohou tak společně působit poruchy spánku u starých lidí [ 59 ].

### ***TSH, fT4, tyreopauza***

5 až 10 % starší populace má sníženou činnost štítné žlázy a zvýšenou hladinu TSH. TSH u starých lidí s hypotyreózou je nižší než u pacientů mladších se stejnou chorobou. Navíc se symptomy hypotyreózy mohou překrývat s projevy hypogonadismu [ 98 ].

### ***Estradiol***

Plazmatický estradiol a plazmatický estron jsou u mužů většinou pod hranicí 180 pmol/l (50 pg/ml), u mužů estrogeny vznikají především aromatizací z cirkulujících androgenů, sekrece z varlat tvoří pouze 20 % z celkového množství. Estrogeny hrají důležitou roli ve zpětnovazebné regulaci gonadotropinů, v kostní maturaci, v regulaci kostního a lipidového metabolismu [ 156 ]. Také hladina estradiolu u muže podle literatury s věkem klesá.

### ***Vitamin D, parathormon***

Stáří muži mají, obdobně jako ženy, nedostatečný příjem vitamínu D, s následným poklesem hladiny 25 (OH)D<sub>3</sub> v séru, který je prokazován u více než 10 % z nich. Ve stáří dochází rovněž ke snížení aktivity 1- $\alpha$  hydroxylázy s následným poklesem 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, k redukci počtu receptorů pro vitamín D, k poruše jeho vazby na tyto receptory a pravděpodobně i k postreceptorovému defektu. Výsledkem může být intestinální rezistence na vitamín D. Sekundární vzestup PTH, typický pro senilní ženskou osteoporózu, nacházíme někdy i u starších mužů. Při vzestupu PTH však u

starých mužů nebyl prokázán stejně významný vliv jeho hladiny na kostní resorpci jako u žen, pravděpodobně v důsledku méně významného poklesu sexuálních steroidů [ 64 ].

### ***Leptin, adiponectin***

Funkce biologicky aktivních polypeptidů, produkovaných výlučně nebo převážně tukovou tkání, není ve vztahu ke stárnutí mužského organismu ještě objasněna. Bylo prokázáno, že s poklesem hladiny testosteronu a jeho metabolitů dochází k vzestupu hladiny leptinu, jehož tvorbu androgeny u normálních mužů alterují. Také adiponectin je u mužů regulován hladinou androgenů, a to přímo nebo jeho aktivními metabolity - estradiolem a dihydrotestosteronem [ 107 ]. Pravděpodobně i u mužů hrají adipocytokiny důležitou roli v mechanismech kontrolujících vztah hmotnosti a tukové tkáně s kostní hmotou.

#### **1.1.3. Změny tělesných funkcí stárnoucího muže**

U starších mužů může odpověď cílových orgánů (mozek, kost, prostaty, svaly) na hladinu androgenů kolísat. V komplexu klinických obtíží je někdy těžké určit, které z nich jsou způsobeny hormonálním deficitem, protože mnoho symptomů stárnoucích mužů je multifaktoriální etiologie. Navíc příznaky androgenního deficitu nemusí být standardně vyjádřeny [ 89 ]. Objektivní nález se rovněž může lišit v závislosti na věku a na délce trvání androgenního deficitu.

Změny mohou být:

##### **1. fyzické**

- osteoporóza
- snížení svalové hmoty až o 25 % (sarkopenie) a svalové síly
- zvýšení tukové hmoty o 10 až 15 kg se změnou jejího rozložení s predilekčním ukládáním tuku viscerálního
- zvýšení kardiovaskulárního rizika
- snížení hematopoézy
- snížení imunitních funkcí
- změny kůže a ochlupení [ 160 ]

## 2. vazomotorické

- pocení
- návaly
- palpitace

## 3. psychické [ 142 ]

- snížení pocitu pohody
- poruchy nálady
- podrážděnost
- snížení schopnosti soustředění
- poruchy spánku
- zhoršení paměti [ 82 ]

## 4. sexuální

- poruchy erekce, především noční
- poruchy ejakulace
- snížení sexuální senzority

K jednotlivým typům změn podrobněji:

**Ad 1.** Svalová hmota a síla se u obou pohlaví snižují s věkem. U mužů podle některých autorů signifikantně koreluje s volným testosteronem v séru, fyzickou aktivitou, kardiovaskulárním onemocněním a s IGF-I [ 9 ]. Dlouhodobé sledování prokázalo progresi sarkopenie o 1 % za rok. Ta souvisí nejen s hormonálními změnami, ale i se vzestupem cytokinů (např. IL-6), s přidruženými chorobami a se změnou mobility a nutrice [ 101 ]. Poměr podílu kostní, svalové a tukové tkáně na tělesné hmotnosti se po 50. roce života mění, takže ve věku 75 let je tkáň kostní zastoupena 8 %, svalová 15 % a tuková 40 %. Oproti mladým zdravým dospělým tak dochází k 50% poklesu množství svalové tkáně a 100% vzestupu tkáně tukové, především v abdominální oblasti [ 150 ]. Efekt testosteronu na zvýšení skeletální svalové masy stimulací syntézy svalového proteinu byl prokázán řadou studií na hypogonádních mužích, substituovaných androgeny [ 15 ]. Některé z nich prokazují efekt androgenní substituce u mužů starších 65 let především ve smyslu snížení množství tukové

hmoty na končetinách a zvýšení svalové hmoty především v oblasti těla, ale bez zvýšení svalové síly [ 131 ].

**Ad 2.** Existence vazomotorických příznaků je jednoznačně doložena a plně vyjádřena u pacientů s hypogonadismem po bilaterální orchiektomii [ 27 ].

**Ad 3.** Existují práce, které prokazují zhoršení paměti u 36 % pacientů, kteří splňovali kritéria pro andropauzu [ 140 ]. Při studii zdravých dobrovolníků středního a staršího věku však byla vyslovena domněnka, že nejen testosteron, ale i estradiol a IGF-I mají nezávislý a selektivní efekt na kognitivní funkce [ 19 ]. Podle některých autorů však s kognitivními funkcemi koreluje pouze testosteron biologicky dostupný [ 99 ]. Rovněž depresivní stavы asociují s nízkou hladinou biologicky dostupného testosteronu u starších mužů, především v přítomnosti nedostatečné fyzické aktivity a váhového úbytku [ 6 ]. Bylo prokázáno, že celkový testosteron u depresivních mužů s tíží deprese nekoreluje [ 75 ]. Také efekt substituce androgeny na zlepšení kognitivních funkcí u stárnoucích mužů není, na rozdíl od hypogonádních mladých mužů, jednoznačně prokázán [ 126 ].

**Ad 4.** Je nutno si uvědomit, že v etiologii erektilní dysfunkce se uplatňují také jiné hormonální odchylky, než hypotestosteronémie (především hyperprolaktinémie a diabetes mellitus) [ 151 ] nebo celková nehormonální onemocnění [ 26 ] [ 30 ]. Podle literárních údajů jí trpí 31 % mužů, a to nejen s fyzickými, ale i s psychickými poruchami [ 72 ]. Přestože erektilní dysfunkce vykazuje jasnou asociaci s věkem (prevalence je 5% ve 40 letech a 15% v 70 letech), korelace s hladinou testosteronu nebyla prokázána [ 119 ] a androgenní deficience je v etiologii erektilní dysfunkce považována za vzácnou (výskyt je nižší než 5%).

## **1.2. St. Louis University ADAM Questionnaire**

K vyšetření mužů s podezřením na androgenní deficit byly pro klinickou praxi sestaveny dotazníky, v nichž odpovědi na jednotlivé otázky pomohou orientačně zachytit výše uvedené fyzické i psychické změny.

V době zahájení vyšetřování pacientů nebyl ještě k dispozici Dotazník sexuálního zdraví, který byl vydán v rámci doporučených postupů ISSAM v roce 2002.

Od roku 1999 byl tedy používán dotazník Univerzity St. Louis. V deseti otázkách jsou v něm zahrnuty informace o poklesu síly, vytrvalosti, pohybových schopností nebo tělesné výšky. Některá pracoviště používají k detekci terapeutické odpovědi na deriváty testosteronu u mužů s androgenním deficitem „Aging Males“ Symptoms' Scale (AMS) [ 50 ].

### **1.3. Charakteristika účinku hormonů ovlivňujících kostní denzitu a celotělové složení u mužů**

#### ***Androgeny***

Účinek androgenů je mediován vazbou na androgenní receptor, který je řazen mezi steroidní receptory se třemi funkčními doménami. Testosteron, s relativní androgenní aktivitou rovnou 100, je sekernován Leydigovými buňkami varlete, pouze biologicky dostupný testosteron (volný a vázaný na albumin) je schopný difundovat do buňky [ 28 ]. Potentnějším androgenem s androgenní aktivitou rovnou 300 je 5- $\alpha$ -dihydrotestosteron, který vzniká z testosteronu působením reduktázy. V kůře nadledvin vznikají složitějšími enzymatickými cestami (za účasti 17- $\alpha$  hydroxylázy a 3- $\beta$  steroid dehydrogenázy) slabší androgeny o 19 uhlících - androstendion s androgenní aktivitou 10 a dehydroepiandrosteron a jeho sulfát s androgenní aktivitou rovnou 5. Jsou substrátem pro vznik testosteronu v periferii, protože nadledviny testosteron sekernují v minimálním množství [ 103 ]. Androgeny také představují prekursor pro extraglandulární formaci estrogenů cestou aromatázy, která je přítomna v řadě tkání včetně osteoblastů kostní tkáně. Právě polymorfismus genu pro aromatázu byl označen za nezávislý prediktor kostní hmoty s pozitivním vlivem na objem kortikální kosti u mladých mužů [ 80 ].

Přes androgenní receptor přítomný na osteoblastech mediují androgeny promoci, proliferaci a diferenciaci osteoblastů, produkci růstových faktorů, cytokinů, produkci proteinů kostní matrix (kolagenu I. typu, osteokalcinu, osteopontinu), lokální štěpení IGFBP-3, snížení sekrece interleukinu-6, prostaglandinu E2 a přes signální faktory osteoblastů také nepřímo ovlivňují osteoklasty [ 76 ]. Testosteron také přímo reguluje apoptózu osteocytů a působí i na receptory ve fibroblastech. Androgenní receptor (AR) je samozřejmě přítomen v řadě dalších tkání (mozek, pankreas,

prostatické buňky), včetně adipocytů a preadipocytů. Z extraskeletálních účinků je nutno v této souvislosti zmínit inhibici aktivity lipoproteinové lipázy, hlavního enzymového regulátoru vychytávání triglyceridů především ve viscerálním tuku.

### ***Estrogeny***

Estrogeny mají rovněž důležitou roli ve skeletálním metabolismu u mužů jako u žen, také zde probíhá periferní aromatizace androgenů na estrogeny. Aromatázu obsahují mimo jiné i osteoblast-like buňky a osteoblasty. Estrogen reguluje apoptózu osteocytů a jeho receptory jsou přítomny na osteoblastech i na osteoklastech. Ovlivňují tedy přímo osteoklastickou funkci, suprimují i produkci kostních resorpčních cytokinů (IL-1, 6) a ve vztahu k regulaci kostní resorpce jsou u stárnoucích mužů pravděpodobně dominantním sexuálním steroidem [ 29 ]. Jeho skeletální efekt u mužů není však ještě zcela objasněn [ 21 ] [ 66 ]. Například u mužů s revmatoidní artritidou byla podle některých autorů nalezena vyšší hladina estradiolu (jako důsledek zvýšené konverze z estronu), pozitivně korelující s markery zánětlivých změn, s předpokládaným pozitivním vlivem na skelet [ 144 ].

### ***IGF-I***

Inzulínu podobný růstový faktor je syntetizován v mnoha tkáních, včetně skeletu (patří mezi největší skupinu růstových faktorů produkovaných osteoblasty), kde působí jako lokální regulátor kostního metabolismu. Zvyšuje počet osteoblastů, stimuluje jejich diferenciaci a zvyšuje remodelaci kosti, syntézu kostní matrix a kolagenu [ 76 ]. V játrech je tvořen pod vlivem růstového hormonu, v periferii je jeho syntéza závislá na dalších hormonech, například parathormonu (glukokortikoidy jeho syntézu inhibují). Bioaktivita IGF v kostní tkáni je modulována několika IGFBP, především IGFBP-3, -4 a -5. Nejdůležitější je jeho vazba na IGFBP-3, v kostní tkáni stimuluje syntézu kostní matrix, kolagenu, buněk osteoblastické řady i počet osteoblastů. IGF-I má asi receptory i na osteoklastech. IGF se pravděpodobně podílejí na spojení kostní resorpce a formace a jejich koncentrace v kosti klesá s věkem [ 56 ].

### ***PTH***

Parathormon je aktivním regulátorem kalciové homeostázy, stimuluje uvolňování kalcia a fosforu z kosti, v ledvinách reabsorpci kalcia (reabsorci fosforu sni-

žuje), má rovněž stimulační efekt na 1-a hydroxylázu a zvýšenou tvorbou 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zvyšuje intestinální vstřebávání obou minerálů. Receptory má na osteoblastech, mimo nich stimuluje i jejich prekurzory [ 14 ] (nepřímo pak podněcuje expresi osteoklasty diferencujícího faktoru [ODF, RANKL] aktivuje jejich vývoj a zvyšuje aktivitu osteoklastické resorpce). Bylo také prokázáno, že kombinovaný deficit androgenů a estrogenů zvyšuje u mužů skeletální odpověď na resorpční efekt infúzně podaného PTH [ 73 ].

### **Hormony štítné žlázy**

Hormony štítné žlázy se podílejí na skeletálním růstu, T3 je pravděpodobně nezbytný pro proliferaci a maturaci růstové chrupavky [ 160 ]. Efekt hormonů štítné žlázy může být zčásti zprostředkováný stimulací produkce IGF-I. Receptory pro tyroideální hormony jsou přítomny na osteoblastech, jejichž aktivitu a proliferaci zvyšují, osteoklasty ovlivňují pak touto cestou pravděpodobně nepřímo. Celkově stimuluje kostní remodelaci, hladiny markerů kostního metabolismu korelují s hladinami tyreoidních hormonů [ 4 ].

### **Vitamín D**

Hlavním cirkulujícím metabolitem vitamínu D je kalcidiol (25-OHD), jehož koncentrace odráží nutriční stav vitamínu D. Po hydroxylaci v ledvinách z něj vzniká kalcitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) - jeho produkce je ovlivněna nejen hladinou vitamínu D, kalcia, fosfátu, ale i estradiolem, prolaktinem a růstovým hormonem. Má receptory na osteoblastech, zvyšuje sekreci alkalické fosfatázy a osteokalcinu z osteoblastů, zahajuje mineralizaci osteoidu a deponuje vápník do kostní matrix [ 51 ]. Nepřímo pak ovlivňuje i osteoklasty. In vitro studie prokázaly, že androgeny (dihydrotestosteron) a 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> působí synergicky na humánní prostatické, androgen-responzivní karcinomové buňky [ 164 ].

#### **1.4. Sexuální dimorfismus skeletu**

Rozdílnost v konstituci i metabolismu skeletu mezi oběma pohlavími je určována převahou androgenů v mužském organismu, i když, jak bylo již výše uvedeno, i

androgeny jsou aromatizovány na estrogeny a ovlivňují jejich receptory [ 121 ] [ 153 ].

Peaku kostní hmoty bývá u mladých mužů, na rozdíl od dívek, dosaženo již ve IV. pubertálním stadiu [ 162 ]. Muži dosahují vyššího peaku kostní hmoty pod vlivem androgenů [ 70 ], působících na kostní metabolismus během dospívání, i když uzávěr růstových štěrbin je mediován estrogeny [ 33 ] [ 37 ]. Byl prokázán negativní vztah mezi hladinou volného estradiolu a pozitivní vztah mezi hladinou volného testosteronu k velikosti trabekulární kosti v období dosažení peaku kostní hmoty [ 79 ]. Muži dosahují větší velikosti kostí, například obratlová těla mají větší řeznou plochu na stejnou výšku, a proto jsou mechanicky více odolná. Novější práce se souborem mladých jedinců poukazují na složitější vztah hladin nadledvinových hormonů k nízké porodní hmotnosti a ke kostnímu metabolismu. DHEA-S je pravděpodobně nezávislou determinantou kostního obratu - u mladých mužů jej, narozdíl od dívek, pravděpodobně snižuje [ 5 ].

V dalším období života dochází po fázi plateau k fyziologickému poklesu kostní hmoty, který začíná později než u ženy, je pozvolnější a dosahuje nižšího procenta z celkového množství hmoty než u žen (kortikální kost o 25 %, trabekulární o 50 %) [ 132 ]. Narozdíl od žen trabekulární úbytek kostní hmoty je způsoben ztenčením trabekul a teprve druhotně perforací s rozpojením procesu kostní formace a resorpce. V kortikální kosti není tak výrazné ztenčení pod vlivem endokortikální resorpce, protože dochází k větší periostální kostní formaci jak v osovém, tak končetinnovém skeletu. Androgeny ovlivňují tedy především axiální skelet, periferní je více pod vlivem růstového hormonu [ 125 ].

## 1.5. Osteoporóza u muže

V České republice postihuje osteoporóza podle dostupných údajů 15 % mužů ve věku nad 50 let a 39 % mužů ve věku nad 70 let [ 108 ]. Muže postihuje každá třetí zlomenina kyče, ve věku nad 70 let je těchto zlomenin více než 2 700 [ 133 ]. Nacházíme u nich vyšší podíl osteoporózy sekundární, v polovině až 2/3 případů jsou identifikovatelné rizikové faktory, které ji způsobují [ 8 ].

Nejčastější příčinou sekundární osteoporózy u mužské populace je terapie kortikoidy. Již při 7,5 mg prednisonu (nebo jeho ekvivalentu) denně byl po dvaceti týdnech pozorován pokles kostní denzity o 8 %, především pod vlivem poklesu celkového i volného testosteronu a pod přímým vlivem kortikoidu na kostní metabolismus, absorpci kalcia střevem a exkreci ledvinami [ 28 ].

Hned na dalším místě je příčinou hypogonadismus s větším postižením trabekulární kostní hmoty, a přestože nebyla prokázána jednoznačná korelace kostní denzity s hladinou testosteronu, uplatňuje se pravděpodobně i vliv jeho aromatizace na estrogeny nebo chybění inhibičního vlivu androgenů na účinek PTH ve skeletu [ 17 ]. Hypogonadismus je často důsledkem jiného než endokrinního onemocnění nebo jeho léčby. Sekundární osteoporóza u starších mužů bývá často spojena s léčbou karcinomu prostaty, při terapii antiandrogeny nebo LH-RH agonisty [ 47 ].

Jako idiopatickou osteoporózu označujeme úbytek kostní hmoty nejasné etiologie u mužů před 65. rokem života, ve starším věku jde při polymorbiditě spíše o neidentifikovatelné faktory. Při idiopatické osteoporóze dochází pravděpodobně k poruše funkce osteoblastů, možná nedostatečnou expresí proteinu estrogenového receptoru alfa [ 13 ]. Důsledkem je nerovnováha mezi procesy kostní novotvorby a kostní resorpce [ 41 ]. Ve vztahu ke kostní denzitě je relativní riziko fraktury na 1 SD redukce kostní hmoty obdobná u žen i u mužů, všeobecně však fraktury u muže pozorujeme o 5 až 7 let později. Je zajímavé, že fraktura proximálního femuru je u mužů spojena zhruba s dvakrát vyšší mortalitou než u žen. Příčinou mohou být vyšší věk a komorbidita [ 113 ].

Mechanistické vysvětlení dopadu senia na stárnutí kostí nezávisle na pohlavních steroidech je připisováno změnám vzniku kostních buněk ve dřeni - tedy k redukci osteoblastogeneze v závislosti na stárnutí, zvýšením adipogeneze a myelopoézy, zvýšením tvorby osteoklastů sekundárně k poklesu počtu osteoblastických buněk. S věkem pravděpodobně dochází k expresi genů, které upřednostňují diferenciaci dřeňové multipotentní kmenové buňky ve směru adipogeneze na úkor tvorby osteoblastů [ 85 ].

### **1.5.1. Diagnostika osteoporózy u muže**

Při vyšetřování mužské osteoporózy užíváme denzitometrická kritéria, stanovená WHO pro diagnostiku osteoporózy u žen. Pro muže nebyla obdobná kritéria vypracována, kostní denzita, při které je riziko fraktury 50%, je u mužů vyšší ( $0,908 \text{ g/cm}^2$ ) než u žen ( $0,844 \text{ g/cm}^2$ ), T-skóre spojené s prevalencí fraktury je však obdobné (-2,60 u mužů, -2,77 u žen), proto může být současná definice aplikována i na mužské pohlaví [ 23 ] [ 127 ].

## **1.6. Rizikové faktory pro vznik osteoporotické fraktury u muže**

Obdobně jako u žen, i u mužů byly vytipovány faktory, zvyšující riziko osteoporotické fraktury [ 43 ] [ 58 ] [ 61 ] [ 134 ] [ 147 ] [ 159 ].

- rodinná anamnéza - snížení kostní denzity u muže je 4x pravděpodobnější, byla-li nízká kostní denzita u otce, 8x pravděpodobnější, měli-li oba rodiče denzitu nízkou
- snížená denzita kostního minerálu
- věk nad 60 let
- europoidní rasa
- recentní nikotinismus
- zvýšené riziko pádů (poruchy rovnováhy, snížení svalové síly)
- prevalentní fraktura proximálního femuru nebo jiná po 40. roce života
- úbytek tělesné hmotnosti od 50. roku života o 10 %
- BMI - negativně koreluje s rizikem fraktury krčku femuru
- snížení tělesné výšky (znamená zvýšení rizika fraktury krčku femuru)
- snížený příjem kalcia
- nízká fyzická aktivita, svalová síla
- přidružené choroby a léky

## 2. CÍL PRÁCE

1. Vlastní statistické zhodnocení skupiny mužů východočeského regionu, kavkazského původu, ve věkové kategorii středního věku (interevium). Definovat vztah pohlavních hormonů ke kostní denzitě a k celotělovému složení z tohoto pohledu při variabilitě literárních údajů různých míst.

**T1.** Tabulka věku podle klasifikace WHO

Věk	Klasifikace
30 – 45 let	dospělost
45 – 59 let	interevium (rozvoj příznaků stáří)
60 – 74 let	mladí senioři
75 – 84 let	staří senioři

2. Zjistit nejvýznamnější rizikové faktory pro sníženou kostní denzitu, která je jedním z prediktorů osteoporotické fraktury.
3. Vybrat pro praktické využití ukazatele s nejvyšší výpovědní hodnotou o skeletálním metabolismu a hormonálním stavu šetřené mužské populace.

### **3. METODIKA PRÁCE**

#### **3.1. Soubor pacientů**

Do vyšetření bylo zařazeno celkem 150 mužů starších 38 let. K další analýze byli rozděleni do třech skupin:

- I** Muži odeslaní k osteologickému vyšetření pro podezření na osteoporózu, kteří nikdy neprodělali zlomeninu a neměli onemocnění nebo medikaci, ovlivňující kostní metabolismus. Tito tvořili kontrolní skupinu, protože nebylo možné provést epidemiologickou studii zdravých dobrovolníků.
- II** Muži, kteří neprodělali zlomeninu, ale byli léčeni glukokortikoidy (v době vyšetření byli však alespoň 3 měsíce bez kortikoterapie), jejichž kumulativní dávka mohla být dohledána. Jednalo se o pacienty s nespecifickým střevním zánětem v remisi, bez předchozího operačního zákroku na střevě, kterým nebyla podávána totální parenterální nebo enterální výživa.
- III** Muži s anamnézou traumatické zlomeniny, kterou prodělali více jak 6 měsíců před vyšetřením (k vyloučení ovlivnění ukazatelů kostního metabolismu hojící se frakturou) a byli v době jejího vzniku pouze suplementováni kalciem, neměli aktivní antiosteoporotickou terapii ani nebyli léčeni glukokortikoidy či jinými léky, ovlivňujícími kostní metabolismus. Příčinou fraktur byl pád. Do vyšetření nebyli zařazeni muži s frakturami při polytraumatu nebo jiném neadekvátním mechanismu úrazu.

**Úmluva:** V dalším textu práce budou skupiny I, II a III pro přehlednost a jednoduchost označovány tak, jak je u nich uvedeno ve sloupci Označení v tabulce T2.

**T2. Analyzované skupiny mužů**

Skupina	Označení	Počet ve skupině
I	kontroly	76
II	kortikoidy	24
III	fraktury	50

## 3.2. Vyšetřovací postup

### 3.2.1. Anamnestické vyšetření

Anamnestická data byla zaměřena na:

- rodinnou anamnézu (fraktury u příbuzných 1. linie)
- osobní anamnézu se zaznamenáním fraktur a mechanismu jejich vzniku
- medikaci (diuretika, antikonvulziva, kortikoidy, kumarinová antikoagulancia)  
*Ve skupině kortikoidů byla kumulativní dávka 1500 až 7200 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu, žádný z pacientů neužíval kortikoidy recentně, minimálně 3 měsíce byli bez medikace.*
- bolesti zad, kloubů, jejich lokalizaci a vazbu na klid nebo pohyb  
*Hodnocení subjektivních bolestí zad bez sledování dynamiky je obtížné, odpovědi jsme proto rozdělili pouze na možnost ano-ne*
- životosprávu – (kouření, alkohol, tělesnou aktivitu)  
*Pohybová aktivita byla rozdělena do tří kategorií: přiměřená, snížená (tam, kde je pacient limitován bolestí zad nebo kloubů) a zvýšená (u pacientů, kteří aktivně doma nebo ve sportovním zařízení alespoň třikrát týdně 30 minut cvičí).*
- příjem mléčných výrobků  
*Příjem mléčných výrobků byl dělen na přiměřený, zvýšený, snížený a intoleranci mléka. Jako přiměřený byl hodnocen při jejich zařazení do jídelníčku 3x týdně, zvýšený při každodenním příjmu a snížený při příjmu méně než 3x týdně. Negativně byli hodnoceni pacienti s vynescháním mléčných výrobků pro jejich intoleranci. Pacient při vyšetření musel odpovědět na dotazy o frekvenci příjmu mléčných výrobků, jejich typu a toleranci (dyspeptické obtíže ve smyslu bolestí břicha, nadýmání nebo častějších či řidších stolic).*
- dotazník sexuálního zdraví  
*Je již uveden v odstavci 1.2 St. Louis University ADAM Questionnaire.*

### 3.2.2. Fyzikální vyšetření

U všech pacientů byly vyšetřeny: hmotnost v kilogramech, výška v centimetrech (Carpenterův stadiometr) a proveden výpočet BMI. V době startu práce nebyl standardně vyšetřován poměr pas : boky.

### 3.2.3. Denzitometrické vyšetření

Vyšetřovány byly následující oblasti skeletu:

L páteř: předozadní projekce L1 - L4

proximální femur: krček femuru  
trochanter  
intertrochantericky  
total  
Wardův trojúhelník (do diagnostického hodnocení nezapočítáván)

celotělové složení: BMC (v gramech)  
tuk (v gramech)  
% tuku  
lean body mass (v gramech)

Vyšetření proximálního femuru bylo prováděno na nedominantní končetině. Hodnoceno bylo množství minerálu v gramech a kostní denzity v gramech na jednotku plochy ( $\text{cm}^2$ ). Výsledné hodnoty kostní denzity byly pak analyzovány v T-skóre a Z-skóre.

Při vyšetření celotělovém byla vymezena oblast zájmu (ROI) pro Th páteř, L páteř, LHK, PHK, P žebra, L žebra, pánev, LDK, PDK.

Celotělově měření hodnotilo množství tuku v gramech, % tuku a množství lean body mass v gramech – v oblastech LHK, PHK, těla, trupu, LDK, PDK.

Zařazeni byli pacienti spolupracující, ve čtrnáctidenním časovém odstupu od případné scintigrafie skeletu nebo kontrastního vyšetření orgánů dutiny břišní, bez přítomnosti cizího tělesa v organismu, které by hodnocení zkreslovalo. Vyšetření všech oblastí bylo provedeno dle standardních doporučení výrobce denzitometru.

### **3.2.4. Základní biochemický profil s referenčními hodnotami ve vyšetřujících laboratořích FN Hradec Králové**

#### **T3. Základní biochemický profil: Referenční hodnoty v séru**

Analyt v séru	Referenční hodnoty
Ca	2,17 - 2,65 mmol/l
ionizované Ca	0,95 - 1,30 mmol/l
P	0,70 - 1,50 mmol/l
kreatinin	50 - 115 $\mu\text{mol}/\text{l}$
cholesterol	2,20 - 5,20 mmol/l
triglyceridy	< 2,20 mmol/l
totální protein	65 - 80 g/l
albumin	35 - 52 g/l

**T4.** Základní biochemický profil: Referenční hodnoty v moči

Analyt v moči	Referenční hodnoty
U – Ca	0,60 - 5,50 mmol/l
U – Ca / krea	< 0,50
U – P	10 - 60 mmol/l
U – Mg	1,20 - 12,00 mmol/l

**3.2.5. Hormonální parametry vyšetřované v séru**

**T5.** Hormonální parametry: Referenční hodnoty v séru mužů

Analyt v séru	Referenční hodnoty
celkový testosteron	9,1 - 55,2 nmol/l
estradiol	0 - 180 pmol/l
LH	1,2 - 8,2 IU/l
FSH	1,5 - 11,1 IU/l
PRL	0,0 - 18,3 ng/ml
TSH	0,15- 5,00 mIU/l
Volný T4	11 - 25 pmol/l
PTH	1,2 - 7,5 pmol/l
25 (OH) D3	14 - 42 µg/l
IGF-I	60 - 270 ng/ml
DHEA-S	5 - 9 µmol/l (41 až 50 let) 2 - 8 µmol/l (51 až 60 let)
AD	1 - 10 nmol/l
17-OHP	1,5 - 7,2 nmol/l
SHBG	20 - 70 nmol/l

Vyšetření nadledvinových androgenů bylo provedeno RIA metodou (IMMUNOTECH, a.s.), vyšetření testosteronu elektroimunochemickou metodou (ELECSYS Roche) a LH, FSH a estradiolu radioimunoanalytickou metodou (IMMULITE Roche). Stanovení SHBG v séru bylo provedeno imunoradiometricky (IMMUNOTECH, a.s.).

### **3.2.6. Vyšetření ukazatelů kostního metabolismu**

#### **T6. Kostní metabolismus: Referenční hodnoty v séru mužů**

Analyt v séru	Referenční hodnoty
OTKC	8,0 - 37,6 µg/l
ALP	1,04 - 2,20 µkat/l
K-ALP	0,25 - 0,69 µkat/l
PICP	67 - 122 µg/l

#### **T7. Kostní metabolismus: Referenční hodnoty v moči mužů**

Analyt v moči	Referenční hodnoty
d-pyd / krea	2,5 - 5,0

Osteokalcin je nekolagenním proteinem, který je produkován osteoblasty a je markerem jejich aktivity (tedy kostní novotvorby), stejně jako PICP, hlavní produkt osteoblastů, uvolňovaný při biosyntéze kolagenu. Alkalická fosfatáza není specifická pro kost, její kostní izoenzym vykazuje v 10 až 20 % zkříženou reaktivitu s jaterním izoenzymem, je rovněž ukazatelem kostní formace.

Deoxypyridinoliny, spojky kolagenové molekuly, se uvolňují při jeho degradaci, jsou ukazatelem kostní resorpce, stanoveným ve vzorku moči, vždy v poměru na kreatinin. V době zahájení a průběhu studie jediný ukazatel kostní resorpce, který byl stanoven. Kritická diference jednotlivých analytů se pohybuje kolem 20 % až 30 % u K-ALP, 21 % až 29 % u osteokalcinu, 28 % až 47 % u poměru d-pyd / kreatinin [ 109 ].

### **3.3. Technika denzitometrického vyšetření a krevních odběrů**

#### **3.3.1. Denzitometrické vyšetření**

Denzitometrické vyšetření páteře, proximálního femuru a celotělového složení bylo provedeno přístrojem Hologic QDR - 4500 (Hologic Inc., Waltham, MA, USA) ve fan-beam skenovacím modu.

Jedná se o denzitometr typu DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), užívajícího k přesnému měření kostní a měkké tkáně záření o dvou energiích – 105 KeV a 45 keV.

Za standardních vyšetřovacích podmínek byla obdržená dávka maximálně 34 mR (0,35 mSv). Přesnost měření je uváděna výrobcem 0,005 g/cm<sup>2</sup> pro kostní denzitu, pro měkkou tkáň celotělově ± 300g.

Kontrola kvality denzitometrického měření se provádí pomocí měření fantomu L páteře 1x denně a step fantomu (pro měření celotělové) 1x týdně, vždy před zahájením ranního měření.

### 3.3.2. Odběr krve

Odběr krve byl prováděn v pololeže, mezi 8. až 10. hodinou nalačno, pacient rovněž odevzdal vzorek druhé ranní moče. Většina vzorků byla dopravena do laboratoře, umístěné ve stejné budově, a to přímo bez časového prodlení, které by mohlo způsobit zkreslení výsledků. Všechn vyšetřovaný biologický materiál byl předán do příslušných laboratoří do jedné hodiny za standardních podmínek.

## 3.4. Statistické zpracování výsledků

Statistická analýza byla provedena pomocí statistického software NCSS a statistických funkcí z programu Microsoft Excel. Zaměřili jsme se především na vyhledávání signifikantních rozdílů v průměrných hodnotách nebo mediánech mezi jednotlivými skupinami, jak je definovala tabulka **T2**, dále pak na korelace měřených veličin k věku a na případné zajímavé korelace různých měřených veličin navzájem v rámci jednotlivých vyšetřovacích skupin.

**Úmluva:** Všude tam, kde z důvodu nepotvrzení hypotézy o normalitě rozdělení základního souboru, ze kterého byly hodnoty jednotlivých proměnných pacientů vybrány, jsou ve statistickém hodnocení použity místo parametrických testů testy neparametrické. Např. místo *t*-testu shody průměrů dvou základních souborů je použit Mannův-Whitneyův test shody dvou mediánů. Tato okolnost je vyjádřena tím, že

okénka v odpovídajících tabulkách výsledků (např. v uvedeném případě u *t*-testu) jsou prázdná.

Dále jsou ve všech statistických vyhodnoceních bráni v úvahu jen ti pacienti, u kterých byly naměřeny vždy všechny údaje k hodnocení nutné. Proto ne vždy např. počet pacientů ve skupině je shodný s počtem pacientů deklarovaným v tabulce **T2**. Obecně v případě, že pro statistické hodnocení je u pacienta potřebná určitá *n*-tice údajů, pak pacient je do hodnocení zařazen jen tehdy, jestliže je u něj všech *n* potřebných údajů k dispozici. Tedy při jakémkoliv chybějícím údaji z těchto *n* potřebných je automaticky pacient z hodnocení vyřazen.

V sloupcových grafech v této práci, nebude-li uvedeno jinak, odpovídají sloupce velikosti výběrového průměru veličiny a chybové úsečky představují svou velikostí výběrovou směrodatnou odchylku.

Ve výsledcích testů jsou pro rychlou orientaci použita v literatuře standardně užívaná označení statistické významnosti dle následujícího schématu:

označení	hladina významnosti p
n.v.	> 0,05 (nevýznamný rozdíl)
*	≤ 0,05
**	≤ 0,01
***	≤ 0,001

## 4. VÝSLEDKY A DISKUSE DÍLČÍCH VÝSLEDKŮ

Celkový počet vyšetřených pacientů byl 150, pacienti byli ve věku od 38 do 84 let.

### T8. Věková charakteristika jednotlivých skupin pacientů [roky]

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	76	52,84	8,81	52,00	40	76
<b>kortikoidy</b>	24	48,29	8,51	46,00	40	72
<b>fraktury</b>	50	60,48	11,58	60,00	38	84

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly - kortikoidy</b>				**	> 0	0,007409
<b>kontroly - fraktury</b>				***	< 0	0,000079
<b>kortikoidy - fraktury</b>				***	< 0	0,000016

Medián věku ve skupině fraktur byl statisticky významně vyšší oproti mediánu kontrol, resp. pacientů s kortikoterapií, a to na hladině významnosti  $p = 0,000079$ , resp.  $p = 0,000016$ .

Vyšší věkový průměr ve skupině fraktur jsme očekávali, protože již nábor pacientů do skupiny fraktur, ve snaze zachovat i zde věkovou strukturu zbývajících skupin, byl obtížný.

### 4.1. Anamnestické údaje

#### 4.1.1. Příjem mléčných výrobků, výživa

Vyhodnocení příjmu mléčných výrobků bylo provedeno podle definice v metodické části práce. Výsledky byly statisticky zpracovány  $\chi^2$  testem.

Protože šetřením získaná tabulka T9 nesplňuje předpoklady správného použití tohoto testu, byly pro účely vyhodnocení sloučeny kategorie snížený a žádný. Takové sloučení dvou „vzájemně příbuzných“ sloupců se nazývá kolapsování kontingenční tabulky. Po tomto kolapsování nebyla  $\chi^2$  testem prokázána existence závislosti mezi příslušností k určité skupině pacientů a příjemem mléčných výrobků.

Odpovídající procenta zastoupení normálního a nízkého příjmu mléčných výrobků jsou po kolapsování ve všech skupinách přibližně stejná.

**T9. Příjem mléčných výrobků**

Skupina	Příjem mléčných výrobků			součet
	normální	snížený	zádný	
<b>kontroly</b>	58 (76,3 %)	17 (22,4 %)	1 ( 1,3 %)	<b>76</b>
<b>kortikoidy</b>	17 (73,9 %)	6 (26,1 %)	0 ( 0,0 %)	<b>23</b>
<b>fraktury</b>	33 (66,0 %)	15 (30,0 %)	2 ( 4,0 %)	<b>50</b>
<b>všechny</b>	<b>108 (72,5 %)</b>	<b>38 (25,5 %)</b>	<b>3 ( 2,0 %)</b>	<b>149</b>

Podle některých autorů není osteoporóza onemocněním, které je primárně způsobeno deficitem kalcia [ 60 ]. Nedostatečný příjem kalcia nebyl zahrnut ani mezi rizikové faktory pro úbytek kostní denzity podle Framinghamské studie mužů, sledovaných 4 roky od věku  $74 \pm 4,5$  let [ 45 ]. Jiné literární údaje považují příjem kalcia v mléku jako efektivní strategii pro prevenci osteoporózy, potvrzenou snížením aktivity alkalické fosfatázy, i když u mužů méně výrazným než u žen [ 163 ]. Přesto lze při nestatistickém hodnocení tabulky příjmu mléčných výrobků vyslovit domněnku, že byl příjem kalcia ve skupině fraktur nejnižší. Jedním vysvětlením může být nižší věkový průměr našich pacientů ( $60,5 \pm 11,6$  let, viz tabulka T8) než ve výše uvedené studii (u nichž by nižší příjem kalcia mohl být rizikovým faktorem) nebo předpoklad, že tito muži náhle neměnili dietní zvyklosti získané v mládí, tedy v období, kdy příjem kalcia hraje klíčovou roli při tvorbě kostní hmoty [ 115 ], se kterou vstoupili do dospělosti a která mohla být nižší. Druhým z vysvětlení pak může být nejvyšší věkový průměr skupiny fraktur s předpokladem, že zastoupení kalcia ve stravě klesá s věkem.

#### 4.1.2. Chronické bolesti zad a kloubů

Skupiny s kortikoidy a s frakturami měly očekávaně vyšší frekvenci výskytu chronické bolesti zad oproti kontrolám. To zřetelně ukazuje tabulka T10, podle které je vidět, že výskyt bolesti zad je ve skupinách kortikoidů a fraktur o více než o 21 % vyšší, než u kontrol. Závislost mezi příslušností ke skupině a výskytem bolesti zad se potvrdila pomocí  $\chi^2$  testu a to na hladině významnosti  $p = 0,015444$ .

Bolest zad u stárnoucí populace bývá multifaktoriální etiologie. Ve vztahu ke kostní denzitě byla pozorována zvýšená incidence osteopenie a osteoporózy v oblasti L páteře a nebo proximálního femuru či předloktí u pacientů s bolestmi dolní části zad [ 31 ]. Tomu by odpovídaly i naše výsledky u pacientů s nejnižší kostní denzitou ve skupině fraktur, včetně non-vertebrálních. Ti mají v oblasti L páteře osteoporózu, věku nepřiměřenou (Z-skóre je -2,47), zatímco ve skupině kontrol a kortikoidů v oblasti L páteře byla zjištěna osteopenie. Fraktury jsou ale také skupinou nejstarší – vzestup prevalence bolesti věkem odpovídá literárním údajům [ 152 ]. Avšak podle některých autorů ne všichni pacienti s bolestmi zad mají přítomny vertebrální fraktury [ 111 ]. U mužů starších 50 let s frakturami obratlů je popisována větší intenzita bolesti než u stejně starých žen [ 65 ], tento údaj jsme neobjektivizovali.

**T10. Bolesti zad**

Skupina	Bolesti zad		součet
	ne	ano	
<b>kontroly</b>	36 (47,4 %)	40 (52,6 %)	<b>76</b>
<b>kortikoidy</b>	6 (26,1 %)	17 (73,9 %)	<b>23</b>
<b>fraktury</b>	12 (24,0 %)	38 (76,0 %)	<b>50</b>
<b>všechny</b>	<b>54 (36,2 %)</b>	<b>95 (63,8 %)</b>	<b>149</b>

Tabulka **T11** ukazuje frekvenci výskytu bolesti kloubů ve sledovaných skupinách. Také u této veličiny je zřejmé, že frekvence výskytu je u skupiny fraktur o 15 a více procent vyšší, než u skupin zbývajících. Ve skupině kortikoidů se bolesti kloubů však mohou vyskytovat nezávisle na kostní denzitě v kombinaci s nespecifickým střevním zánětem. Závislost mezi příslušností ke skupině a výskytem bolesti kloubů se tak zřetelně potvrdila pomocí  $\chi^2$  testu a to na hladině významnosti  $p = 0,039561$ .

**T11. Bolesti kloubů**

Skupina	Bolesti kloubů		součet
	ne	ano	
<b>kontroly</b>	60 (78,9 %)	16 (21,1 %)	<b>76</b>
<b>kortikoidy</b>	16 (72,7 %)	6 (27,3 %)	<b>22</b>
<b>fraktury</b>	29 (58,0 %)	21 (42,0 %)	<b>50</b>
<b>všechny</b>	<b>105 (71,0 %)</b>	<b>43 (29,0 %)</b>	<b>148</b>

### 4.1.3. Pohybová aktivita

Hodnocení pohybové aktivity je uvedeno v následující tabulce **T12**. Tato tabulka neumožňuje aplikaci  $\chi^2$  testu pro nesplnění požadovaných předpokladů (žádné políčko tabulky nemá mít při jeho použití četnost nižší než 5). Ani žádné kolapsování tabulky, jak bylo už dříve použito u příjmu mléčných výrobků (viz bod 4.1.1), nám zde nepomůže. Z logiky věci vyplývá, že není ani vhodné, ani možné.

**T12. Pohybová aktivita**

Skupina	Pohybová aktivita			součet
	snížená	normální	zvýšená	
<b>kontroly</b>	3 ( 3,9 %)	67 (88,2 %)	6 ( 7,9 %)	<b>76</b>
<b>kortikoidy</b>	4 (17,4 %)	18 (78,3 %)	1 ( 4,3 %)	<b>23</b>
<b>fraktury</b>	10 (20,0 %)	40 (80,0 %)	0 ( 0,0 %)	<b>50</b>
<b>všechny</b>	<b>17 (11,4 %)</b>	<b>125 (83,9 %)</b>	<b>7 ( 4,7 %)</b>	<b>149</b>

Struktura tabulky ale ukazuje, že vedlejší (severovýchodní) diagonála je mnohem více obsazena než diagonála hlavní (severozápadní). Je proto téměř jisté, že při použití přesného testu pro obecnou kontingenční tabulku  $m \times n$  (to je obdoba Fisherova přesného testu pro tabulku  $2 \times 2$ ) by byla závislost příslušnosti ke skupině na stupni pohybové aktivity prokázána. Bohužel takový test není v použitém software k dispozici a statistický výpočetní systém, který by ho obsahoval, se nepodařilo zajistit. Proto se zde musíme spokojit jen s naznačenou domněnkou, že od kontrol přes skupinu léčenou glukokortikoidy ke skupině s frakturami stupeň pohybové aktivity celkově zřetelně klesá. Ani zde však nelze označit sníženou tělesnou aktivitu za rizikový faktor úbytku kostní hmoty, protože může být ovlivněna změnou hybnosti po prodělané fraktuře. Navíc i v literatuře není považována rekreační fyzická aktivita za faktor, který u mužů středního věku ovlivňuje denzitu kostního minerálu [ 91 ] nebo hladinu androgenů [ 112 ]. Na druhou stranu je však prokázán pokles tělesné aktivity s věkem, přičemž skupina fraktur byla nejstarší. Právě u stárnoucí populace má vedle adekvátního dietního příjmu fyzická aktivita významný vliv na skeletální stav [ 68 ].

#### **4.1.4. Traumatické fraktury**

Pacienti s frakturami byli rozděleni do dvou kategorií: s jednou frakturnou a dvěma a více frakturami. Toto rozdělení je pochopitelné, protože více než dvě fraktury měli jen dva pacienti, z toho jeden měl tři a jeden čtyři. Hodnotil se vztah počtu fraktur k nutriční, příjmu mléčných výrobků, bolestem zad, bolestem kloubů a pohybové aktivitě. Nikde nebyla prokázána významná statistická vazba kromě příjmu mléčných výrobků. Tam jsme obdrželi následující tabulku:

**T13. Příjem mléčných výrobků ve skupině fraktur**

Počet fraktur	Příjem mléčných výrobků		součet
	normální	snížený nebo žádný	
1	22 (75,9 %)	7 (24,1 %)	<b>29</b>
2 a více	9 (47,4 %)	10 (52,6 %)	<b>19</b>
všechny	<b>31 (71,0 %)</b>	<b>17 (29,0 %)</b>	<b>48</b>

Po zhodnocení těchto výsledků testem shody dvou proporcí se ukázalo, že podíl sníženého nebo žádného příslušného mléčných výrobků je u skupiny s jedinou frakturnou statisticky významně nižší než stejný podíl u skupiny se dvěma a více frakturami a to na hladině významnosti  $p = 0,043534$ .

Očekávali jsme dále, že pacienti se dvěma a více frakturami budou vyššího věku. Tato hypotéza se ale nepotvrdila. Paradoxně průměr věku u pacientů s jednou frakturnou byl roven 62,1 roku, zatímco v podskupině se dvěma a více frakturami byl naopak nižší, jen 58,1 roku. Z důvodu veliké variability věku v obou podskupinách se ale tento rozdíl neukázal jako statisticky významný.

#### **4.1.5. Dotazník sexuálního zdraví**

Dotazník sexuálního zdraví (viz subkapitola 1.2 St. Louis University ADAM Questionnaire) nebyl pacienty vyplňován samostatně, ale otázky byly zařazeny do anamnestického vyšetření při hodnocení subjektivního stavu.

Validita dotazníku byla zkoumána na kanadských lékařích ve věku 40 až 62 let. U 25 % z nich, kteří měli nízkou hladinu biologicky dostupného testosteronu, byla

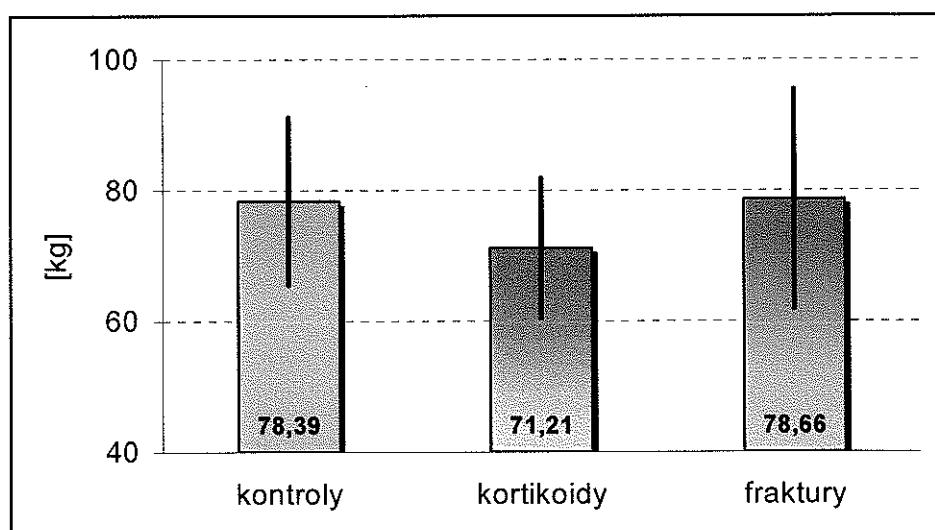
prokázána 88% senzitivita a 60% specificita. Při opakovaném podání byl koeficient variace 11,5. V jiné studii 37 % mužů s normální hodnotou biologicky dostupného testosteronu udávalo příznaky dysforie [ 100 ]. I při použití „Aging Males“ Symptoms' Rating Scale se pohybuje senzitivita a specificita mezi 50 až 75 % [ 50 ].

Případné statistické zpracování by nebylo možné považovat za validní, protože klíčové otázky stran libida a erekce pacienti hodnotili ve většině případů jako negativní nebo nezodpověděli vůbec. Naopak ostatní otázky, zaměřené na ztrátu energie, síly, radosti ze života, pohybových schopností a snížení pracovní výkonnosti, jsou velmi všeobecné a mohou být kladně zodpovězeny nejen u pacientů s androgenním deficitem, ale i u těch, kterým tyto potíže způsobuje primárně jiné onemocnění (včetně nespecifického střevního zánětu a fraktur s opakovanými hospitalizacemi a s chronickou bolestí). Přikláníme se proto k názoru, že dotazník má svoji informační hodnotu, ale kritéria pro androgenní deficit přináší teprve analýza hormonálních hladin [ 46 ].

## 4.2. Antropometrie

Tělesná hmotnost vyšetřených pacientů ve skupině kortikoidů byla statisticky významně nižší než u kontrol i pacientů ze skupiny fraktur. V prvním případě na hladině významnosti  $p = 0,007348$ , ve druhém pak na  $p = 0,011865$ .

**G1. Tělesná hmotnost**



Vysvětlením je základní onemocnění, kterým byl nespecifický střevní zánět, i když v remisi a bez anamnézy parenterální nebo enterální nutrice. Tito pacienti měli rovněž statisticky významně nižší body mass index.

V parametru tělesná výška nebyly prokázány žádné statisticky významné odlišnosti vzájemně mezi jednotlivými skupinami pacientů, základní statistické údaje o výšce obsahuje následující tabulka **T14**. I když existují práce, v nichž muži s frakturami nebo s generalizovanou osteoporózou byli nižší než muži s normální kostní denzitou [ 102 ].

Ve shodě s výsledky studie MEDOS, zjišťující rizikové faktory pro frakturu proximálního femuru u mužů ve věku nad 50 let, jsme neprokázali signifikantní korelací mezi tělesnou výškou a kostní denzitou [ 62 ].

**T14. Tělesná výška [cm]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	76	176,01	6,57	175,50	164	195
kortikoidy	24	175,13	6,15	175,00	166	187
fraktury	50	173,88	8,89	172,50	152	193

V indexu BMI naopak ale rozdíly nalezeny byly. To ukazuje následující tabulka **T15** a rozdíly jsou dobře vidět především na grafu **G2**. Zatímco skupiny kontrol a fraktur tíhnou k nadváze ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), ve skupině léčené glukokortikoidy je medián o jednotku nižší (průměr dokonce o dvě jednotky), i když v pásmu normálních hodnot. To není v absolutním porovnání o mnoho, ale tento rozdíl v hodnotě mediánu se ukázal jako statisticky významný (oproti kontrolám na hladině významnosti  $p = 0,016226$ , oproti skupině fraktur na hladině významnosti  $p = 0,011632$ ). Za povšimnutí zde stojí výmluvné hodnoty minima a maxima dosažené u jednotlivých skupin. Přitom uvedené hodnoty maxim nejsou nijak odtažité od ostatních hodnot zjištěných ve skupinách.

### T15. Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]

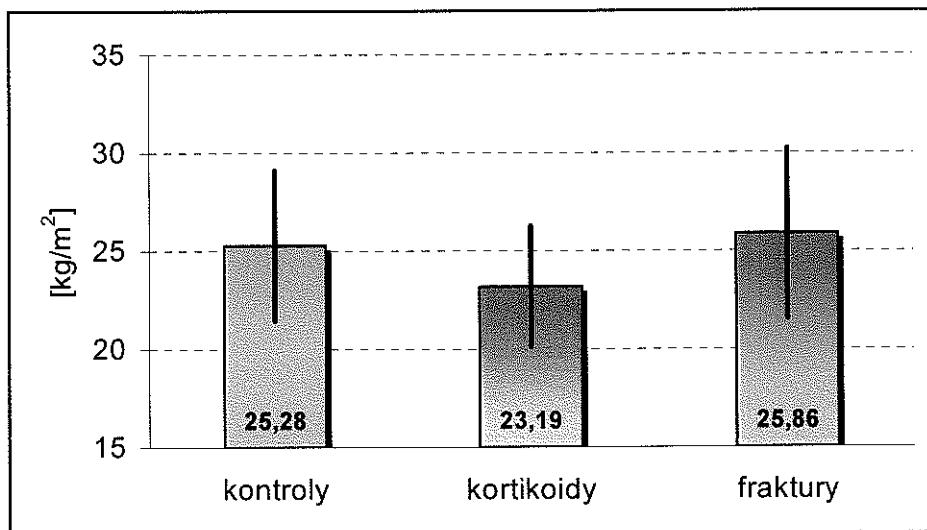
Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	76	25,28	3,83	24,79	15,97	35,14
kortikoidy	24	23,19	3,07	23,89	16,14	28,40
fraktury	50	25,86	4,35	24,93	16,30	35,66

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				*	> 0	0,016226
kontroly - fraktury				n.v.		
kortikoidy - fraktury				*	< 0	0,011632

Protože rozdělení populace u všech tří skupin nebyla shledána Kolmogorov-vým-Smirnovovým testem jako normální, můžeme při porovnávání využít jen neparametrický test Mannův-Whitneyův. Vysvětlení zde ale spočívá ve vlastní konstrukci body mass indexu (BMI). Vše totiž mají za příčinu rozdíly, které už byly nalezeny u tělesné hmotnosti (viz graf G1 a komentář k němu).

U pacientů s frakturami jsou hodnoty vyššího body mass indexu relativně překvapivé, především s ohledem na jejich nízkou kostní denzitu.

### G2. Body Mass Index



Vyšší BMI je v literatuře uváděn jako protektivní faktor úbytku kostní hmoty. Například při pátrání po rozdílech v BMI mezi norskými muži, kteří mají vysokou inci-

denci fraktury proximálního femuru mezi ostatními Evropany, byl prokázán u Norů nižší BMI než v ostatních regionech [ 95 ]. Pozitivní korelace mezi BMD proximálního femuru nebo L páteře s BMI u obou pohlaví prokazují i jiní autoři [ 18 ] [ 53 ] [ 143 ]. Je vysvětlována vyšší hladinou estrogenů, vznikajících aromatizací v tukové tkáni [ 69 ] a podle některých autorů je při obezitě snížena produkce testosteronu alternací osy hypotalamus - hypofýza - nadledviny [ 139 ]. Na podkladě těchto znalostí jsme prošetřovali domněnku, podle které je vyšší hladina estradiolu a nižší hodnota testosteronu vlastní mužům s nadváhou. Nalezli jsme však přitom překvapivý, statisticky významný rozdíl mezi průměrnými hodnotami ve skupině kontrol a fraktur, výsledky jsou podrobně uvedeny v kapitole věnované hormonálním parametrům.

#### 4.3. Biochemické parametry

Stanoveny byly základní biochemické parametry se vztahem ke kostnímu metabolismu.

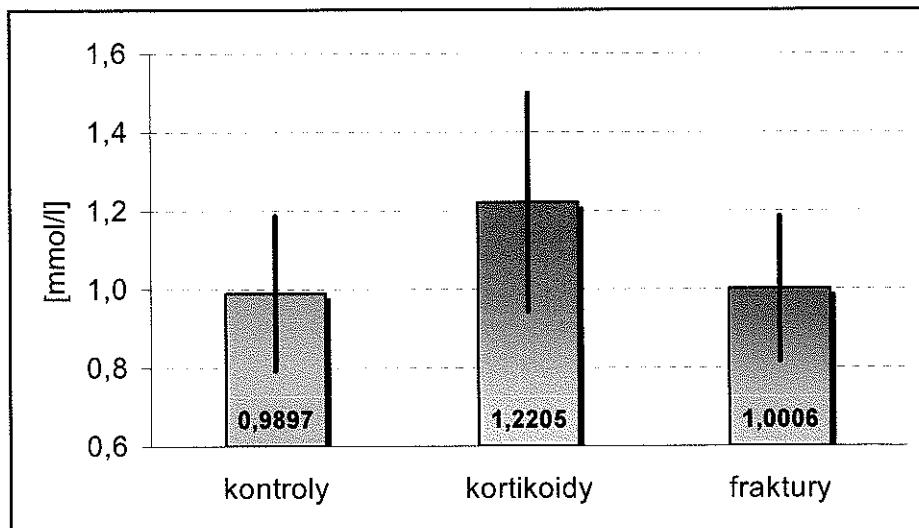
U hodnot fosforu byly nalezeny statisticky významné rozdíly (tabulka **T16** a graf **G3**). Průměrné hodnoty fosforu byly ve skupině nemocných léčených glukokortikoidy statisticky vysoko významně vyšší (ale v pásmu normálních hodnot) než u skupiny kontrolní a to na hladině významnosti  $p = 0,000043$ . Obdobný výsledek byl získán i při porovnání této skupiny se skupinou fraktur. Průměr oproti skupině fraktur byl statisticky významně vyšší na hladině významnosti  $p = 0,001952$ .

**T16. Fosfor [mmol/l]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	69	0,9897	0,1964	1,0000	0,47	1,54
kortikoidy	19	1,2205	0,2780	1,2300	0,74	1,82
fraktury	49	1,0006	0,1841	1,0000	0,63	1,33

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	***	< 0	0,000043	***	< 0	0,000407
kontroly - fraktury	n.v.			n.v.		
kortikoidy - fraktury	**	> 0	0,001952	**	> 0	0,001176

### G3. Fosfor



Při shodné technice i době odběru ve všech skupinách jsme hledali zdůvodnění pro signifikantně významné rozdíly s maximem průměrů ve skupině kortikoidů. Pacienti všech skupin měli exkreci fosforu do moči v normě, rozdíl nebyl ani v hodnotě kreatininu v séru, jež byla rovněž v pásmu normálních hodnot. Částečným vysvětlením zde může možná být nižší věkový průměr těchto pacientů.

V literatuře je uváděno, že koncentrace fosforu u mužů klesá s věkem [ 114 ], (zatímco u žen od menopauzy stoupá). Skupina kortikoidů měla věkový průměr skutečně statisticky významně nižší než fraktury a kontroly. Přestože pacienti byli v remisi základního onemocnění, mírný katabolický stav však pravděpodobně vyloučit nelze. Z ukazatelů, které by jej mohly potvrdit, jsme měli k dispozici pouze albumin jako nespecifický parametr nutrice. Jeho průměrná hodnota byla nepatrně nižší, ale nevýznamně. Tyto výsledky navíc nepotvrzují literární údaje, které udávají albumin jako významný rizikový faktor pro frakturu femuru a nízkou kostní denzitu [ 146 ].

U hodnot celkového kalcia (tabulka **T17**) a ionizovaného kalcia (tabulka **T18**), které se pohybovaly v rozmezí norem, se výsledky ve skupinách vzájemně statisticky významně nelišily. Nejistili jsme ani závislost hodnot na věku.

**T17. Celkové kalcium [mmol/l]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	70	2,3411	0,1120	2,3200	2,10	2,59
<b>kortikoidy</b>	21	2,3271	0,1279	2,2900	2,14	2,58
<b>fraktury</b>	47	2,3517	0,1333	2,3400	2,08	2,68

**T18. Ionizované kalcium [mmol/l]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	68	1,2371	0,0525	1,2400	1,10	1,35
<b>kortikoidy</b>	20	1,2290	0,0685	1,2400	1,03	1,31
<b>fraktury</b>	50	1,2382	0,0429	1,2400	1,10	1,32

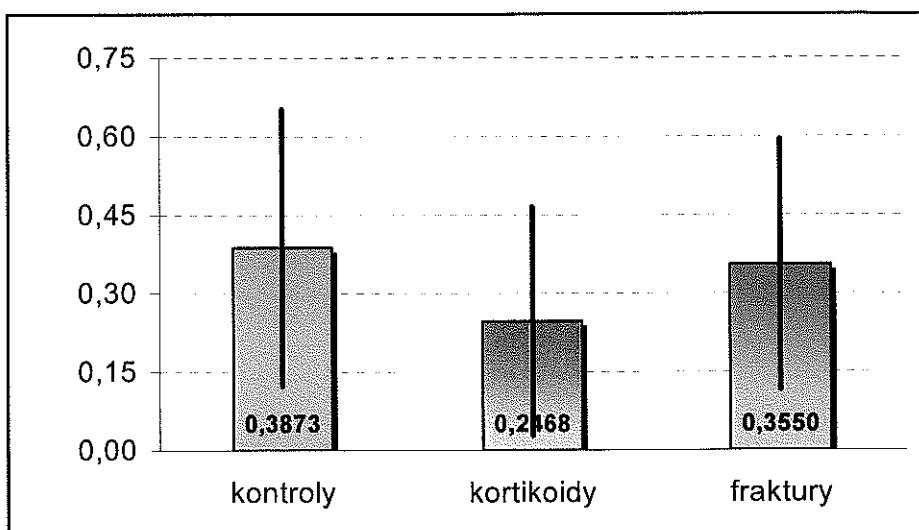
Poměr kalcia ke kreatininu (tabulka T19) ve vzorku ranní moči u pacientů s glukokortikoidy byl v mediánech statisticky významně nižší jak proti kontrolám ( $p = 0,004094$ ), tak proti frakturám ( $p = 0,019876$ ). Nižší exkrece kalcia do moči oproti kontrolám byla prokázána i autory, kteří vyšetřovali pacienty s letitou anamnézou Crohnovy choroby v klinické remisi [ 122 ]. Provázely jej také vyšší ukazatele metabolického kostního obratu, jak bude uvedeno v dalších tabulkách a grafech. Tyto hodnoty mohou odrážet nižší obsah kalcia v organismu, neprokázali jsme však jejich vztah k obsahu kostního minerálu ve všech vyšetřovaných oblastech u této skupiny, ani závislost na věku. Poměr Ca/kreatinin v moči se věkem neměnil ani ve skupině zdravých mužů ve věku 20 až 83 let, jak se uvádí v práci Wisharta a kolektivu [ 159 ]. Průměrné hodnoty poměru Ca/kreatinin v moči se u všech vyšetřovaných skupin pohybovaly v rozmezí normálních hodnot.

**T19. Poměr močového kalcia ke kreatininu**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	70	0,3873	0,2647	0,3500	0,01	1,56
kortikoidy	19	0,2468	0,2187	0,2000	0,01	0,82
fraktury	46	0,3550	0,2397	0,3100	0,04	1,41

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				**	> 0	0,004094
kontroly - fraktury				n.v.		
kortikoidy - fraktury				*	< 0	0,019876

**G4. Poměr močového kalcia ke kreatininu**



Hladiny cholesterolu (tabulka T20) a triglyceridů (tabulka T21) byly stanoveny ke zjištění případné korelace s tukovou hmotou. Podle některých autorů celotělová denzita kostního minerálu a denzita v oblasti proximálního femuru pozitivně koreluje s hladinou celkového cholesterolu [ 2 ]. Také my jsme prokázali pozitivní korelací ve skupině kontrol (Spearmanův koeficient korelace  $r = 0,34939$  při  $n = 64$ ) a ve skupině fraktur (Spearmanův koeficient korelace  $r = 0,39279$  při  $n = 48$ ), v obou případech byly hodnoty  $r$  statisticky významně odlišné od nuly na hladině významnosti  $p < 0,006$ . Ve skupině kortikoidy se pozitivní korelace sice zjistila ( $r = 0,40888$  při  $n = 18$ ), ale test neprokázal její statisticky významnou odlišnost od nuly.

U skupiny léčené glukokortikoidy byly zjištěny sice nižší hodnoty cholesterolu, ale rozdíly nebyly statisticky významné, stejně jako vyšší triglyceridy (také ale nevýznamně), pravděpodobně ve vztahu k základní terapii glukokortikoidy.

**T20. Cholesterol [mmol/l]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	64	5,5184	1,1252	5,5150	2,39	7,56
<b>kortikoidy</b>	18	5,0383	1,3931	4,9950	2,86	7,46
<b>fraktury</b>	48	5,4673	0,9932	5,4950	3,74	8,01

**T21. Triglyceridy [mmol/l]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	64	1,6488	0,8162	1,5100	0,62	4,66
<b>kortikoidy</b>	18	1,9250	1,3522	1,7500	0,84	6,82
<b>fraktury</b>	48	1,6408	0,8130	1,3250	0,76	4,36

#### 4.4. Markery kostního metabolismu

Ukazatele kostního metabolismu prokázaly zvýšený metabolický kostní obrat u pacientů léčených glukokortikoidy. V oblasti kostní novotvorby byl medián kostního izoenzymu alkalické fosfatázy ve skupině kortikoidů statisticky významně vyšší jak proti mediánu kontrol ( $p = 0,011690$ ), tak proti mediánu fraktur ( $p = 0,035115$ ). Kostní izoenzym alkalické fosfatázy je ukazatelem funkce osteoblastů, v tomto případě svědčí o vystupňované kostní novotvorbě. U pacientů s nespecifickým střevním zánětem jsme mohli vyloučit zkříženou reaktivitu s jaterním izoenzymem [ 16 ]. Vysvětlením pro průměrnou hodnotu přesahující horní hranici normy by mohl být nespecifický střevní zánět se sníženým vstřebáváním kalcia a vitaminu D, kterému by také odpovídala signifikantně nižší exkrece kalcia do moči, prokázaná v této skupině. Tuto teorii potvrzuje i práce, ve které byly vyšší hodnoty alkalické fosfatázy prokázány právě u pacientů s Crohnovou chorobou a hypovitaminózou D [ 128 ]. Hodnoty parathormonu při předpokládané sekundární hyperparatyreóze byly v této skupině rovněž vyšší než u kontrol, nepřesahovaly však normální rozmezí. U

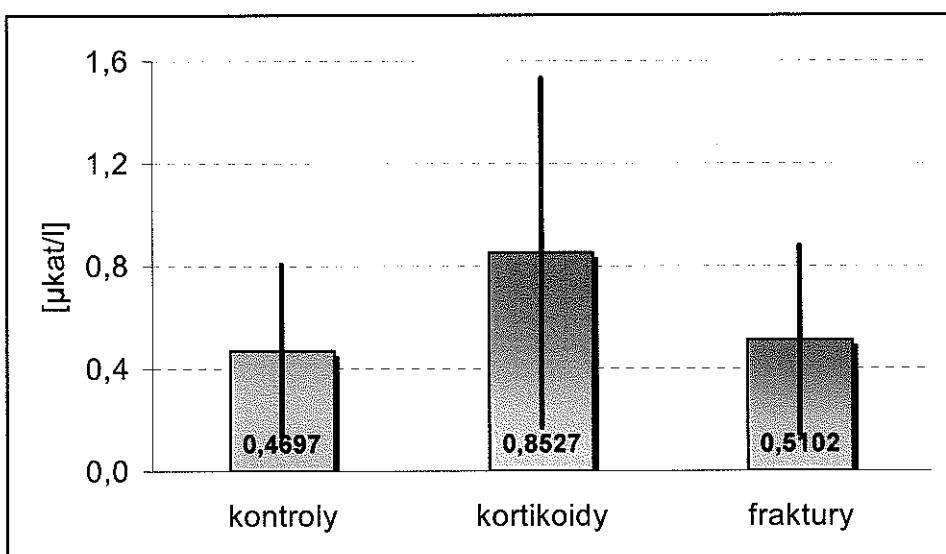
prokolagenu se rozdíly ale dokázat nepodařilo, a to především vzhledem k velmi vysoké variabilitě hodnot pacientů, navíc není tento ukazatel pro kost specifický.

### T22. Kostní izoenzym alkalické fosfatázy [ $\mu\text{kat/l}$ ]

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	69	0,4697	0,3359	0,3700	0,18	1,69
kortikoidy	22	0,8527	0,6806	0,4800	0,22	2,25
fraktury	47	0,5102	0,3675	0,3700	0,14	1,93

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				*	< 0	0,011690
kontroly - fraktury				n.v.		
kortikoidy - fraktury				*	> 0	0,035115

### G5. Kostní izoenzym alkalické fosfatázy



Osteokalcin, jako nekolagenní protein syntetizovaný osteoblasty, byl však u skupiny s kortikoterapií zvýšen statisticky významně, přestože průměrné hodnoty ne-přesahovaly horní hranici normy. Tento nález byl pro nás nečekaný, proto jej zmiňujeme podrobněji.

Osteokalcin je ukazatelem metabolického kostního obratu. Vyloučit jsme mohli zvýšení hodnot pod vlivem renální insuficience, protože takoví pacienti nebyli do vyšetření zařazeni. U skupiny kortikoidů jsme očekávali hodnoty spíše nižší, protože

glukokortikoidy tlumí jeho produkci osteoblasty. Jednalo se však o nemocné, kteří užívali tuto terapii anamnesticky a ne recentně (poslední dávka minimálně 3 měsíce před vyšetřením). Proto se vyšší kostní novotvorba odrazila i v tomto ukazateli, který však v průměru nepřekročil horní hranici normy. Věkem se hodnoty významně neměnily. Oproti v písemnictví udávanému poklesu osteokalcinu u pacientů s nespecifickým střevním zánětem bez závislosti na terapii glukokortikoidy [ 1 ] jsme takový pokles nezjistili. Nezjistili jsme ani statisticky významnou korelací osteokalcinu s FAI [ 159 ].

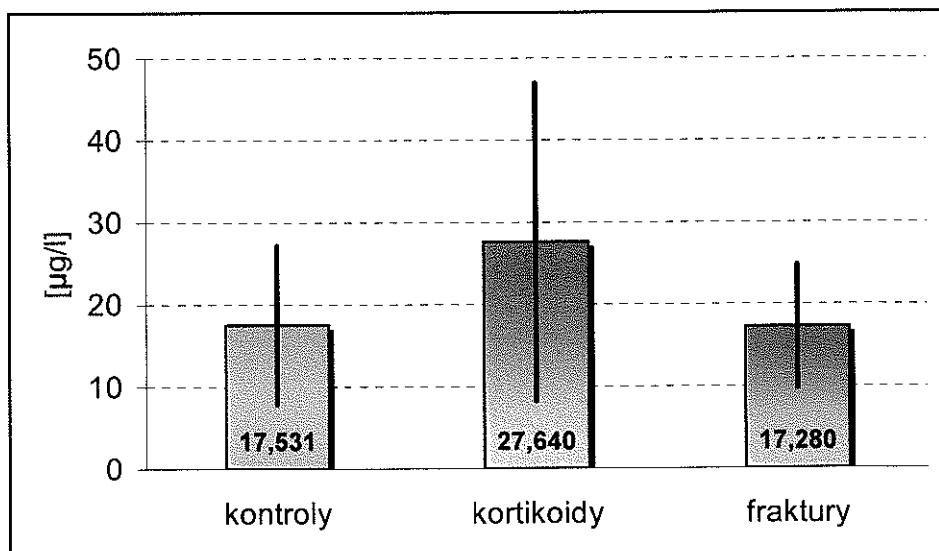
**T23. Osteokalcin [ $\mu\text{g}/\text{l}$ ]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	67	17,531	9,636	15,900	1,0	53,5
kortikoidy	20	27,640	19,364	22,600	11,2	96,6
fraktury	46	17,280	7,513	16,000	4,8	36,7

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				**	< 0	0,004106
kontroly - fraktury				n.v.		
kortikoidy - fraktury				**	> 0	0,004536

**G6. Osteokalcin**



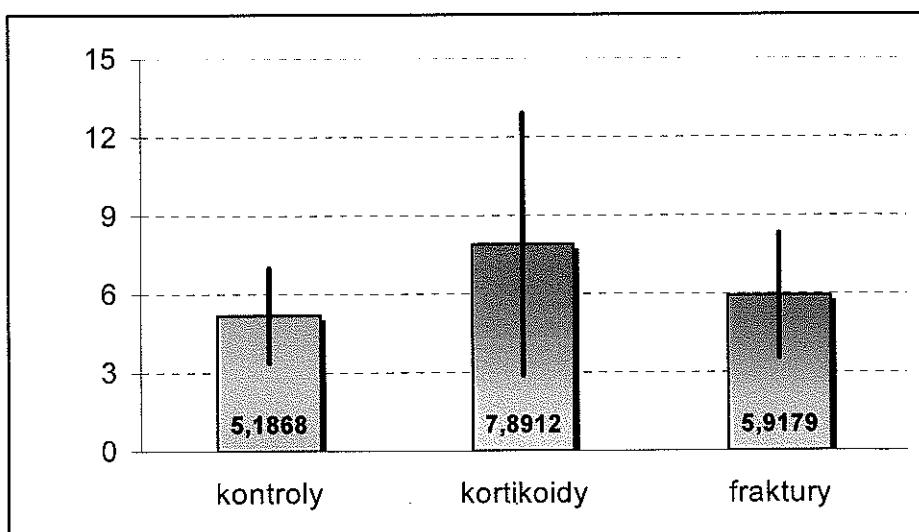
Vyšší hodnoty degradačních produktů kolagenu v moči u pacientů skupiny kortikoidy souvisí se spojením kostní formace a resorpce, hodnoty však nebyly vyšší

statisticky významně. Právě v této skupině jsme očekávali výrazně vyšší kostní resorpci podle literárních údajů [ 120 ] [ 123 ]. Je pravda, že někteří autoři ji zmiňují u pacientů s Crohnovou chorobou po resekci tenkého střeva [ 40 ], tu naši pacienti nepodstoupili. Navíc některé novější práce nepovažují samotné jednorázové vyšetření biochemických kostních markerů v séru a v moči za validní v diagnostice výše metabolického kostního obratu a doporučují kostní biopsii [ 92 ].

#### **T24. Močové crosslinks (d-pyridinoliny / kreatinin)**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	66	5,1868	1,8061	4,7500	2,80	10,93
<b>kortikoidy</b>	17	7,8912	5,0131	6,5000	2,20	19,80
<b>fraktury</b>	48	5,9179	2,3765	5,2500	2,60	14,00
	<i>t-test</i>	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly - kortikoidy</b>				*	< 0	0,030480
<b>kontroly - fraktury</b>				n.v.		
<b>kortikoidy - fraktury</b>				n.v.		

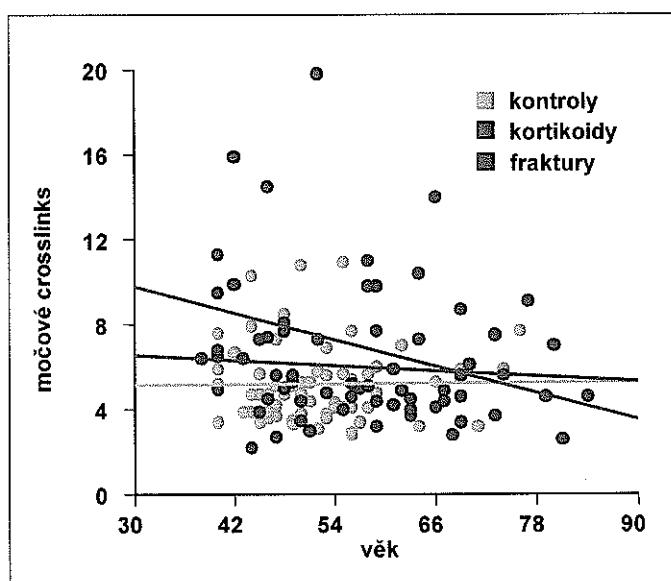
#### **G7. Močové crosslinks (d-pyridinoliny / kreatinin)**



U hodnot tohoto ukazatele kostní resorpce nás také zajímala dynamika ve vztahu k věku. Ve skupině kontrol jsou hodnoty téměř konstantní, u fraktur a kortikoidů dochází viditelně k jejich poklesu.

Zajímavé je, že ve všech skupinách byla překročena průměrnými hodnotami horní hranice užívané normy. Tato skutečnost by snad mohla být vysvětlena několika způsoby. Je možné, že hranice normy pro d-pyd/krea by měla být u obou pohlaví odlišná (např. Metra Biosystems ELISA udává horní hranici rozdílně, níže pro muže {5,4} než pro ženy {7,4}). Nebo celkově by norma měla být vyšší než 5 (Endokrinologický ústav v Praze udává rozpětí až do 5,5). Možným důvodem v neposlední řadě je skutečnost, že všechny kostní markery stanovované v moči musíme prezentovat v poměru k exkreci kreatininu. To má mnohé limitace, včetně variability měření kreatininu nebo artefaktů při alteraci svalové hmoty, proto by bylo přesnější stanovovat poměr kolagenových spojek ke glomerulární filtraci. Také je možné, že u pacientů byl ve vzorku moči zachycen peak před osmou hodinou ranní. Protože se však výsledky ve skupinách kortikoidů i fraktur liší od těch ve skupině kontrol, správnou odpověď by mělo být konstatování, že skupiny kortikoidů a fraktur mají vyšší metabolický kostní obrat. Avšak tak jako jsou stanovena kritéria WHO pro osteopenii a osteoporózu při denzitometrickém vyšetření, nejsou určena pro vyšší metabolický kostní obrat a nelze tedy konstatovat, že překročení horní hranice normy již vyšší metabolický kostní obrat znamená [ 67 ].

**G8.** Scattergram močových crosslinks a věku



## 4.5. Hormonální parametry

Hormonální parametry byly důležitým ukazatelem, jehož vyšetření bylo jedním z hlavních cílů práce.

Hladina **TSH** a volného tyroxinu se mezi jednotlivými skupinami nelišila. Ve vyšetřovaném souboru nebyla zachycena porucha funkce štítné žlázy, jež by mohla ovlivnit hodnoty celkového testosteronu a SHBG (teoreticky snížení při hypotyreóze a zvýšení při hyperthyreóze) a DHEA-S [ 42 ] [ 116 ]. V poměrně velkém souboru pacientů jsou normální hodnoty tyreoidálních hormonů u všech vyšetřovaných překvapivé.

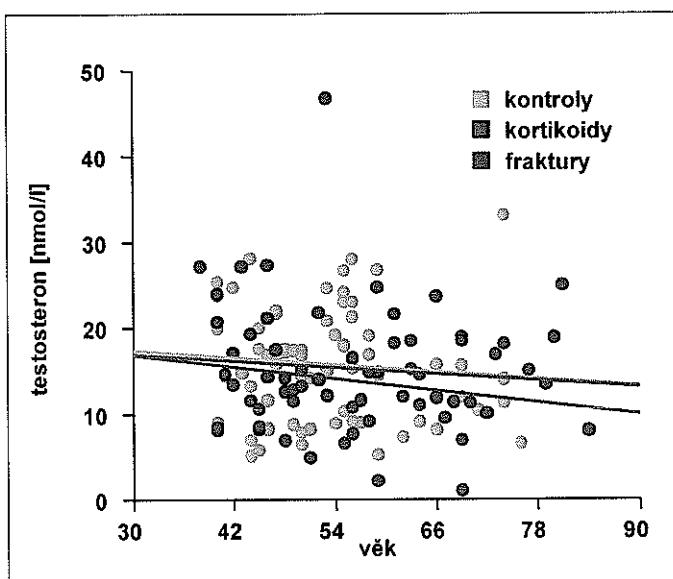
Průměrné hodnoty **LH** a **FSH** se mezi jednotlivými skupinami nelišily, ani jsme nenalezli jejich závislost na věku. Neprokázali jsme ani negativní korelací mezi FSH a BMI, jako někteří autoři [ 136 ]. V našem souboru získané Spearmanovy koeficienty pořadové korelace měly ve sledovaných třech skupinách naopak hodnoty pozitivní, ale velmi blízké nule a především od nuly statisticky nevýznamné.

Průměrné hodnoty **celkového testosteronu** se nelišily mezi jednotlivými skupinami (tabulka **T25**). Trend hodnot testosteronu s narůstajícím věkem je nevýrazně klesající především u kontrol a fraktur, výrazněji klesající u skupiny s kortikoterapií, jak ukazuje graf **G9**. Korelace s věkem nebyla ale signifikantně odlišná od nuly v žádné ze všech třech sledovaných skupin (graf **G9**).

**T25. Celkový testosteron [nmol/l]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	68	15,7741	6,6004	15,6750	5,10	33,10
<b>kortikoidy</b>	20	14,6080	5,0017	14,2850	4,89	24,00
<b>fraktury</b>	44	15,0570	8,0689	13,4300	1,06	46,78

**G9.** Scattergram testosterone a věku

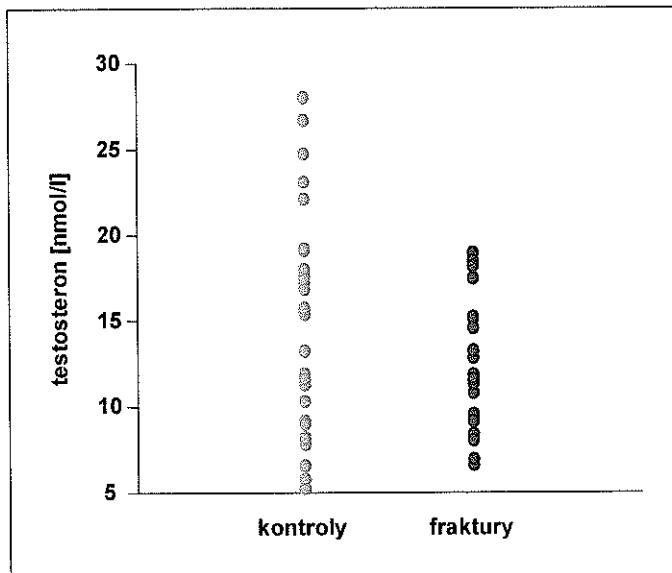


Výsledky vztahu celkového testosteroneu a kostní denzity jsou v recentní literatuře kontroverzní. Někteří autoři udávají pozitivní korelací celkového testosteroneu s BMD v oblasti krčku femuru, Wardova trojúhelníku a distální třetiny předloktí [ 38 ], s distální třetinou předloktí i s jeho ultradistální částí [ 105 ], s BMI [ 54 ] jiní považují stanovení samotného testosteroneu jako prediktoru biochemických a denzitometrických parametrů za nedostatečné [ 138 ] a korelací s kostní denzitou neprokázali [ 124 ], stejně jako pokles s věkem [ 10 ]. Věnovali jsme proto pozornost mužům s vyšším BMI (nadváhou) , u nichž je očekávána vyšší hladina estradiolu a snížení hodnot testosterone. Nalezen byl překvapivý, statisticky významný rozdíl průměrů celkového testosteroneu u mužů s nadváhou ve skupině kontrol a frakturn (tabulka **T26** a graf **G10**), nižší hladiny ve skupině frakturn však odpovídají publikovaným údajům. Průměrné hodnoty ale nebyly v pásmu hypogonadismu.

**T26.** Testosteron [nmol/l], podskupiny s BMI > 25

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	32	14,82	6,10	15,68	5,24	28,03
<b>frakturny</b>	21	12,44	3,77	11,62	6,59	18,94
		<i>t-test</i>	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův <i>t</i> .	alternativa
<b>kontroly - frakturny</b>		*	> 0	0,042770		hladina významnosti

**G10. Rozložení hodnot testosteronu, podskupiny s  $BMI > 25$**



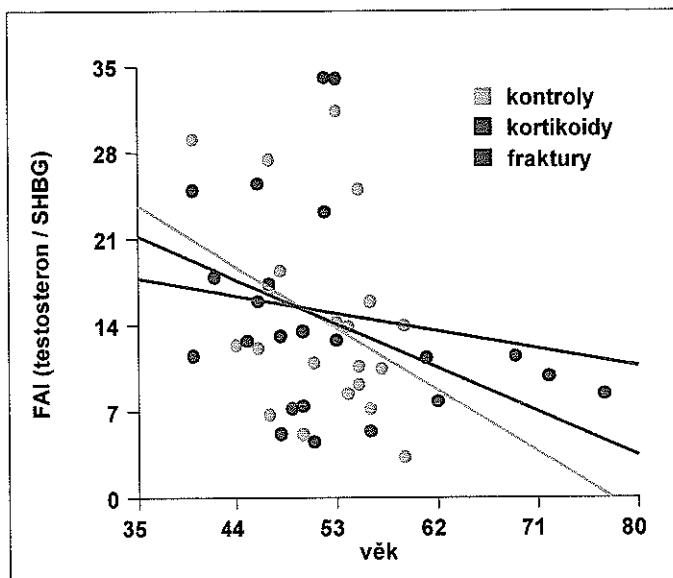
Autoři řady publikací však většinou pracují s volným testosteronem, testosteronem biologicky dostupným a s indexem volných androgenů, který jsme použili i v naší práci. Je udáván jeho pokles věkem s akcelerací po 50. roce života [ 159 ] a také korelace s kostní denzitou [ 124 ].

**T27. FAI - poměr testosteron/SHBG**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	21	14,4057	7,9021	12,3588	3,26	31,40
<b>kortikoidy</b>	9	13,7161	6,7362	12,7708	4,49	24,95
<b>fraktury</b>	14	15,1120	9,7409	12,0944	5,15	34,11

Rozdíly v průměrných hodnotách FAI nebyly mezi jednotlivými skupinami prokázány. Také Spearmanovy koeficienty korelace FAI s věkem v jednotlivých vyšetřovaných skupinách (u kontrol -0,326600, u kortikoidů -0,650000, u fraktur -0,193619) se neukázaly jako statisticky významně odlišné od nuly. To bylo pravděpodobně ale zaviněno několika extrémními hodnotami FAI ve všech skupinách, jak ukazuje graf G11. Tendence poklesu FAI s narůstajícím věkem je zde ale naprosto zřejmá.

**G11.** Scattergram FAI a věku



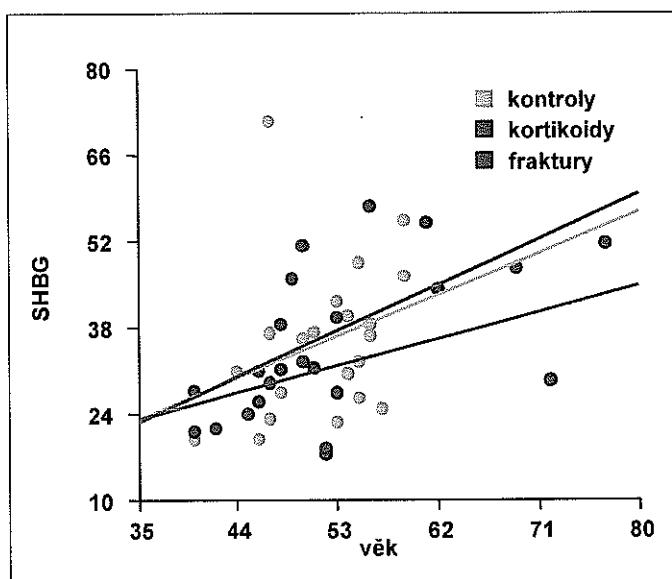
**SHBG** je důležitým regulátorem plazmatických androgenů a estrogenů. Ve vztahu ke kostnímu metabolismu hraje pravděpodobně důležitou roli až ve věku nad 65 let, protože s věkem hodnoty SHBG u mužů stoupají. Vzestup byl prokázán u mužů s primární a sekundární osteoporózou již ve středním věku, s korelací s markery kostní resorpce, s kostní denzitou proximálního femuru a s rizikem vertebrální fraktury [ 74 ]. Byla popsána i negativní korelace SHBG s kostní denzitou totálního femuru a intertrochantericky [ 87 ], či v oblasti velkého trochanteru [ 130 ] u starších mužů.

**T28.** SHBG

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	21	35,6191	12,6097	36,30	19,80	71,50
<b>kortikoidy</b>	9	32,1889	11,0345	29,40	17,40	55,00
<b>frakturny</b>	14	36,4000	12,9168	35,45	18,40	57,70

Spearmanův koeficient pořadové korelace mezi SHBG a věkem ve skupině fraktur dosáhl hodnoty 0,717272 a ukázal se jako statisticky významně větší než nula na hladině významnosti  $p = 0,003880$ . Ve skupinách kontrol a kortikoidů se sice závislost SHBG na věku neprokázala, v každém případě ale je tendence růstu SHBG s věkem velmi zřetelná, jak ukazuje graf **G12**.

**G12. Scattergram SHBG a věku**



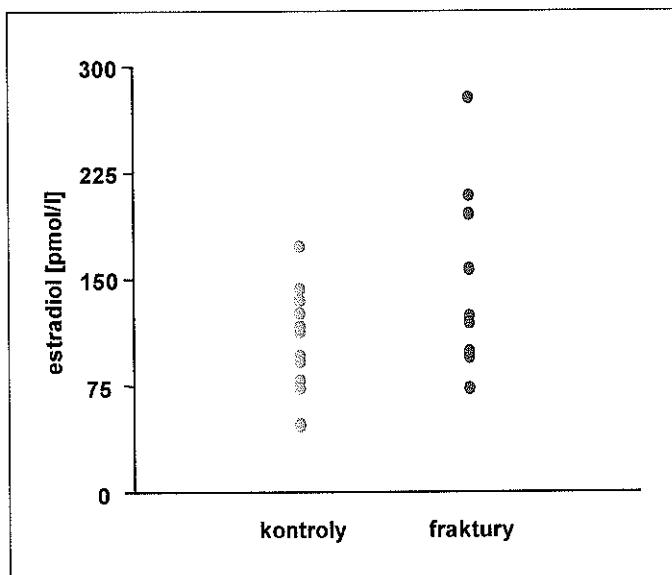
Průměrné hodnoty **estradiolu** byly ve skupině fraktur vyšší než u kontrol. Tuto skupinu tvoří muži s vyšším BMI, vysvětlením je tedy výše udávaná extraglandulární aromatizace androgenů (testosteronu a androstendionu) na estrogeny v tukové tkáni. Hodnoty nepřesahovaly horní hranici normy, za kterou u mužů považujeme 180 pmol/l. Průměrné hodnoty byly vyšší, než u postmenopauzálních žen [ 156 ]. Ne-prokázali jsme ale pozitivní korelace mezi estradiolem a BMD, přestože přes některé obdobné závěry [ 124 ] [ 63 ] jsou většinou v literatuře závislosti udávané [ 11 ] [ 28 ] [ 105 ]. Estradiol jako signifikantní determinanta BMD byl popsán u hypogonádních, jinak zdravých mužů, kteří byli starší a měli vyšší hmotnost, než ostatní vyšetřovaní [ 138 ].

Ve skupině fraktur byly hodnoty estradiolu statisticky významně vyšší než u kontrol (tabulka **T29** a graf **G13**). Proč však nepůsobí vyšší hladina estradiolu ve skupině fraktur naopak protektivně [ 32 ] ve vztahu k BMD všech vyšetřovaných oblastí, to se nám zatím nepodařilo objasnit.

**T29. Estradiol [pmol/l], podskupiny s BMI > 25**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	18	98,31	33,80	93,95	46,57	173,00
fraktury	9	149,98	66,37	124,00	73,00	278,00
	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - fraktury	**	< 0	0,006036	*	< 0	0,017210

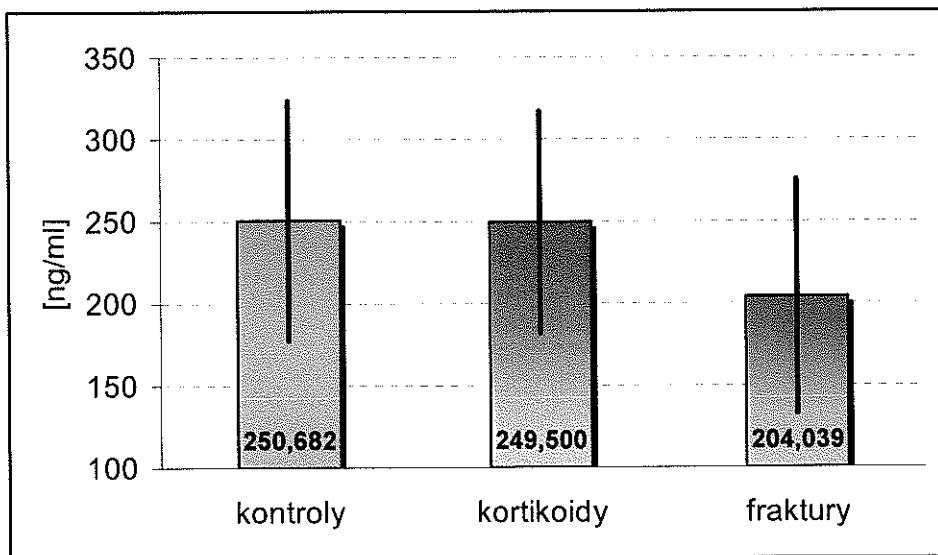
**G13. Rozložení hodnot estradiolu, podskupiny s BMI > 25**



**T30. IGF-I [ng/ml]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	44	250,6818	72,89361	245	140	400
kortikoidy	10	249,5000	67,43104	225	190	420
fraktury	26	204,0385	71,42856	210	65	390
	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				n.v.		
kontroly - fraktury	**	> 0	0,005624	**	> 0	0,009872
kortikoidy - fraktury				*	> 0	0,044462

#### G14. IGF-I



Ve skupině fraktur byla zjištěna signifikantně nižší průměrná hodnota IGF-I, než u kontrol nebo kortikoidů. Pokles hladin s věkem [ 93 ] jsme však neprokázali. Vztah mezi IGF-I a BMD u mužů je diskutován, je popisován jeho pokles u pacientů s osteoporózou [ 161 ] v souladu s našimi výsledky. Muži s redukcí BMD mají mít nižší hladinu IGF-I, ale normální funkční rezervu a sekreci růstového hormonu [ 110 ]. Větší význam má pravděpodobně jeho vazebný protein, IGFBP-3, který je více stabilní a námi nebyl stanovován. Vliv IGF-I na kostní denzitu je možná mediovaný změnou SHBG a tím biologicky dostupného testosteronu. Závislost mezi IGF-I a BMD L-páteře, prokázanou jen některými autory [ 38 ] [ 55 ] a pouze u mužů, jsme nepotvrdili v žádné z vyšetřovaných skupin, ve všech se tyto dvě veličiny ukázaly jako vzájemně naprosto nekorelované.

17-OHP a AD jsou ve skupině fraktur nižší než u kontrol. S věkem související pokles hodnot nebyl prokázán.

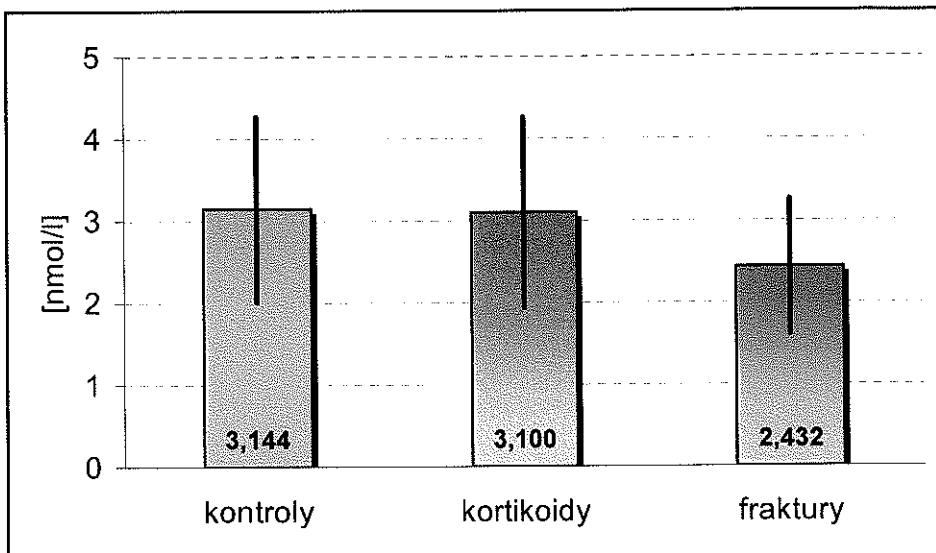
Očekávali jsme nižší hodnoty androstendionu ve skupině kortikoidů, protože pokles nadledvinových androgenů a estradiolu se podle některých autorů podílí na vzniku steroidy indukované osteoporózy [ 44 ].

### T31. Hydroxyprogesteron [nmol/l]

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	41	3,144	1,132	3,100	0,9	5,3
kortikoidy	7	3,100	1,158	2,800	1,9	5,0
fraktury	19	2,432	0,827	2,300	0,6	4,4

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				n.v.		
kontroly - fraktury	**	> 0	0,008623	**	> 0	0,008328
kortikoidy - fraktury				n.v.		

### G15. Hydroxyprogesteron



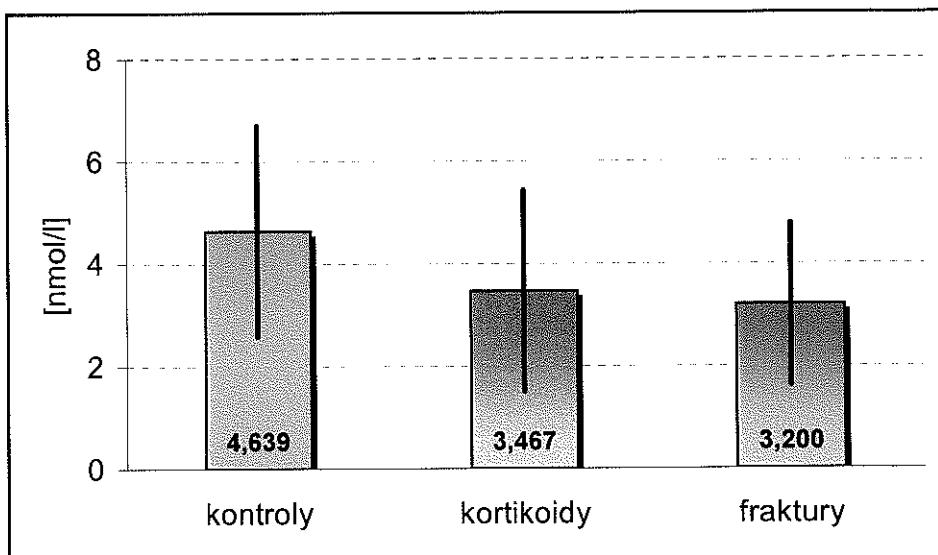
Zatímco se hodnoty celkového testosteronu nelišily mezi jednotlivými skupinami, hladiny jeho prekurzorů v Δ-4 cestě, androstendionu a 17-hydroxyprogesteronu, byly ve skupině fraktur signifikantně nižší, než u kortikoidů a kontrol.

### T32. Androstendion [nmol/l]

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	36	4,639	2,057	4,250	1,0	11,6
kortikoidy	6	3,467	1,966	3,850	0,7	5,5
fraktury	17	3,200	1,583	2,600	1,0	6,8

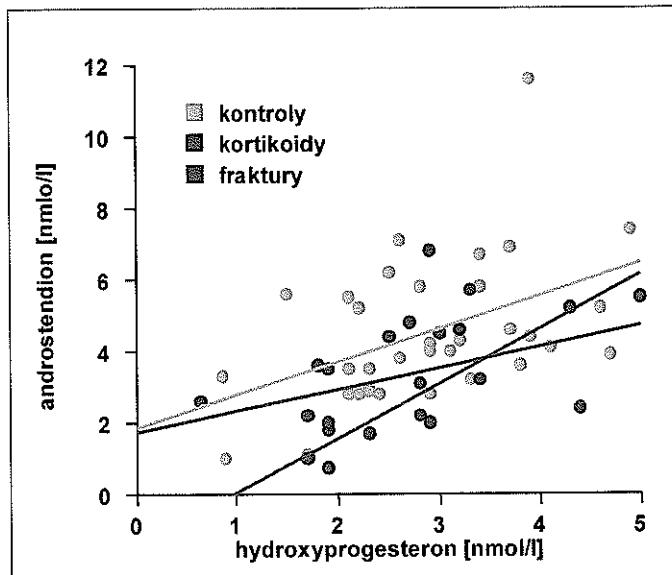
	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				n.v.		
kontroly - fraktury				**	> 0	0,004759
kortikoidy - fraktury				n.v.		

### G16. Androstendion



Ve skupině fraktur, kde byly hodnoty androstendionu a hydroxyprogesteronu statisticky významně nižší než u kontrol (i když v mezích normy), jsme však neprokázali očekávaně pozitivní vztah mezi hodnotami těchto hormonů, zatímco u kortikoidů a kontrol to potvrzeno bylo. Vysvětlení jsme pro tuto skutečnost nenalezli, stejně jako nemůžeme spolehlivě tvrdit, že pokles jejich tvorby je jedním z rizikových faktorů fraktur u mužů našeho souboru.

**G17. Závislost androstendionu na hydroxyprogesteronu**



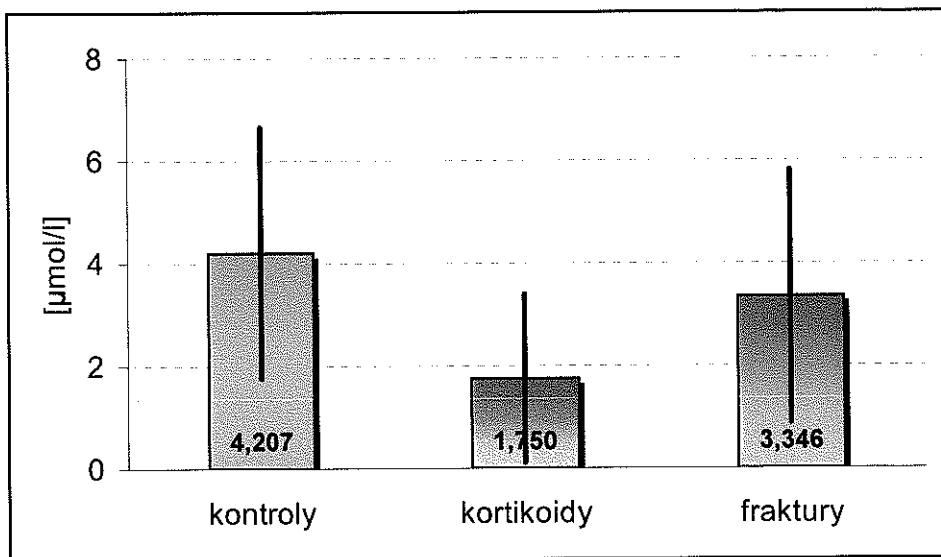
DHEA-S byl statisticky významně nižší ve skupině kortikoidů než u kontrol. Obdobné výsledky byly již u mužů s nespecifickým střevním zánětem publikovány [ 137 ]. Ve všech vyšetřovaných skupinách byla zaznamenána tendence k poklesu hodnot DHEA-S s přibývajícím věkem. To by odpovídalo literárním údajům, podle nichž se syntéza DHEA v nadledvině snižuje s věkem [ 7 ][ 46 ][ 78 ].

**T33. Dehydroepiandrosteron-sulfát [ $\mu\text{mol}/\text{l}$ ]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	28	4,207	2,445	3,850	0,4	12,5
<b>kortikoidy</b>	4	1,750	1,642	1,350	0,3	4,0
<b>fraktury</b>	13	3,346	2,463	3,900	0,8	9,2

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly - kortikoidy</b>				*	> 0	0,020085
<b>kontroly - fraktury</b>				n.v.		
<b>kortikoidy - fraktury</b>				n.v.		

**G18. Dehydroepiandrosteron-sulfát (DHEA-S)**



#### **4.6. Kostní denzita L páteře**

Při denzitometrickém vyšetření bederní páteře jsme se zaměřili na hodnotu minerálu v gramech, T-skóre a podle písemnictví pro muže doporučovaného Z-skóre. Nižší hodnoty kostního minerálu v bederní páteři následuje ve skupině fraktur statisticky významný rozdíl v Z-skóre proti kontrolám a kortikoidům, a to na hladině významnosti  $p < 0,05$ .

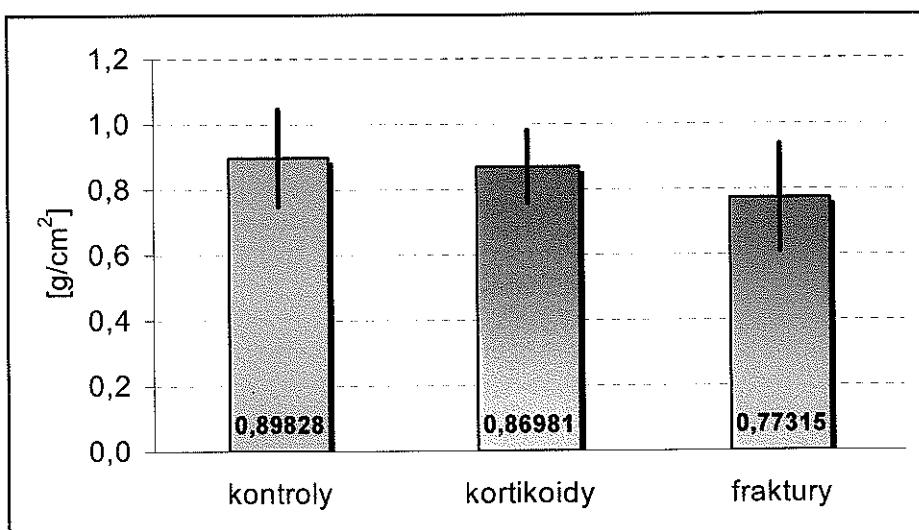
V oblasti L páteře byly zjištěny nejnižší hodnoty kostního minerálu u skupiny fraktur, která splňuje svým T-skóre kritérium pro osteoporózu, druhé dvě skupiny měly hodnoty v pásmu osteopenie dle WHO. Abychom eliminovali podíl věku, zohlednili jsme Z-skóre již před doporučovaným mezníkem 65. roku a zjistili opět nejnižší hodnoty ve skupině fraktur.

**T34.** Kostní minerál v bederní páteři [ $\text{g}/\text{cm}^2$ ]

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	68	0,89828	0,14881	0,87300	0,585	1,275
kortikoidy	21	0,86981	0,11088	0,88900	0,580	1,021
fraktury	46	0,77315	0,16399	0,74700	0,462	1,249

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	n.v.			n.v.		
kontroly - fraktury				***	> 0	0,000016
kortikoidy - fraktury				**	> 0	0,001870

**G19.** Kostní minerál v bederní páteři



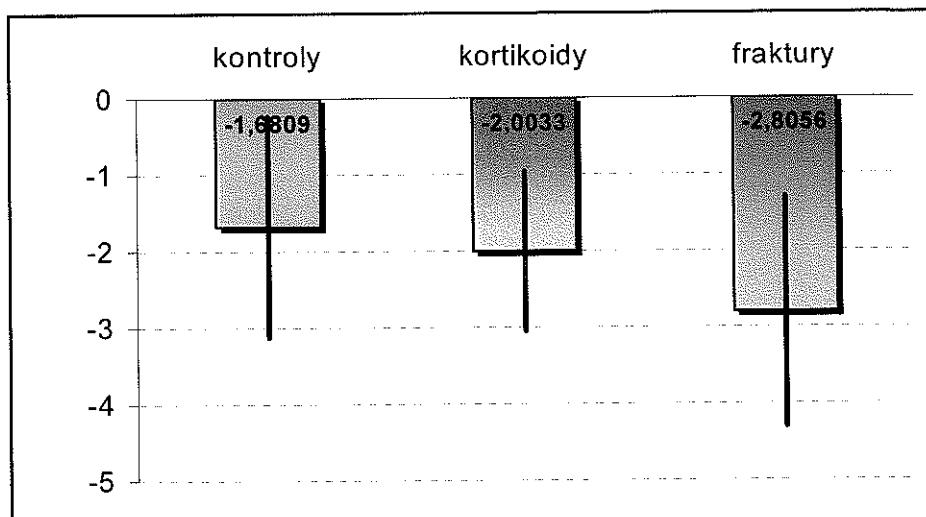
Při hodnocení T-skóre v oblasti bederní páteře byla zjištěna ve skupině kontrol a kortikoidů osteopenie, ve skupině fraktur však osteoporóza. Rozdíl hodnot mediánů kostní denzity byl v této skupině oproti zbývajícím dvěma vysoce signifikantní a to v neprospěch mediánu fraktur, který byl statisticky významně nižší. Vzhledem k tomu, že rozdělení ve skupině fraktur nebylo potvrzené jako normální, nebylo možno použít nepárový t-test pro test shody průměrů, ale i zde je patrné, že průměr T-skóre u fraktur je nepoměrně menší. To mimořadem potvrzuje i teoreticky vyšší riziko zlomeniny ve skupině fraktur.

### T35. Bederní páteř, T-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	69	-1,6809	1,4475	-1,9600	-4,60	2,01
kortikoidy	21	-2,0033	1,0432	-1,8000	-4,65	-0,43
fraktury	48	-2,8056	1,5028	-3,0750	-5,72	1,43

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	n.v.			n.v.		
kontroly - fraktury				***	> 0	0,000027
kortikoidy - fraktury				**	> 0	0,003825

### G20. Bederní páteř, T-skóre



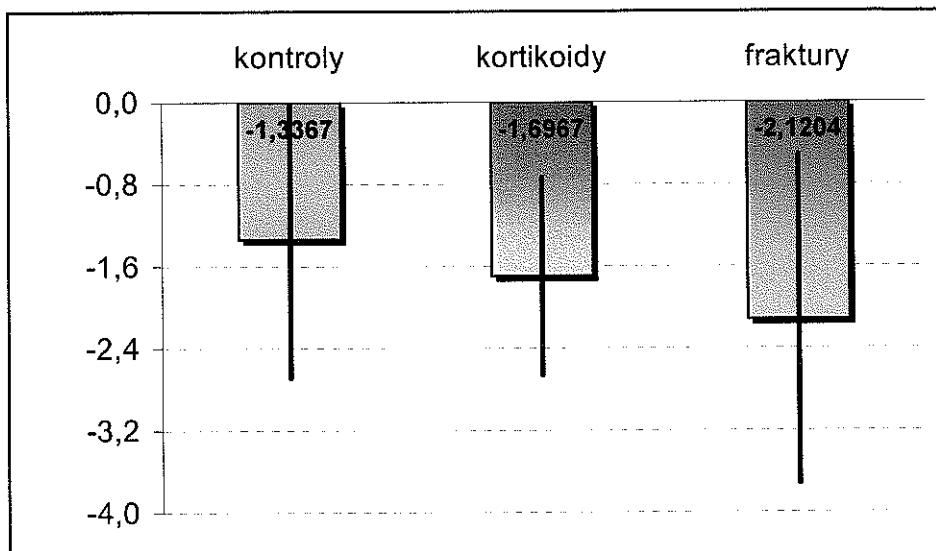
Při hodnocení Z-skóre byly mediány BMD signifikantně nižší ve skupině fraktur oproti skupinám ostatním. Tím je možno doložit, že se jedná o věku nepřiměřený pokles kostní denzity.

### T36. Bederní páteř, Z-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	69	-1,3367	1,3551	-1,5200	-4,28	2,14
kortikoidy	21	-1,6967	0,9645	-1,6700	-4,12	-0,01
fraktury	48	-2,1204	1,6029	-2,4700	-4,75	2,16

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	n.v.			n.v.		
kontroly - fraktury				**	> 0	0,001012
kortikoidy - fraktury				*	> 0	0,030192

### G21. Bederní páteř, Z-skóre



### 4.7. Kostní denzita proximálního femuru

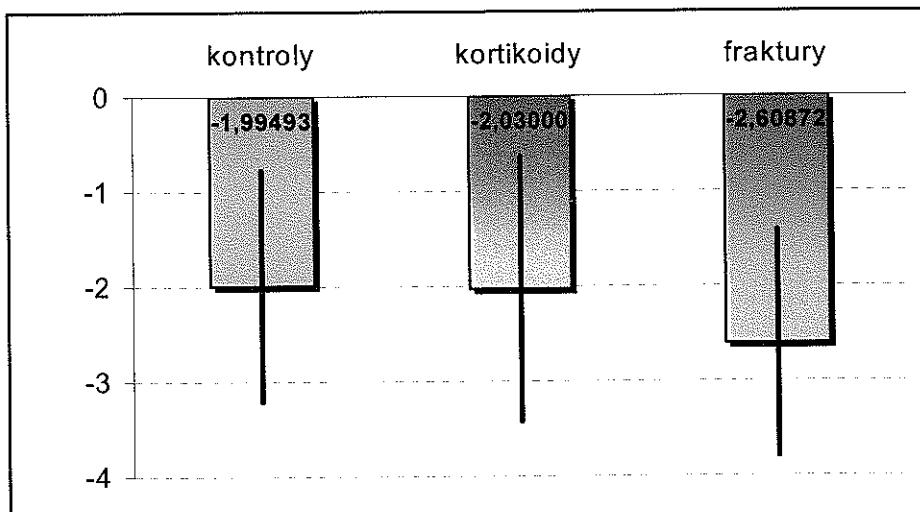
V hodnocení T-skóre krčku femuru byla ve skupině fraktur prokázána osteopóza oproti osteopenii ve skupině kontrol a kortikoidů, statisticky významný rozdíl je mezi kontrolami a nízkou hodnotou u fraktur.

### T37. Krček femuru, T-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	67	-1,9949	1,2193	-2,1300	-4,63	2,66
kortikoidy	21	-2,0300	1,3994	-2,0000	-4,64	-0,20
fraktury	47	-2,6087	1,1903	-2,4500	-5,65	-0,19

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				n.v.		
kontroly - fraktury				*	> 0	0,012289
kortikoidy - fraktury	*	> 0	0,042074	*	> 0	0,045276

### G22. Krček femuru, T-skóre



### T38. Krček femuru, Z-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	66	-0,7920	1,0948	-0,8300	-2,67	3,45
kortikoidy	21	-1,2248	1,1313	-1,2800	-3,19	0,70
fraktury	47	-1,1262	1,1010	-1,1600	-4,55	1,32

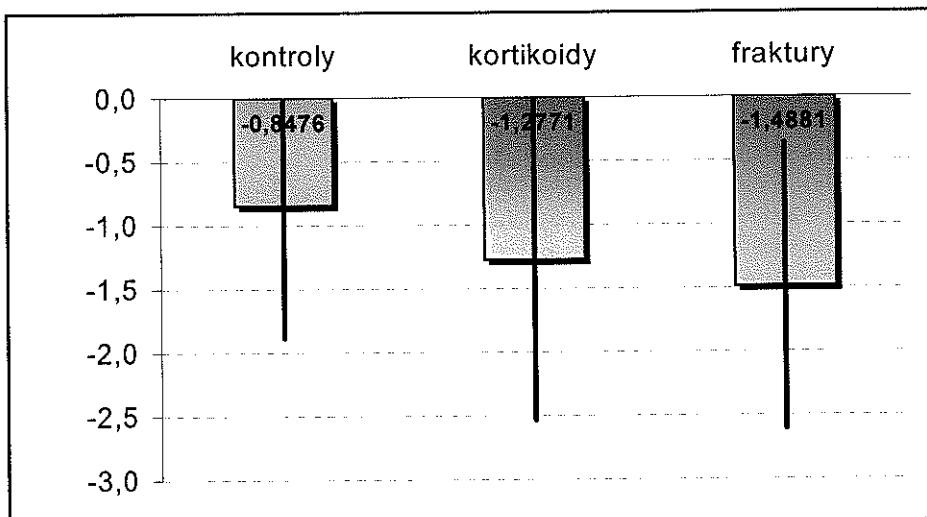
Při hodnocení Z-skóre v této oblasti nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami, pokles kostní denzity byl i u fraktur ještě věku odpovídající.

### T39. Trochanter, T-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	67	-0,8476	1,0378	-0,8900	-2,99	2,72
kortikoidy	21	-1,2771	1,2597	-1,0300	-3,60	1,12
fraktury	47	-1,4881	1,1210	-1,3900	-4,07	1,21

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				n.v.		
kontroly - fraktury				**	> 0	0,002938
kortikoidy - fraktury	n.v.			n.v.		

### G23. Trochanter, T-skóre



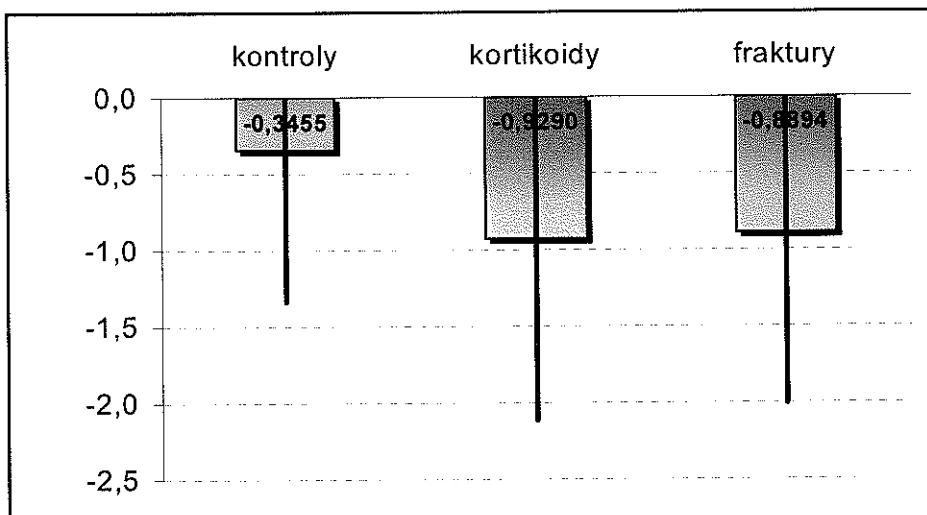
V trochanterické oblasti jsme opět našli statisticky významný rozdíl mezi hodnotami mediánů kontrol a fraktur. Kostní denzita kontrol byla tentokrát v normě, u kortikoidů a fraktur pouze v pásmu osteopenie.

#### T40. Trochanter, Z-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	66	-0,3455	0,9919	-0,4550	-2,16	3,09
kortikoidy	21	-0,9290	1,1864	-0,8000	-3,30	1,41
fraktury	47	-0,8894	1,1185	-0,8500	-3,55	2,12

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				*	> 0	0,041735
kontroly - fraktury				**	> 0	0,008801
kortikoidy - fraktury	n.v.			n.v.		

#### G24. Trochanter, Z-skóre



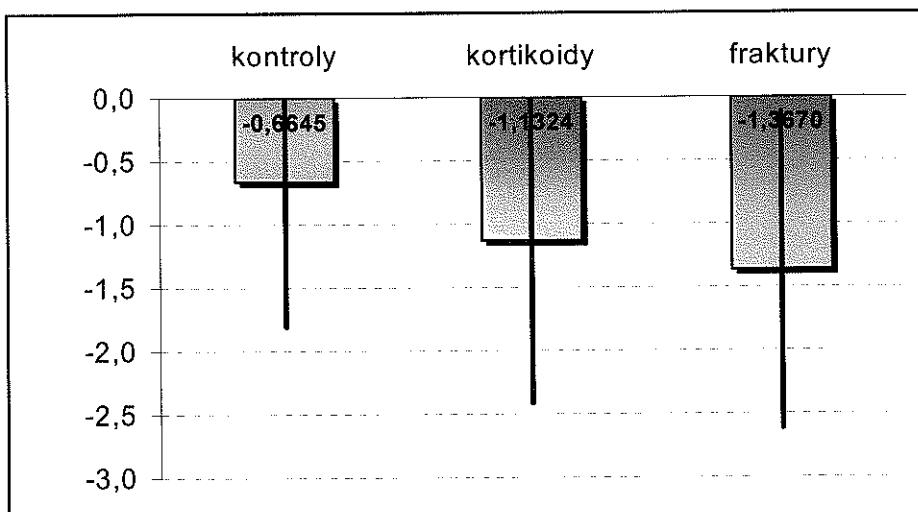
Při hodnocení trochanteru byl v Z-skóre zjištěn signifikantní rozdíl mezi kontroly a zbývajícími dvěma skupinami, ve všech vyšetřených skupinách však pokles kostní denzity odpovídá ještě věku.

**T41.** Intertrochanterická oblast, T-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	67	-0,6645	1,1444	-0,6600	-3,05	1,92
<b>kortikoidy</b>	21	-1,1324	1,2849	-1,2900	-3,30	1,24
<b>fraktury</b>	47	-1,3670	1,2503	-1,4600	-3,93	1,86

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly - kortikoidy</b>	n.v.			n.v.		
<b>kontroly - fraktury</b>	**	> 0	0,001204	**	> 0	0,002763
<b>kortikoidy - fraktury</b>	n.v.			n.v.		

**G25.** Intertrochanterická oblast, T-skóre



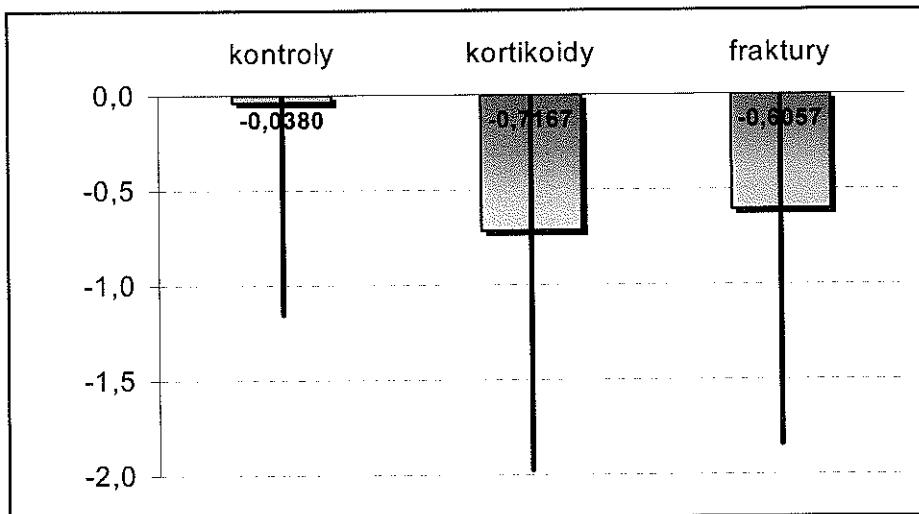
V oblasti intertrochanterické pouze kontroly měly v T-skóre normální kostní denzitu, kortikoidy a fraktury byly v pásmu osteopenie. Rozdíl mezi průměry i mediány fraktur a kontrol je statisticky významný.

**T42. Intertrochanterická oblast, Z-skóre**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	66	-0,0380	1,1169	-0,0250	-2,06	2,49
kortikoidy	21	-0,7167	1,2582	-0,8100	-3,00	1,98
fraktury	47	-0,6057	1,2379	-0,5600	-3,46	2,29

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	*	> 0	0,010497	*	> 0	0,015873
kontroly - fraktury	**	> 0	0,006144	*	> 0	0,012268
kortikoidy - fraktury	n.v.			n.v.		

**G26. Intertrochanterická oblast, Z-skóre**



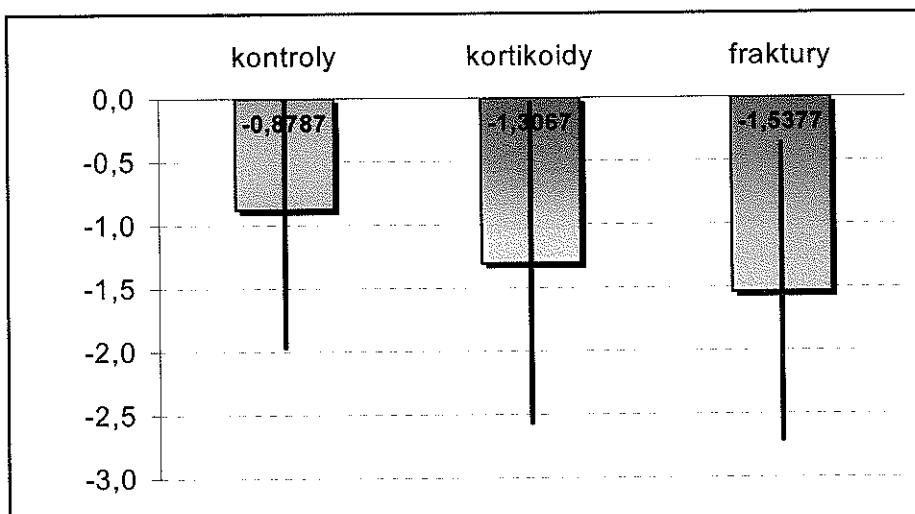
V Z-skóre, při jehož hodnocení zohledňujeme věk, byl rozdíl mezi frakturnami a zbývajícími skupinami opět signifikantní, pokles denzity se však pohyboval i v této oblasti v pásmu věkové tolerance.

**T43. Total femur, T-skóre**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	67	-0,8787	1,0866	-0,8800	-3,20	2,03
<b>kortikoidy</b>	21	-1,3067	1,2587	-1,3900	-3,50	0,72
<b>frakture</b>	47	-1,5377	1,1697	-1,5400	-4,13	1,09

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly - kortikoidy</b>	n.v.			n.v.		
<b>kontroly - frakture</b>	**	> 0	0,001268	**	> 0	0,002812
<b>kortikoidy - frakture</b>	n.v.			n.v.		

**G27. Total femur, T-skóre**



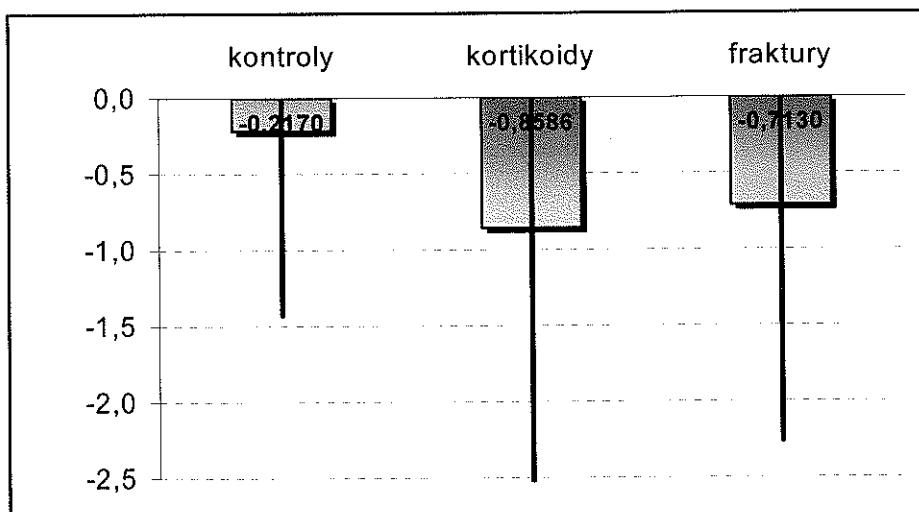
Při hodnocení proximálního femuru jako celku byla průměrná denzita u frakture signifikantně nižší než u kontrol. Průměrná hodnota u kontrolní skupiny byla v mezích normy.

**T44. Total femur, Z-skóre**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	66	-0,2170	1,0532	-0,2950	-2,21	2,43
kortikoidy	21	-0,8586	1,1628	-0,8900	-3,10	0,97
fraktury	47	-0,7130	1,1614	-0,6600	-3,73	1,57

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	**	> 0	0,009996	*	> 0	0,027782
kontroly - fraktury	**	> 0	0,009909	*	> 0	0,020296
kortikoidy - fraktury	n.v.			n.v.		

**G28. Total femur, Z-skóre**

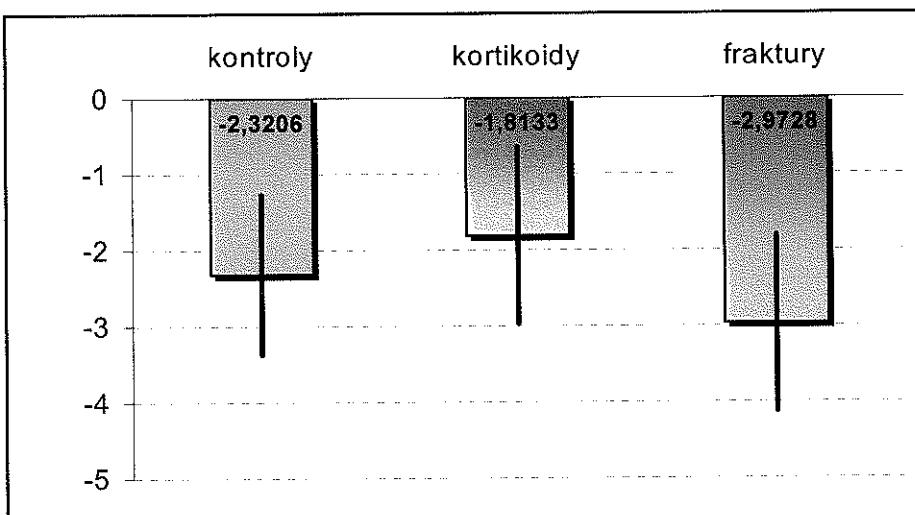


V Z-skóre byly statisticky významné rozdíly mezi kontrolami a frakturami, jakož i mezi kontrolami a kortikoidy, vždy byly vyšší průměry u kontrol. Pokles kostní denzity při hodnocení femuru jako celku odpovídal věku a ani ve skupině fraktur nebyl nepřiměřený.

**T45.** Wardův trojúhelník, T-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	67	-2,3206	1,2136	-2,3900	-4,74	1,58
kortikoidy	21	-1,8133	1,6675	-1,6700	-4,46	0,29
fraktury	46	-2,9728	1,5503	-2,9600	-6,06	3,47
	<i>t</i> -test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy				n.v.		
kontroly - fraktury				**	> 0	0,001523
kortikoidy - fraktury				**	> 0	0,002913

**G29.** Wardův trojúhelník, T-skóre



**T46.** Wardův trojúhelník, Z-skóre

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	66	-0,7133	0,9700	-0,7700	-2,77	2,20
kortikoidy	21	-0,5981	1,2561	-0,2000	-3,13	1,24
fraktury	47	-0,9921	1,0887	-1,0900	-4,57	1,79

V oblasti Wardova trojúhelníku, místa s nejnižší denzitou trabekulární kosti femuru, byly zjištěny u skupiny fraktur statisticky významně nižší hodnoty kostního minerálu i kostní denzity oproti kortikoidům i kontrolám. Zatímco kontroly a kortikoidy splňovaly ještě kritérium pro osteopenii, fraktury již vykazovaly hodnoty odpovídající osteoporóze. Výsledky kostní denzity v oblasti Wardova trojúhelníku se však do dia-

gnostického hodnocení nezapočítávají. Podle Z-skóre ani v této oblasti nebyly hodnoty věku nepřiměřené.

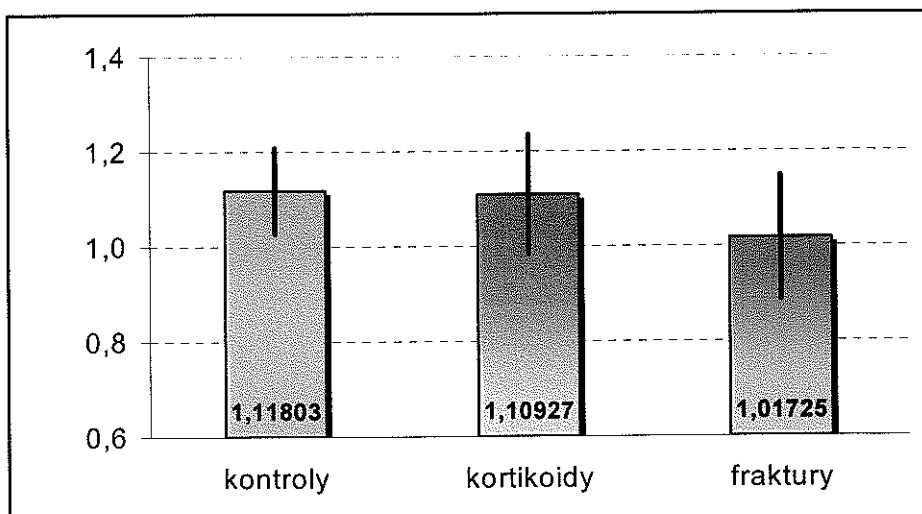
Průměrné hodnoty celotělové kostní denzity byly očekávaně statisticky významně nižší u pacientů skupiny fraktur než u skupin zbývajících. Celkový obsah kostního minerálu zde neuvádíme, validní výsledky by totiž musely vzniknout přepočtem na "velikost" skeletu. V jednotlivých skupinách jsme podle věkového průměru porovnali výsledky s udávanými normami, hodnoty u fraktur jsou očekávaně nižší.

**T47. Celotělová kostní denzita - BMD total [g/cm<sup>2</sup>]**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	31	1,11803	0,09061	1,10900	0,979	1,320
<b>kortikoidy</b>	11	1,10927	0,12549	1,08300	0,830	1,277
<b>fraktury</b>	8	1,01725	0,13028	1,00950	0,793	1,271

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly – kortikoidy</b>	n.v.			n.v.		
<b>kontroly – fraktury</b>	**	> 0	0,007372	**	> 0	0,008599
<b>kortikoidy – fraktury</b>	n.v.			*	> 0	0,017620

**G30. Celotělová kostní denzita - BMD total**



Stejně jako ve všech výše uvedených měřených oblastech skeletu, i celotělová kostní denzita nebyla ve skupině kortikoidů v pásmu osteoporózy. Tuto skuteč-

nost zmiňujeme při stále diskutovaných rizikových faktorech pro vznik osteoporózy u pacientů s nespecifickým střevním zánětem. Některé starší práce prokazují u těchto pacientů jako rizikový faktor osteoporózy pouze kumulativní dávku glukokortikoidu (dávka nad 10 g). V naší skupině dosáhla kumulativním dávkou maxima 7,2 g, což odpovídá mírnějšímu úbytku kostní hmoty [ 129 ], osteopenii, kterou prokázali i jiní autoři, zdůrazňující spíše vliv systémového zánětu, hormonálních a genetických faktorů na skelet [ 39 ].

## 4.8. Tělesné složení

### 4.8.1. Složení v oblasti trupu

Při hodnocení celotělového složení jsme ve statistickém hodnocení přistoupili k porovnání percentuálního zastoupení jednotlivých tkání: tukové, měkké netukové (dále jen leanu) a kostní. Je nutno podotknout, že referenční databázi tělesného složení starých mužů nemáme k dispozici. Informativně slouží data, získaná v programu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) [ 20 ], pro naši potřebu však nepoužitelná.

Změny tělesného složení u stárnoucích a/nebo hypogonádních mužů jsou popisovány především ve vztahu k redistribuci tělesného tuku s jeho nárůstem v oblasti abdominální [ 96 ]. Zaměřili jsme se proto především na tuto oblast, v celotělovém vyšetření reprezentovanou trupem, a na tělo jako celek, vyšetření končetin bez provádění testů svalové síly jsme nepovažovali za adekvátní.

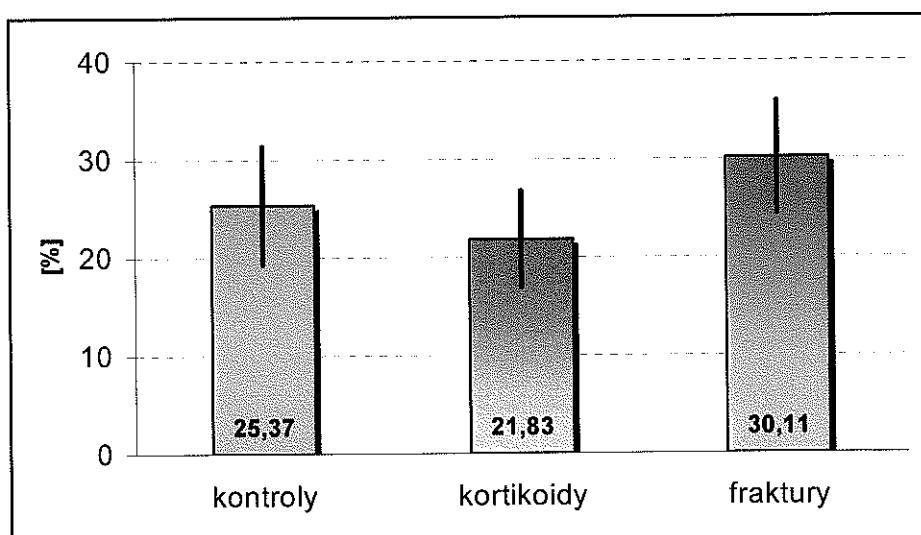
V oblasti trupu měli největší podíl tuku pacienti s frakturami, a to nejen proti kortikoidům, ale i proti kontrolám. Rozdíl byl statisticky významný, výsledky testů udává tabulka **T48**, znázorněno je to v grafu **G31**.

**T48.** Procento tuku v oblasti trupu

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	30	25,37	7,57	26,90	8,00	39,60
kortikoidy	10	21,83	6,62	22,75	11,80	29,40
fraktury	9	30,11	6,19	29,40	18,10	38,10

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly – kortikoidy	n.v.			n.v.		
kontroly – fraktury	*	<	0,047579	n.v.		
kortikoidy – fraktury	**	<	0,006070	**	<	0,008833

**G31.** Procento tuku v oblasti trupu



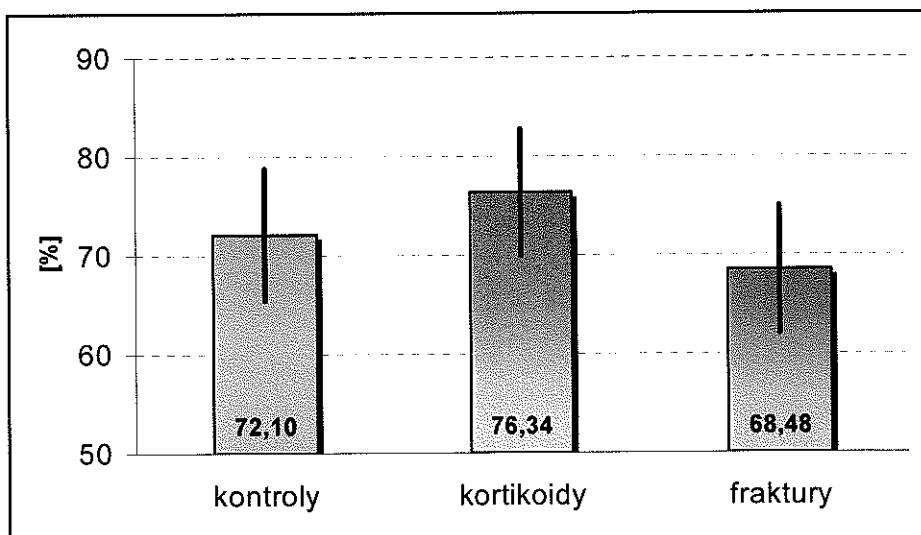
V procentu netukové měkké tkáně, leanu, se skupina fraktur svými hodnotami průměru i mediánu v oblasti trupu od kontrol statisticky významně nelišila. Překvapením byly výsledky skupiny kortikoidů, u nichž byla hodnota leanu v oblasti trupu signifikantně vyšší oproti ostatním skupinám. U skupiny kortikoidů s nespecifickým střevním zánětem jsme očekávali určitý stupeň katabolismu v anamnéze, s předpokládaným negativním důsledkem na svalovou hmotu.

**T49.** Procento netukové měkké tkáně v oblasti trupu

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	28	72,10	6,68	70,50	59,40	88,50
kortikoidy	10	76,34	6,44	75,50	68,50	85,70
fraktury	8	68,48	6,47	69,90	60,60	80,10

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	*	<	0,045321	*	<	0,043875
kontroly - fraktury	n.v.			n.v.		
kortikoidy - fraktury	*	>	0,010291	*	>	0,021710

**G32.** Procento netukové měkké tkáně v oblasti trupu



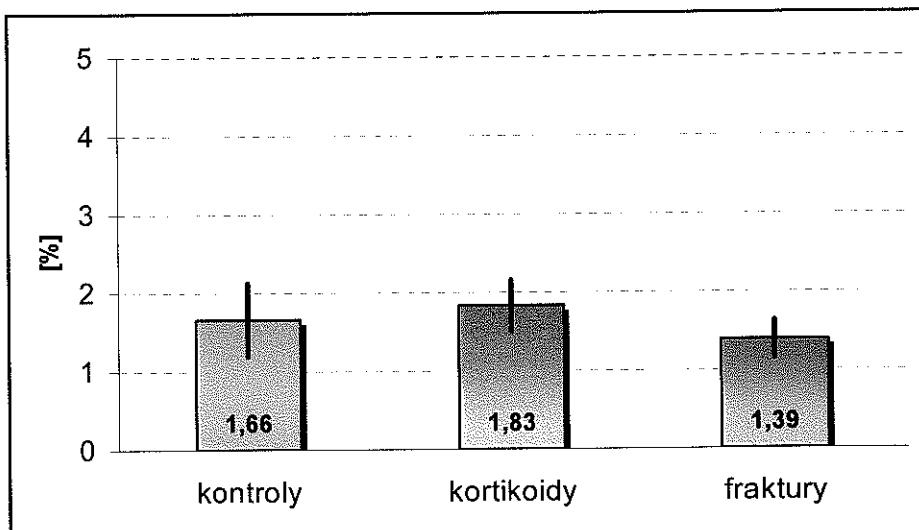
Při hodnocení procenta kostní hmoty v oblasti trupu jsme potvrdili dříve uvedené výsledky měření kostní denzity, které prokazují nejnižší hodnoty ve skupině fraktur. Také průměr i medián procenta kostní hmoty v oblasti trupu je v této skupině statisticky významně nižší, než u skupiny kontrol nebo kortikoidů, jak ukazuje tabulka T50.

**T50.** Procento kostní hmoty v oblasti trupu

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	28	1,66	0,47	1,60	1,00	3,50
kortikoidy	10	1,83	0,32	1,75	1,50	2,50
fraktury	8	1,39	0,24	1,40	1,00	1,80

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	n.v.			n.v.		
kontroly - fraktury	*	>	0,018024	*	>	0,016085
kortikoidy - fraktury	**	>	0,002720	**	>	0,002325

**G33.** Procento kostní hmoty v oblasti trupu



#### 4.8.2. Celotělové složení

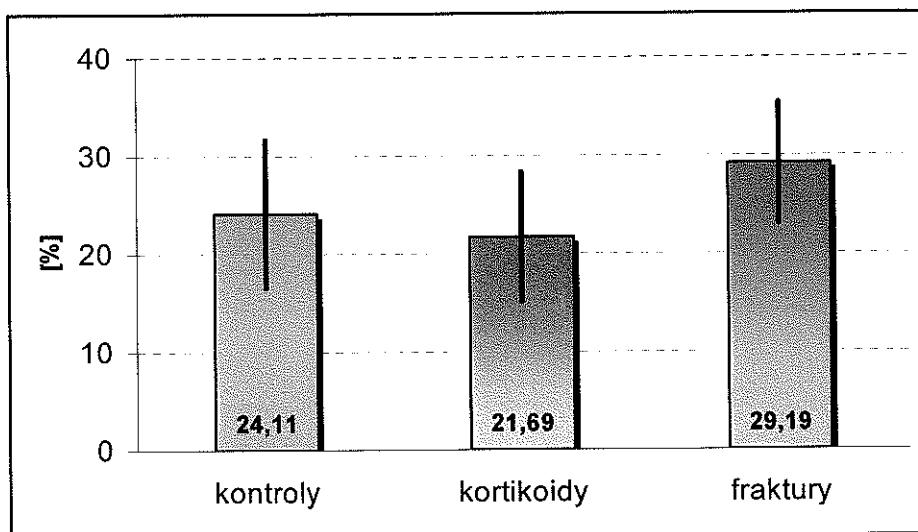
Při hodnocení zastoupení tuku v celotělovém složení jsme získali nejvyšší průměrné i mediální percentuální hodnoty opět ve skupině fraktur, signifikantně vyšší než u kortikoidů a kontrol. Výsledky jsou obdobné jako při hodnocení oblasti trupu.

**T51.** Procento tuku v celotělovém složení

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	30	24,11	6,02	25,45	9,40	37,50
kortikoidy	10	21,69	4,97	21,60	13,70	28,80
fraktury	9	29,19	5,72	28,10	17,60	37,00

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	n.v.			n.v.		
kontroly - fraktury	*	<	0,015502	*	<	0,015749
kortikoidy - fraktury	**	<	0,003551	**	<	0,006636

**G34.** Procento tuku v celotělovém složení



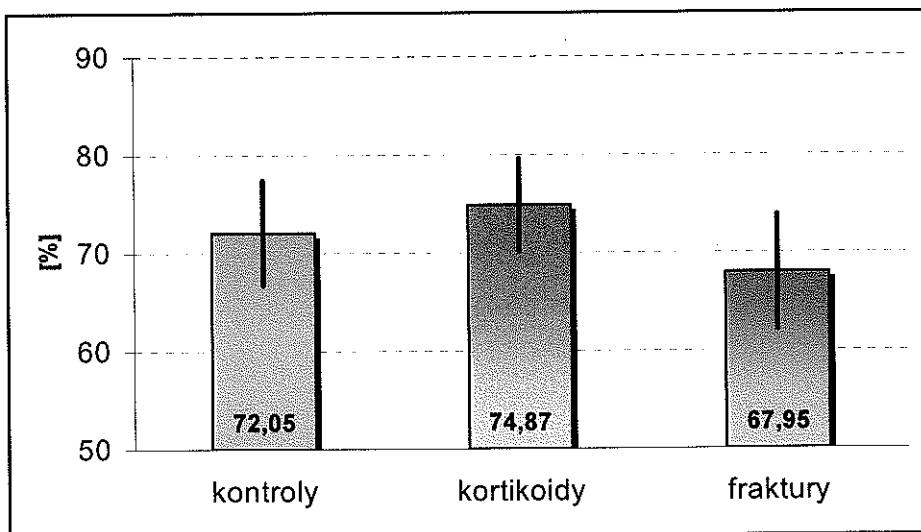
Netuková měkká tkáň celého těla, zastoupená především svalovou hmotou, byla v nejnižším procentu zjištěna u skupiny fraktur. Průměry i mediány byly statisticky významně nižší u fraktur než u kontrol i kortikoidů. To byl výsledek zajímavý, protože právě tato skupina měla nejvyšší podíl leanu při hodnocení trupu. Rozdíl v poměrech u leanu ve složení trupu a složení celotělovém vysvitne okamžitě při bezprostředním porovnání tabulek **T49** a **T52**.

**T52.** Procento netukové měkké tkáně v celotělovém složení

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
<b>kontroly</b>	28	72,05	5,33	70,85	60,00	86,30
<b>kortikoidy</b>	10	74,87	4,74	75,00	67,50	82,10
<b>fraktury</b>	8	67,95	5,85	67,10	60,60	79,60

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
<b>kontroly - kortikoidy</b>	n.v.			n.v.		
<b>kontroly - fraktury</b>	*	>	0,034225	*	>	0,038380
<b>kortikoidy - fraktury</b>	**	>	0,006728	**	>	0,007770

**G35.** Procento netukové měkké tkáně v celotělovém složení



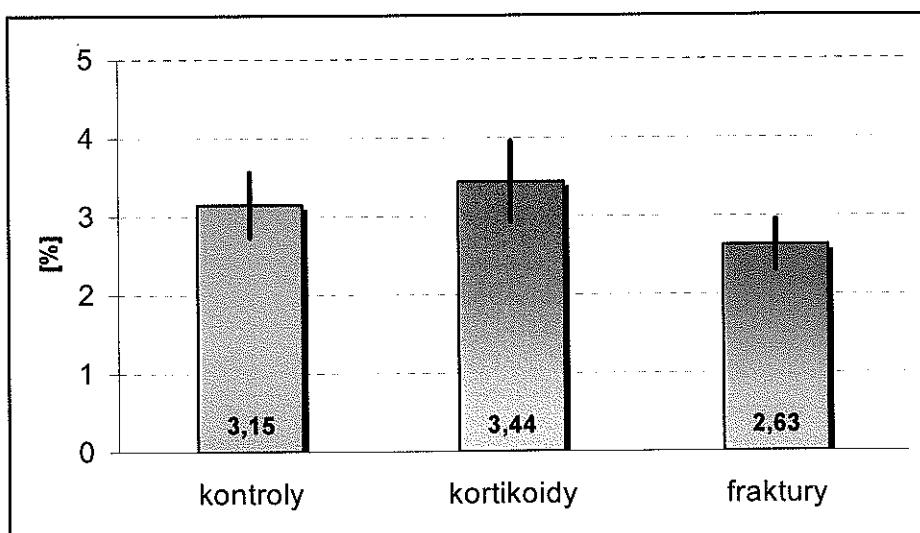
Při hodnocení celotělové kostní hmoty bylo průměrné i mediální procento opět signifikantně nejnižší ve skupině fraktur, a to v porovnání s kontrolami i kortikoidy. Skupina kortikoidů měla však v celotělovém složení (na rozdíl od složení v oblasti trupu) statisticky více kostní hmoty než kontroly. Vysvětlením by mohl být nejnižší věkový průměr mužů ve skupině kortikoterapie. Zajímavým faktem zde je i to, že ve všech sledovaných skupinách je průměrné procento kostní hmoty v případě celotělového složení přibližně dvakrát vyšší, než průměrné procento kostní hmoty u složení v oblasti trupu.

**T53. Procento kostní hmoty v celotělovém složení**

Skupina	počet	průměr	směrodatná odchylka	medián	minimum	maximum
kontroly	28	3,15	0,41	3,00	2,50	4,30
kortikoidy	10	3,44	0,51	3,55	2,50	4,20
fraktury	8	2,63	0,32	2,55	2,20	3,10

	t-test	alternativa	hladina významnosti	Mannův -Whitneyův t.	alternativa	hladina významnosti
kontroly - kortikoidy	*	<	0,041265	*	<	0,034553
kontroly - fraktury	**	>	0,001129	**	>	0,001827
kortikoidy - fraktury	***	>	0,000648	**	>	0,001399

**G36. Procento kostní hmoty v celotělovém složení**



## **5. OBECNÁ DISKUSE**

### **5.1. Neočekávané výsledky kostní denzity ve vztahu k BMI a k tukové tkáni**

Při denzitometrickém vyšetření měli muži ve skupině fraktur očekávaně nejnižší hodnoty kostní denzity v oblasti bederní páteře i v oblasti krčku femuru [ 90 ]. Také hodnoty percentuálního zastoupení kostní tkáně v celotělovém složení i v oblasti trupu měli signifikantně nižší než kontroly a kortikoidy. Podle literárních údajů je základní antropometrickou determinantou kostní denzity u mužů středního věku lean mass [ 25 ] [ 104 ] [ 154 ]. V našem souboru jsme v oblasti trupu neprokázali rozdíly v LBM mezi skupinami fraktur a kontrolami, celotělově jsme také zjistili nejnižší hodnoty LBM u mužů s frakturami.

Zaměřili jsme se i na BMI, jež je obecně považován za faktor, ovlivňující kostní denzitu a riziko osteoporotické fraktury [ 77 ] [ 148 ]. U žen byl jeho příznivý účinek opakovaně prokázán a obdobné závěry jsou spojovány i s mužskou populací. Naše výsledky však nepotvrdily ani vliv BMI na kostní denzitu. Hmotnostní medián u skupiny fraktur byl v pásmu nadváhy, ale signifikantně se nelišil od kontrol. Tuto skutečnost jsme nepotvrdili, lean mass se v oblasti trupu i celotělově nelišil mezi kontrolami a frakturami.

Percentuální zastoupení tukové tkáně podle písemnictví naopak kostní denzitu u mužů ovlivňovat nemá [ 118 ] [ 157 ]. Muži s frakturami v našem souboru měli však vyšší podíl tukové tkáně v oblasti trupu i celotělově, opět signifikantně proti oběma zbývajícím skupinám. Tuto skutečnost nelze připsat jen snížené pohybové aktivitě po prodělané fraktuře. Mohli bychom tedy vyslovit hypotézu, podle které tuková tkáň kostní denzitu u mužů ovlivňuje negativně. V literatuře jsme objevili podobný závěr teprve v nově publikované práci autorů, kteří považují vyšší procento tukové tkáně v celotělovém složení za nezávislý prediktor vzniku osteoporózy a osteoporotické fraktury [ 52 ]. Negativní vliv tukové tkáně na kostní hmotu také nebyl v jejich souboru závislý na věku, fyzické aktivitě nebo hmotnosti. Vyšetřovali však čínské ženy a muže ve velkých souborech (u mužů bylo n = 7 137). U našich mužů

všech vyšetřených skupin jsme u těch, kteří měli BMI vyšší než  $25 \text{ kg/m}^2$ , ještě doplnili porovnání hormonálních parametrů. Zjistili jsme, že mezi muži s BMI odpovídajícímu nadváze měli pouze pacienti s frakturami nižší hladinu celkového testosteronu a také DHEA-S, i když ještě v pásmu normy. Nižší hodnoty DHEAS ve vztahu k úbytku kostní hmoty prokázali i autoři, kteří vyšetřovali muže s ankylozující spondylitidou [3]. To by částečně potvrzovalo teorii snížené hodnoty celkového testosteronu jako příčiny osteoporózy mužů s nadváhou. Poté, co jsme přistoupili k hodnocení hladiny estradiolu u všech mužů s nadváhou, ve skupině fraktur byly tyto hodnoty překvapivě nejvyšší. Proč signifikantně vyšší hodnoty estradiolu ve skupině fraktur nepůsobí protektivně ve vztahu ke kostní denzitě a frakturám, se nám nepodařilo objasnit. K zodpovězení této otázky by bylo vhodné provést vyšetření většího souboru mužů s nadváhou. U nich pak vyšetření zaměřit na dynamiku vývoje hmotnosti během předchozího života, doplnit vyšetření o hladiny leptinu a homocysteINU, který je popsán jako nezávislý prediktor úbytku kostní hmoty u žen [34] i u mužů [155]. Mimo hladiny celkového estradiolu bychom u nich pak měli zjišťovat i hodnoty estradiolu biologicky dostupného a klinická data pak zaměřit na dynamiku vývoje hmotnosti během života. Obecně však výsledky naší práce, tedy nižší hodnoty testosteronu a vyšší hodnoty estradiolu u mužů s vyšším BMI, souhlasí s výsledky The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. V této prospektivní studii 2 623 mužů nad 65 let věku byl prokázán vzestup estradiolu a pokles testosteronu se zvyšujícím se BMI.

Při denzitometrickém hodnocení celotělového složení je na výsledné, firmou předdefinované zprávě, uváděna hmotnost tukové, svalové a kostní tkáně v gramech. Pouze tuková tkáň je uvedena v percentuálním poměru k celotělovému složení. Není zcela vhodné udávat hmotností zastoupení jednotlivých tkání při porovnávání pacientů s různou tělesnou konstitucí. Proto bývá kostní denzita přepočítávána na výšku nebo na volum kostní tkáně. Námi navrhovaný přepočet absolutních hodnot získaných při standardním denzitometrickém vyšetření kostní a měkké netukové tkáně na procenta považujeme u pacientů s různou tělesnou konstitucí za nezbytný a protože není standardně v literatuře udáván, také za jeden z praktických výstupů naší práce.

## **5.2. Význam markerů kostního metabolismu**

V literatuře diskutovaný význam parametrů kostního metabolismu podporuje i naše sporné výsledky při vyšetření ukazatelů metabolického kostního obratu, především kostní resorpce. Hodnoty kostního izoenzymu alkalické fosfatázy i osteokalcinu byly signifikantně vyšší u skupiny s kortikoterapií. Výsledky hodnotíme jako obraz vyššího metabolického kostního obratu u těchto pacientů. Neshodujeme se s literaturou v tvrzení, že hladina osteokalcinu bývá u kortikoterapie snížena [ 1 ], možná proto, že pacienti měli již minimálně tři měsíce kortikoidy vysazeny. Nepotvrzili jsme však ani závěry, že osteokalcin bývá u pacientů s nespecifickým střevním zánětem signifikantně snížen oproti kontrolám. Zajímavým zjištěním pro nás bylo překročení průměrných hodnot horní hranice normy pro poměr d-pyridinolin/kreatinin ve všech skupinách. Možná by mělo být normální rozmezí stanovené pro obě pohlaví rozdílně nebo by horní hranice toho to rozmezí měla být vyšší než 5 nmol/mmol. Důležitým faktorem je skutečnost, že stanovení poměru d-pyridinolinů k exkreci kreatininu má mnohé limitace včetně ranního peaku hodnot a přesnějším postupem by bylo stanovení kolagenových spojek v poměru ke glomerulární filtraci. Protože se však výsledky ve skupinách kortikoidů i fraktur liší od kontrol, hodnotíme je jako součást vyššího metabolického kostního obratu. Kriteria pro vyšší metabolický kostní obrat nejsou WHO stanovena, a proto nelze konstatovat, že překročení horní hranice normy již vyšší metabolický kostní obrat znamená [ 67 ]. Z výše uvedených důvodů pak považujeme nahrazení tohoto močového ukazatele kostní resorpce za aktuálně prováděné stanovení degradačních produktů kolagenu I. typu v séru za přínos k přesnějšímu hodnocení kostního metabolismu.

## **5.3. Význam hodnocení Z-skóre v denzitometrickém vyšetření mužů**

V literatuře je při denzitometrickém vyšetření u mužů nad 65 let věku často doporučováno a užíváno hodnocení Z-skóre [ 22 ], někde i u mužů mladších 50 let [ 135 ]. Ke zjištění praktického významu hodnocení Z-skóre u našich pacientů jsme se zaměřili na výsledky v jednotlivých skupinách. U pacientů skupiny kontrol, kteří měli osteopenii dle T-skóre v oblasti L páteře a krčku femuru, bylo Z-skóre v pásmu

osteopenie jen v oblasti L páteře s mediánem -1,52 SD. V ostatních vyšetřovaných oblastech se pohyboval medián Z-skóre v pásmu normálních hodnot. Ve skupině fraktur s jednoznačnou osteoporózou v oblasti L páteře a krčku femuru, byl medián hodnot Z-skóre -2,47 SD pro L páteř, -1,16 SD pro krček femuru a -1,09 SD v oblasti Wardova trojúhelníku. V ostatních lokalitách s osteopenií se pohybovaly hodnoty Z-skóre v pásmu normy. Z toho vyplývá, že ve skupinách kontrol a fraktur není tedy Z-skóre pro diagnostiku přínosnější než T-skóre. Při vyšetření kostní denzity ve skupině kortikoidů jsme prokázali podle T-skóre osteopenii v oblasti bederní páteře a ve všech vyšetřovaných oblastech proximálního femuru. Dle Z-skóre měli tito pacienti osteopenii jen v oblasti L-páteře a krčku femuru, stejně jako kontroly. Je však zajímavé, že přestože intertrochantericky a v proximálním femuru jako celku měli hodnoty Z-skóre v normě, nelišily se výsledky od skupiny fraktur. Rozdíl oproti kontrolám byl naopak signifikantní. Nabízí se tedy otázka, zda T-skóre nemá být zohledněno spíše při monitorování dynamiky kostních změn.

## **6. ZÁVĚR**

### **6.1. Vlastní statistické zhodnocení vyšetřovaných mužů východočeského regionu**

Soubor 150 mužů byl vyšetřen s cílem zhodnotit tuto skupinu jako celek, reprezentující populaci mužů východočeského regionu. Pátrali jsme po vztahu biochemických a hormonálních ukazatelů k denzitometrickým parametrům v mužském organismu s přihlédnutím k možným změnám, doprovázejícím stárnutí. Některá specifika jednotlivých podskupin považujeme za zajímavá a zmiňujeme je v diskusi. Jiná jsou klinicky významná, a tak rozdělení na skupinu kontrol a fraktur považujeme za vhodné k objasnění možných rizikových faktorů vzniku osteoporotické fraktury.

Skupinu kontrol ( $n = 76$ ) tvořili pacienti s mediánem věku 52 let. V 76,3 % udávali přiměřený příjem mléčných výrobků. 52,6 % měla bolesti zad a 21,1 % bolesti kloubů. Zvýšenou tělesnou aktivitu jsme zjistili jen u 7,9 % z nich. Průměrnou tělesnou výškou ( $176,01 \pm 6,57$  cm) se tito muži nelišili od ostatních skupin. Průměrný BMI měli v pásmu nadváhy ( $25,28 \pm 3,83$  kg/m<sup>2</sup>). Ukazatele kalcio-fosfátového metabolismu byly u mužů kontrolní skupiny v normě, stejně jako markery kostní novotvorby, ALP, OTKC, PICP. Ukazatel kostní resorpce, poměr močových d-pyridinolinů a kreatininu, byl vyšší ( $5,187 \pm 1,806$ ), nelišil se signifikantně od skupiny fraktur. Při hodnocení hormonálních parametrů vykazovali muži ze skupiny kontrol normální hodnoty TSH, fT4, LH a FSH. Celkový testosterone měli v pásmu normálních hodnot, průměrná hodnota  $15,77 \pm 6,60$  nmol/l se signifikantně nelišila od ostatních skupin. Pokud jsme vybrali ze skupiny kontrol muže s nadváhou a porovnali je s frakturami, byly průměrné hodnoty celkového testosterone u kontrol statisticky významně vyšší:  $14,82 \pm 6,10$  nmol/l proti  $12,44 \pm 3,77$  nmol/l. U zdravých mužů jsme tedy pokles testosterone při nadváze neprokázali, narozdíl od skupiny fraktur, i když u nich se výsledky také pohybovaly ještě v pásmu normálních hodnot. Přes tendenci k poklesu FAI s věkem byly jeho hodnoty v normě ( $14,41 \pm 7,90$ ), naopak růst SHBG s přibývajícím věkem byl zřetelný, i když ne signifikantní. V hodnotách estradiolu jsme nenašli odchylku od normálních hodnot, kontroly však ve skupině obézních

s BMI vyšším než 25 vykazovaly výsledky signifikantně nižší, než fraktury  $98,31 \pm 33,80$  proti  $149,98 \pm 66,37$ . Průměrné hodnoty kostní denzity v oblasti L páteře měli muži ze skupiny fraktur v pásmu věku přiměřené osteopenie. V oblasti krčku femuru jsme zjistili rovněž osteopenii věku přiměřenou. V intertrochanterické a trochanterické oblasti a v proximálním femuru jako celku byly naměřeny normální hodnoty kostní denzity. Při hodnocení percentuálního zastoupení jednotlivých tkání v oblasti trupu jsme u kontrol zjistili zastoupení tuku  $25,37 \pm 7,57\%$ , netukové měkké tkáně  $72,10 \pm 6,68\%$  a kostní tkáně  $1,66 \pm 0,47\%$ . Celotělově pak tuk tvořil  $24,11 \pm 6,02\%$ , netuková měkká tkáň  $72,05 \pm 5,33\%$  a kostní tkáň  $3,15 \pm 0,41\%$ . Protože se celotělové hodnoty vyjma netukové měkké tkáně v oblasti trupu signifikantně lišily od hodnot u fraktur ve všech zbývajících uvedených parametrech, vztah celotělového složení a kostního metabolismu podrobněji zmiňujeme v diskusi.

V našem souboru vyšetřených mužů jsme rovněž sledovali změny biochemických a hormonálních parametrů ve vztahu k věku. Hodnoty kalcémie, včetně kalcia ionizovaného a také poměr kalcium/kreatinin ve vzorku moči se věkem neměnily. Rovněž ukazatele kostní novotvorby, jako je kostní izoenzym alkalické fosfatázy a osteokalcin, neměly tendenci k poklesu s přibývajícím věkem. Někteří autoři přitom popisují s věkem klesající hladinu osteokalcinu za prediktor kostní denzity v oblasti krčku femuru u mužů [ 12 ]. Ukazatel kostní resorpce, poměr d-pyridinolin/kreatinin, klesal s věkem pouze u fraktur a kortikoidů, tedy u patologických stavů, nikoli u kontrol, kde zůstával poměrně konstantní. Hodnoty hypofyzárních hormonů TSH, LH a FSH se rovněž věkem neměnily, stejně jako IGF-I. Tendence k poklesu DHEA-S nebyla pozorována u androstendionu a 17-OHP. Přestože korelace celkového testosteronu s věkem nebyla signifikantně odlišná od nuly v žádné ze sledovaných skupin, trend poklesu byl naznačen ve skupině kontrol i fraktur, výrazněji ve skupině kortikoidů. Obdobně zřejmá byla tendence k poklesu věkem u FAI. Skutečnost, že nebyla signifikantní, vysvětlujeme přítomností několika extrémních hodnot ve všech sledovaných skupinách. Vzestup SHBG s narůstajícím věkem byl prokázán ve všech skupinách, ve skupině fraktur signifikantně.

## **6.2. Předpokládané rizikové faktory pro vznik osteoporotické fraktury u mužů východočeského regionu**

Při porovnání anamnestických údajů, laboratorních parametrů a denzitometrických výsledků jsme se zaměřili na statisticky významné rozdíly mezi skupinou fraktur a kontrol. Cílem tohoto postupu bylo určit, jakými parametry se muži s frakturami liší od kontrol a sestavit jejich charakteristiku ke zjištění rizikových faktorů pro osteoporotickou frakturu u mužů našeho regionu.

Muži s frakturami byli oproti kontrolám starší, ale jejich věk neměl vztah k počtu fraktur. Oproti ostatním skupinám u nich byla zjištěna o 21 % vyšší frekvence výskytu chronických bolestí zad a o 15 % vyšší frekvence bolestí kloubů. Ani zde jsme nezjistili statisticky významnou vazbu k počtu fraktur. S chronickou bolestí pravděpodobně souvisel zřetelný pokles pohybové aktivity těchto mužů. Měli nadávahu, BMI se však signifikantně nelišil od skupiny kontrol, při vyšetření celotělového složení byl však zjištěn vyšší podíl tuku v oblasti trupu i celotělově oproti kortikoidům i kontrolám. S nadávahou souvisely i změny hormonálního profilu. Při porovnání všech mužů s nadávahou měli pouze ti s frakturami nižší hladinu celkového testosteronu a také DHEA-S, přestože ještě v pásmu normy. Hodnoty estradiolu byly u nich naopak signifikantně vyšší než u kontrol. Nadledvinové androgeny, ač v normě, byly rovněž statisticky významně nižší. Zajímavým zjištěním je pro nás signifikantně nižší hladina IGF-I oproti ostatním skupinám. V biochemických ukazatelích a v hodnotách markerů kostního metabolismu se hodnoty mezi frakturami a kontrolami signifikantně nelišily. Denzitometricky byly zjištěny statisticky významně nižší hodnoty kostní denzity ve všech vyšetřovaných oblastech oproti kontrolám. Osteoporóza byla zjištěna v oblasti bederní páteře a krčku femuru, v L páteři pak věku nepřiměřená. BMD v oblasti krčku femuru je také považována za významný predikátor fraktury krčku femuru – ve věku nad 65 let je relativní riziko fraktury u mužů 2,9krát vyšší na každou směrodatnou odchylku, o kterou kostní denzita klesá [ 57 ]. Nejnižší hodnoty jsme zjistili také v oblasti Wardova trojúhelníku, který se do diagnostického hodnocení nezapočítává. V ostatních vyšetřovaných lokalitách jsme naměřili osteopenii, nižší kostní hmotu. Rovněž při celotělovém vyšetření BMD jsme zjistili u skupiny fraktur nejnižší hodnoty kostní denzity. V percentuálním zastoupení kostní tkáně měli pacienti skupiny fraktur v porovnání s kontrolami a kortikoidy signifikantně nižší hodnoty v oblasti trupu i

celotělově. Zatímco rozdíl podílu netukové měkké tkáně (leanu) mezi frakturnami a kontrolami v oblasti trupu nebyl statisticky významný, celotělově byl podíl leanu nejnižší právě ve skupině fraktur.

Pokud při vyšetření mužů východočeského regionu chceme vytypovat jedince s rizikem vzniku osteoporotické fraktury, měli bychom zohlednit následně uvedené údaje. Ne všechny uvedené faktory lze vyšetřovat v rutinní praxi, váhu některých z nich však bez praktického ověření nelze zhodnotit. Všeobecně udávaná rizika vzniku osteoporotické fraktury (věk, fyzická aktivita) bychom tak mohli rozšířit o následující denzitometrické parametry.

- T-skóre nižší než -2,5 SD v oblasti L páteře nebo v oblasti krčku femuru
- T-skóre nižší než -2,5 SD v oblasti Wardova trojúhelníku (přestože není do diagnostických kritérií standardně zahrnován)
- podíl kostní hmoty v oblasti trupu nižší než 1,4 % nebo v oblasti těla nižší než 2,5 %
- podíl tukové hmoty vyšší než 29 % v oblasti trupu nebo celotělově
- podíl netukové měkké tkáně (leanu) nižší než 68 % při celotělovém vyšetření

### **6.3. Navrhovaná vyšetření při podezření na osteoporózu u muže středního věku**

1. Důkladné zjištění anamnestických dat, obsahujících rodinnou, osobní i farmakologickou anamnézu k odhalení možné příčiny případné sekundární osteoporózy. Při odpověďích na dotazy stran stravovacích a pohybových návyků se alespoň částečně zorientujeme v budoucí aktivitě pacienta při případné léčbě.
2. Základní biochemické parametry dle doporučovaných postupů. Postačuje Ca, P, kreatinin v séru a ve vzorku druhé ranní moči. Ionizované kalcium nepovažujeme při vstupním vyšetření za nezbytně nutné. Glykémie, ukazatele jaterních funkcí a krevní obraz jsou standardní součástí laboratorního vyšetření.
3. V hormonálních parametrech preferujeme odběr LH, dále celkového testosteronu a SHBG, ze kterých je možno vypočítat index volných androgenů, FAl, jehož hodnoty nižší než 10% považujeme za patologické. Odběr TSH a fT4 provádíme i přesto, že v našem souboru nebyla tyreopatie tímto způsobem odhalena. Sh-

dujeme se s doporučením ISSAM, že k diagnostice PADAM není nutné vyšetření nadledvinových androgenů a IGF-I.

4. Při denzitometrickém vyšetření kostní denzity v oblasti L páteře a proximálního femuru hodnotíme pacienty podle T-skóre, naše výsledky neopodstatňují používání Z-skóre jako diagnostického kritéria pro muže středního věku. Je však vhodné je zohlednit při sledování dynamiky kostní denzity. Při denzitometrickém vyšetření tělesného složení se nám osvědčilo provést percentuální přepočet všech hodnocených tkání v celotělovém složení. S tímto přepočtem jsme se v písemnictví nesetkali a bude nutno jej v dlouhodobé praxi ověřit.

Výše uvedená data, která jsme získali vyšetřením souboru mužů východočeského regionu, mají být nápomocna k detekci pacientů s rizikem osteoporotické fraktury. Jsme si vědomi skutečnosti, že kostní denzita je důležitou, ale ne jedinou determinantou pro riziko fraktury. Kombinace měření kostní denzity s ostatními nezávislými rizikovými faktory pro frakturu vede k přesnějšímu vytypování pacientů, kteří jsou osteoporotickou frakturou ohroženi. Z určení intervenčního prahu v T-skóre při měření kostní denzity a rozšíření terapie pro muže s osteoporózou budou tito jedinci profitovat [ 106 ].

## 7. LITERATURA

- [ 1 ] ABITBOL, V., et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1995, vol. 108, č. 2, s. 417-422.
- [ 2 ] ADAMI, S., et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int.*, 2004, vol. 74, č. 2 , s. 136-142.
- [ 3 ] AYDIN, T., et al. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*., 2005, vol. 63, č. 4, s. 467-469.
- [ 4 ] BAQI, L., PAYER, J., KILLINGER, Z. Tyreoidálne hormony a kost'. *Osteologic-ký bulletin*, 2003, vol. 8, č. 2, s. 33-43.
- [ 5 ] BARDOCZY, Z., et al. Independent effect of endogenous dehydroepiandrosterone-sulphate levels and birth weight on bone turnover parameters in young adults. *J Bone Miner Metab.*, 2005, vol. 23, č. 6, s. 483-487.
- [ 6 ] BARRET-CONNOR, E., et al. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study. *JCEM*, 1999, vol. 84, č. 2, s. 573.
- [ 7 ] BARRETT-CONNOR, E., KRITZ-SILVERSTEIN, D., EDELSTEIN, S. L. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and bone mineral density in older men and women. *Am J Epidemiol*, 1993, vol. 137, č. 2, s. 201-206.
- [ 8 ] BAUER, D. C. Osteoporosis in men. Autorský text přednášky z konference „The 1<sup>st</sup> joint meeting of the international bone and minerals society and the European calcified tissue society”, Madrid, 5. červen 2001, 4 s.
- [ 9 ] BAUMGARTNER, R. N., et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech. Ageing Dev.*, 1999, vol. 107, č. 2, s. 123-136.
- [ 10 ] BELD van den, A. W., et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body

- composition in elderly men. *J Clin Endocrin Metab*, 2000, vol. 85, č. 9, s. 3276-3282.
- [ 11 ] BELD van den, A. W., LAMBERTS, S. W. The male climacterium: clinical signs and symptoms of a changing endocrine environment. *Prostate Suppl*, 2000, vol. 10, s. 2-8.
- [ 12 ] BLAIN, H., et al. Age-related femoral bone loss in men: evidence for hyperparathyroidism and insulin-like growth factor-1 deficiency. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, vol. 59, č. 12. s. 1285-1289.
- [ 13 ] BRAIDMAN, I. Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-alpha protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone*, 2000, vol. 26, s. 423-427.
- [ 14 ] BRINGHURST, F. R., DEMAY, M. B., KRONENBERG, H. M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: WILSON, J. D. *Williams textbook of endocrinology*. 9<sup>th</sup> edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. W. B. Saunders Company, 1998, 1819 s. Kap. 24, s. 1161.
- [ 15 ] BRODSKY, I. G., BALAGOPAL, P., NAIR, K. S. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men. A clinical research center study. *JCEM*, 1996, vol. 81, č. 10, s. 3469.
- [ 16 ] BROULÍK, P. Ukazatelé kostní novotvorby. In: *Osteoporóza. Osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie*. Olomouc, Maxdorf, Jessenius, 1999, 172 s., kap. 10 Vyšetřovací metody v osteologii, s. 60-61.
- [ 17 ] BROULÍK, P., et al. Increased sensitivity of bone on parathyroid hormone in castrated mice. *Endocrinologie Experimentalis*, 12, 1978, s. 187-192.
- [ 18 ] CETIN, A., GOKCE-KUTSAL, Y., CELIKER, R. Predictors of bone mineral density in healthy males. *Rheumatol Int.*, 2001, vol. 21, č. 3, s. 85-88.

- [ 19 ] CHERRIER, M. M., et al. Relationship between testosterone supplementation and insulin-like growth factor-I levels and cognition in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, vol. 29, č. 1, s. 65-82.
- [ 20 ] CHUMLEA, W. M., SUN, S. S. The availability of body composition reference data for the elderly. *J Nutr Health Aging*, 2004, vol. 8, č. 2, s. 76-82.
- [ 21 ] COMPSTON, J. E. Sex steroids and bone. *Physiol. Rev.*, 2001, vol. 81, č. 1, s. 419.
- [ 22 ] de JONG, D. J., et al. Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2003, vol. 48, č. 7, s. 1355-1359.
- [ 23 ] DONÁT, J. Klinické pokroky v oblasti osteoporózy. *Klim. medicína*, 2002, vol. 3, s. 18-20.
- [ 24 ] DONÁT, J. Poznámky k endokrinologii andropauzy. *Klim. medicína*, 2003, vol. 2, s. 4.
- [ 25 ] DOUCHI, T., et al. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. *JBM*, 2003, vol. 21, č. 1, s. 17-21.
- [ 26 ] EARLE, C. M., STUCKEY, B. G. Biochemical screening in the assessment of erectile dysfunction: what tests decide future therapy? *Urology*, 2003, vol. 62, č. 4, s. 727-731.
- [ 27 ] EATON, A. C., McGUIRE, N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchiectomy hot flushes. Double-blind cross-over trial. *Lancet*, 1983, č. 2, s. 1336-1337.
- [ 28 ] EBELING, P. R. Osteoporosis in men - new insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs and Aging*, 1998, vol. 13, s. 421-434.

- [ 29 ] FALAHATI-NINI, A., et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin. Invest.*, 2000, vol. 106, č. 12, s. 1553.
- [ 30 ] FORESTA, C., et al. Erectile function in elderly: role of androgens. *J Endocrinol Invest.*, 2003, vol. 26, suppl. 3, s. 77-81.
- [ 31 ] GABER, T. A., et al. Bone density in chronic low back pain: a pilot study. *Clin Rehabil*, 2002, vol. 16, č. 8, s. 867-870.
- [ 32 ] GENNARI, L., et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2003, vol. 88, č. 11, s. 5327-5333.
- [ 33 ] GERTNER, J. M. Childhood and adolescence. In: Favus, M. J. (edit.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 6, s. 47.
- [ 34 ] GJESDAL, C. G., et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med.*, 2006, vol. 166, č. 1, s. 88-94.
- [ 35 ] GOOREN, L. J. G. Endocrine aspects of ageing in the male. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1998, vol. 145, s.153-159.
- [ 36 ] GOULD, D. C., PETTY, R. The male menopause - does it exist? *BMJ*, 2000, vol. 320, s. 858-861.
- [ 37 ] GRAEME, R. F. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med Pediatr Oncol*, 2003, vol. 41, s. 217-221.
- [ 38 ] GURLEK, A., GEDIK, O. Endogenous sex steroid, GH and IGF-I levels in normal elderly men: relationships with bone mineral density and markers of bone turnover. *J Endocrinol Invest*, 2001, vol. 24, č. 6, s. 408-414.

- [ 39 ] HABTEZION, A., et al. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis., 2002, vol. 8, č. 2, s. 87-92.
- [ 40 ] HADERSLEV, K. V. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patient with small intestinal resection. Gut, 2003, vol. 52, č. 5, s. 653-658.
- [ 41 ] HALSE, J., et al. Idiopathic osteoporosis in middle-aged men - a "new" disease. Tidsskr Nor Laegeforen, 1994, vol. 114, č. 4, s. 439-442.
- [ 42 ] HAMPL, R., et al. Steroidy, sexuální hormony vázající globulin a tyreopatie. DMEV, 2003, vol. 6, č. 3, s. 156-162.
- [ 43 ] HAMPL, R., STÁRKA, L. Dehydroepiandrosteron - hormon mládí? In: Stárka, L. (edit.) Aktuální endokrinologie. Praha, Maxdorf, Jesenius, 1999, 738 s. Kap. 2.4, s. 162-173.
- [ 44 ] HAMPSON, G., et al. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentration in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. Metabolism, 2002, vol. 51, č. 11, s. 1458-1462.
- [ 45 ] HANNAN, M. T. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham osteoporosis study. JBMR, 2000, vol. 15, s. 710-719.
- [ 46 ] HANUŠ, M., et al. Hormony a kvalita života stárnoucích mužů. Čas. Lék. čes., 2003, vol. 142, č.3, s. 157-163.
- [ 47 ] HATANO, T., et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. BJU Int., 2000, vol. 86, č. 4, s. 449-452.
- [ 48 ] HAUTANEN, A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord., 2000, vol. 24, suppl. 2, s. 64-70.

- [ 49 ] HEATON, J. P., MORALES A. Andropause - a multisystem disease. *Ca J Urol*, 2001, vol. 8, č. 2, s. 1213-1222.
- [ 50 ] HEINEMANN, L. A. J., et al. A new "aging males" symptoms' rating scale. *The Aging Male*, 1999, vol. 2, s. 105-114.
- [ 51 ] HOLICK, M. F. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus, M. J. (edit.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 15, s. 93-110.
- [ 52 ] HSU, Y. H., et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.*, 2006, vol. 83, č. 1, s. 146-154.
- [ 53 ] IZUMATONI, K., et al. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab.*, 2003, vol. 21, č. 2, s. 86-90.
- [ 54 ] JANKOWSKA, E. A., et al. Relationships between age-related changes of sex steroids, obesity and body fat distribution among healthy Polish males. *Med Sci Monit*, 2000, vol. 6, č. 6, s. 1159-1164.
- [ 55 ] JANSSEN, J. A., et al. Gender – specific relationship between serum free and total IGF-I and bone mineral density in elderly men and women. *Eur J Endocrinol*, 1998, vol. 138, č. 6, s. 627-632.
- [ 56 ] JENŠOVSKÝ, J. Účinky růstového hormonu na kostní tkáň. In: Jenšovský, et al. *Růstový hormon*. Galén, 2000, tisk Glos, Semily, 228 s., s. 207-218.
- [ 57 ] JOHNELL, O., et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.*, 2005, vol. 20, č. 7, s. 1185-1194.
- [ 58 ] JOUANNY, P. Environmental and genetic factors affecting bone mass: Similarity of bone density among members of healthy families. *Arthritis. Rheum.*, 1995, vol. 38, s. 61-67.

- [ 59 ] KANCHEVA, R., HILL, M. Melatonin. DMEV, 2001, vol. 3, s. 197-199.
- [ 60 ] KANIS, J. A. Causes of osteoporosis. In: Osteoporosis. Oxford, Blackwell Science Ltd., 1994, 254 s. Kap. 4, s. 84.
- [ 61 ] KANIS, J. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: The MEDOS Study. Osteoporos. Int., 1999, vol. 9, s. 45-54.
- [ 62 ] KANIS, J., et al. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: The MEDOS Study. Osteoporos Int., 1999, vol. 9, s. 45-54.
- [ 63 ] KELES, I., et al. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy men. Joint Bone Spine, 2006, vol. 73, č. 1, s. 80-85.
- [ 64 ] KENNEL, K. A., et al. Role of parathyroid hormone in mediating age-related changes in bone resorption in men. Osteoporos Int, 2003, vol. 8, v tisku.
- [ 65 ] KENNY, A., Taxel, P. Osteoporosis in older men. Clin Cornerstone, 2000, vol. 2, č. 6, s. 45-51.
- [ 66 ] KHOSLA, S., BILEZIKIAN, J. P. The role of estrogens in men and androgens in women. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003, vol. 32, č. 1, s. 195-218.
- [ 67 ] KHOSLA, S., KLEEREKOPER, M. Biochemical Markers of Bone Turnover. In: Favus, M. J. (edit.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 22, s. 128-133.
- [ 68 ] KIEBZAK, G. M. Age-related bone changes. Exp Gerontol., 1991, vol. 26, č. 2-3, s. 171-178.
- [ 69 ] KIRCHENGAST, S. Body composition characteristics are associated with the bone density of the proximal femur end in middle- and old-aged women and men. Maturitas, 2001, vol. 39, č. 2,s. 133-145.
- [ 70 ] KUNG, A. W. Androgen and bone mass in men. Asian J Androl, 2003, vol. 5, č. 2, s 148-154.

- [ 71 ] LAMBERTS, S. W. J., Van den BELD, A., Van der LELY, A. J. The endocrinology of aging. *Science*, 1997, vol. 278, s. 419-427.
- [ 72 ] LAUMANN, E. O., et al. Sexual dysfunction in the United States. *JAMA*, 1999, vol. 281, č. 6, s. 537.
- [ 73 ] LĘDER, B. Z., et al. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001, vol. 86, č. 2, s. 511-516.
- [ 74 ] LEGRAND, E., et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. *Bone*, 2001, vol. 29, č. 1, s. 90-95.
- [ 75 ] LEVITT, A. J., JOFFE, R. T. Total and free testosterone in depressed men. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1988, vol. 77, č. 3, s. 346-348.
- [ 76 ] LIAN, J. B. Bone formation: Osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins and the mineralization process. In: Favus, M. J. (edit.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 3, s. 19.
- [ 77 ] LIM, S., et al. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. *Bone*, 2004, vol. 35, č. 3., s. 792-798.
- [ 78 ] LIVINGSTONE, C., COLLISON, M. Sex steroid and insulin resistance. *Clin Sci*, 2002, vol. 102, s.151-166.
- [ 79 ] LORENTZON, M. ,et al. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *J Bone Miner Res.*, 2005, vol. 20, č. 8, s. 1334-1341.
- [ 80 ] LORENTZON, M., et al. Polymorphisms in the Aromatase Gene Predict Areal BMD as a Result of Affected Cortical Bone Size: The GOOD Study. *J Bone Miner Res.*, 2006, vol. 21, č. 2, s. 332-339.

- [ 81 ] LUBOSHITZKY, R., SHEN-ORR, Z., HERER, P. Middle-aged men secrete less testosterone at night than young healthy men. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2003, vol. 88, č. 7, s. 3160-3166.
- [ 82 ] LUNENFELD, B. The ageing male: demographics and challenges. *World J Urol*, 2002, vol. 20, č. 1, s. 11-16.
- [ 83 ] MacINDOE, J. H. The challenges of testosterone deficiency. Uncovering the problem, evaluating the role of therapy. *Postged. med.*, 2003, vol. 114, č. 4, s. 51-53, 57-58, 61-62.
- [ 84 ] MAIER, U. Hormone profile in the aging man. *Wien Med Wochensch*, 2001, vol. 151, č. 18-20, s. 422-425.
- [ 85 ] MANOLOGAS, S.C. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 2000, vol. 21, s.115-137.
- [ 86 ] MAREK, J. Komentář k článku „Pohlavně vázaný rozdíl v sekreci růstového hormonu ve stáří. *Revue Endocrinol.*, 2000, vol. 2, s. 17-18.
- [ 87 ] MARTINEZ, D. G. G., et al. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy elderly men: major effect of sex hormone binding globulin parathyroid hormone and body weight. *Osteoporos Int*, 2001, vol. 12, č. 4, s. 178-184.
- [ 88 ] MAŠEK, Z. Somatopauza. In: Stárka, L. (edit.) *Aktuální endokrinologie*. Praha, Maxdorf, Jesenius, 1999, 738 s. Kap. 4.4, s. 347-357.
- [ 89 ] MATSUMOTO, A. M. Andropause – Clinical Implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *Journals of gerontology, Series A: Biological Sciences and medical Sciences*, 2002, vol. 57, č. 2, s. M76-99.
- [ 90 ] McCLUNG, M. R. The relationship between bone mineral density and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep.*, 2005, vol. 3, č. 2, s. 57-63.

- [ 91 ] MEDRAS, M., SLOWINSKA-LISOWSKA, M., JOZKOW, P. Impact of recreational physical activity on bone mineral density in middle-aged men. *Aging Male*, 2005, vol. 8, č. 3-4, s. 162-165.
- [ 92 ] MEHL, B., et al. Do markers of bone metabolism reflect the presence of high or low-turnover state of bone metabolism? *Med Klin (Munich)*, 2002, vol. 97, č. 10, s. 588-594.
- [ 93 ] MERRIAM, G. R., SCHWARTZ, R. S., VITIELLO, M. V. Growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogues in normal aging. *Endocrine*, 2003, vol. 22, č. 1, s. 41-48.
- [ 94 ] MERRIAM, G. R., SCHWARTZ, R. S., VITIELLO, M. V. Growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogues in normal aging. *Endocrine*, 2003, vol. 22, č. 1, s. 41-48.
- [ 95 ] MEYER, H. E. Height and body mass index in Oslo, Norway, compared to other regions of Europe: do they explain differences in the incidence of hip fracture? European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone*, 1995, vol. 17, č. 4, s. 347-350.
- [ 96 ] MORABIA, A., et al. Relation of BMI to a dual-energy X-ray absorptiometry measure of fatness. *Br J Nutr.*, 1999, vol. 82, č. 1, s. 49-55.
- [ 97 ] MORALES, A., HEATON, J. P., CARSON, C. C. 3<sup>rd</sup>. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol*, 2000, vol. 163, č. 3, s. 705-712.
- [ 98 ] MORALES, A., LUNENFELD, B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *The Agin Male*, 2002, vol. 5, s. 74-86.
- [ 99 ] MORLEY, J. E., et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: Progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1997, vol. 94, č. 14, s. 7537.

- [ 100 ] MORLEY, J. E., et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*, 2000, vol. 49, č. 9, s. 1239-1242.
- [ 101 ] MOULIAS, R., MEAUME, S., RAYNAUD-SIMON, A. Sarcopenia, hypermetabolism and aging. *Z Gerontol Geriatr*, 1999, vol. 32, č. 6, s. 425-432.
- [ 102 ] MUNAISINGHE, R. L., BOTEA, V., EDELSON, G. W. Assotiation among age, height, weight, and body mass index with discordant regional bone mineral density. *J Clin Densitom*, 2002, vol. 5, č. 4, s. 369-373.
- [ 103 ] NELSON, D. H. *The adrenal cortex: Physiological function and disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1980, 1122 s.
- [ 104 ] NUTI, R., MARTINI, G., GENNARI, C. Age-related changes of whole skeleton and body composition on healthy men. *Calcic Tissue Int.*, 1995, vol. 57, č. 5, s. 336-339.
- [ 105 ] OHISHI, T., et al. Biochemical markers and bone mineral density in patients with hip fractures in men. *Endocr Res*, 2000, vol. 26, č. 2, s. 275-288.
- [ 106 ] ORWOLL, E., et al. Testosterone and Estradiol Among Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005, v tisku.
- [ 107 ] PAGE, S. T., et al. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J Androl.*, 2005, vol. 26, č. 1, s. 85-92.
- [ 108 ] PALIČKA, V. (koordinátor) Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii post-menopauzální osteoporózy. SMOS, ČLS JEP, únor 2003. Informační materiál SMOS.
- [ 109 ] PALIČKA, V. Metabolism of bone cells - local factors and a mirror in laboratory results. *Farm. Vest.*, 2000, vol. 51, s. 355-358.

- [ 110 ] PATEL, M. B., et al. Investigating the role of the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis as a determinant of male bone mineral density (BMD). *Bone*, 2005, vol. 37, č. 6, s. 833-841.
- [ 111 ] PERIS, P., et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol*, 1995, vol. 34, č. 10, s. 936-941.
- [ 112 ] PONHOLZER, A., et al. Relationship between testosterone serum levels and lifestyle in aging men. *Aging Male*, 2005, vol. 8, č. 3-4, s. 190-193.
- [ 113 ] POÓR, G. Age-related hip fractures in men: Clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteop. Int.*, 5, 1995, s. 419-426.
- [ 114 ] PORTALE, A. A. Blood Calcium, Phosphorus and Magnesium. In: Favus, M. J. (edit.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 19, s. 117.
- [ 115 ] PRENTICE, A., et al. Calcium supplementation increases stature and bone mineral mass of 16- to 18-year-old boys. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005, vol. 90, č. 6, s. 3153-3161.
- [ 116 ] RAVAGLIA, G., et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate serum levels and common age-related diseases: results from a cross-sectional Italian study of a general elderly population. *Exp Gerontol.*, 2002, vol. 37, s. 701-712.
- [ 117 ] REGADERA, J., et al. Testis, epididymis and spermatic cord in elderly men: correlation of angiographic and histologic studies with systemic arteriosclerosis. *Archives of Pathological Laboratory Medicine*, 1985, vol. 109, s. 663-667.
- [ 118 ] REID, I. R., PLANK, L. D., EVANS, M. C. Fatt mass is important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1992, vol. 75, č. 3, s. 779-782.
- [ 119 ] RHODEN, E. L., et al. The relationship of serum testosterone to erectile dysfunction in normal aging men. *J. Urol.*, 2002, vol. 167, s. 1745-1748.

- [ 120 ] ROBINSON, R.J., et al. Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, vol. 12, č. 8, s. 699-705.
- [ 121 ] ROCHIRA, V. Estrogen Replacement Therapy in a Man with Congenital Aromatase Deficiency: Effects of Different Doses of Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density and Hormonal Parameters. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2000, vol. 85, č. 5, s. 1841-1845.
- [ 122 ] SCHOON, E. J. Abnormal bone turnover in long-standing Crohn's disease in remission. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2001, vol. 15, č. 6, s. 783-792.
- [ 123 ] SCHULTE, C., et al. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 1998, vol. 4, č. 4, s. 268-275.
- [ 124 ] SCOPASA , F., et al. The relation between bone density, free androgen index and estradiol in men 60 to 70 years old. *Bone*, 2000, vol. 27, č. 1, s. 145-149.
- [ 125 ] SEEMAN, E. Advances in the study of osteoporosis in men. In: Meunier, P. E. *Osteoporosis: Diagnosis and management*. London, Dunitz, 1998, s. 211-232.
- [ 126 ] SEIDMAN, S. N. The aging male: androgens, erectile dysfunction and depression. *J Clin Psychiatry*, 2003, vol. 64, suppl. 10, s. 31-37.
- [ 127 ] SELBY, P. L. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteop. Int.*, 2000, vol. 11, s. 153-157.
- [ 128 ] SIFFLEDEEN, J. S. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.*, 2003, vol. 17, č. 8, s. 473-478.
- [ 129 ] SILVENNOINEN, J. A., et al. A controlled study of bonemineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 1995, vol. 37, č. 1, s. 71-76.
- [ 130 ] SLEMENDA, C. W., et al. Sex steroids and bone mass in older men. Positive association with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest*, 1997, vol. 100, č. 7, s. 1755-1759.

- [ 131 ] SNYDER, P. J., et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. JCEM, 1999, vol. 84, č. 8, s. 2647.
- [ 132 ] SOTORNÍK, R. Osteoporóza u mužů. DMEV, 2000, vol. 4, s. 264-272.
- [ 133 ] ŠTĚPÁN, J. J., HAVELKA, S., KAMBERSKÁ, Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. J Mineralstoffwechsel, 2002, vol. 9, č. 3, s. 7-13.
- [ 134 ] ŠTĚPÁN, J. Komentář k článku Osteoporóza u mužů. Revue Endocrinol., 2002, vol. 1, s. 48.
- [ 135 ] ŠTĚPÁN, J., HÁNA, V. Osteoporóza u mužů. DMEV, 2006, vol. 9, suppl. 1, s. 46-55.
- [ 136 ] STRAIN, G. W., et al. Sex difference in the effect of obesity on 24-hour mean serum gonadotropin levels. Horm Metab Res, 2003, vol. 35, č. 6, s. 362-366.
- [ 137 ] SZATHMARI, M., et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone deficiency with bone turnover in men with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis, 2002, vol. 17, č. 2, s. 63-66.
- [ 138 ] SZULC, P., et al. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. J Clin Endocrinol Metab, 2002, vol. 88, č. 11, s. 5240-5247.
- [ 139 ] TAN, R. S. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. J Urol, 2002, vol. 168, č. 2, s. 862.
- [ 140 ] TAN, R. S. Memory loss as a reported symptom of andropause. Arch Androl, 2001, vol. 47, č. 3, s. 185-9
- [ 141 ] TAN, R. S., PHILIP, P. S. Perceptions of and risk factors for andropause. Arch Androl, 1999, vol. 43, č. 2, s. 97-103.

- [ 142 ] TAN, R.S. Andropause: Introducing the concept of „relative hypogonadism“ in aging males. *Int. J. Impot. Research*, 2002, vol. 14, č. 4, s. 319.
- [ 143 ] TANAKA T., et al. Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Osteoporos Int.*, 2001, vol. 12, č. 11, s. 942-949.
- [ 144 ] TENGSTRAND, B., et al. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J. Rheumatol.*, 2003, vol. 30, s. 2338-2343.
- [ 145 ] TENOVER, J. L. Testosteron and the aging male. *J. Androl.*, 1997, vol. 18, s. 103-106.
- [ 146 ] THIEBAUD, D., et al. Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporos Int.*, 1997, vol. 7, č. 5, s. 457-462.
- [ 147 ] TOMKOVÁ, S. Osteoporóza u mužov. In: Rovenský, J. (edit.): *Reumatológia v teórii a praxi VI*. Martin, Osveta, 2004, 1124 s., ISBN 80-8063-163-8.
- [ 148 ] TOTH, E., et al. Effects of body mass index on bone mineral density in men. *Orv Hetil*, 2005, vol. 146, č. 28, s. 1489-1493.
- [ 149 ] TREMBLAY, R. R., MORALSE, A. Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. *The Aging Male*, 1998, vol. 1, s. 213-218.
- [ 150 ] VAHL, N. Růstový hormon a stárnutí. In: Jenšovský, J., et al. *Růstový hormon*. Galén, 2000, 262 s., s. 103-113.
- [ 151 ] Van DAM, E. W., et al. Steroids in adult men with type 1 diabetes: a tendency to hypogonadism. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, č. 6, s. 1812-1818.

- [ 152 ] Van den KERKHOF, E. G., et al. The impact of sampling and measurement on the prevalence self-reported pain in Canada. *Pain Res Manag*, 2003, vol. 8, č. 3, s. 157-163.
- [ 153 ] Van der SCHUEREN, D., BOONEN, S., BOUILLOU, R. Action of androgens versus estrogens in male skeletal homeostasis. *Bone*, 1998, vol. 23, č. 5, s. 391-394.
- [ 154 ] Van LANGENDONCK, L., et al. Association between bone mineral density (DXA), body structure, and body composition in middle-aged men. *Am J Human Biol*, 2002, vol. 14, č. 6, s. 735-42.
- [ 155 ] Van MEURS, J. B. J., et al. Homocysteine Levels and the Risk of Osteoporotic Fracture. *NEJM*, 2004, vol. 350, č. 20, s. 2033-2041.
- [ 156 ] VERMEULEN, A., et al. Estradiol in elderly men. *Aging Male*, 2002, vol. 5, č. 2, s. 98-102.
- [ 157 ] VISSER, M., et al. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot.*, 1998, vol. 49, s. 745-747.
- [ 158 ] WESPES, E., SCHULMANN, C. C. Male andropause: myth, reality and treatment. *Int J Impot Res*, 2002, vol. 14, suppl. 1, s. 93-98.
- [ 159 ] WISHART, J. M. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol*, 1995, vol. 42, s. 141-146.
- [ 160 ] WU, C. Y., YU, T. J., CHEN, M. J. Age related testosterone level changes and male andropause syndrome. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*, 2000, vol. 23, č. 6, s. 348-353.
- [ 161 ] WUSTER, C., et al. Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF-binding protein 3 in osteoporosis. *J Intern Med*, 1993, vol. 234, č. 3, s. 249-255.

- [ 162 ] YILMAZ, D., et al. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner Metab.* 2005, vol. 23, č. 6, s. 476-482.
- [ 163 ] YOSHIDA,H., et al. Milk consumption decreases activity of human serum alkaline phosphatase: a cross-sectional study. *Metabolism*, 1995, vol. 44, č. 9, s. 1190-1193.
- [ 164 ] ZHAO, X. Y., et al. 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D3 actions in LNCaP human prostate cancer cells are androgen-dependent. *Endocrinology*, 1997, 138, s. 3290-3298.