UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

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

MUDr. Pavla Řehořková

Autoreferát dizertační práce

Hradec Králové, 2006

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu v oboru vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.

Uchazeč : MUDr. Pavla Řehořková
Katedra interních oborů LF Univerzity Karlovy a 2. interní klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel : prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
Katedra interních oborů LF Univerzity Karlovy a 2. interní klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti : prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.,FRCP
ředitel Národného ústavu reumatických chorôb, Piešťany

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika - Klinika endokrinologie a metabolismu VFN
a 1.LF UK Praha

Autoreferát byl rozeslán dne 30. 5. 2006

Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu všeobecné lékařství v oboru vnitřní nemoci

v úterý dne 27. června 2006 od 10.00 hodin,

Onkologický pavilon FN v Hradci Králové
(budova č. 23, třetí podlaží, místnost č. 3.211.

Stanovisko k disertaci vypracovala Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

S obsahem disertační práce je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové .

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu oboru vnitřní emoci.

Obsah :

1. ÚVOD A PŘEHLED PROBLEMATIKY 4

2. CÍL PRÁCE 7

3. SOUBOR PACIENTŮ A METODY 8

4. V ÝSLEDKY 11

5. DISKUZE 15

6. ZÁVĚR 18

7. LITERATURA 21

8. SEZNAM VLASTNÍCH PUBLIKACÍ 24

9. SOUHRN 30

10. SUMMARY 31

1. ÚVOD A PŘEHLED PROBLEMATIKY

Změny stárnoucího mužského organismu jsou polymorfní a jejich průběh je kvalitativně, kvantitativně i časově odlišný ve srovnání s vyhasnutím ovariální funkce u žen 0. Narůstající počet mužů v generaci starších padesáti let však vyžaduje obdobně podrobný pohled na problematiku stárnoucího muže. Pozornost 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 tyroidálních hormonů 2. Úvahy o tom, je-li jejich pokles fyziologický nebo zda se jedná o „systémové onemocnění", jsou stejně nejednotné, jako dosud užívaná nomenklatura těchto změn 3 4. Termíny „mužské klimakterium", ADAM (Androgen Decline in the Aging Male) nebo PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) 5, stejně jako AAAD (Aging-Associated Androgen Deficiency) 6 nebo andropauza byly recentně nahrazeny termínem **L**ate-**O**nset **H**ypogonadism in Males [7]. U stárnoucích mužů se totiž nejedná o pauzu nebo dočasné přerušení sekrece androgenů, ale o pokles jejich produkce, který je z fyziologického hlediska nevratný 8. Protože odpověď cílových orgánů (mozek, kost, prostata, svaly) na hladinu androgenů může kolísat a vykazuje interindividuální rozdíly, v komplexu klinických obtíží je někdy těžké určit, které z nich jsou způsobeny hormonálním deficitem. Řada symptomů stárnoucích mužů může být multifaktoriální etiologie. Navíc příznaky androgenního deficitu nebývají standardně vyjádřeny 9. Objektivní nález se rovněž může lišit v závislosti na věku a na délce trvání androgenního deficitu.

Změny mohou být fyzické – osteoporóza, snížení svalové hmoty a svalové síly , zvýšení tukové hmoty se změnou jejího rozložení s predilekčním ukládáním tuku viscerálního, zvýšení kardiovaskulárního rizika, snížení hematopoézy, snížení imunitních funkcí, změny kůže a ochlupení [10] ,vazomotorické – pocení, návaly, palpitace , psychické – snížení pocitu pohody, poruchy nálady, podrážděnost, snížení schopnosti soustředění, poruchy spánku , zhoršení paměti a sexuální– poruchy erekce, ejakulace a snížení sexuální senzority.

Svalová hmota a síla se snižují s věkem u obou pohlaví . U mužů podle některých autorů signifikantně koreluje s volným testosteronem v séru, fyzickou aktivitou nebo s IGF-I 11. Progrese sarkopenie souvisí nejen s hormonálními změnami, ale i se vzestupem cytokinů (např. IL-6), s přidruženými chorobami a se změnou mobility a nutrice 12. Poměr podílu

kostní, svalové a tukové tkáně na tělesné hmotnosti se po 50. roce života mění - oproti mladým zdravým dospělým mužům tak dochází k poklesu množství svalové tkáně a ke vzestupu tkáně tukové, především v abdominální oblasti 13. Efekt testosteronu na zvýšení skeletální svalové masy stimulací syntézy svalového proteinu byl prokázán řadou studií na hypogonádních mužích, substituovaných androgeny 14. Účinek androgenů je mediován vazbou na androgenní receptor. Testosteron má relativní androgenní aktivitu rovnou 100, je secernován Leydigovými buňkami varlete, pouze biologicky dostupný testosteron (volný a vázaný na albumin) je schopný difundovat do buňky 15. Potentnějším androgenem je 5-α-dihydrotestosteron, který vzniká z testoteronu působením reduktázy. V kůře nadledvin vznikají složitějšími enzymatickými cestami slabší androgeny - 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 secernují v minimálním množství 16. Androgeny také představují prekursor pro extraglandulární formaci estrogenů cestou aromatázy, která je přítomna v řadě tkání včetně osteoblastů kostní tkáně. Přes androgenní receptor přítomný na osteoblastech mediují androgeny promoci, proliferaci a diferenciaci osteoblastů, produkci růstových faktorů, cytokinů, produkci proteinů kostní matrix a přes signální faktory osteoblastů také nepřímo ovlivňují osteoklasty 17. 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. Estrogeny mají, stejně jako u žen , důležitou roli v mužském skeletálním metabolismu. Ve vztahu k regulaci kostní resorpce jsou u stárnoucích mužů pravděpodobně dominantním sexuálním steroidem 18, vznikajícím periferní aromatizací androgenů 19 20. Jeho skeletální efekt u mužů není však ještě zcela objasněn 21 22. Muži dosahují vyššího peaku kostní hmoty pod vlivem androgenů 23, působících na kostní metabolismus během dospívání, i když uzávěr růstových štěrbin je mediován estrogeny 24. Mají také větší velikosti kosti a fyziologický pokles kostní hmoty během stárnutí začíná později než u ženy, je pozvolnější a dosahuje nižšího procenta z celkového množství hmoty než u žen 25. 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 končetinovém skeletu. Androgeny ovlivňují tedy především axiální skelet, periferní je více pod vlivem růstového hormonu 26. Na kostní metabolismus mají vliv i další hormony a lokální působky-příkladem může být IGF-I, syntetizovaný mnoha tkáněmi, včetně skeletu, podílející se také na

spojení kostní resorpce a formace, parathormon jako aktivní regulátor kalciové homeostázy nebo tyroidální hormony či cirkulující metabolity vitaminu D.

Obdobně jako u žen, i u mužů byly určeny faktory, zvyšující riziko osteoporotické fraktury 27 28 29 30 31 .

Patří mezi ně pozitivní rodinná anamnéza, europoidní rasa, recentní nikotinismus, prevalentní fraktura po 40. roce života, úbytek tělesné hmotnosti po 50. roku života o 10% , snížení tělesné výšky, nízká fyzická aktivita, zvýšené riziko pádů při snížení svalové síly nebo poruchách rovnováhy. Pro naši práci důležitým rizikovým faktorem je věk na 60 let, snížený příjem kalcia stravou, přidružené choroby a léky, body mass index – který negativně koreluje s rizikem fraktury krčku femuru a snížená denzita kostního minerálu dle denzitometrie .

Z výše uvedených skutečností je patrno, že patologické procesy organismu, které souvisí s jeho stárnutím, se mohou začínat u mužů rozvíjet již ve středním věku pod vlivem hormonálních změn. Tyto pochody jsou očekávané, ale postižení je individuální s odlišným dopadem na jednotlivé tkáně mužského těla. Změna tělesného složení ve prospěch tkáně tukové se snížením svalové síly a kostní hmoty vytvářejí riziko nejen kardiovaskulární, ale i riziko vzniku osteoporotické fraktury při poklesu kostní hmoty a vyšším riziku pádů.

K ozřejmění rizikových faktorů, které mají vliv na změnu tělesného složení u mužů středního věku a mohou vést ke zvýšení rizika osteoporotické fraktury, vedly i hlavní cíle naší práce.

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.

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. SOUBOR PACIENTŮ A METODY

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. Reprezentují skupinu rizikových faktorů sníženého příjmu kalcia ve stravě, přidružených chorob a léků.

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.

T 1. Analyzované skupiny mužů

Skupina	Označení	Počet
I	kontroly	76
II	glukokortikoidy	24
III	fraktury	50

Pro soubor pacientů jsme zvolili následující vyšetřovací postup – anamnestické, fyzikální, denzitometrické a laboratorní vyšetření .

Anamnestické vyšetření : Anamnestická data zjišťovala rodinnou anamnézu, osobní anamnézu se zaznamenáním fraktur a mechanismus jejich vzniku , medikaci se zaměřením na diuretika, antikonvulziva, kumarinová antikoagulancia a glukokortikoidy (kumulativní dávka byla 1500 až 7200 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu, žádný z pacientů neužíval glukokortikoidy recentně, minimálně 3 měsíce byli bez této terapie), na bolesti pohybového aparátu, životosprávu, pohybovou aktivitu, příjem mléčných výrobků.

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*.

Denzitometrické vyšetření : Vyšetřovány byly následující oblasti skeletu- bederní páteř předozadní projekce L1 - L4 , proximální femur : krček, trochanter, intertrochantericky, total , Wardův trojúhelník, celotělové složení : obsah kostního minerálu (BMC) , tuková tkáň , procento tuku a lean body mass (netuková měkká tkáň). Vyšetření proximálního femuru bylo prováděno na nedominantní končetině. Hodnoceno bylo množství minerálu v gramech a kostní denzita v gramech na jednotku plochy (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, vyšetření všech oblastí bylo provedeno dle standardních doporučení výrobce denzitometru.

Laboratorní vyšetření : Základní biochemický profil se stanovením Ca, ionizovaného Ca, P, kreatininu , cholesterolu, triglyceridů, totálního proteinu , albuminu v séru a stanovení koncentrace Ca, P, kreatininu v moči . Z hormonálních parametrů v séru jsme stanovovali celkový testosteron, SHBG s výpočtem indexu volných androgenů – FAI, estradiol, LH, FSH, prolaktin, TSH, fT4 , PTH, 25(OH)D3, IGF-I, DHEA-S, andostendion, 17-hydroxyprogesteron. 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.). Vyšetření ukazatelů kostního metabolismu bylo reprezentováno stanovením osteokalcinu, C-terminálního propeptidu prokolagenu typu I , alkalické fosfatázy a jejího kostního izoenzymu. V moči jsme stanovovali v té době jediný dostupný ukazatel kostní resorpce, deoxypyridinolin v poměru ke kreatininu. 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 32. **Technika denzitometrického vyšetření a krevních odběrů :** 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^2 pro kostní denzitu, pro měkkou tkáň celotělově ± 300g. Kontrola kvality denzitometrického měření se provádělo pomocí měření fantomu L páteře 1x denně a step fantomu (pro měření celotělové) 1x týdně, vždy před zahájením ranního měření.

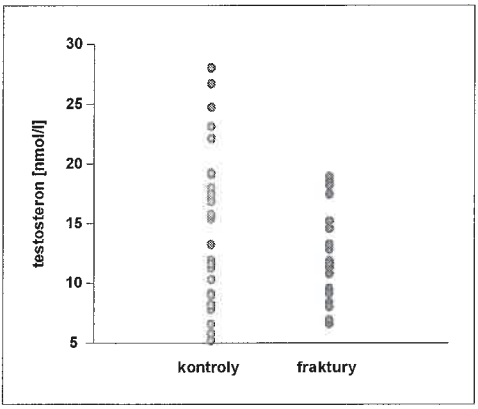
Odběr krve byl uskutečňován v pololeže, mezi 8. až 10. hodinou nalačno, pacient rovněž odevzdal vzorek druhé ranní moče. Většina vzorků byla dopravena do laboratoře, umístěné ve stejné budově, a to přímo bez časového prodlení, které by mohlo způsobit zkreslení výsledků. Všechen vyšetřovaný biologický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

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 ***T1,*** dále pak na korelace měřených veličin k věku a na případné zajímavé korelace různých měřených veličin navzájem v rámci jednotlivých vyšetřovacích skupin. Všude tam, kde z důvodu nepotvrzení hypotézy o normalitě rozdělení základního souboru, 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. Ve výsledcích testů jsou pro rychlou orientaci použita v literatuře standardně užívaná označení statistické významnosti.

4. VÝSLEDKY

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 ± 6,57 cm) se tito muži nelišili od ostatních skupin. Průměrný BMI měli v pásmu nadváhy (25,28 ± 3,83 kg/m^2). 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 ± 1,806 nmol/mmol kreatinin), nelišil se signifikantně od skupiny fraktur. Při hodnocení hormonálních parametrů vykazovali muži ze skupiny kontrol normální hodnoty TSH, fT4, LH a FSH. Celkový testosteron měli v pásmu normálních hodnot, průměrná hodnota 15,77 ± 6,60 nmol/l se signifikantně nelišila od ostatních skupin. Pokud jsme vybrali ze skupiny kontrol muže s nadváhou a porovnali je se skupinou fraktur, byly průměrné hodnoty celkového testosteronu u kontrol statisticky významně vyšší: 14,82 ± 6,10 nmol/l proti 12,44 ± 3,77 nmol/l ($p<0,05$) 0,05). U zdravých mužů jsme tedy pokles testosteronu při nadváze neprokázali, narozdíl od skupiny fraktur, i když u nich se výsledky celkového testosteronu také pohybovaly ještě v pásmu normálních hodnot.

G1. Rozložení hodnot testosteronu, podskupiny s BMI > 25



Přes tendenci k poklesu FAI s věkem byly jeho hodnoty v normě (14,41 ± 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 25kg/m^2 vykazovaly výsledky signifikantně nižší, než fraktury 98,31 ± 33,80 proti 149,98 ± 66,37 pmol/l ($p \leq 0,05$). Průměrné hodnoty kostní denzity v oblasti L páteře měli muži ze skupiny kontrol v pásmu věku přiměřené osteopenie.

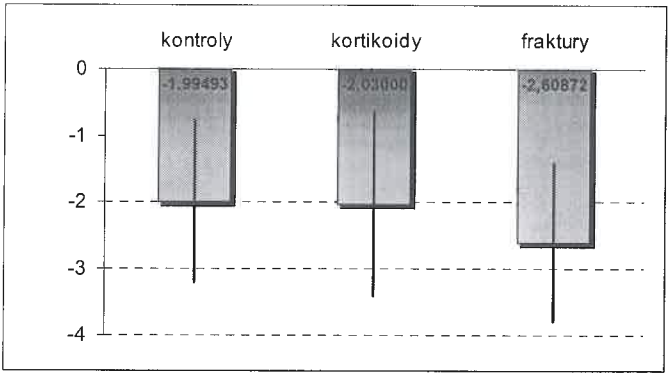
T 2. Bederní páteř, T-skóre

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

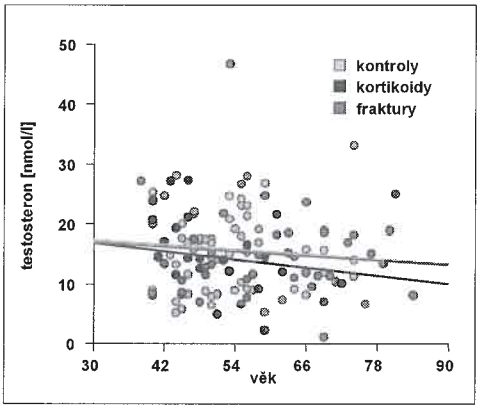
V oblasti krčku femuru jsme u kontrol zjistili rovněž osteopenii věku přiměřenou.

G2. Krček femuru, T-skóre [SD]



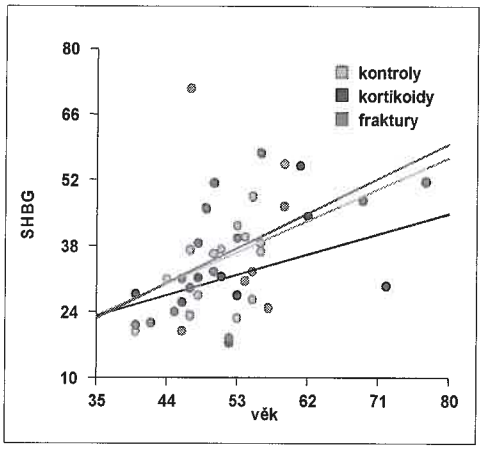
V intertrochanterické a trochanterické oblasti a v proximálním femuru jako celku byly naměřeny normální hodnoty kostní denzity. Při hodnocení percentuálního zastoupení jednotlivých tkání v oblasti trupu jsme u kontrol zjistili zastoupení tuku 25,37 ± 7,57 %, netukové měkké tkáně 72,10 ± 6,68 % a kostní tkáně 1,66 ± 0,47 %. Celotělově pak tuk tvořil 24,11 ± 6,02 %, netuková měkká tkáň 72,05 ± 5,33 % a kostní tkáň 3,15 ± 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. 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. Hladiny hypofyzárních hormonů TSH, LH a FSH se rovněž věkem neměnily, stejně jako IGF-I. Tendence k poklesu DHEA-S, androstendionu a 17-OHP s věkem nebyla pozorována. 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.

G3. Scattergram testosteronu a věku



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.

G4. Scattergram SHBG a věku

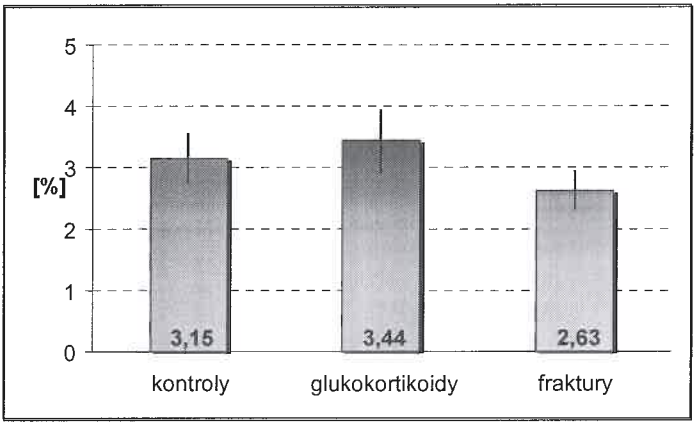


5. DISKUZE

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 33. Také hodnoty percentuálního zastoupení kostní tkáně v celotělovém složení i v oblasti trupu měli signifikantně nižší než kontroly ($p < 0{,}001$) a kortikoidy.

G5. Procento kostní hmoty v celotělovém složení, průměrné hodnoty



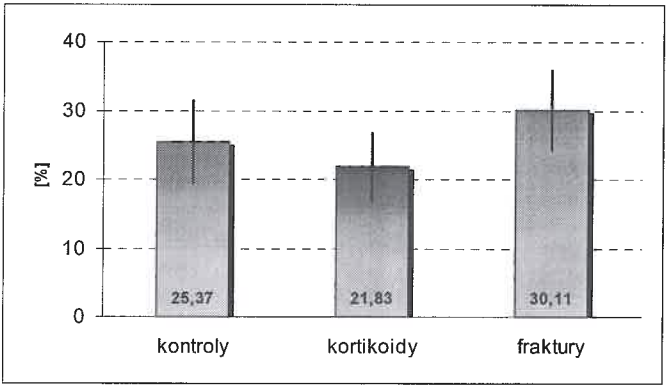
Podle literárních údajů je základní antropometrickou determinantou kostní denzity u mužů středního věku lean mass 34 35 36. V našem souboru jsme v oblasti trupu neprokázali rozdíly v LBM mezi skupinami fraktur a kontrolami, celotělově jsme ale naměřili nejnižší hodnoty LBM u mužů s frakturami.

Zaměřili jsme se i na BMI, jež je obecně považován za faktor, ovlivňující kostní denzitu a riziko osteoporotické fraktury 37 38. 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.

Percentuální zastoupení tukové tkáně podle písemnictví naopak kostní denzitu u mužů ovlivňovat nemá 39 40. Muži s frakturami v našem souboru měli však vyšší podíl tukové tkáně v oblasti trupu i celotělově, opět signifikantně proti oběma zbývajícím skupinám ($p < 0,05$).

G6. Procento tuku v oblasti trupu



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 41. 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 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 42. 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, v této skupině byly 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 se pak 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 43 i u mužů 44. Mimo hladiny celkového testosteronu a estradiolu bychom pak měli zjišťovat i hodnoty hormonů biologicky dostupných. 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 hmotnostní 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 nebývá standardně v literatuře udáván, také za jeden z praktických výstupů naší práce.

6.ZÁVĚR

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.

2.Předpokládané rizikové faktory pro vznik osteoporotické fraktury u mužů východočeského regionu

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. S chronickou bolestí pravděpodobně souvisel zřetelný pokles pohybové aktivity těchto mužů. Měli nadváhu, 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 nadváhou souvisely i změny hormonálního profilu. Při porovnání všech mužů s nadváhou 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 ($p < 0,005$). 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 ve skupině fraktur oproti kontrolám. Osteoporóza byla u nich diagnostikována v oblasti bederní páteře a krčku femuru, v L páteři pak věku nepřiměřená. BMD v oblasti krčku femuru je také považována za významný prediktor 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 45. 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 frakturami a kontrolami v oblasti trupu nebyl statisticky významný, celotělově byl podíl leanu nejnižší právě ve skupině fraktur.

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

3. Navrhovaná vyšetření při podezření na osteoporózu u muže středního věku

Důkladné zjištění anamnestických dat, obsahujících rodinnou, osobní i farmakologickou anamnézu k odhalení možné příčiny časté sekundární osteoporózy. Při odpovědích na dotazy stran stravovacích a pohybových návyků se alespoň částečně zorientujeme v budoucí aktivitě pacienta při případné léčbě.

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.

V hormonálních parametrech preferujeme odběr LH, dále celkového testosteronu a SHBG, ze kterých je možno vypočítat index volných androgenů, FAI, jehož hodnoty nižší než 10% považujeme za patologické. Odběr TSH a fT4 provádíme i přesto, že v našem souboru nebyla tyreopatie tímto způsobem odhalena. Shodujeme se s doporučením ISSAM, že k diagnostice PADAM není nutné vyšetření nadledvinových androgenů a IGF-I.

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.

7. LITERATURA

1. Maier, U. Hormone profile in the aging man. Wien Med Wochensch, 2001, vol. 151, č. 18-20, s. 422-425.
2. Wepses, E., Schulmann, C. C. Male andropause: myth, reality and treatment. Int J Impot Res, 2002, vol. 14, supl. 1, s. 93-98.
3. Gould, D. C., Petty, R. The male menopause - does it exist? BMJ, 2000, vol. 320, s. 858-861.
4. Heaton, J. P., Morales, A. Andropause - a multisystem disease. Ca J Urol, 2001, vol. 8, č. 2, s. 1213-1222.
5. Morales, A., Heaton, J. P., Carson, C. C. 3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. J Urol, 2000, vol. 163, č. 3, s. 705-712.
6. Mašek, Z. Somatopauza. In: Stárka, L. (edit.) Aktuální endokrinologie. Praha, Maxdorf, Jesenius, 1999, 738 s. Kap. 4.4, s. 347-357.
7. Nieschlag, E., et al. Investigation,l treatment and monitoring of Late –onset hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, and EAU Recommendations. J Androl, 2006, 27, s. 135-137
8. Donát, J. Poznámky k endokrinologii andropauzy. Klim. medicína, 2003, vol. 2, s. 4.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Moulias, R., Meaume, S., Raynaud-Simon, A. Sarcopenia, hypermetabolism and aging. Z Gerontol Geriatr, 1999, vol. 32, č. 6, s. 425-432.
13. Vahl, N. Růstový hormon a stárnutí. In: Jenšovský, J., et al. Růstový hormon. Galén, 2000, 262 s., s. 103-113.
14. 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.
15. Ebeling, P. R. Osteoporosis in men - new insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. Drugs and Aging, 1998, vol. 13, s. 421-434.
16. Nelson, D. H. The adrenal cortex: Physiological function and disease. Philadelphia, WB Saunders, 1980, 1122 s.
17. 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. 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 3, s. 19.
18. 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.
19. 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.
20. Van der Schueren, D., Boonen, S., Bouillon, R. Action of androgens versus estrogens in male skeletal homeostasis. Bone, 1998, vol. 23, č. 5, s. 391-394.
21. Compston, J. E. Sex steroids and bone. Physiol. Rev., 2001, vol. 81, č. 1, s. 419.
22. 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.
23. Kung, A. W. Androgen and bone mass in men. Asian J Androl, 2003, vol. 5, č. 2, s 148-154.
24. Gertner, J. M. Childhood and adolescence. In: Favus, M. J. (edit.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 502 s., kap. 6, s. 47.
25. Sotorník, R. Osteoporóza u mužů. DMEV, 2000, vol. 4, s. 264-272.
26. Seeman, E. Advances in the study of osteoporosis in men. In: Meunier, P. E. Osteoporosis: Diagnosis and management. London, Dunitz, 1998, s. 211-232.
27. 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.
28. Jouanny, P. Enviromental and genetic factors affecting bone mass: Similarity of bone density among members of healthy families. Arthritis. Rheum., 1995, vol. 38, s. 61-67.
29. Kanis, J. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: The MEDOS Study. Osteoporos. Int., 1999, vol. 9, s. 45-54.
30. Štěpán, J. Komentář k článku Osteoporóza u mužů. Revue Endocrinol., 2002, vol. 1, s. 48.
31. 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.
32. Palička, V. Metabolism of bone cells - local factors and a mirror in laboratory results. Farm. Vest., 2000, vol. 51, s. 355-358.
33. McClung, M. R. The relationship between bone mineral density and fracture risk. Curr Osteoporos Rep., 2005, vol. 3, č. 2, s. 57-63.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. Van Meurs, J. B. J., et al. Homocysteine Levels and the Risk of Osteoporotic Fracture. NEJM, 2004, vol. 350, č. 20, s. 2033-2041.
45. 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.

8. SEZNAM PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK AUTORA

Původní práce

1. Nováček A., Živný P., Kasal A., Palička Vl., **Řehořková P.**, Slaninová J.: Účinek transdermálně aplikovaného estradiolu u potkanů. Osteologický bulletin,1997; 2: 52-54.
2. Čáp J., Ryška A., **Řehořková P.**, Hovorková E., Kerekes Z., Pohnětalová D.: Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid : Clinical point of view. Clin Endocrinol,1999; 51: 509-515. **Impakt faktor 2,465.**
3. Čáp J., **Řehořková P.**, Vašátko T., Palička Vl.: Vliv dlouhodobé supresní léčby thyroidálními hormony na skelet. DMEV,1999; 2: 30.
4. Palička Vl., Friedecký B., Živný P., **Řehořková P.**: Metabolism of bone cells-local factors and a mirror in laboratory results. Farmacevtski vestnik, 2000; 51: 355-358.
5. Čáp J., Ryška A., Hovorková E., **Řehořková P.**, Kerekes Z.: Value of the repeated fine-needle aspiration biopsy in the follow up of thyroid disease. The thyroid gland, 2000; 2: 33-38.
6. Müllerová H., Prixová M., Vlček J., Mokrošová K., **Řehořková P.**, Palička Vl.: Charakteristika nemocných s osteopenií léčených glukokortikoidy dispenzarizovaných v poradně pro osteoporózu FN Hradec Králové. Vnitř Lék, 2003; 49: 32-36.
7. **Řehořková P.**: Kostní denzita a celotělové složení u nemocničního souboru mužů východočeského regionu. Rheumatologia, 2006; 20: 1-6. Přijato do tisku.

Monografie (kapitola)

Řehořková P.: Onemocnění příštítných tělísek. In: Bureš J., Horáček J.(Eds) Základy vnitřního lékařství , Galen , 2003; 548-554.

Přehledové články

1. Palička Vl., Jabor A., **Řehořková P.**, Živný P., Bureš J., Plíšková L., Friedecký B.: Osteogenesis imperfecta. Osteologický bulletin,1998; 3: 93-97.
2. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P., Bureš J.: Metabolická onemocnění kostí v ordinaci praktického lékaře. Causa subita, 2000; 3: 10-13.
3. Palička Vl., **Řehořková P.**, Vortel J.: Prevence, diagnostika a léčba osteoporózy. Forum medicinae, 2000; 4: 42-45.
4. Palička Vl., Živný P., Jabor A., **Řehořková P.**, Friedecký B.: Osteoprotegerin a jeho ligand-lokální regulační faktory osteoklastů. Osteologický bulletin, 2000; 5: 107-108.
5. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Metabolismus kostní tkáně a pojem „kvalita kosti". Perspektivy a trend ve farmakoterapii. JAMA-CS, 2000; 8: 1-2.
6. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P., Vortel J.: Osteoporóza jako epidemie 21.století. Diagnóza , 2000; 6: 10-11.
7. Palička Vl.,**Řehořková P.**, Živný P., Vortel J.: Prevence, diagnostika a léčba osteoporózy. Forum medicinae, 2000; 4.
8. **Řehořková P.**,Palička Vl., Živný P.: Osteoporóza u mužů. Postgraduální medicína, Osteologie, 2000; 2: 336-338.
9. Palička Vl., Živný P., **Řehořková P.**, Pohlídal A.: Patobiochemie kostní remodelace. Postgraduální medicína, 2002; 4: 188-19

10. **Řehořková P.**: Metabolické kostní choroby a diabetes.Vnitř Lék, 2006; 52: Přijato do tisku.

Abstrakta a sborníky

1. Palička Vl., Živný P., **Řehořková P.**, Čáp J.: The course of bone mineral density changes in young laboratory rats. Osteoporos Int , 2000; Suppl.2: 80. **Impakt faktor 3,529**.
2. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P., Vašátko T., Čáp J.: Bone mineral density in patiens on longstanding treatment with supressive doses of tyroxin. Osteoporos Int , 2000; Suppl.2: 79. **Impakt faktor 3,529.**
3. Palička Vl., Vávrová J., Plíšková L., Friedecký B., Zajíčková J., **Řehořková P.**, Živný P.: Relationship between free and total deoxypyridinoline, Advances in Clinical Pathology,1997; suppl.1: 32.
4. Vávrová J., Palička Vl., Zajíčková J., Friedecký B., Šuba P., Živný P., **Řehořková P.**, Růžička V.: Measurement of serum leptin in obese patiens. Clin Chem , 1997; 43: 169. **Impakt faktor 4,371.**
5. Vávrová J., Plíšková L., Friedecký B., Palička Vl., Zajíčková J., **Řehořková P.**, Živný P.: Is the relation between free and total deoxypyridinoline stable ? Clin Chem, 1997; 43: 169. **Impakt faktor 4,371.**
6. Brtková J., **Řehořková P.**: Osteoporóza- diagnostika zobrazovacími metodami. Sborník VI. Ortopedického sympozia s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 1997; 35.
7. Blaha J., **Řehořková P.**, Palička Vl., Hýbnerová V., Charvát J., Živný P.: Denzitometrické nálezy u m. Scheuermann. Sborník VI. Ortopedického sympozia s mezinárodní účastí, Hradec Králové ,1997; 7.
8. **Řehořková P.**, Žižka J., Plíšková L.: Osteogenesis imperfecta jako jedna z příčin osteopenie dospělých pacientů. Sborník abstrakt XX. Endokrinologických dnů s mezinárodní účastí, Zlín ,1997; 83.
9. **Řehořková P.**, Holečková M.: Fluoróza skeletu u pacientky dlouhodobě léčené vysokými dávkami fluoridu. Sborník abstrakt XX. Endokrinologických dnů s mezinárodní účastí , Zlín,1997; 84.
10. **Řehořková P.**, Šmahelová A., Živný P.: Vyšetření kostního metabolismu u žen s diabetem 1.a 2.typu. Sborník abstrakt XXI. Endokrinologických dnů, Bratislava, 1998; 51.
11. Zajíčková J., Friedecký B., Prixová M., **Řehořková P.**, Plíšková L., Palička Vl.: Application of commercial diagnostic kits for bone markes measurement in the osteological clinic. Clin Chem Lab Medicine, 1999; 37: 437. **Impakt faktor 1,595.**
12. **Řehořková P.**, Bureš J., Rejchrt S., Živný P., Palička Vl.: Kostní změny u chorob gastrointestinálního traktu. Lékařské zprávy LFUK, 2. Krajský gastroenterologický seminář východočeského regionu, 1999; 194-195.
13. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Diferenciální diagnostika metabolických kostních chorob ve stáří . Sborník VI. Celostátního kongresu Diagnostické problémy a zvláštnosti chorob ve stáří, 2000 .
14. Čáp J., **Řehořková P.**, Živný P., Vašátko T., Palička Vl.: The influence of long-standing suppresive treatment with thyroid hormones on the skeleton. Sborník Pokroky v klinické biochemii, 1999; 124.
15. Palička Vl., **Řehořková P.**, Bureš J., Živný P.: Metabolic osteopathy in patiens with Crohn disease. Nutrition, 1999; 15: 2. **Impakt faktor 1,425.**
16. Palička Vl., **Řehořková P.**, Friedecký B.,Jabor A.: Past, present and future of clinical osteology. Clin Chem Lab Medicine, 2001; Suppl 39: 448. **Impakt faktor 1,425.**

17. Palička Vl., Friedecký B., Živný P.,**Řehořková P.**:Clinical utility of bone markers measurement. Sborník 50. Jubilejního maďarského laboratorního a diagnostického sympozia, Debrecen, 2002; 27: 105.
18. **Řehořková P.**,Daníčková Z., Čáp J.: Familiární izolovaná primární hyperparatyreóza. Sborník 1. Hradeckého postgraduálního kurzu v endokrinologii, 2002; 99.
19. **Řehořková P.**:Osteoporóza u muže.Sborník 2. Hradeckého postgraduálního kurzu v endokrinologii, Hradec Králové ,2004; 61-64.
20. **Řehořková P.**, Škácha M.: Diagnostické rozpaky u pacientky s orbitopatií. Sborník 3.Hradeckého postgraduálního kurzu v endokrinologii, Hradec Králové, 2006; přijato do tisku.

Přednášky

1. **Řehořková P.**: Osteoporoza u diabetiků. Postgraduální diabetologický seminář Cévní komplikace při diabetes mellitus, Poděbrady, 8.-10.11.1996.
2. Palička Vl., **Řehořková P.**: Diagnostika a léčba osteoporózy. Pediatrický revmatologický seminář, Pardubice, 28.5.1997.
3. **Řehořková P.**, Maisnar Vl.: Poruchy kostního metabolismu u nemocných s monoklonální gamapatií- diagnostické možnosti. Regionální seminář Oddělení klinické hematologie, Hradec Králové, 13.3.1997.
4. Maisnar Vl., **Řehořková P.**: Možnosti terapeutického ovlivnění kostních změn u mnohočetného myelomu. Regionální seminář Oddělení klinické hematologie, Hradec Králové, 13.3.1997.
5. Brtková J., **Řehořková P.**: Osteoporóza-diagnostika zobrazovacími metodami. XIV. Východočeský regionální radiodiagnostický seminář, Milovy, Sněžné na Moravě, 28.2.- 1.3.1997.
6. Brtková J., **Řehořková P.**: Osteoporoza-diagnostika zobrazovacími metodami. VI. Ortopedické sympozium s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 20.-23.3.1997.
7. Blaha J., **Řehořková P.**, Palička Vl., Hýbnerová V., Charvát J., Živný P.: Denzitometrické nálezy u M. Scheuermann. VI. Ortopedické sympozium s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 20.-23.3.1997.
8. **Řehořková P.**: Osteoporoza u diabetiků. Postgraduální diabetologický seminář Diabetes mellitus – léčba a komplikace, Poděbrady, 21.-23.3.1997.
9. **Řehořková P.**: Osteoporóza – diagnostické laboratorní a zobrazovací metody. Společný seminář internistů a ortopedů, Náchod, 29.5.1997.
10. **Řehořková P.**, Žižka J. , Plíšková L. : Osteogenesis imperfecta jako jedna z příčin osteopenie dospělých pacientů. XX. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Zlín, 16.-18.9.1997.
11. **Řehořková P.**, Holečková M.: Fluoróza skeletu u pacientky dlouhodobě léčené vysokými dávkami fluoridu. XX. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Zlín, 16.-18.9.1997.
12. Živný P., Palička Vl,, Kasal A., Nováček A., **Řehořková P.**: Vliv transdermálně podávaných hormonů na kostní minerální denzitu u potkanů. 3. celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie, Hradec Králové, 29.9.-1.10.1997.
13. Palička Vl., **Řehořková P.**, Žižka J., Plíšková L., Friedecký B., Bureš J.: Poruchy kostního metabolismu u pacientů s osteogenesis imperfecta v dospělém věku. II. Celostátní konference Sekundární osteoporóza, Plzeň., 23.-24.1.1998.
14. **Řehořková P.**, Palička Vl.: Osteoporóza v těhotenství, kasuistika. Kurs Metabolické kostní choroby, Hradec Králové, 21.3.1998 .

15. Palička Vl., **Řehořková P.**: Metabolické choroby kostí a jejich diagnostika. Kurs Metabolické kostní choroby, Hradec Králové, 21.3.1998.
16. Palička Vl., **Řehořková P.**: Péče o nemocné s osteoporózou ve východočeském regionu. . Kurs Metabolické kostní choroby, Hradec Králové, 21.3.1998.
17. Bureš J., **Řehořková P.**, Rejchrt S., Živný P., Palička Vl.: Metabolické kostní choroby u onemocnění gastrointestinálního traktu. XIV. Vědecký kongres Interdisciplinární význam klinické výživy, Hradec Králové, 14.-16.5.1998.
18. Palička Vl., **Řehořková P.**, Bureš J., Živný P., Plíšková L. Metabolická osteopatie u nemocných s Crohnovou chorobou. XIV. Vědecký kongres Interdisciplinární význam klinické výživy, Hradec Králové, 14.-16.5.1998.
19. **Řehořková P.**, Bureš J., Rejchrt S., Živný P., Palička Vl.: Metabolické kostní choroby u jaterních onemocnění. . XIV. Vědecký kongres Interdisciplinární význam klinické výživy, Hradec Králové, 14.-16.5.1998.
20. **Řehořková P.**, Bureš J., Rejchrt S., Živný P., Palička Vl.: Kostní změny u chorob gastrointestinálního traktu. 2. krajský gastroenterologický seminář Východočeského regionu, Milovy, 5.-6.6.1998.
21. Kopáčová M., Bureš J., Rejchrt S., **Řehořková P.**, Špaček J., Kubeš L.: M. Whipple-popis dvou případů. 2. krajský gastroenterologický seminář Východočeského regionu, Milovy, 5.-6.6.1998.
22. **Řehořková P.**, Šmahelová A., Živný P.: Vyšetření kostního metabolismu u žen s diabetem 1. a 2. typu. XXI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Bratislava, 16.-19.9.1998.
23. Čáp J., **Řehořková P.**, Ryška A., Kerekes Z., Hovorková E., POhnětalová D.: Diagnostická přesnost aspirační cytologie v tyreologii – korelace s histologií. XXI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Bratislava, 16.-19.9.1998.
24. **Řehořková P.**: Osteoporóza. 6.den Praktické angiologie Bolesti a otoky dolních končetin. Hradec Králové, 26.9.1998.
25. Palička Vl., Vávrová J., Plíšková L., Friedecký B., **Řehořková P.**, Zajíčková J.: Relation between free and total deoxypyridinoline in urine. The second Intern Conference on Osteoporosis, Japan, 15.-16.11.1998 .
26. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P., Bureš J., Jabor A.: Osteogenesis imperfecta. Pracovní den Osteogenesis imperfecta a jiné vrozené choroby pojiva, Praha, 20.11.1998.
27. Palička Vl., Živný P., **Řehořková P.**: Metabolismus kostní tkáně ve zdraví a nemoci-úloha lokálních působků. Třeboňské revmatologické dny s mezinárodní účastí, 6.-8.1.1999.
28. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Osteogenesis imperfecta a jej vzťah k osteoporóze.4. Východoslovenské sympózium o osteoporóze, Košice, Slovensko, 30.4.-1.5.1999.
29. Zajíčková J., Friedecký B., Prixová M., **Řehořková P.**, Plíšková L., Palička Vl.: Application of commercial diagnostic kits for bone markers measurement in the osteological clinic. IFCC-WorldLab, Firenze, Italy, 6.-11.6.1999.
30. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Koncept kostní kvality. 2. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Praha, 19.-20.9.1999.
31. Prixová M., Palička Vl., Friedecký B., Vávrová J., **Řehořková P.**, Vortel J.: Farmakoekonomické zhodnocení léčby osteoporosy v osteologické ambulanci. 2. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Praha, 19.-20.9.1999.
32. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Koncept kostní kvality, 2. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Praha, 19.-20.9.1999.

33. Čáp J., **Řehořková P.**, Živný P., Vašátko T., Palička Vl.: Ovlivnění skeletu dlouhodobou supresní léčbou tyreoidálními hormony. IV. Celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie, Hradec Králové, 26.-28.9.1999.
34. Čáp J., **Řehořková P.**, Živný P., Vašátko T., Palička Vl.: Vliv dlouhodobé supresní léčby tyreoidálními hormony na skelet. XXII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Teplice, 5.-7.10.1999.
35. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Patobiochemie kostního metabolismu- od vědeckých poznatků do praxe . VIII.Moravskoslezské pediatrické dny, Ostrava, 19.-20.11.1999 .
36. **Řehořková P.**: Determinace kostní hmoty a kostního metabolismu androgenním stavem u mužů. Společný seminář 1.a 2.interní kliniky FN Hradec králové, Hradec Králové, 9.2.2000
37. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.:Aktuální strategie v léčbě osteoporózy. 44. Výroční sjezd českých a slovenských revmatologů, Hradec Králové, 27.-30.9.2000
38. Palička Vl., Řehořková P., Živný P.: Je riziko fraktury vázané jen na kostní denzitu ? 3.Kongres slovenských a českých osteologů, Bánská Bystrica, 7.-9.9.2000.
39. Palička Vl., Friedecký B., Živný P., **Řehořková P.**, Vortel J.: Přínos klinické biochemie k diagnostice metabolických chorob kostí .Sympozium klinické biochemie FONS, Pardubice, 17.-19.9.2000
40. Palička Vl., **Řehořková P.**, Živný P.: Diferenciální diagnostika metabolických chorob ve stáří, VI. Celostátní kongres Diagnostické problémy a zvláštnosti chorob ve stáří, Hradec Králové, 23.-24. 11.2000.
41. **Řehořková P.**: Primární hyperparatyreóza. Regionální seminář Havlíčkův Brod, 12.10.2000.
42. Palička Vl., Fridecký B., Živný P., **Řehořková P.**: Evidence based medicine v klinické osteologii. Regionální seminář Středočeského kraje, Příbram, 25.10.2000.
43. Palička Vl., Friedecký B., Živný P., **Řehořková P.**: Metabolism of bone cells. 1st Slovenian Congress of Clinical Chemistry, Portorož, Slovenia, 6.-7.10.2000.
44. Palička Vl., Friedecký B., Živný P., Vávrová J., Jabor A., **Řehořková P.**: Možnosti laboratorních vyšetření v diagnostice a monitorování osteoporózy . Pracovní den SMOS, Praha , 20.4.2001.
45. **Řehořková P.**: Markery kostního metabolismu a jejich význam pro praxi. Pardubický osteologický den, 1.6.2001.
46. Čelakovský P., Ryška A., Jakoubková S., Čáp J., **Řehořková P.**: Zkušenosti s chirurgickou léčbou příštítných tělísek. XXIX. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 25.-27.9.2001.
47. Vašátko T., Čáp J., **Řehořková P.**, Živný P., Palička Vl.: Změna kostní hmoty po chirurgické léčbě primární hyperparatyreózy. XXIX:Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 25.-27.9.2001.
48. **Řehořková P.**, Čáp J., Ryška A.: Stanovení parathormonu v aspirátu při lokalizaci zvětšeného příštítného tělíska. XXIX: Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 25.-27.9.2001.
49. **Řehořková P.**: Osteoporóza. Diagnostika a současné možnosti léčby. Pracovní setkání praktických lékařů, lékařů interních oborů a revmatologie , Nové město na Moravě, 24.10.2001.
50. Palička Vl., Friedecký B., Živný P., Jabor A., **Řehořková P.**: Možnosti laboratorních vyšetření v diagnostice monitorování osteoporózy. Pracovní den SMOS, Praha, 20.4.2001.
51. **Řehořková P.**: Raloxifen v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Seminář I. Interní kliniky FN Hradec Králové, 16.5.2001.

52. **Řehořková P.**: Raloxifen v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Hradec Králové, 3.6.2001.
53. **Řehořková P.**: Současný přístup k diagnostice a terapii osteoporózy. Seminář Novinky v diagnostice a terapii osteoporózy, Litomyšl, 17.6.2001.
54. **Řehořková P.**, Živný P, Palička Vl.: Heterotopické osifikace u pacientů s těžkými stavy. II. Hradecký rehabilitační den, Hradec Králové, 6.10.2001.
55. **Řehořková P.**: Osteoporóza. Regionální seminář Jičín, 30.1.2002.
56. **Řehořková P.**: Osteoporóza. Přednáškový večer interního oddělení Masarykovy nemocnice v Jilemnici, Jilemnice, 23.4.2002.
57. **Řehořková P.** : Diagnostika a léčba osteoporózy, regionální seminář Jaroměř, 24.4.2002.
58. **Řehořková P.**: Endokrinní nemoci a menopauza. IV. Celostátní konference o menopauze s mezinárodní účastí „Zdraví ženy a menopauza", Hradec Králové, 30.5.-1.6.2002.
59. **Řehořková P.**: Diagnostika osteoporózy. Regionální seminář internistů Broumov, 12.6.2002.
60. **Řehořková P.**: Stárnoucí muž z pohledu endokrinologa. Seminář Sdružení praktických lékařů"Problematika stárnoucího muže", Hradec Králové, 14.9.2002
61. **Řehořková P.**: Diagnostika a léčba osteoporózy. Odborný seminář okresní nemocnice Nový Bydžov, 23.9.2002.
62. **Řehořková P.**: Osteoporóza u mužů. Mamologický a osteologický krajský seminář, Děčín, 21.10.2002
63. **Řehořková P.**, Daníčková Z., Čáp J.: Familiární izolovaná primární hyperparatyreóza.Postgraduální kurz v endokrinologii, Novinky v terapii endokrinních chorob, 28 - .30.11.2002.
64. **Řehořková P.**: Tyreopatie u dospělých. IX. Interdisciplinární konference s mezinárodní účastí „optimální působení tělesné zátěže a výživy", Hradec Králové, 5.-7.9.2002 .
65. **Řehořková P.**: Osteoporóza u mužů. 2. Pardubický osteologický den, 10.10.2002.
66. **Řehořková P.**: Osteoporóza u mužů. Regionální seminář Jičín, 21.1.2003.
67. **Řehořková P.**: Vztah kostní denzity a celotělového složení k andropauzálnímu stavu u mužů. V.Celostátní konference o menopauze s mezinárodní účastí „Hormonální léčba v gynekologii a praktickém lékařství, medicína proti stárnutí „, Hradec Králové, 11.-13.9.2003 (prezentace dílčích výsledků práce)
68. Řehořková P.: Osteoporóza u muže. 2.Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 20.-22.5.2004 (prezentace dílčích výsledků práce).
69. **Řehořková P.**: Metabolické kostní choroby a diabetes. 7.Celostátní diabetologické sympozium, Hradec Králové, 3.-4.června 2005.
70. **Řehořková P.**: Vztah kostní denzity a celotělového složení k androgennímu stavu u mužů (vlastní výsledky).7.Konference o menopauze, Kontroverze v klimaktericke medicíně. Hradec Králové, 8.-9.9.2005 .
71. **Řehořková P.**: Diagnostické rozpaky u pacientky s orbitopatií. 3. Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 18.-20.5.2006.

9. SOUHRN

Nejednotnost literárních údajů o vztahu androgenního stavu k tělesnému složení u mužů středního věku nás vedla k vyšetření vlastní skupiny mužů východočeského regionu. Cílem práce bylo získat parametry vztahu celotělového složení, hormonálního stavu a kalcio-fosfátového metabolismu. Zjištění, v jaké míře se hormonální změny odrážejí ve výše uvedených parametrech a případné zavedení vytypovaných ukazatelů s nejvyšší výpovědní hodnotou do praxe bylo také plánovaným výstupem naší práce.

Ve skupině kontrol i fraktur nebyl prokázán signifikantní pokles celkového testosteronu s věkem, zatímco index volných androgenů tuto tendenci měl, ne však statisticky významně. Průměrné hodnoty celkového testosteronu byly u obou v pásmu normálních hodnot. Zajímavým nálezem byl však rozdíl hodnot u mužů s nadváhou (BMI > 25 kg/m^2). Ve skupině fraktur byly hodnoty celkového testosteronu signifikantně nižší a hodnoty celkového estradiolu signifikantně vyšší, než u kontrol. Překvapivé výsledky těchto celkových hormonů vedou k úvaze, proč nadváha není v našem souboru mužů protektivním faktorem úbytku kostní hmoty, jak je udáváno u obézních žen .

Při praktickém vyšetření nevidíme výhodu v rozšíření hormonálního spektra o hormony nadledvin nebo IGF-I. Známá rizika vzniku osteoporotické fraktury u mužů (věk, fyzická aktivita) jsou při všeobecné dostupnosti denzitometrie doplňována o parametry kostní denzity : T-skóre v oblasti L páteře a proximálního femuru nižší než -2,5 SD. Podle naší zkušenosti je vhodné zohlednit i výsledek T-skóre v oblasti Wardova trojúhelníku (méně než -2,5 SD), přestože tato oblast není započítávána při diagnostickém hodnocení. Při celotělovém měření kostní denzity doporučujeme i hodnocení percentuálního podílu kostní hmoty v oblasti trupu (< 1,4%) a těla (< 2,5%). Její převedení na procenta celotělového složení jednoduchým výpočtem je jedním z praktických výstupů naší práce.

10.SUMMARY

There are discrepant references in the literature regarding the relationship of androgen status and body composition in middle-aged men. This motivated us to investigate body composition, hormonal status and calcium metabolism in a group of men from east bohemian region, with the aim to study their interrelationship. The purpose was to find out how do hormonal changes determine the above mentioned parameters and to identify the most suitable investigations for clinical use.

Total testosterone did not decrease with age nether in the control group, nor in patients with fractures and mean testosterone levels were in a reference range in both groups. The drop in free testosterone with age did not reach statistical significance. Interesting finding was differences in total hormones found in obese persons (BMI > 25 kg/m^2). In the fracture group testosterone levels were significantly higher and estradiole levels significantly lower than in control group. These surprising results let us to hypothesis, why in our series (to the contrary to obese women) does not obesity protect against decrease in bone mineral density.

We did not find any reason to investigate adrenal hormones and IGF-I in clinical practice. Well known risk factors of osteoporotic fracture in men (age, physical activity) are now improved by bone mineral density (BMD) measurement – T-score in the lumbar spine and hip les than -2,5 SD. According to our experience it is reasonable to add measurement of T-score in the Ward's triangle (less than -2,5 SD), as this region is not evaluated in routine assessment. For whole body measurement we recommend to evaluate percent fraction of bone mass in trunk (<1,4%) and whole body (<2,5%). The possibility to express it as percent of whole body composition by simple formula is one of practical results of our study.