

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra biofyziky a fyzikální chemie**

**MĚŘENÍ KOSTNÍ DENZITY A JEJÍ VYUŽITÍ  
PRO STANOVENÍ BIOLOGICKÉHO VĚKU,  
PREVENCI A INDIKACI OSTEOPORÓZY**

**Disertační práce**

**Vědní obor: Gerontofarmacie**

**2007**

**Mgr. Jitka Krátká**

## PODĚKOVÁNÍ

Děkuji tímto svému školiteli Prof. RNDr. Ing. Stanislavu Ďoubalovi, CSc. za vedení v doktorandském studiu a za cenné konzultace, které mi byly inspirací a pomocí při řešení dané problematiky.

Velký dík patří Doc. RNDr. Petru Klemmerovi, CSc., jehož bohaté zkušenosti v oblasti měření biologického věku se pro mne staly východiskem k získání praktických dovedností v oboru.

Poděkování patří taktéž kolektivu katedry biofyziky a fyzikální chemie a pracovníkům centra CCBR (Center for Clinical & Basic Research) Pardubice, kteří mi vytvořili veškeré podmínky pro zpracování této disertační práce.

Jitka Krátká

## OBSAH:

<b>1</b>	<b>CÍL PRÁCE .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>ÚVOD .....</b>	<b>7</b>
2.1	Význam gerontologického výzkumu.....	7
2.2	Měřítka postupu stárnutí.....	8
<b>3</b>	<b>VERIFIKACE TEORIÍ STÁRNUTÍ .....</b>	<b>10</b>
3.1	Klasické teorie stárnutí .....	10
3.2	Současné teorie stárnutí .....	10
3.2.1	<i>Teorie volných radikálů .....</i>	<i>11</i>
3.2.2	<i>Neuroendokrinní teorie stárnutí.....</i>	<i>11</i>
3.2.3	<i>Genetické teorie stárnutí .....</i>	<i>12</i>
3.3	Verifikační metody založené na délce života.....	13
3.3.1	<i>Verifikační metody založené na měření markerů stárnutí a biologického věku... .....</i>	<i>14</i>
<b>4</b>	<b>BIOLOGICKÝ VĚK A JEHO MĚŘENÍ .....</b>	<b>15</b>
4.1	Definice pojmu biologický věk .....	15
4.2	Měření biologického věku, markery.....	16
4.2.1	<i>Postup při výběru souborů testů pro určování biologického věku a matematické zpracování výsledků.....</i>	<i>16</i>
4.2.2	<i>Prakticky používané metody hodnocení biologického věku .....</i>	<i>17</i>
4.2.3	<i>Metody určování biologického věku založené na změnách zraku .....</i>	<i>19</i>
4.2.4	<i>Metody určování biologického věku založené na změnách sluchu .....</i>	<i>22</i>
<b>5</b>	<b>PRŮVODNÍ JEVY STÁRNUTÍ SKELETU .....</b>	<b>24</b>
5.1	Osteoporóza .....	24
5.2	Osteodenzitometrické hodnocení úbytku BMD .....	25
5.2.1	<i>Diagnostika osteoporózy.....</i>	<i>25</i>
5.2.2	<i>Osteodenzitometrie.....</i>	<i>29</i>
5.3	Riziko zlomenin.....	30
5.4	Prevence osteoporózy .....	36
5.5	Biologické stáří skeletu a body mass index.....	38
<b>6</b>	<b>ANALÝZA VZTAHŮ MEZI DENZITOU, VĚKEM A DALŠÍMI PARAMETRY .....</b>	<b>40</b>
6.1	CCBR.....	40
6.2	Celotělový denzitometr.....	40
6.3	Vstupní soubor – měření T-skóre, Z-skóre .....	41
6.4	Porovnání biologického stáří denzity kyčelního kloubu a kalendářního věku.....	47
6.5	Biologické stáří denzity a body mass index .....	48

6.6	Porovnání T-skóre a Z-skóre u monitorovaných žen v závislosti na BMI .....	51
6.7	Výskyt osteoporóza – osteopenie v měření kyčelního kloubu .....	54
<b>7</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>61</b>
10.1	Příloha I: Osteodenzitometrický snímek kyčelního kloubu.....	61
10.2	Příloha II: American test battery, Harvard University <sup>11</sup> .....	62
10.3	Příloha III: Jitka Krátká, Vademecum zima (2006) 34-35 .....	66
10.4	Příloha IV: Jitka Krátká, Československá fyziologie 56 (2007/1) 155-159.....	68
10.5	Příloha V: Přehled publikací a prezentací.....	73
<b>11</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>74</b>
<b>12</b>	<b>SEZNAM LITERATURY .....</b>	<b>75</b>

# 1 CÍL PRÁCE

Prevence vzniku chorob je v současné době téma často diskutované. Jaké jsou však možnosti a způsoby prevence? Informace nabízené ve sdělovacích prostředcích jsou často zamotaným klubkem projevů odborníků a komerčních zájmů firem různé úrovně. Na druhé straně existují solidní cesty k prevenci, které i laik dokáže rozpoznat při určité míře znalostí.

K prevenci patří i pravidelné zdravotní prohlídky, očkování, omezení takových rizikových faktorů, jako je nevhodná výživa či kouření a naopak správná volba vhodného životního stylu omezujícího stresy. Často míru pracovní, fyzické i jiné zátěže přizpůsobujeme kalendářnímu věku. Mnohem adekvátnější by však bylo vzít v úvahu skutečný, tak zvaný biologický věk. Stejně tak každé preventivní opatření je nutno přizpůsobit reálnému stupni individuálního stáří, tedy skutečnému biologickému věku jedince. Obvyklé preventivní prohlídky jsou velmi užitečné při odhalování nastupujícího onemocnění, celkový biologický věk se však na jejich základě určit nedá.

Stáří je stav organismu, který měříme standardně kalendářním věkem. Stárnutí je soubor procesů, jejichž důsledkem je zhoršování stavu organismu a růst rizika nemoci a smrti. Lze postupné stárnutí, které souvisí se zdravotními riziky, měřit? V současnosti pouze biologický věk (BV) umožňuje kvantifikovat skutečné individuální stáří konkrétního člověka. Na základě průběžného sledování BV v průběhu delší doby lze sledovat běh vlastního stárnutí a zjistit, zda nestárneme příliš rychle. K výpočtu se používají soubory vybraných markerů stáří (vhodné veličiny), které popisují stav organismu z hlediska stupně zestárnutí. Matematickým zpracováním výsledků měření se následně stanoví BV, který je vyjádřen zpravidla jedním číslem.

V gerontologické literatuře nacházíme mnoho desítek testů určených pro měření BV. Mezi nejčastěji měřené veličiny patří: krevní tlak, tepová frekvence, vitální kapacita plic, akomodační schopnost očí, zraková ostrost, práh vnímání vysokých frekvencí zvuku, reakční rychlosti, schopnost soustředění, pružnost a plasticita kůže, hladiny cholesterolu v krvi, triglyceridů, stav intelektu, zejména schopnost koncentrace a analýzy.

Stárnutí se však výrazně projevuje i na našich kostech. V bateriích testů by tedy svoje místo měla mít i vhodná veličina k měření stárnutí kostí, kterou lze relativně dobře měřit. Je jí

hustota kostí neboli kostní denzita, jinak též bone mass density (BMD). Veličina měření hustoty kostí však není obvykle zahrnuta do baterií měření BV. Přitom ubývání kostní hmoty (osteoporóza) postihuje časem především ženy po klimakteriu, ale i velkou část mužů. Zahrnutím do základního screeningu měření BV by tedy tato veličina, měření hustoty kostí, která je měřitelná za pomoci neinvazivních denzitometrických metod, měla přinést další perspektivu, jak objektivně měřit změny – v tomto případě kostí – vázané na stárnutí organismu.

Cílem předkládané disertační práce je přispět k možnostem měření skutečného stupně zestárnutí lidského organismu pomocí měření BV. Pomocí měření funkceschopnosti fyziologických systémů jedince lze BV určit a použít jej jako indikátor předčasného stárnutí, a tím i indikátor rizika onemocnění. Tento obecný cíl zahrnuje následující dílčí cíle:

- Disertační práce by měla přinést přehled a postupy v současnosti využívaných, nestandardních markerů pro měření BV
- Odkrýt možnost měření biologického stáří denzity (BSD)
- Začlenit tuto veličinu jako nový marker do nejběžněji využívaných baterií testů měření BV v současnosti
- Využít marker biologického stáří denzity v prevenci osteoporózy

Vzdáleným cílem je měření BSD a BV v praxi, reálná praktická aplikace BV a její využití pro prevenci a autokontrolu zdravotního stavu především gerontologické populace.

## 2 ÚVOD

### 2.1 Význam gerontologického výzkumu

Gerontologie, věda o stárnutí, se za posledních třicet let posunula z roviny hledání vlastních metod a cílů k počátku nové doby výzkumu stárnutí. S postupujícím pokrokem se stává život bezpečnějším a čím dál více lidí se dožívá vyššího věku. Jsou však pravidla stárnutí dána nebo je můžeme měnit? Stárnou muži rychleji než ženy? Postihuje Alzheimerova choroba všechny savce nebo jen lidskou populaci? Proč se vlastně lidé i zvířata stávají křehčími tím, jak stárnou? Neexistuje dosud žádný zřejmý důvod, proč tomu tak musí být. Stárnutí pravděpodobně není nutnost, která vyplývá ze zranitelnosti struktur organismu, ale přesně nastavený, řízený proces. V prvním období života se například ve skutečnosti zlepšují všechny fyzické funkce, ať je to koordinace, imunitní nebo kardiovaskulární systém. Avšak když už musí živočichové z nějakého důvodu chátrat a umírat, proč to probíhá tak rozdílnou rychlostí? Není-li rozluštitelný paradox stárnutí, zůstaneme navždy odsouzeni k oněm biblickým třikrát dvaceti plus deseti rokům? Chceme-li zkoumat příčiny stárnutí, musíme nejprve umět definovat a měřit stáří.

Přibližně od šedesátých let minulého století se gerontologie začala měnit ve skutečnou přírodní vědu. Od té doby se objevují verifikační procedury, neověřené hypotézy a zárodky vědeckých teorií popisující tempo stárnutí. Důležitým mezníkem ve vývoji gerontologie je například teorie volných radikálů, kterou právě v šedesátých letech předložil doktor Harman. Další důležitý pokrok gerontologie zaznamenala při řešení otázky, zda má stárnutí skutečně jen jedinou příčinu, jediný časovací systém.

## 2.2 Měřítka postupu stárnutí

Stárnutí je proces, jehož průběh je s určitostí druhově nastaven. Začneme jednoduchým konstatováním, že stárnutí je postupné zhoršování většiny tělesných funkcí v čase, ubývání fyzických a psychických sil vedoucí k rostoucímu riziku onemocnění a úmrtí. Zdá se, že co stárne pomalu se dožije vysokého věku, a co stárne rychle, brzy dožije. Používání délky života jako měřítka stárnutí však není validní. Roli zde hraje křehkost, zranitelnost, drsnost okolí, šťastné či nešťastné náhody. Rozdíly ve stárnutí různých druhů mohou být dány i jinými okolnostmi, než je stárnutí samo o sobě. Jinými slovy: délka života volně žijících ptáků bude jiná, než délka života ptáků chovaných v zajetí.

V posledním století vzrostla střední délka života ze 48 na více než 75 let. Zlepšila se naše schopnost bránit se infekčním chorobám, dále kvalita vody, prostředí, v němž jsou skladovány a připravovány potraviny, ale i hygienické podmínky. Máme ale jen málo přesných důkazů, že samo neúprosné stárnutí by se v posledních desítkách let zpomalilo. Co jiného tedy k měření průběhu stárnutí máme? Rychlost, s níž pravděpodobnost smrti v dospělosti (od 35 tého roku) roste s naším věkem, je výborným měřítkem všeobecné rychlosti našeho stárnutí. Rychlost růstu pravděpodobnosti naší smrti se v čase zvětšuje - mění se geometrickou řadou. Není to pravidelný přírůstek každý rok, ale násobek určitým číslem. Tuto matematickou zákonitost objevil už v roce 1825 Gompertz a navázal Caleb Finch. Ten stárnutí popisuje jako čas zdvojnásobování úmrtnosti - tedy jako čas, v němž se pravděpodobnost smrti zdvojnásobí. U 35letého člověka se pravděpodobnost úmrtí zdvojnásobí za osm let, tedy ve věku 43 let, čtyřnásobná bude v 51 letech, a osmkrát se zvětší v 59 letech<sup>2</sup>. Podobně se může měřit stárnutí domestikovaných zvířat. Dvojnásobná doba vzrůstu úmrtnosti u myší jsou asi tři měsíce, u octomilky přibližně deset dní. Největší údiv vzbuzuje skutečnost, že Finch se svými kolegy zjistili osmiletou dobu pro zdvojnásobování mortality u Američanek v roce 1980, ale i u australských válečných zajatců v japonských zajateckých táborech na Jávě, a to v téže době. Tvrdé podmínky v táborech však zvýšily celkovou úmrtnost zhruba desetkrát ve srovnání s domovem.

Vezměme si dvě nynější hlavní příčiny smrti - rakovinu a srdeční choroby. Kdyby se zítra vymýtila veškerá rakovina, vzrostla by délka lidského života jen asi o dva roky. Kdybychom potlačili všechny srdeční choroby, získali bychom tři až čtyři roky navíc. Zdolávání jedné choroby po druhé bude mít v budoucnosti stále menší význam. Jedinou nadějí na významné



prodloužení života je nový pohled na samotné stárnutí a nalezení způsobu, jak celý tento proces zpomalit. Jak však stárnutí souvisí se zdravotními riziky? Tvrdíme, že stárnutí je nejvýznamnější rizikový faktor vůbec. Stačí jednoduchý pohled na statistiky, abychom zjistili, že za třicet let života, řekněme mezi 35 až 65 rokem života, vzroste v důsledku stárnutí riziko onemocnění a úmrtí na kardiovaskulární choroby a rakovinu o více než 1000 %. Poměrně malé zvýšení skutečného, tj. „biologického věku“, výrazně zvýší riziko onemocnění a úmrtí.

Stáří, tedy „stav organismu“, v současnosti určujeme pouze pomocí tzv. chronologického, neboli kalendářního věku. Studujeme-li stárnutí jedince, jde nám o určení reálného stupně zestárnutí a pro tento účel je kalendářní věk kritériem nedostatečným. Nevystihuje individuální rozdíly v průběhu stárnutí ani změny v rychlosti procesu provázející stárnutí. Skutečný stupeň reálného individuálního zestárnutí lze však objektivně měřit. Mluvíme o měření biologického věku člověka. Měřítka reálného stupně zestárnutí má význam praktický. Například hledáme-li odpověď na otázku, zda byl běh stárnutí ovlivněn životním prostředím, výživou či životním stylem. Znalost skutečného stupně zestárnutí je důležitá i pro volbu vhodného lékařského přístupu. Celkově je úsilí gerontologů orientováno na nalezení měřítka hodnocení celkové úrovně postupu stárnutí. A tímto měřítkem může biologický věk být. Biologický věk je charakteristika stavu organismu určující stupeň jeho zestárnutí, objektivním ohodnocením osobního „funkčního stavu“ organismu.

### 3 VERIFIKACE TEORIÍ STÁRNUTÍ

Existence velkého množství neověřených hypotéz, které se týkají mechanismů stárnutí, je jedním z hlavních problémů současné teoretické i experimentální gerontologie. Již tradičně se tyto hypotézy označují jako teorie stárnutí. Hypotézy v této oblasti není možno dosud ani vyvrátit, ani dokázat. V posledních letech však přinesl výzkum na tomto poli významný posun a důležité verifikační prostředky.

#### 3.1 Klasické teorie stárnutí

Od šedesátých let dvacátého století vznikal soubor mnoha tzv. teorií stárnutí (Sinex 1960; Failla, 1960; Medvedev, 1961; Comfort, 1962; Curtis, 1963; Orgel, 1963; Crowley, 1963; Hayflick, 1965, 1975, 1985; Bjorksten, 1968; Kirkwood, 1980). Většina se z dnešního pohledu jeví jako hypotézy či spekulace.

Všeobecně se zde dílčí procesy považují za univerzální příčiny stárnutí. Příčina tohoto nepříznivého stavu spočívá v tom, že biologický systém je interně strukturován do hierarchických úrovní. Přitom procesy se stárnutím spojené, probíhající na těchto hierarchických úrovních, mají nedostatečně prozkoumané vzájemné vazby. Dalším problémem teoretické gerontologie je nevyjasněnost některých základních pojmů.

#### 3.2 Současné teorie stárnutí

Současná situace při hledání ucelené teorie stárnutí je stále nepřehledná. Nejširšímu povědomí a publicitě se jistě těší teorie volných radikálů, která říká, že primární příčinou stárnutí je poškození makromolekul a buněčných struktur vlivem volně radikálových reakcí. Zdokonalena byla i endokrinní teorie stárnutí vycházející z předpokladu, že endokrinní systém je z hlediska řízení procesu stárnutí určujícím. Stejně tak jsou rozvíjeny genetické teorie stárnutí. Diskutován je i spor o existenci pacemakeru, tedy univerzálních „hodin“, které hypoteticky řídí stárnutí celého organismu. Hledání „komplexní teorie stárnutí“ bude nesporně pokračovat i v budoucnosti a dá se usuzovat, že se objeví další hypotézy.

### 3.2.1 *Teorie volných radikálů*

Volné radikály jsou atomy či skupiny atomů obsahující nepárový elektron ve vnější elektronové sféře. Jsou velmi reaktivní a obvykle vyvolávají řetěz reakcí končící jejich neutralizací.

Volné radikály v organismu vznikají při řadě procesů. Z fyzikálních vlivů je zdrojem volných radikálů radioaktivní záření, ultrafialové světlo, rentgenové záření a další. Nejvýznamnějším organickým procesem vzniku volných radikálů je jejich produkce při buněčném dýchání uvnitř buněk.

Reakce volných radikálů jsou příčinou četných poruch membrán a makromolekul v živém organismu. Usuzuje se jejich role při vzniku řady chorob včetně rakoviny. Podle teorie volných radikálů, kterou navrhl v šedesátých letech a posléze rozvinul v letech devadesátých Denham Harman, jsou volné radikály primární příčinou stárnutí.

Pro tuto teorii mluví několik nepřímých důkazů. Mimo jiné fakt, že reakce volných radikálů stojí v pozadí řady nemocí, jejichž výskyt roste se stárnutím (např. rakovina, ateroskleróza a další) nebo fakt, že antioxidační látky prodlužují střední délku života. Ve prospěch teorie volných radikálů nasvědčuje i fakt, že organismy s rychlejším metabolismem mají zpravidla kratší dobu života.

Naopak některé jevy nedokáže teorie volných radikálů zcela uspokojivě vysvětlit. Např. i skutečnost, že vyšší fyzická aktivita savců zpravidla prodlužuje dobu života. Výsledky experimentů ukazují, že antioxidační látky neovlivňují maximální délku života<sup>20</sup>.

### 3.2.2 *Neuroendokrinní teorie stárnutí*

Neuroendokrinní teorie stárnutí předpokládá, že rozhodující mechanismus, který řídí stárnutí, je součástí endokrinního systému a patří do širší kategorie tzv. endokrinních teorií stárnutí. Předpokládá, že centrem řídicím stárnutí je epifyza, jejímž hlavním endokrinním prvkem je hormon melatonin.

Melatonin byl objeven koncem padesátých let a v posledních několika letech byla předložena teorie, že melatonin řídí proces stárnutí<sup>25,60</sup>.

Zastánci této teorie předpokládají, že melatonin řídí tvorbu a uvolňování dalších hormonů, a má tak řídicí roli v endokrinním systému. Dále, že melatonin působí na většinu tkání a buněk v organismu přímo, prostřednictvím specifických receptorů a nesespecifickým průnikem přes buněčnou membránu.

Účinky melatoninu dle této hypotézy zahrnují řízení biorytmů, ovlivňování stavu imunitního systému a stimulaci trofiky buněk, jakož i podporu regeneračních procesů. Produkce melatoninu klesá intenzivně s věkem. Maximální hladiny melatoninu u gerontologických jedinců jsou sníženy na necelých 25 % hodnoty ve srovnání s hladinami v mladém věku<sup>68</sup>.

### *3.2.3 Genetické teorie stárnutí*

Genetické teorie stárnutí se dělí do dvou dílčích skupin: a) teorie mutační b) teorie programovaného stárnutí.

Mutační teorie vycházejí z předpokladu, že během života dochází v somatických buňkách k hromadění mutací. Tyto jsou považovány za prvotní příčinu stárnutí.

Naopak teorie programovaného stárnutí vycházejí z předpokladu, že funkce jednotlivých genů je předem naprogramována a časově ohraničena. Stárnutí je podle těchto teorií výsledkem určitého genetického programu, je geneticky determinováno<sup>38</sup>.

Existence dlouhověkosti, která je podmíněna existencí samostatného genu pro dlouhověkost, je hlášána samostatnou skupinou teorií.

### 3.3 Verifikační metody založené na délce života

Strehler<sup>75</sup> předpokládá, že konečným verifikačním kritériem pro teorie stárnutí jsou křivky úmrtnosti a zákonitosti jejich vzájemných vztahů. Mimořádně důležitým mezníkem v tomto smyslu byla práce Benjamina Gompertze<sup>28</sup>, zabývající se zákonitostmi vývoje úmrtnosti v lidské populaci v závislosti na stáří. Gompertz dospěl k závěru, že úmrtnost v lidské populaci roste u dospělých jedinců s věkem exponenciálně.

$$R = R_0 \exp k^{(t-t_0)},$$

kde  $R$  je úmrtnost v čase  $t$ ,  $R_0$  je úmrtnost na počátku sledovaného období (v čase  $t_0$ ).

Makeham<sup>52</sup> navrhl další rovnici, která měla přesněji vystihovat tento jev.

$$R = R_0 \exp k^{(t-t_0)} + A$$

Tehdejší statistické údaje tak byly novou rovnicí aproximovány těsněji, než tomu bylo při použití samotného Gompertzova vzorce. Makehamova konstanta měla však význam především pro nižší věkové kategorie, s rostoucím věkem rostla velikost prvního (gompertzovského) členu rovnice a pro vyšší věkové kategorie se Makehamova konstanta stávala postupně zanedbatelnou.

Pravděpodobnou příčinou tohoto jevu je zřejmě fakt, že Makehamova konstanta vyjadřuje vliv úmrtí, která nejsou závislá na stárnutí (například tragické či katastrofické případy smrti). V souladu s tímto vysvětlením je i fakt, že divoce žijící druhy mají křivky přežívání blízké exponenciále – to znamená, že jejich úmrtnost je přibližně konstantní. Jinými slovy, Makehamova konstanta je v těchto případech tak velká, že gompertzovský člen v posledním vzorci má na celkový průběh úmrtnosti zanedbatelný vliv. Neznačí to tedy, jak se často chybně uvádí, že divoce žijící organizmy nestárnou<sup>20</sup>.

Dá se usuzovat, že Gompertzův zákon skutečně obecně odráží činnost základních mechanismů stárnutí. Na druhou stranu platnost Gompertzova zákona má i ontogenetická omezení. Pro nedospělé organizmy a pro organizmy velmi staré Gompertzův zákon totiž neplatí<sup>23,24,48</sup>.

Gompertzův zákon je hlavním vodítkem pro historické i současné teorie stárnutí, které vycházejí z představy o jednotné příčině stárnutí. Tato skupina teorií se označuje jako „teorie pacemakerové“<sup>61</sup>. Bazální myšlenkou teorií je předpoklad, že pro průběh stárnutí je rozhodující činnost určitého pacemakeru, tzn. časovacího systému. Názory na lokalizaci a povahu tohoto pacemakeru se liší a jsou předmětem spekulací a hypotéz. Tyto pacemakerové teorie stojí v protikladu k teoriím multifaktoriálním, předpokládají, že nalézt jedinou příčinu stárnutí nelze<sup>58</sup>.

### *3.3.1 Verifikační metody založené na měření markerů stárnutí a biologického věku*

Rozšířeným verifikačním kritériem pro posuzování teorií stárnutí jsou změny markerů stárnutí, resp. celkového biologického věku organismu.

Objevení skutečně vhodných indikátorů (biomarkerů) stárnutí je předmětem gerontologického zkoumání již dlouhou dobu. Testují se prakticky měřitelné veličiny, jejichž změny by korelovaly se stupněm zestárnutí organismu. Celkově je úsilí gerontologů orientováno na nalezení měřítka hodnocení celkové úrovně postupu stárnutí, tudíž na určování biologického věku<sup>3,11,40,65,85</sup>.

## 4 BIOLOGICKÝ VĚK A JEHO MĚŘENÍ

Stáří kvantifikujeme v současnosti prakticky pouze jediným způsobem: pomocí tzv. kalendářního neboli chronologického věku. Jinými slovy, dobou, která uplynula od data narození jedince. Řešíme-li však otázky stárnutí důsledněji, jde nám o určení reálného stupně zestárnutí. Zřetelně se prokazuje, že pro tento účel je kalendářní věk kritériem zcela nedostatečným. Nevystihuje individuální rozdíly průběhu stárnutí ani možné změny v rychlosti procesů, které stárnutí provázejí.

V gerontologii je zcela nepostradatelné mít k dispozici metodu umožňující rozpoznat a kvantifikovat přímo změny související se stárnutím, nejen pouze kalendářní věk. Tento přístup je zásadní z hlediska teoretické a experimentální gerontologie, vždy, když je žádoucí verifikovat modely teoretické. Například za situace, kdy hledáme odpověď na otázku, zda byl běh stárnutí ovlivněn životním prostředím, výživou či celkovým životním stylem i pro volbu vhodné lékařské péče, včetně terapie a dávkování léků, je znalost reálného stupně zestárnutí důležitá<sup>15,19</sup>.

### 4.1 Definice pojmu biologický věk

Potřebujeme tedy jiné měřítko stáří, než je běžně používaný věk kalendářní. Několik desetiletí se gerontologové snaží nalézt vhodné indikátory (biomarkery) stárnutí, a to jak na úrovni dílčích systémů, tak z hlediska soustav a celkového stavu organismu. Úsilí je globálně orientováno na nalezení měřítka hodnocení celkové úrovně postupu stárnutí. Tímto měřítkem je tzv. biologický věk. Jeho definice není jednoduchá. Celková komplikovanost souvisí zejména s komplexností procesu stárnutí a s obtížností rozlišit změny vyplývající ze samotného stárnutí od změn vzniklých například vlivem nemocí či vlivem prostředí. Obzvláště složitá je problematika vztahu stárnutí a patologických stavů. V tomto případě je potenciálně přítomna obousměrná kauzalita: stárnutí působí obecně růst rizika onemocnění, přičemž onemocnění zpětně ovlivňuje stav organismu. Tato situace komplikuje určování BV zvláště u jedinců vyšších věkových skupin, kde je vysoká incidence onemocnění.

Velmi obecnou a globální definici BV navrhuje Reis a Pöthing<sup>65</sup>: BV charakterizuje obecný stav jedince v určitém okamžiku jeho chronologického věku, který je určen fyzickými, psychickými a sociálními charakteristikami. Dean<sup>11</sup> naopak předkládá podstatně jednodušší

definici: BV je objektivní ohodnocení osobního zdravotního stavu. Zdravotní stav však může být ovlivněn prostředím či nemocemi, a to i způsobem, který stupeň zestárnutí neovlivní. Je tedy správnější mluvit o funkčním stavu organismu či o stavu hlavních fyziologických systémů<sup>15</sup>. Metody měření BV, které se prakticky používají, vycházejí ve své podstatě právě z tohoto pojetí.

Obvykle užívaný postup při vývoji metod určování BV spočívá ve výběru a měření vhodných veličin, které popisují co nejuplněji stav organismu z hlediska stupně jeho zestárnutí. Následným matematickým zpracováním výsledků těchto měření se pak stanoví BV, hodnocený zpravidla jedním číslem. Toto číslo obvykle vyjadřuje BV jako průměrný kalendářní věk v populaci, odpovídající stavu příslušného jedince.

Tento přístup se často interpretuje tak, že implicitně předpokládá jedinou příčinu stárnutí, jinými slovy, že existuje jediný "časovací" systém, který procesy stárnutí řídí. Charakterizování celkového stavu organismu jediným číslem však takovou interpretaci nutně nevyžaduje.

## 4.2 Měření biologického věku, markery

### 4.2.1 *Postup při výběru souborů testů pro určování biologického věku a matematické zpracování výsledků*

Výběr souboru testů se řídí konkrétními cíli, které si daná studie klade. Například pro experimentální či teoretickou gerontologii jsou vhodné jiné metody než pro individuální hodnocení BV lidského organismu. Ačkoliv pro určování BV lidí byla vyvinuta rozsáhlá řada tzv. baterií testů, globální vývoj v této oblasti zatím nedospěl do stadia standardizace těchto metodik. Jak již bylo naznačeno, existující soubory testů vycházejí z možnosti pracovišť, z edukace a erudice pracovníků i z jejich konkrétních cílů či výzkumných programů. Současné stadium vývoje metodik určování BV však umožňuje do jisté míry zobecnit postup při výběru metodik a při stanovování vzorců pro výpočet BV. Postup obvykle obsahuje následující kroky<sup>20</sup>:

1. Předběžný výběr veličin pro hodnocení BV - vychází se z teoretického významu veličin pro charakterizaci stárnutí, z možnosti a úkolů pracoviště



2. Zjištění závislosti vybraných veličin na chronologickém věku
3. Provedení matematického zhodnocení závislosti, zejména určení korelačních koeficientů, provedení redukce původního souboru, stanovení definitivního souboru testů
4. Volba vhodného vztahu pro výpočet BV (za použití matematických metod, zejména vícenásobná regrese ev. teorie růstu). Nejčastěji se používá následující vztah:

$$Y = A_0 + \sum A_i X_i$$

kde Y je biologický věk,  $A_i$  jsou koeficienty (váhy) vypočtené pro jednotlivé veličiny,  $X_i$  jsou hodnoty měřených veličin. V poslední době však bylo použití tohoto vztahu podrobeno principiální kritice<sup>17,39</sup>.

5. Určení skrytých parametrů (vlastních příčin stárnutí) za pomoci metod faktorové analýzy<sup>55,56</sup>

#### 4.2.2 *Prakticky používané metody hodnocení biologického věku*

Pro hodnocení BV bylo v gerontologické literatuře již popsáno několik desítek baterií testů. Obecně platí, že při jejich sestavování je nutno hledat kompromis mezi požadavkem, aby baterie obsahovala co největší počet testovaných veličin (aby byl stav organismu popsán co nejpodrobněji) a snahou o to, aby byl soubor testů co nejméně technicky náročný a znamenal co nejmenší zátěž pro testovanou osobu. Baterie testů, které slouží výzkumným účelům obsahují zpravidla větší počet měřených veličin než testy zaměřené na praktické určování individuálního BV. Ačkoli standardizace baterií testů nebyla dosud vědecky akceptována, výsledky měření BV vycházející z výzkumných účelů přinášejí na rozdíl od ostatních koncepcí a možnost srovnatelnosti výsledků.

Spektrum veličin vyskytujících se v bateriích testů je velice rozsáhlé. Od veličin antropometrických, biochemických, fyziologických, psychologických, psychických až po veličiny popisující chování a sociální statut.

Je zřejmé, že vazba resp. korelace mezi změnami různých veličin a stárnutím je rozdílná. Veličiny, které se nejčastěji vyskytují v používaných bateriích, jsou ty veličiny, u nichž se dá předpokládat nejtěsnější vazba na procesy stárnutí. Mezi nejčastěji se vyskytující veličiny v

bateriích testů BV patří: tepová frekvence, krevní tlak, vitální kapacita plic, veličiny popisující stav zrakového a sluchového orgánu, veličiny popisující elasticitu a stav kůže eventuálně šlach, veličiny popisující stav chrupu, biochemické testy, zejména hladiny cholesterolu, triglyceridů a sérových bílkovin, a dále hlavní hematologické charakteristiky, rychlost růstu akrálních orgánů, reakční časy a veličiny popisující stav intelektu, zejména schopnost koncentrace a analýzy<sup>15,16</sup>.

Obecně však jednotlivé baterie testů obsahují nejčastěji jen kolem jedné desítky měřených veličin, vybraných zpravidla podle možností pracoviště. Jako příklad uvádím baterii testů používanou v Institutu preventivní medicíny v Leidenu v Holandsku.

#### Veličiny

- Práh vnímání vysokých frekvencí zvuku
- Zraková ostrost
- Schopnost rozlišení obrazců
- Reakční časy
- Maximální systolický tlak při zátěži
- Maximální dechová frekvence při zátěži
- Maximální spotřeba kyslíku při zátěži
- Vitální kapacita plic

Další příklad je baterie testů navržená na univerzitě v Kyoto dr. Nakamurou:

#### Veličiny

- Hladina hemoglobinu
- Plasmatická hladina albuminu
- Hladina cholesterolu
- Aktivita alaninaminotransferázy
- Glukózotoleranční test
- Zraková ostrost
- Vitální kapacita plic
- Systolický krevní tlak

Další příklad baterie testů viz přílohu č. 2.

Zřejmé je, že metodika určování BV má značný teoretický i praktický význam. V nastávajícím období lze očekávat další zvyšování zájmu, zejména o praktické a rutinní metody určování BV. Tento závěr vyplývá z dlouhodobých trendů společenského vývoje. Prvním z nich je demografický vývoj společnosti, směřující k zvyšování zastoupení vyšších věkových kategorií. Dalším je stoupající pokrok medicíny, gerontologie a také zdravotního uvědomění obyvatel. Dá se předpokládat, že zájem o určování individuálního BV poroste i v důsledku rostoucí životní úrovně, alespoň u některých sociálních skupin. Taktéž ekonomická motivace může hrát roli při růstu zájmu o metody určování BV: systematické sledování BV může hrát zásadní roli v prevenci a autokontrolě zdravotního stavu populace, i při přizpůsobování životního stylu zjištěným možnostem jedince. Z hlediska společnosti i jedince by bylo velmi prospěšné, kdyby se odkryla možnost přístupu obyvatel k testování a hodnocení BV. V tomto smyslu by bylo žádoucí, aby i zdravotní pojišťovny nabízely možnost určování BV jako součást nadstandardní péče. Je rovněž významné, že autokontrola zdravotního stavu může dlouhodobě snížit i náklady na zdravotní péči. Kromě toho je BV indikátorem obecného rizika onemocnění i úmrtí a tato informace by pojišťovnám mohla přispět k racionalizaci stanovení tarifů při uzavírání pojistek životních a úrazových.

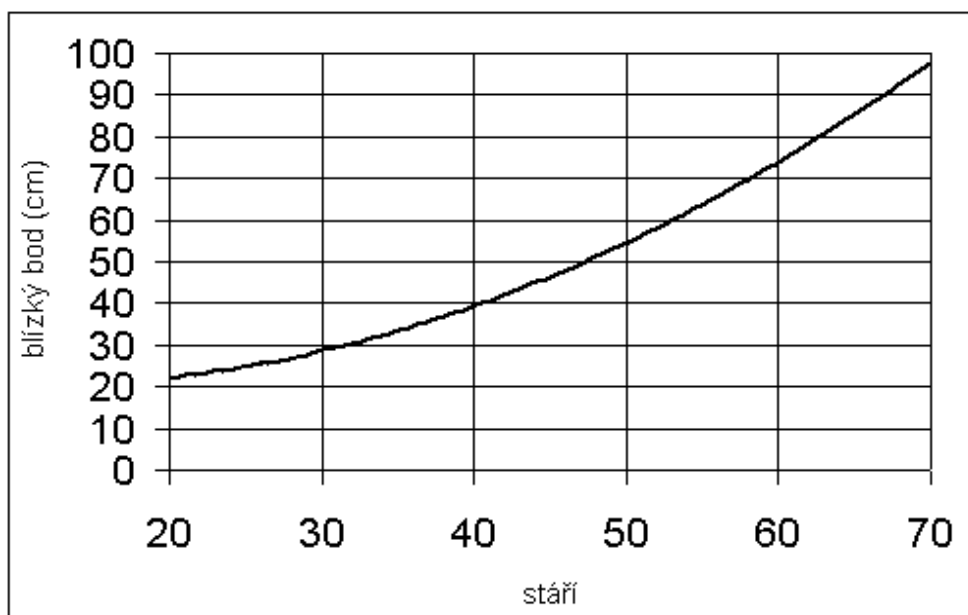
Pro lékaře je znalost BV rovněž důležitá. Např. při stanovování vhodné terapie, včetně optimalizace dávkování medikamentů. Stárnutí je proces, který se začíná nejen viditelně, ale i měřitelně projevovat určitými negativními průvodními jevy již ve čtvrté dekádě života člověka. Racionalizace výživy a životního stylu za pomoci znalosti BV je tedy žádoucí již od věku středního.

#### 4.2.3 Metody určování biologického věku založené na změnách zraku

*„Změny zraku se stárnutím jsou výrazné a poměrně snadno měřitelné. Obvykle se proto do souborů pro měření biologického věku zařazují parametry vycházející ze změn akomodačních schopností oka a ze změn zrakové ostroty. Akomodační schopnosti je nejlépe posuzovat na základě změn akomodační šíře. V souboru testů používaném na našem pracovišti odpovídá akomodační šíři parametr, který nazýváme korigovaný blízký bod. Některá pracoviště používají jednodušší metodu, spočívající v měření prostého blízkého bodu. Informační obsah tohoto měření je však nižší, protože nebere v úvahu celkovou změnu akomodační šíře. V jednoduché formě je možno toto měření provést i v domácím prostředí. Postačí změřit nejkratší vzdálenost na kterou jste schopni ještě dokonale zaostřit. Podle následujícího grafu pak můžete porovnat svůj výsledek s průměrným stavem v populaci. Nutno však upozornit, že*

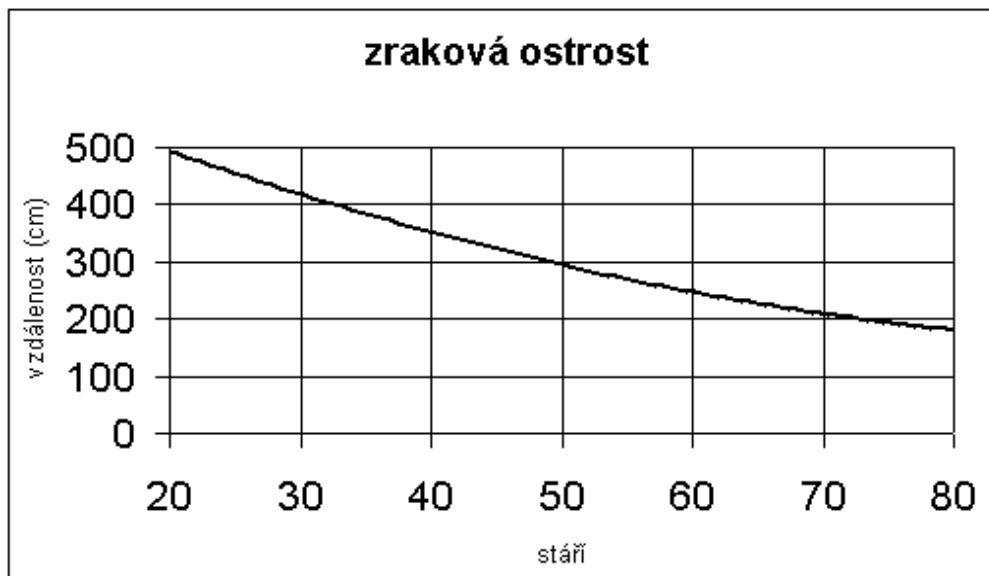
*měření není vhodné pro krátkozraké oko. Blízky bod nelze použít u lidí s refrakčními vadami obecně. Navíc, refrakční vady malého rozsahu zůstávají neodhaleny a zkreslují interpretaci. Je třeba použít dostatečně silné osvětlení a je třeba měřit každé oko samostatně.*

*Mohlo by se zdát, že měření akomodační šíře je málo významný parametr, který nemůže mít hlubší vazbu na hlavní procesy provázející stárnutí. Akomodační šíře oka je velmi významný "marker" biologického věku. Měření akomodační šíře totiž vypovídá o změnách pojivových bílkovin. Tento parametr je velmi důležitý, zejména proto, že analogické změny probíhají v pojivových bílkovinách všech orgánů, mimo jiné i v cévních stěnách. Změny pružnosti cévních stěn jsou z velké míry způsobeny právě těmito změnami v pojivových bílkovinách a mají úzkou vazbu na výskyt cévních a srdečních onemocnění. Měření pružnosti cév je však prakticky nesnadné a pro svoji komplikovanost zpravidla málo přesné. Je proto z praktických důvodů vhodné měřit změny akomodační šíře oční čočky, jako reprezentanta obecného procesu změn v pojivových bílkovinách v celém organismu.*



*Dalším typem testů pro určování biologického věku je měření změn zrakové ostrosti. Tento typ testů vypovídá o změnách stavu sítnice a o analogických změnách v buňkách nervového systému. Měření lze opět provést i v domácích podmínkách. Postup je následující: na poslední stránce Bulletinu jsou uvedeny tzv. Landoltovy obrazce. Postačí určit, z jaké vzdálenosti jste schopni určit polohu výseče na zobrazeném kroužku. Měření je třeba provádět pro každé oko*

*zvláště, při dobrém osvětlení. Pokud potřebujete brýle, je třeba použít takové, kterými na danou vzdálenost vidíte nejlépe. Z následujícího grafu pak můžete porovnat svoji zrakovou ostrost s průměrem v populaci.*



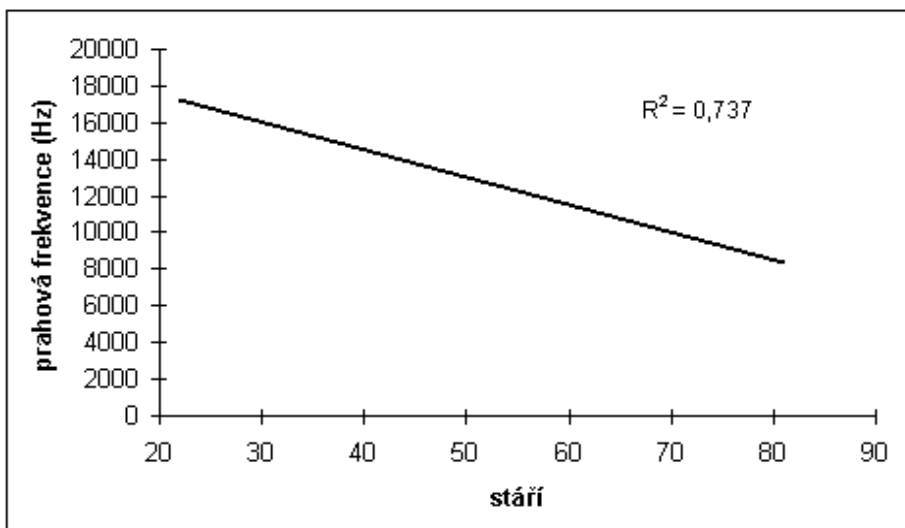
*Srovnáním výsledků měření po uplynutí dost dlouhé doby lze sledovat změny příslušných parametrů a srovnáním s přiloženými grafy odhadnout, zda tyto změny odpovídají normálnímu průběhu stárnutí. Je možné také odečíst z grafu dílčí biologický věk pro daný parametr. Z grafu je možno určit, jakému průměrnému stáří v populaci parametr odpovídá. V tomto případě je třeba mít na paměti, že grafy uvádějí průměrné hodnoty, přičemž variabilita v populaci je pro jeden každý parametr velmi velká. Výsledky jsou proto pouze orientační. Stanovení celkového biologického věku nelze určit na základě měření jednoho parametru. Dokonce ani aritmetický průměr vypočtený z několika parametrů není vhodné měřítko celkového biologického věku, protože se liší významnost jednotlivých parametrů. Pro určení celkového biologického věku se používají speciální metody matematického zpracování a je pro tyto účely nutný počítač vybavený potřebnými programy.“*

#### 4.2.4 Metody určování biologického věku založené na změnách sluchu

„Většina metod určování biologického věku založených na změnách sluchu vychází z tzv. audiometrických měření. Audiometrická měření spočívají v tom, že se proměřuje schopnost vnímat tóny různých výšek. Zpravidla se měří jakou intenzita zvuků dané frekvence je ucho ještě schopno vnímat. U komplexnějších vyšetření se měří ještě subjektivní hladiny hlasitosti při jednotlivých frekvencích. Frekvence, na nichž se měření provádí, se volí "skokově", tj. postupně se nastavují pevně určené výšky tónů a na nich se změří příslušné parametry. Frekvence se volí tak, aby pokryly celý rozsah vnímaných tónů. Měřené parametry (prahové intenzity, hladiny hlasitosti atd.) jsou silně individuálně závislé a mají i věkovou závislost.

Věková závislost zmíněných parametrů umožňuje použití audiometrických veličin jako markerů biologického věku. Komplikace při praktickém použití těchto parametrů v bateriích testů pro určování biologického věku spočívají v silné individuální závislosti a ve složitosti metodiky po technické stránce. Individuální rozmanitost parametrů ztěžuje vzájemné porovnávání stupně zestárnutí jednotlivých osob. Technická náročnost spočívá zejména ve zdoluhavosti měření a v problémech s reprodukovatelností výsledků.

Na níže uvedeném grafu je námi zjištěná věková závislost prahu vnímání vysokých tónů.



*V domácích podmínkách toto měření nelze běžně provést. Na trhu není ani vhodná aparatura. Audiometry, které by toto měření umožnily, jsou drahé a určeny jen pro profesionální použití. Na našem pracovišti jsme však vyvinuli metodu, která umožňuje provést měření prahů vnímání vysokých tónů za použití adaptovaného osobního počítače.*

Citace Ďoubal, S.:

[www.faf.cuni.cz/Gerontology/biologicalage/measurement/BiologicalAgeMeasurement.asp](http://www.faf.cuni.cz/Gerontology/biologicalage/measurement/BiologicalAgeMeasurement.asp)

## 5 PRŮVODNÍ JEVY STÁRNUTÍ SKELETU

Stárnutí se výrazně projevuje i na skeletu, kosti se stávají s věkem „křehčími“. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, dále mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty <sup>76</sup>. V základní baterii testů měření BV by tedy mělo svoje místo nalézt i vyšetření kostní denzity (hustota), jehož výsledky jsou obecně v korelaci s kalendářním věkem a případné odchylky mohou významně pomoci stanovit individuální BV.

### 5.1 Osteoporóza

Osteoporóza je podle mezinárodně uznávané charakteristiky systémovým metabolickým onemocněním skeletu charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin <sup>79</sup>. Role osteoporózy představuje jedno z nejvýznamnějších onemocnění s výraznými dopady na zdravotní stav především gerontologické populace i na ekonomiku hospodářsky vyspělých zemí. Je často nazývána tichou epidemií, protože zpravidla probíhá v počátku bezpříznakově a projevem je až náhlý vznik komplikací včetně zlomenin <sup>42</sup>. Její riziko tak nespočívá pouze v úbytku kostní hmoty spojeném s poruchou mikroarchitektury kosti, ale zejména v tom, že tento stav je spojen se zvýšenou náchylností k frakturám „bez násilí“. Na osteoporózu proto není možné nahlížet pouze jako na řidnutí kostí, ale jako na nemoc, která ohrožuje organismus jako celek.

Prevalence osteoporózy se v civilizovaných zemích udává v číslech 7-10 %. Ačkoli jsou to čísla právě pro tichý průběh choroby nepřesná, v České republice je to přibližně tři čtvrtě milionu osob. Náklady na léčbu jak osteoporózy tak zlomenin narůstají. Osteoporózu (OST) můžeme dělit podle různých kritérií na dvě základní skupiny, a to a) primární, kde je příčina neznámá a úlohu zde hraje vliv věku, rasy a pohlaví (postmenopauzální OST, stařecká či juvenilní OST). Dále pak b) sekundární OST, kde příčina známá je (endokrinní, hematologické onemocnění, hepatologická a nefrologická onemocnění, poléková OST, nutriční příčiny) <sup>42</sup>. Logicky se naskytá otázka, který z hlavních faktorů hraje při vzniku osteoporózy klíčovou roli. Je to OST zlomenina v rodinné anamnéze (u matky), rasa, zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu v osobní anamnéze, hypogonadismus, léčba kortikoidy a antiepileptiky, silné kuřáctví, alkoholismus, nadměrný přísun kávy, rizikové



choroby, body mass index (BMI) pod 19? Odpověď na tuto otázku je velmi obtížná a nemůže být jednoznačná, neboť zapojeny jsou v podstatě všechny z nich.

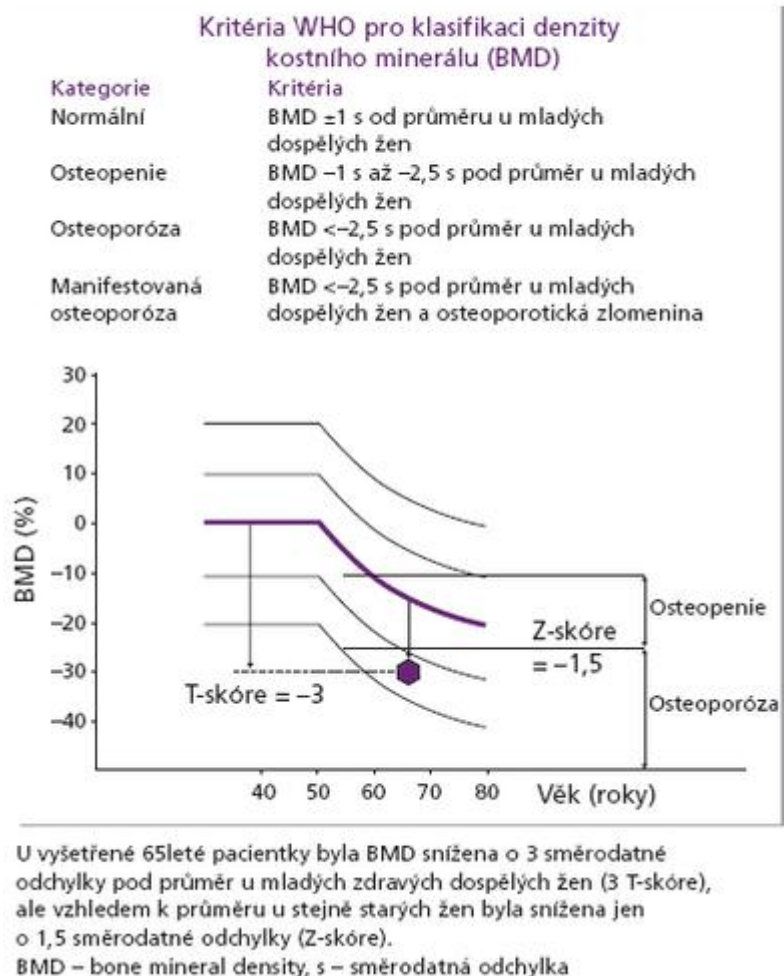
Osteoporóza může být průvodním jevem stárnutí, ale není jeho neodvratitelným důsledkem<sup>79</sup>. Osteoporóza nemá výraznější charakteristické klinické symptomy, je ale příčinou zlomenin, které vznikají spontánně nebo při mírném úrazu (po pádu ze stoje). Zlomeniny krčku stehenní kosti a obratlů vedou k invalidizaci, závislosti postižených osob na pomoci až k předčasnému úmrtí. Osteoporózu lze rozpoznat už v bezpříznakových začátcích. Je možné jí předcházet a lze ji také léčit dříve, než se projeví frakturami, přičemž diagnóza onemocnění má být stanovena před zahájením léčby. Farmakologická léčba osteoporózy má být stratifikovaná s ohledem na hlavní faktory absolutního rizika zlomeniny během dalších 10 let, tedy na stupeň úbytku kostní hmoty, věk nemocných a přítomnost prevalentní zlomeniny<sup>79</sup>. Velká část pacientů je znatelně postižena a dochází k rozvoji závislosti na pomoci druhých osob, ztrátě sociální role ve společnosti až zlomeninám. Klíčová role praktického lékaře v péči o pacienty s osteoporózou je nezastupitelná.

Osteoporóza skeletu je onemocněním masového výskytu, které je považováno za hrozbu zdravotní, ekonomickou i společenskou. Následkem osteoporózy dochází ke zlomeninám, z nich hlavně zlomeniny obratlů a krčku stehenních kosti vedou k nárůstu morbidity a mortality<sup>31</sup>.

## 5.2 Osteodenzitometrické hodnocení úbytku BMD

### 5.2.1 Diagnostika osteoporózy

Diagnostika OST se zpravidla omezuje na osteodenzitometrické hodnocení stupně úbytku BMD v porovnání s hodnotami u mladých dospělých osob stejného pohlaví.



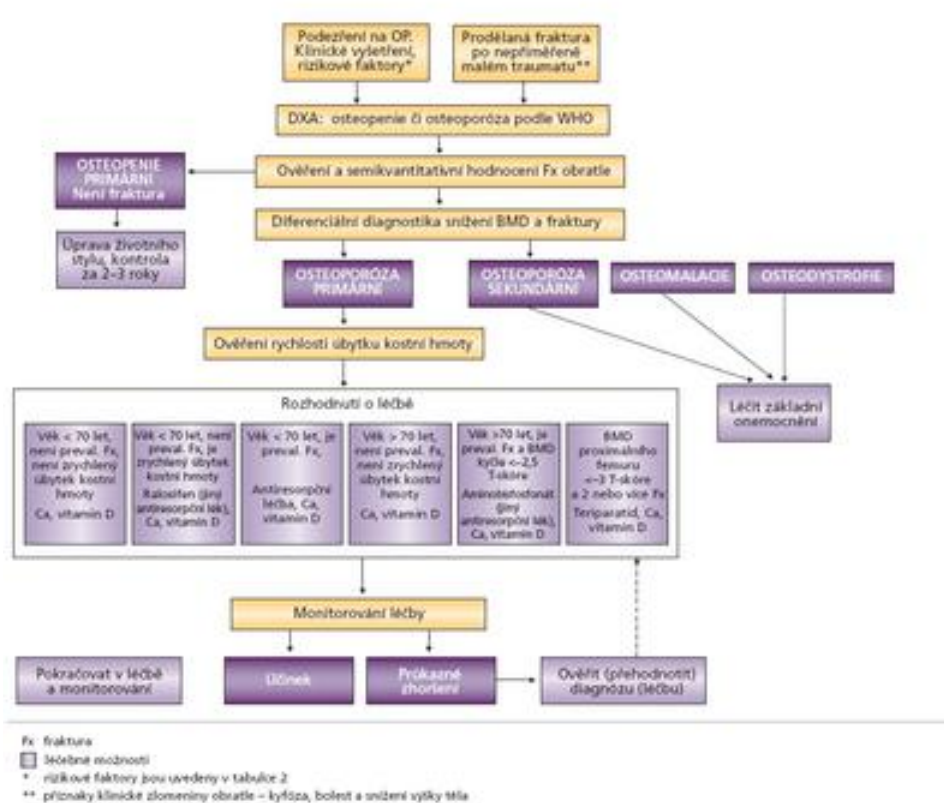
Obr. 1 Vyjadřování množství kostní hmoty na základě osteodenzitometrického vyšetření <sup>79</sup>.

Standardem vyšetření BMD je dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA) kyčle-případně bederní páteře, při kterých užití dvou energií záření umožňuje korigovat vliv měkkých tkání. Zeslabení rtg záření po průchodu skenovanou kostí je pak úměrné obsahu minerálu ve tkáni. Výhodou proti jiným metodám je velmi nízká radiační zátěž, rychlost vyšetření a vysoká reprodukovatelnost. Kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) umožňuje měřit volumetrickou denzitu minerálu a odlišit BMD kortikální a trámčité kostní hmoty, její nevýhodou je vyšší radiační zátěž a nižší reprodukovatelnost oproti DXA. Kvantitativní ultrasonometrie (QUS) vypovídá nejenom o BMD, ale také o kvalitě a struktuře kosti a tato informace je komplementární k výpovědi DXA o riziku zlomenin <sup>79</sup>. Měření BMD v jiných místech skeletu (DXA celotělově, předloktí, patní kosti) nebo jinými technikami

(radiografickou absorpciometrií, QCT nebo QUS) nejsou doporučena pro stanovení diagnózy s použitím kritérií WHO, která jsou vysvětlena na obrázku 1.

Normální nález (hodnota BMD vyšší než 1 směrodatná odchylka pod průměrem BMD u zdravých mladých dospělých osob téhož pohlaví) se zjišťuje u zhruba 85 % žen před menopauzou.

Osteopenie je u mladých zdravých dospělých osob projevem jisté genetické variability a v menší míře i vlivů výživy a fyzické aktivity na utváření kostní hmoty v dospívání. Normálním nálezem je u zhruba 15 % zdravých žen před menopauzou. Pojem Z-skóre (počet směrodatných odchylek pod průměrem BMD u stejně starých osob téhož pohlaví) se zatím v klinické praxi neužíval.



Obr. 2 Rozhodovací algoritmus vyšetření nemocných s podezřením na osteopatii, užívaný na pracovišti autora<sup>79</sup>.

Osteodenzitometrie je sice v současném navrženém postupu diagnostiky základním vyšetřením (obrázek 2), ale osteodenzitometrická diagnóza OST není transparentní diagnózou

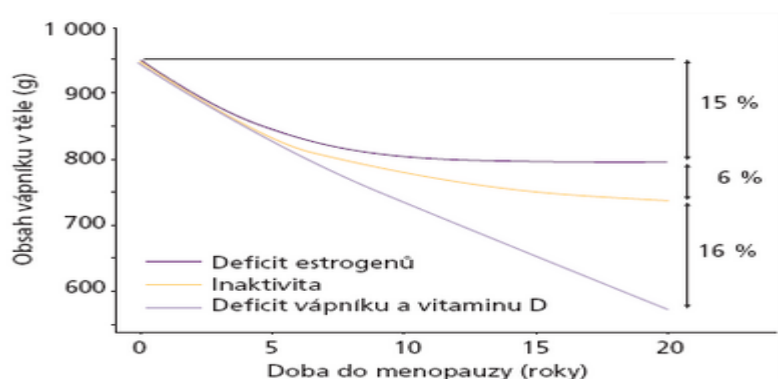
klinickou. Odborné společnosti v doporučených postupech léčby osteoporózy předpokládají, že se při diagnóze tohoto onemocnění vychází z anamnézy a z výsledků klinického, osteodenzitometrického, rtg a laboratorního (tabulka 1) vyšetření. Teprve na komplexním základě lze provést odpovědně diferenciální diagnostiku. Nízká BMD či zlomenina nejsou vždy jednoznačně projevem OST a u žen po menopauze nejsou vždy automaticky projevem postmenopauzální OST.

Tab. 1 Laboratorní vyšetření při podezření na osteopatii <sup>79</sup>.

<b>Základní vyšetření krve</b>	
Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, sedimentace erytrocytů.	
fS: ionty, kreatinin, močovina, kyselina močová, glykemie, albumin, AST, ALT, GMT, ALP, TSH, u mužů testosteron, SHBG, LH a prostatický sérový antigen, u žen po menopauze FSH, fS-elektroforéza bílkovin.	
Z kostních markerů: fS-OC a fS-CTX (nebo fU-CTX nebo fU-NTX nebo fU-DPD, nebo fP-ACP Sb).	
<b>Základní vyšetření moče</b>	
chemické vyšetření, sediment, dU-Ca	
<b>Doplňující vyšetření</b>	
Hyperkalcemický a hypokalcemický syndrom, Pagetova kostní choroba	fS-Ca <sup>2+</sup> , fS-PTH, fS-25-hydroxyvitamin D, kostní izoenzym ALP, fS-PINP, (fS-1,25-dihydroxyvitamin D), žhodinový test: fU-Ca, fU-PO <sub>4</sub> , fU-kreatinin, renální tubulární práh pro fosfáty
Mnohočetný myelom, nádory	Diferenciální diagnostika paraproteinemie, nádorové markery, prolaktin
Hyperkortisolismus	dU-volný kortisol
Hypertyreóza	fS-T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>
Hypogonadismus	fS-estradiol (supersenzitivní), SHBG, u mužů fS-volný testosteron

Vysvětlivky: f – nálačno, s – serum, u – moč, d – za 24 hodin, ALP – celková alkalická fosfatáza, OC – osteokalcin, PINP – aminoterminální propeptid prokolagenu typu I, CTX – karboxyterminální telopeptid kolagenu typu I (β-forma), NTX – aminoterminální telopeptid kolagenu typu I, DPD – deoxyrydinolín, ACP Sb – kyselá fosfatáza typ 5b (osteoklastická)

Je třeba odlišit primární OST a různé typy sekundární OST. Často je cenná výpověď histologického vyšetření vzorku kosti. Biochemická vyšetření upřesní stav homeostázy vápníku, hořčíku a fosforu a úroveň kostní remodelace.



Obr. 3 Podíl deficitu estrogenů, nízké fyzické aktivity a nedostatečného přívodu vápníku a vitamínu D na stupni úbytku kostní hmoty u žen po menopauze <sup>79</sup>.

Je-li prokázána OST a objektivně dokumentován stupeň rizika zlomeniny, je vodítkem při posuzování aktivity onemocnění stupeň osteoklastické osteoresorpce a novotvorby kosti<sup>80</sup>. Představa, že OST způsobuje nadměrná osteoresorpce, je zavádějící, protože o nárůstu, zachování nebo ztrátě kostní hmoty rozhoduje poměr mezi osteoresorpcí a novotvorbou kosti. OST a zlomeniny jsou nejčastěji důsledkem absolutního zvýšení osteoresorpce<sup>79</sup>. Zvýšení osteoresorpce navozují ve vyšším věku v podstatě tři hlavní faktory (obrázek 4). U žen je to kolem padesátého roku věku rychlý pokles produkce estrogenů, které před menopauzou upravují remodelaci kosti a zajišťují tudíž optimální rovnováhu mezi elasticitou kosti a její tvrdostí. Při nedostatečném množství estrogenů převažuje produkce cytokinů (zejména RANKL) v osteoblastech a ve stromálních buňkách kostní dřeně nad produkcí inhibitorů cytokinů (zejména osteoprotegerinu). V důsledku toho nestačí osteoblasty zcela vyplnit resorpční kavitu a kosti se v každém remodelačním cyklu tvoří méně, než bylo resorbováno. Velmi rychlý úbytek kostní hmoty, navozující až postmenopauzální OST, trvá zpravidla 8–10 let. Poté kostní hmota ubývá výrazně pomaleji, tak jak to odpovídá stárnutí. Absolutní převahu osteoresorpce nad novotvorbou navozuje také nízká fyzická aktivita nebo imobilizace. Navíc je osteoresorpce při nízkém nebo chybějícím zatížení velmi chaotická a nově tvořená kost nemá potřebnou mikroarchitekturu. Může to vyústit až v OST z inaktivity. Třetím významným důvodem nadměrné osteoresorpce ve vyšším věku je dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóza, kterou navozuje nedostatek vápníku v potravě a zásobení vitamínem D<sup>79</sup>.

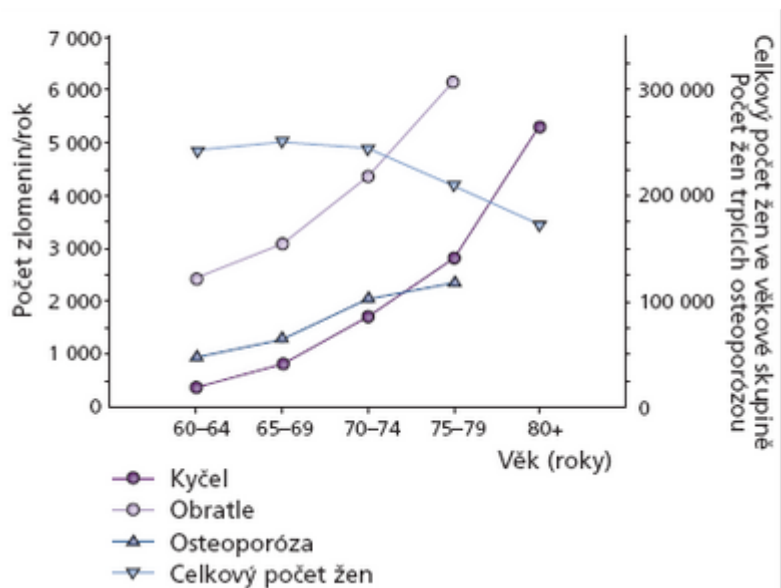
### 5.2.2 Osteodenzitometrie

Je třeba odhalit všechny rizikové faktory pro osteoporózu a již na tomto základě může zkušený lékař s velkou pravděpodobností určit, zda se o osteoporózu může jednat. Kostní hmotu lze měřit buď ultrazvukem, nejčastěji na patě, nebo v nejméně ohrožených místech – bederní páteř, kyčel, předloktí, případně celotělově - denzitometrem, který však užívá mimořádně nízkou dávku záření<sup>80</sup>. Souhrnný barevný nálezní ukazuje vlastní měřená místa spolu s naměřenými výsledky. Věkově přizpůsobené evropské referenční hodnoty pro sledovanou oblast dovolují okamžité hodnocení naměřených výsledků. Osteodenzitometrie má opodstatnění i u osob, které projeví zájem o preventivní zhodnocení stavu skeletu, tedy o změření skutečného biologického věku kostí a posléze posouzení vlivu opatření a prostředků pro zpomalení stárnutí kostí.

Osteodenzitometrické vyšetření identifikuje osoby s nízkou kostní hmotou. Výsledky osteodenzitometrického vyšetření se vyjadřují jako T-skóre, tedy počet směrodatných odchylek od průměru BMD (bone mass density) u mladých, zdravých osob téhož pohlaví, rasy, výšky a váhy nebo jako Z-skóre určující počet směrodatných odchylek od průměru BMD u stejně starých osob téhož pohlaví, rasy, výšky a váhy. Pokud je Z-skóre nižší než  $-2$ , je vždy třeba vyloučit sekundární osteoporózu. Každé snížení BMD o jednu směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T-skóre mezi  $-1$  až  $+2,5$  se považují za normální. T-skóre mezi  $-1$  až  $-2,5$  ukazují na osteopenii, T-skóre nižší než  $-2,5$  vykazuje denzitometrický nález osteoporózy<sup>4</sup>. Měření BMD pomocí dvouenergieové rentgenové absorpciometrie (DXA) je po korelaci na věk nejučinnějším vyjádřením pro stanovení biologického stáří skeletu (biologického stáří denzity) i preferenční metodou pro stanovení rizika zlomeniny, zejména u žen po menopauze.

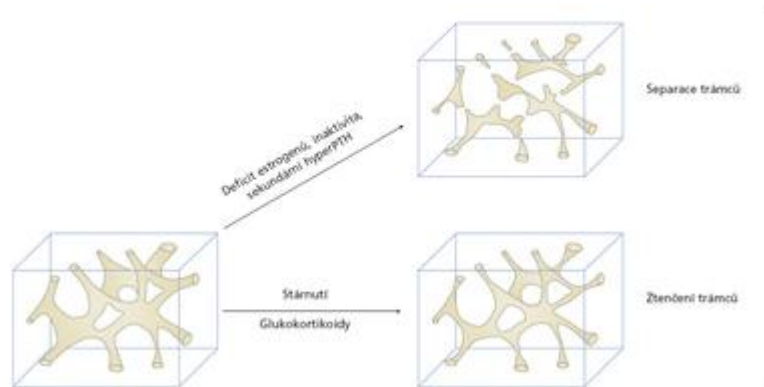
### 5.3 Riziko zlomenin

Zlomeniny jsou závažným zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem, protože jejich častým důsledkem jsou kromě bolesti také hospitalizace, sociální závislost, zhoršení kvality života, invalidizace nebo úmrtí pacienta. Naprostá většina zlomenin po 55. roce věku u žen a po 65. roce věku u mužů jsou zlomeninami osteoporotickými. V České republice je osteoporózou (OST) postiženo kolem 400 000 žen a 200 000 mužů. Každý rok prodělá kolem 20 000 osob klinicky dokumentovanou zlomeninu obratle (morfometricky zjištělých zlomenin obratlů je třikrát více) a kolem 18 000 osob zlomeninu kyčle (obrázek 4). Farmakologickou léčbu OST dostává kolem 30 000 nemocných<sup>79</sup>. Z epidemiologických údajů zřetelně vyplývá, že při prokázané OST je nezbytné nejenom medikamentózně udržet kvalitu kostní hmoty a zabránit nové zlomenině, zlepšit koordinaci svalové činnosti a zabránit pádům, ale také posilovat svaly.



Obr. 4 Prevalence osteoporózy a incidence zlomenin obratlů a proximálního femuru u českých žen<sup>79</sup>.

K OST a zlomeninám vede především u starších osob absolutní snížení novotvorby kosti. Novotvorba kosti systematicky klesá již od 40. roku věku. Důvodem je postupný pokles životnosti osteoblastů a zvýšení adipogeneze na úkor osteogeneze s věkem. I když u starších osob není osteoresorpce nadměrně zvýšená, převažuje relativně nad novotvorbou kosti a to může vyústit v involuční OST (primární OST) a riziko zlomenin (obrázek 4). Naději pro tyto nemocné přináší anaboličká léčba. Podobný mechanismus jako involuční OST má glukokortikoidní OST. Ta může vznikat v kterémkoli věku u obou pohlaví. Příčinou této sekundární OST je mj. zrychlená apoptóza osteoblastů a osteocytů, v důsledku toho zhoršená novotvorba kostní hmoty. Mimo to také zhoršená střevní absorpce vápníku může navodit sekundární hyperparatyreózu.

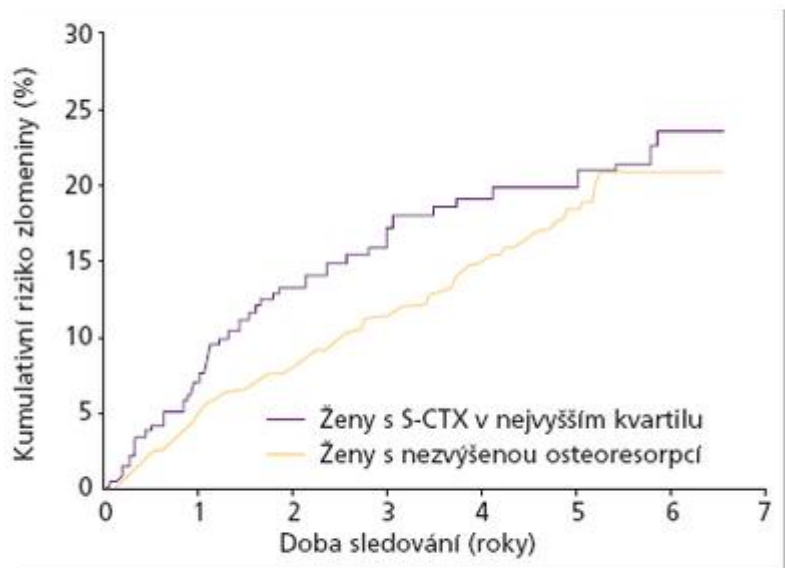


Obr. 5 Změny mikroarchitektury kosti při zrychlené osteoresorpci a při snížené novotvorbě kosti<sup>79</sup>.

Úbytek kostní hmoty má tedy dvojitý reálný možný průběh – jednak dezintegraci mikrostruktury kosti a jednak ztenčování kostních trámčů (obrázek 5). Příčinou perforací a separování kostních trámčů je nadměrná osteoresorpce, kterou ani vyšší činnost osteoblastů nestačí zkompenzovat. Pokud takto zrychlené zhoršování kvality kosti přivodí pokles BMD o 10 %, klesne mechanická odolnost kosti o 70 %. Zrychlený úbytek kostní hmoty lze dokumentovat opakovaným měřením BMD v intervalu jednoho roku anebo jednorázovým stanovením markeru osteoresorpce (např. koncentrace CTX v séru nebo v moči)<sup>79</sup>.

Naopak zkracování životnosti osteoblastů a nadměrně nízká novotvorba kosti při stárnutí jsou příčinou ztenčování kostních trámčů. Pokud při tom BMD poklesne o 10 %, klesne mechanická odolnost kosti o 20 %<sup>79</sup>. Zpravidla se oba prvky kombinují. Typicky se trámce nejen ztenčují s věkem, ale také dezintegrují v důsledku trvale lehce zvýšené koncentrace PTH při nedostatečném zásobení vitamínem D a vápníkem, které jsou u starých osob tak časté. Avšak i průkazně „nezrychlený“ úbytek kostní hmoty dlouhodobě navozuje postupné zhoršování OST a zvyšování rizika zlomenin (obrázek 6)<sup>79</sup> Přispívat k tomu může mj. také zpomalená obnova organické kostní matrix a s tím spojené hromadění mikrotrhlin (mikropoškození) v kostní hmotě<sup>79</sup>.





V prospektivní studii bylo sledováno 1 040 žen po menopauze. Pravděpodobnost prodělat alespoň jednu zlomeninu obratle byla u žen s bazálně zvýšenou koncentrací S-CTX 1,94x vyšší ( $p < 0,05$ ) než u žen s nezvýšeným markerem osteoresorpce.

Obr. 6 Výpověď markeru osteoresorpce (S-CTX) o riziku zlomenin<sup>79</sup>.

Cílem léčby OST je zlepšit, anebo alespoň udržet kvalitu a množství kostní hmoty, zabránit tak zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života. Pacienti jsou zatím identifikováni na základě klinických rizikových faktorů, a pokud je to vhodné, podstoupí vyšetření osteodenzitometrické. V Evropě právě na základě těchto vyšetření zdravotní pojišťovny zpravidla hradí léčbu u nemocných, jejichž denzita kostního minerálu (BMD) je nižší než  $-2,5$  T-skóre, a to pouze pokud se měří v bederní páteři nebo v proximálním femuru metodou dvouenergiové rtg absorpciometrie. Zdůvodňuje se to tím, že BMD vysvětluje 75–90 % variability kostní mechanické odolnosti a riziko zlomenin se zvyšuje 1,5–3x s každým snížením BMD o 1 T-skóre<sup>79</sup>. Ve skutečnosti však nebyl nikdy zjištěn práh BMD, po jehož překročení by byla zlomenina nevyhnutelná, a většina zlomenin vzniká u osob, které mají jen osteopenii<sup>79</sup>. Tento postup umožňuje léčit pouze 27 % ze všech osob, které v dalších letech utrpí zlomeninu. Proto bylo v USA doporučeno léčit nemocné s BMD pod  $-2$  SD, pokud nemají další významné rizikové faktory, a pod  $-1,5$  SD, pokud jsou rizikové faktory prokázány<sup>79</sup>. Významnými rizikovými faktory jsou mінěny zlomenina prodělaná po 50. roce věku, zlomenina u příbuzného v první linii, hmotnost pod 58 kg, kouření a užívání glukokortikoidů po dobu delší než 3 měsíce.

Dosavadní způsob identifikace nemocných, kteří potřebují léčbu, je hlavně v Evropě zcela konzervativní, protože se osteodenzitometrické vyšetření doporučuje jen pacientům s některým z rizikových faktorů a léčení jsou pouze nemocní s osteodenzitometricky prokázanou OST. Dostupná epidemiologická data však umožňují vyhledávat pacienty, kteří mají významné riziko zlomeniny, a proto léčbu potřebují <sup>79</sup>. Světová zdravotnická organizace (WHO) ve spolupráci s Mezinárodní nadací pro osteoporózu (IOF) zpracovává doporučení hodnotit individuální absolutní riziko prodělat během dalších 10 let (IAR10) zlomeninu kyčle, obratle, popřípadě všechny osteoporotické zlomeniny. Vychází se přitom z rizika daného typu zlomeniny u žen ve věku 70 let v dané zemi nebo geografickém regionu. Tato hodnota se pak koriguje podle stupně úbytku kostní hmoty (preferenčně Z-skóre zjištěné v celkovém proximálním femuru pomocí DXA, při použití jiných technik měření BMD nebo QUS jsou koeficienty jiné). Víme, že každý pokles BMD celkového proximálního femuru o 1 Z-skóre znamená zvýšení rizika zlomeniny obratle 1,9x a rizika zlomeniny kyčle 2,4x, že riziko zlomeniny obratle se zdvojnásobuje při každém zvýšení věku o 8 let a riziko zlomeniny proximálního femuru při každém zvýšení věku o 6 let <sup>79</sup>. Riziko je vyšší u žen s podprůměrnou hodnotou BMI a stoupá s počtem, typem a závažností prodělaných zlomenin. Například pokud už pacientka prodělala zlomeninu obratle, je riziko další zlomeniny obratle zvýšené 3,3x a riziko zlomeniny kyčle 1,8x. <sup>79</sup>. Pro další korekce mohou být použity jiné významné faktory rizika zlomenin (kouření, rodinná anamnéza zlomeniny, užívání glukokortikoidů, rychlost úbytku kostní hmoty, genetické ukazatele, nedostatečné zásobení vitamínem D, situace nebo léky, které zvyšují sklon k pádům, a další). Uvedený model byl validován pro ženy ve Švédsku, kde jako ekonomicky zdůvodnitelné bylo nejméně 10% IAR10 kyčle <sup>79</sup>.

Informace o kvalitě obratle nebo proximálního femuru může pacienty motivovat při rozhodování podstoupit dlouhodobou léčbu a lékaři umožňuje odhadnout počet žen, které je při daném riziku třeba léčit přípravkem se známou účinností, aby se předešlo jedné nové zlomenině. Pro plátce zdravotní péče přináší hodnocení individuálního absolutního rizika zlomenin jednak možnost rozhodnutí, od jakého stupně absolutního rizika bude svým klientům ten který léčebný přípravek hradit, jednak zlepšení kontroly léčby OST.

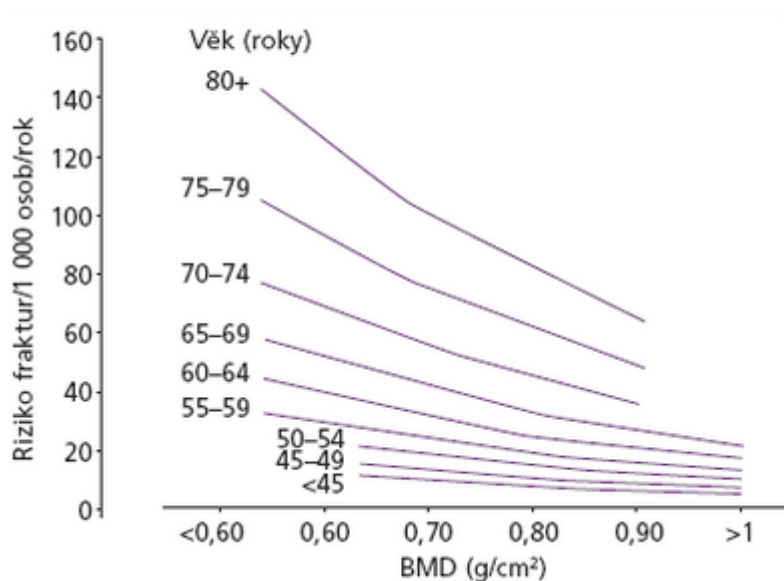
Zmíněné klinické faktory (stupeň úbytku kostní hmoty, věk, prodělaná zlomenina, BMI, stupeň resorpce a novotvorby kosti, příčiny sekundární OST a další) vlastně zastupují ukazatele kvality kosti, které nejsou zatím v klinické praxi dostupné. Význam stupně snížení

BMD a rychlosti kostní remodelace byl již zmíněn výše. Věk pacientek je významným a na BMD nezávislým faktorem rizika zlomenin (obrázek 7) <sup>79</sup> především proto, že se s věkem mění kvalita kosti, klesá novotvorba kosti a akumulují se i mikropoškození kostní hmoty. S věkem také stoupá riziko pádů, zejména po 70. roce. Podle epidemiologických studií se riziko zlomeniny krčku stehenní kosti u žen výrazněji zvyšuje ve věku nad 70 let (obrázek 7). Prodělaná zlomenina vypovídá nejen o poklesu BMD, ale také zhoršení kvality kosti. Navíc představuje změnu osového uspořádání kosti a přenesení mechanické zátěže na jiné - vedlejší úseky skeletu (obratle). Kterákoliv zlomenina, pokud k ní dojde bez závažného úrazu u osob starších 50 let, má být posuzována jako možný důsledek OST. Zlomeniny obratlů mají zcela zásadní význam, protože vznikají i u mladších žen. Riziko úmrtí po klinické zlomenině obratle je obdobné jako po zlomenině proximálního femuru. Rtg vyšetření páteře je důležité u všech pacientů s OST a bolestmi v zádech, snižováním výšky těla progradující kyfózou. Doporučuje se předozadní a boční snímek hrudní a bederní páteře při zachování standardní vzdálenosti rtg lampy a filmu. Za frakturu obratle se na bočním snímku považuje snížení přední, střední nebo zadní výšky obratle o více než 20 % a rozdíl výšky sousedních obratlů o více než 20 % <sup>79</sup>.

Snížení BMD o nejméně 2,5 T-skóre zůstává kritériem pro osteodenzitometrickou diagnostiku OST a trvá doporučení odborných společností, aby klinická diagnóza OST byla založena na komplexním vyšetření nemocných. Později se budou při hodnocení používat jistě i Z-skóre, věk a další validovaná kritéria rizika zlomenin. Protože se při hodnocení rizika zlomenin výrazně zvýší váha informace o již prodělané zlomenině, mělo by být už dnes standardem přesné měření výšky jedinců při vstupním vyšetření a všech dalších kontrolách pomocí stadiometru <sup>7</sup>.

Do dosavadních klinických studií byly pacientky zařazovány na základě zjištěné OST, a nikoli na základě rizika zlomeniny v dalších 10 letech.

Studie rovněž umožňují současně zvažovat dlouhodobý vliv léčby na kvalitu kosti. Jelikož OST je chronickým onemocněním a vyžaduje dlouhodobou péči, je součástí stratifikace léčby kromě již zmíněné bezpečnosti pro kost také individuální posouzení celkové bezpečnosti a reálnosti mnohaletého podávání zvoleného léku. Jen tak lze zajistit dlouhodobou adherenci k léčbě, která je při OST stejně tak jako při jiných chronických onemocněních závažným klinickým problémem <sup>79</sup>.



Obr. 7 Závislost rizika zlomenin na densitě kostního minerálu (BMD) a na věku<sup>79</sup>.

#### 5.4 Prevence osteoporózy

Primární prevence osteoporózy má za cíl umožnit během dětství a dospívání vytvoření maxima kostní hmoty, jaké u daného jedince dovoluje jeho genetická výbava<sup>79</sup>. Kromě přiměřené fyzické aktivity, přiměřeného přívodu vápníku a bílkovin v potravě, přiměřeného zásobení vitamínem D a C také vyloučení toxických vlivů prostředí (kouření, těžké kovy, nadměrný příjem fosfátů apod.). Denní potřeba vápníku u dětí ve věku do 6 měsíců je 0,1 g/kg, do 6 let 0,4–0,65 g, mezi 6–10 lety 0,6–0,85 g a mezi 10–20 lety 0,75–1,30 g. U 13–16 letých chlapců se doporučuje 1,1–1,5 g vápníku denně. Dokonce i po 18. roce věku, kdy je už většina kostní hmoty utvořena, lze přívodem vápníku a cvičením zvýšit obsah minerálu ve skeletu o více než 5 %<sup>79</sup>. Nezbytnou podmínkou vývoje skeletu v dospívání je přiměřená produkce pohlavních hormonů.

Sekundární prevence OST má zabránit ztrátám kostní hmoty, které jsou důsledkem fyziologického poklesu estrogenů po menopauze u žen, nevhodného životního stylu aj. Především jde o zajištění přiměřené fyzické aktivity, která stimuluje osteoblasty k novotvorbě kostní hmoty.

Tělesná hmotnost se má udržovat přiměřeně výšce postavy, protože neúměrně nízká hmotnost je rizikovým faktorem OST<sup>79</sup>. Strava má být vyvážená a má obsahovat mj. dostatek bílkovin. Vyvážená strava je zásadně doporučena také pro zajištění doporučeného příjmu vápníku. Strava bez mléčných výrobků zajišťuje denně 0,4 až 0,5 g vápníku, ale pro udržení rovnováhy mezi příjmem a výdejem vápníku a tím také stavu kostí je třeba dalších 0,5 g. U dětí je účinnost absorpce vápníku kolem 75 %, v dospělosti je jen 30–50 % a po 66. roce dále klesá s věkem. Doporučený denní přívod vápníku, celkově 1 g denně u žen před menopauzou a u mužů do 65 let věku a 1,5 g denně u žen po menopauze a u starších mužů, má být zajištěn u všech nemocných OST, a to i při další medikamentózní léčbě<sup>79</sup>.

Doporučený denní přívod 400 IU vitamínu D je vhodné zajistit u všech pacientů zejména v zimních měsících, u starších pacientů se doporučuje 800 IU. Aktivní metabolity vitamínu D (1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D a kalcitriol) jsou v dávce zpravidla 2x 0,25 mg denně indikovány pro léčbu osteoporózy u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin<sup>79</sup>.

U žen déle než pět let po menopauze suplementace vápníkem v dávce 500–1000 mg denně a vitamínem D v dávce 400–800 IU denně zpomaluje úbytek kostní hmoty.

Primární prevence zlomenin je vhodná u dospělých žen a mužů s osteopenií a jednoznačným zrychleným úbytkem kostní hmoty. Pokud není prokázáno jiné metabolické nebo nádorové onemocnění skeletu, ale je prokázána některá z příčin sekundární OST, je nutné léčit primární onemocnění. Přibližná úvaha platí také u žen v prvních letech po menopauze, pokud mají osteopenii a zvýšenou osteoresorpci. U nich je metodou první volby hormonální substituční terapie, pokud není průkazné riziko nežádoucích účinků léčby. Léčba nejen zabraňuje dalšímu úbytku kostní hmoty, ale prokazatelně snižuje riziko zlomeniny distálního předloktí<sup>79</sup>, která je typickou osteoporotickou zlomeninou v prvních letech po menopauze.

## 5.5 Biologické stáří skeletu a body mass index

Jak již bylo zmíněno, za jeden z faktorů hrajících roli při vzniku osteoporózy a tím i při zhoršení biologického věku je považován body mass index pod 19, tedy obecně řečeno podváha. Porovnáním vztahu naměřených hodnot BMI a Z-skóre je možno zhodnotit, kolik žen s horším biologickým stářím denzity kostí, tedy vyšším než kalendářním věkem, trpí podváhou (BMI do 18,5), kolik spadá do ideální váhy (BMI 18,6-24,9), jaké množství spadá do mírné nadváhy (BMI 25-29,9) a kolik žen je obézních (BMI více než 30)-hodnoceno dle indexu tělesné hmotnosti BMI (WHO 1997).

Očekává se, že kolem roku 2050 na světě každoročně dojde k asi 6 milionům osteoporotických zlomenin krčku femuru, které jsou spojeny s velkou morbiditou i zvýšením individuálního rizika úmrtí a celkově představují mimořádně velkou zátěž zdravotnictví. Ta bude v příštím století o to horší, že 75% zlomenin se pravděpodobně vyskytne v rozvojových zemích s kritickým nedostatkem prostředků. Nejjednodušším, nejefektivnějším a zřejmě i nejlevnějším přístupem je prevence s cílem udržení denzity a mikroarchitektury kostní hmoty, jejímž indikátorem je BMD (bone-mineral denzity).

V populaci je mezi maximálními individuálními hodnotami BMD rozptýl, z asi 85% podmíněný geneticky. Nicméně, nesporný význam mají i faktory prostředí, které lze ovlivnit – přívod kalcia, kouření, tělesná hmotnost a fyzická aktivita. Ale jednoduchá představa o jejich „kladném působení“ by nebyla úplně správná.

Byla provedena klinická studie, která sledovala význam mírného cvičení a diety se sníženým obsahem tuků na tělesnou hmotnost premenopauzálních žen. Studie trvala 18 měsíců, průměrný pokles hmotnosti u žen v souboru byl 3,2 kg (hlavní příčinou byl celkový úbytek tělesného tuku). Současně ale došlo i k snížení hodnot BMD - ve srovnání s kontrolami byl pokles BMD, měřené v kyčli, dvojnásobný. Při měření denzity obratlů byl také zjištěn pokles, ale mírnější, statisticky nevýznamný.

Za určitých podmínek tedy může mít váhový úbytek nepříznivý vliv na kostru.

Z klinické praxe je ostatně známo, že ženy s nízkým BMI (body-mass index, kt. se vypočítá jako hmotnost v kilogramech dělená druhou mocninou výšky), tj. nižším než  $19 \text{ kg/m}^2$  a

poruchami jako anorexia nervosa jsou více ohroženy osteoporózou a zlomeninami. Studie „The Study of Osteoporotic Fractures“ došla k závěru, že 20% zvýšení tělesné hmotnosti ve věkovém období od 25 do 72 let vedlo k snížení rizika fraktur o 40%. Souvislosti mezi množstvím tělesného tuku a rizikem osteoporózy nejsou úplně zřejmé. Je možné, že při vyšší tělesné hmotnosti je kostra více zatěžována a odpovídá na to kompenzačním zvýšením BMD. Pravděpodobně dochází k změnám v metabolismu nebo biologické dostupnosti hormonů pro různé tkáně.

Na druhé straně, nadváha je prokazatelně spojena se zvýšeným rizikem vzniku hypertenze, diabetu, osteoartrózy a ischemické choroby srdeční, takže většina ozdravných programů doporučuje udržování optimální tělesné hmotnosti po dobu celého života v dospělosti. Znepokojující přitom ale je, že mnoho lidí, kteří mají ideální BMI, se přesto snaží omezovat příjem kalorií a snižovat tělesnou váhu i množství tuku. Mnozí to kompenzují bráním různých potravinových doplňků a vitaminů. Ale ke ztrátám kostní hmoty, pozorovaným ve shora citované studii, docházelo i při zvýšené konzumaci potravinových doplňků obsahujících kalcium. Naproti tomu účinným opatřením bylo mírné cvičení (např. chůze).

Základními pravidly pro zachování zdraví kostí je udržovat ideální BMI a dbát na dostatečný přívod vápníku. Když se člověk rozhodne přistoupit k omezující dietě a snižování tělesné hmotnosti, ať už mu jde o zdraví nebo o štíhlou linii, součástí denního režimu by se mělo stát cvičení, bránící negativnímu vlivu hubnutí na kostru.

## **6 ANALÝZA VZTAHŮ MEZI DENZITOU, VĚKEM A DALŠÍMI PARAMETRY**

Mezi změny, které probíhají v organismu závisle na stárnutí, patří jednoznačně i změny hustoty skeletu. Korelace mezi změnami BMD a stárnutím je zřejmá, tudíž předpokládá velmi těsnou vazbu na procesy stárnutí. Ačkoli je tento marker technicky nenáročný a pro testovanou osobu znamená minimální zátěž, v gerontologické literatuře nebyl dosud popsán marker biologické stáří denzity (BSD) jako veličina charakterizující stav jednoho z hlavních fyziologických systémů.

Pro ověření využití markeru BSD jako vhodné veličiny k ohodnocení biologického stáří skeletu, pro následnou možnost zařazení markeru do baterie měření BV, i pro odhalení některých rizik onemocnění skeletu – jako je osteoporóza, bylo zapotřebí vyhodnotit data z denzitometrických snímků, které informace o BMD a BSD poskytují.

Spolupráce s centrem CCBR Pardubice umožnila využít nemalé množství potřebných dat pro výzkum.

### **6.1 CCBR**

Center for Clinical and Basic Research (CCBR)- centrum klinického a základního výzkumu, vzniklo v Dánsku v roce 1992 jako nadační vědecko-výzkumný projekt profesora Clause Christiansena, předního světového odborníka na problematiku osteoporózy. CCBR v současnosti provozuje ambulantní zařízení určená pro provádění klinických hodnocení léků v Dánsku, Estonsku, Brazílii, Polsku a nově v České Republice- v Pardubicích.

Laboratoř umístěna v CCBR, která byla používána pro měření v daném projektu, je vybavena celotělovým kostním denzitometrem.

### **6.2 Celotělový denzitometr**

Přístroj pracuje na základě dvouenergetické rentgenové absorpciometrie Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), nepotřebuje žádné stínidlo nebo zvláštní místnost a obsluha sedí v téže místnosti jako vyšetřovaný. Výsledkem jsou absolutní hodnoty BMD (g/cm<sup>2</sup>), T-score (Young-Adult), Z-score (Age-Matched) a grafické porovnání s referenčními evropskými hodnotami. Ať už v celotělové denzitometrii nebo v denzitometrii dílčí - spinální a femurální. Jako vedlejší hodnoty jsou vždy naměřeny procenta tuku ve skenované oblasti. Souhrnný barevný nálezní ukazuje měřená místa spolu s naměřenými výsledky. Věkově přizpůsobené



evropské referenční hodnoty dovolují okamžité hodnocení naměřených výsledků podle doporučení světové zdravotnické organizace. (Denzitometrický snímek kyčelního kloubu – příloha č.1)

### 6.3 Vstupní soubor – měření T-skóre, Z-skóre

Do projektu byla zařazena a následně vyhodnocena anonymní data z osteodenzitometrických měření bederní páteře, kyčelního kloubu a snímků celotělové denzitometrie. Celkem byly zařazeny vstupní snímky 211 žen, bělošek, ve věku 23,3-84,3 let. Soubor vznikl náhodným výběrem osob z databáze centra CCBR Pardubice. Jednalo se o ženy nekuřačky, ženy, které dosud nebyly léčeny jakýmkoli způsobem z důvodu řídnutí kostí. Celkem bylo hodnoceno 449 měření (tabulka 2).

Tab. 2 Počty měření.

Počet měření celkem  449	Počet měření <b>bederní páteře</b>	209
	Počet měření <b>kyčelního kloubu</b>	206
	Počet měření <b>celotělové denzitometrie</b>	34

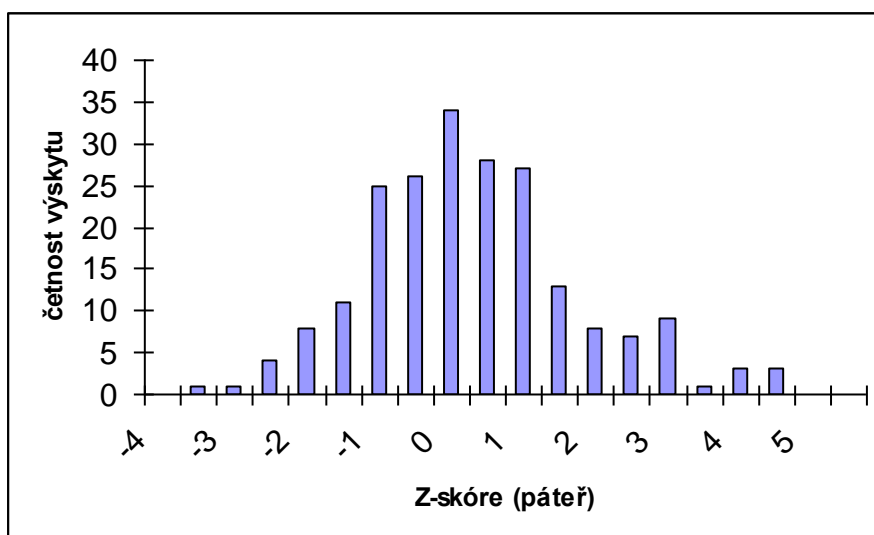
282 měření, tedy 62,8 % všech měření, mělo naměřené hodnoty lepší ke svému věku, váze, výšce a rase, Z-skóre v hodnotách plus +. Biologické stáří skeletu snímané oblasti bylo nižší než chronologický kalendářní věk. Se spolehlivostí 0,95 by se tedy tyto ženy měly vyskytovat v populaci v rozmezí 58,3-67,4 %.

167 měření, tedy 37,2 % všech měření, mělo naměřené hodnoty horší ke svému věku, váze výšce a rase, Z-skóre v hodnotách minus -. Biologické stáří skeletu snímané oblasti bylo vyšší než chronologický věk kalendářní. Se spolehlivostí 0,95 to v populaci odpovídá výskytu v rozmezí 32,8-41,9% (tabulka 3).

Tab. 3 Počty měření Z-skóre - / Z-skóre +.

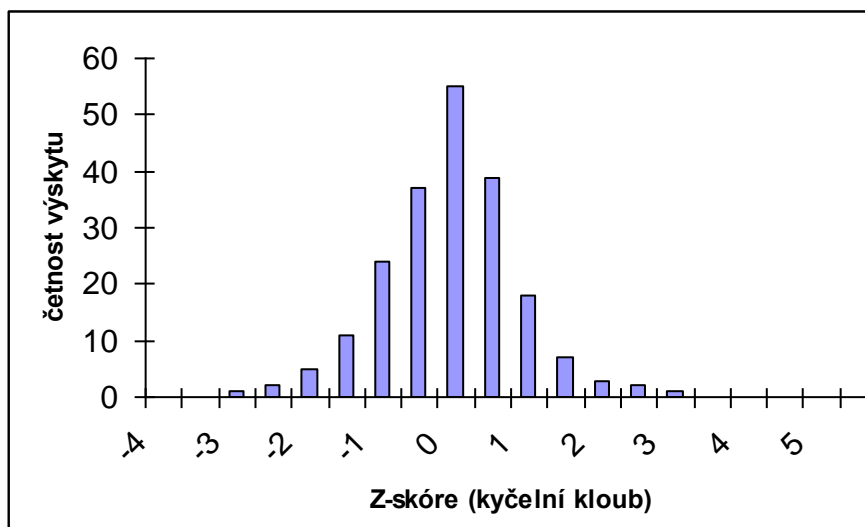
Počet měření celkem <b>449</b> tzn. 100 %	Počet měření, u kterých byla naměřena hodnota <b>Z-skóre +</b> <b>282</b> <b>tzn. 62,8%</b>	Počet měření <b>bederní páteře se Z+</b>	<b>133</b>
		Počet měření <b>kyčelního kloubu se Z+</b>	<b>127</b>
		Počet měření <b>celotělové denzitometrie se Z+</b>	<b>22</b>
	Počet měření, u kterých byla naměřena hodnota <b>Z-skóre -</b> <b>167</b> <b>tzn. 37,2%</b>	Počet měření <b>bederní páteře se Z-</b>	<b>76</b>
		Počet měření <b>kyčelního kloubu se Z-</b>	<b>79</b>
		Počet měření <b>celotělové denzitometrie se Z-</b>	<b>12</b>

Četnost výskytu naměřených hodnot (-/+) Z-skóre je zobrazena na obrázku 8,9,10, za použití sloupkového diagramu. Kategorie označená -3 zde ukazuje počet osob s hodnotou Z-skóre mezi -3 až -2,5, kategorie označená -2,5 počet osob s hodnotou Z-skóre mezi -2,5 až -2 atd.



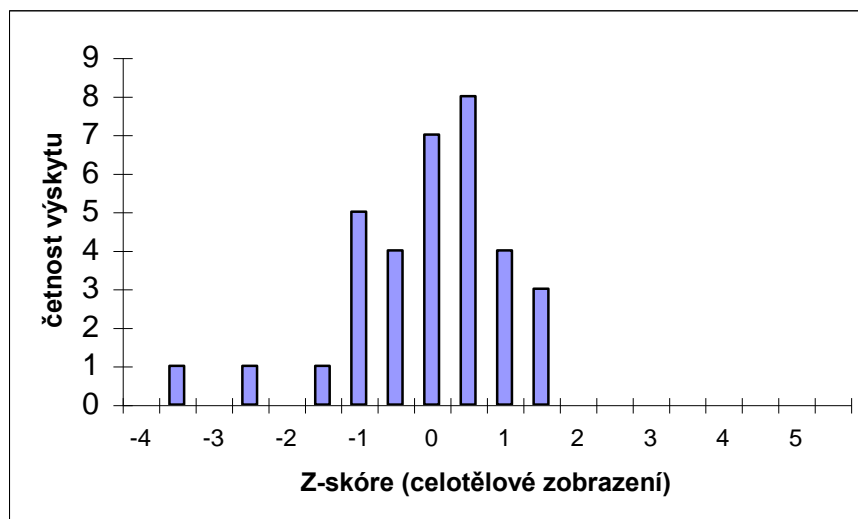
Obr. 8 Histogram četnosti výskytu (-/+)Z-skóre skeletu bederní páteře monitorovaných žen.

V souboru bylo shrnuto 209 snímků bederní páteře (tabulka 2). Z těchto 100 % byla četnost výskytu naměřených hodnot Z-skóre – (mínus) v 36,4%, 63,6% se Z-skóre + (plus).



Obr. 9 Histogram četnosti výskytu (-/+ )Z-skóre skeletu kyčelního kloubu monitorovaných žen.

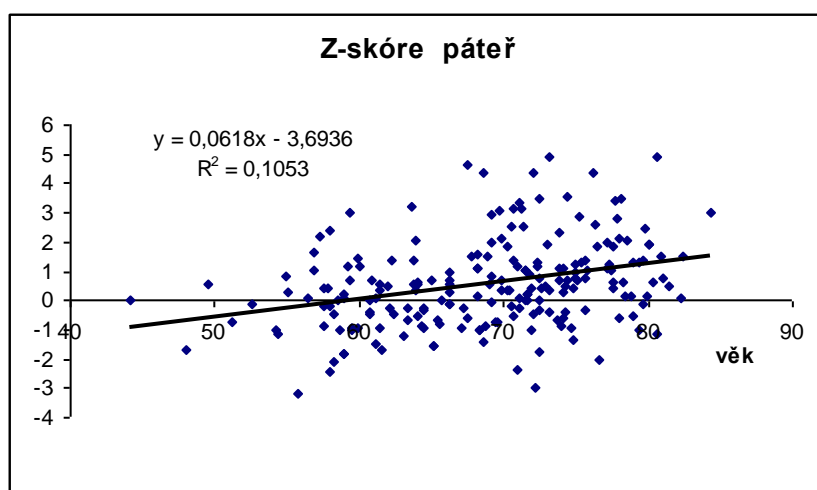
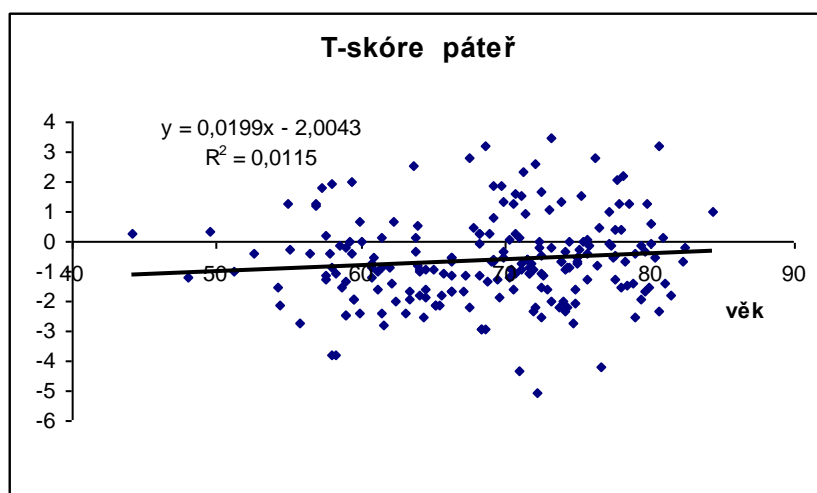
V souboru bylo shrnuto 206 snímků kyčelního kloubu (tabulka 2). Z těchto 100% byla četnost výskytu naměřených hodnot Z-skóre – (mínus) v 38,4%, 61,6% se Z-skóre + (plus).



Obr. 10 Histogram četnosti výskytu (-/+ )Z-skóre celotělového zobrazení skeletu monitorovaných žen.

V souboru bylo shrnuto 34 snímků celotělové denzitometrie (tabulka 2). Z těchto 100% byla četnost výskytu naměřených hodnot Z-skóre – (mínus) v 35,3%, 64,7% se Z-skóre + (plus).

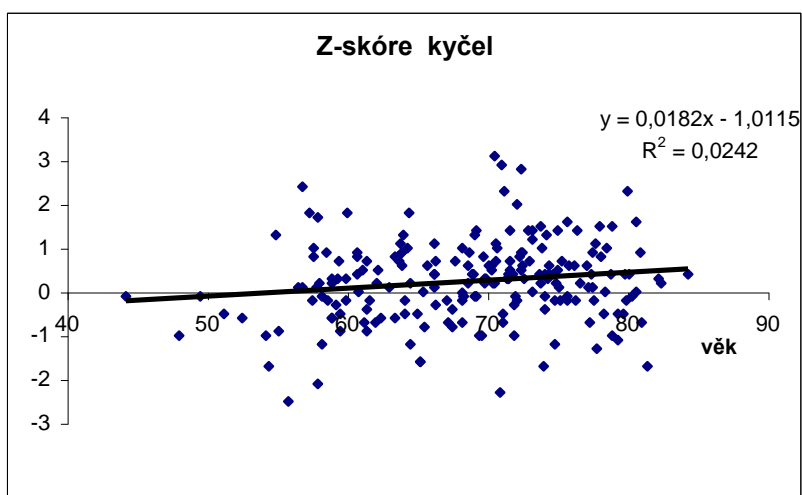
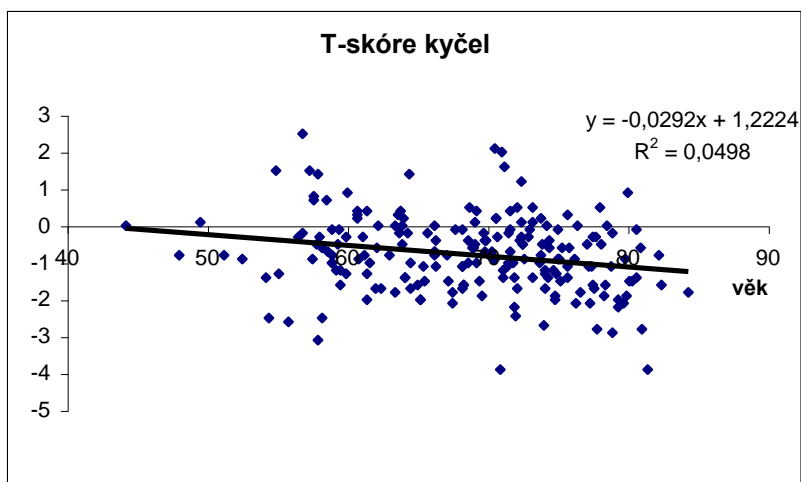
Grafy věkové závislosti T-skóre a Z-skóre



Graf 1,2 Věkové závislosti T-skóre a Z-skóre u skeletu bederní páteře monitorovaných žen.

Tab. 4 Tabulka významností a intervalových odhadů směrnic  $k$  (pro spolehlivost 95%) ke grafu 1,2.

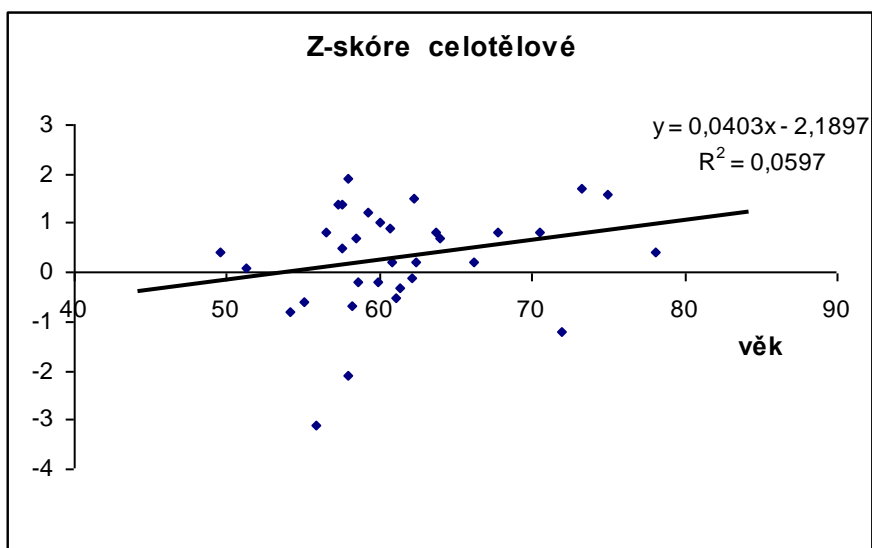
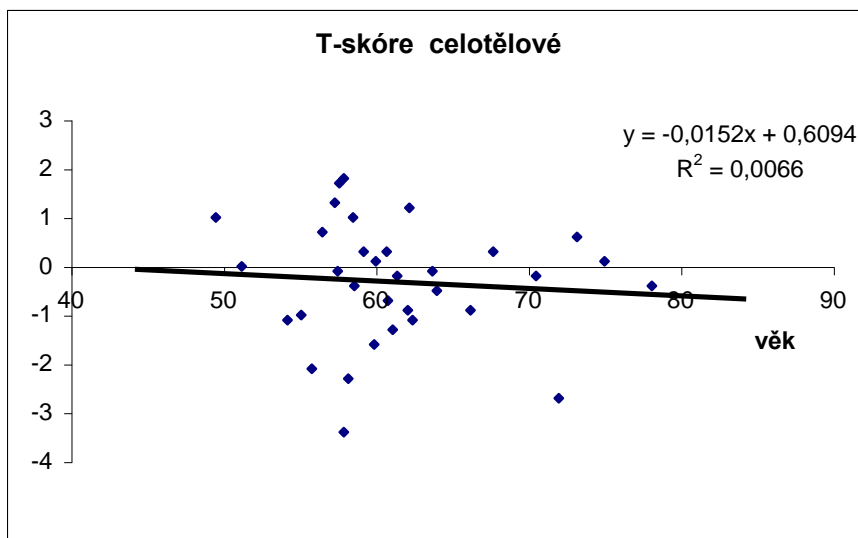
páteř na věku	T	Z
$R^2$	0,0115	0,1053
R	0,1072	0,3245
počet	208	208
hladina významnosti	nevýznamné	<b>0,001</b>
<b>k</b>	0,02	<b>0,062</b>
<b>k<sub>min</sub></b>	-0,005	<b>0,037</b>
<b>k<sub>max</sub></b>	0,045	<b>0,087</b>



Graf 3,4 Věkové závislosti T-skóre a Z-skóre u kyčelního kloubu monitorovaných žen.

Tab. 5 Tabulka významností a intervalových odhadů směrnic  $k$  (pro spolehlivost 95%) ke grafu 3,4.

kyčel na věku	T	Z
$R^2$	0,0498	0,0242
R	0,2232	0,1556
počet	205	205
hladina významnosti	<b>0,01</b>	<b>0,05</b>
<b>k</b>	<b>-0,029</b>	<b>0,018</b>
<b>k<sub>min</sub></b>	<b>-0,045</b>	<b>0,002</b>
<b>k<sub>max</sub></b>	<b>-0,012</b>	<b>0,034</b>



Graf 5,6 Věkové závislosti T-skóre a Z-skóre u u celotělové denzitometrie monitorovaných žen.

Tab. 6 Tabulka významností a intervalových odhadů směrnic k (pro spolehlivost 95%) ke grafu 5,6.

celotělové na věku	T	Z
R <sup>2</sup>	0,0597	0,0066
R	0,2443	0,0812
počet	33	33
významnost	ne	ne

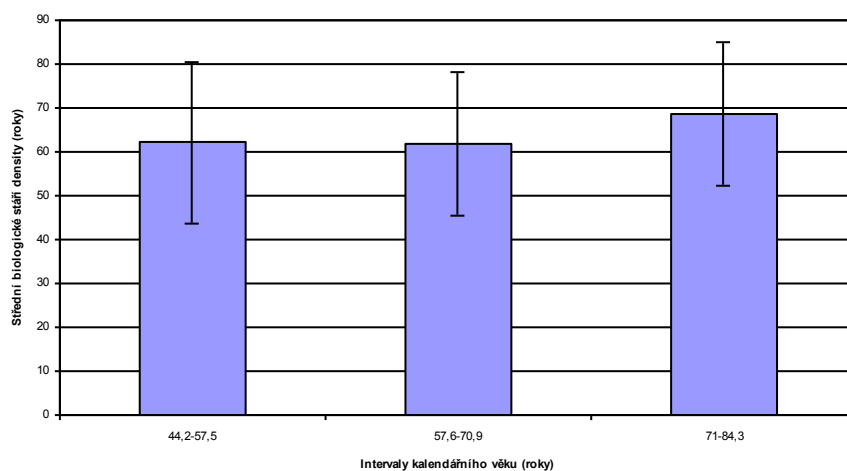
## Komentář

Zjištěné naměřené hladiny významností umožňují zdůvodnit, zda mezi veličinami je nebo není významná závislost. Intervalové odhady pak dovolují posoudit rozmezí, jak rychle roste resp. klesá daná veličina s věkem, a porovnáním situace pro T-skóre a Z-skóre. Interpretace těchto i dalších výsledků je provedena v kapitole Diskuse.

Ze souboru byla níže v grafech vypuštěna data vztahující se k odlehlému kalendářního věku 23,3 let.

### 6.4 Porovnání biologického stáří denzity kyčelního kloubu a kalendářního věku

Ponechán jen graf i tabulkové údaje pouze pro kyčelní kloub, kde Z-skóre alespoň přibližně odpovídá skutečné věkové závislosti.

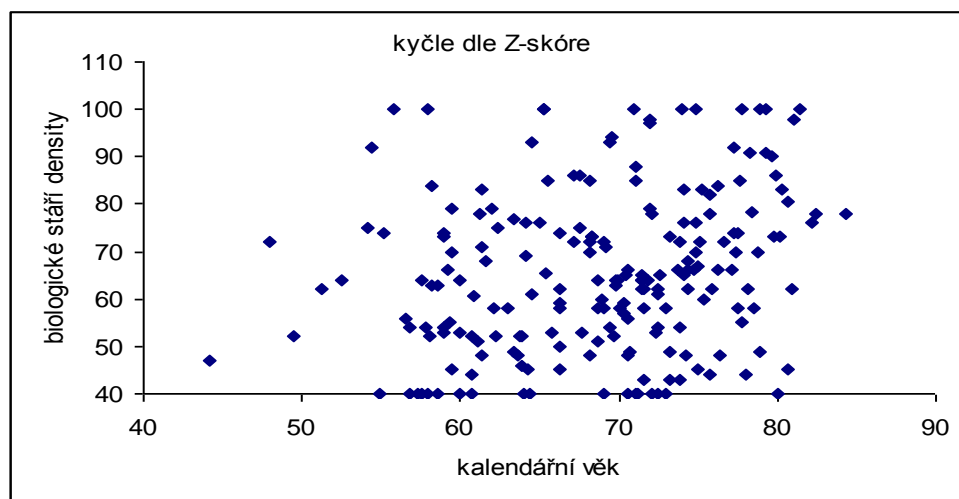


Graf 7 Porovnání BSD kyčelního kloubu a kalendářního věku s SD.

Tab. 7 Porovnání BSD kyčelního kloubu a kalendářního věku u monitorovaných žen.

věkový interval	střední kalendářní věk (KV)	střední biologické stáří denzity (BSD)	Počet žen v dané věkové kategorii	Průměrná hodnota diference KV-BSD	SD
všechny	68,6	64,9	205	3,7	17,0
44,2-57,5	53,6	62,1	15	-8,5	18,5
57,6-70,9	64,6	61,8	100	2,8	16,5
71-84,3	75,6	68,7	90	6,9	16,5

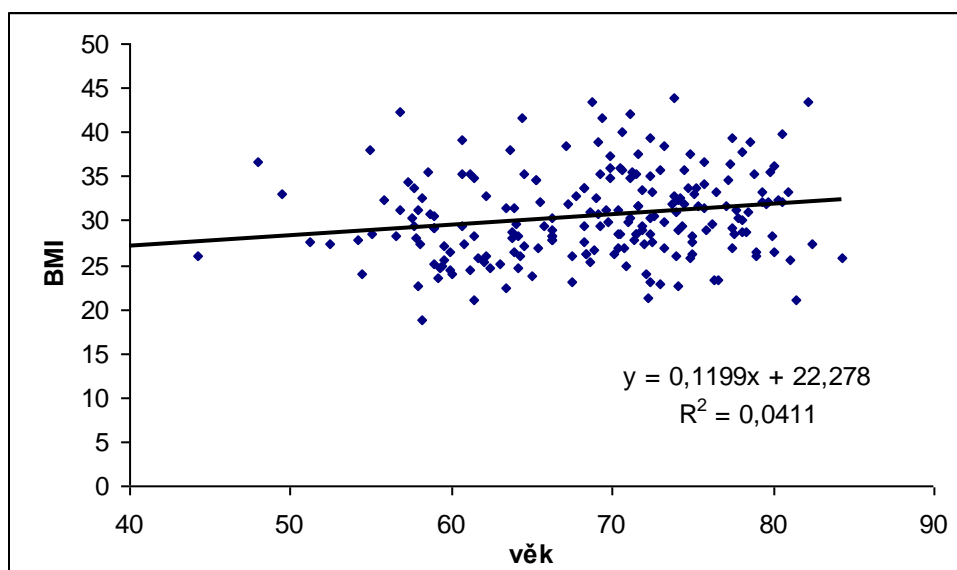
Hodnota BSD : pro  $40 < BSD < 100$  odpovídá individuální stav denzity průměru skupiny s věkem rovným BSD; pro  $BSD = 40$  je denzita stejná nebo vyšší než u věkové skupiny 40 let, pro  $BSD = 100$  je denzita stejná nebo menší než u věkové skupiny 100 let.



Graf 8 Porovnání BSD kyčelního kloubu a kalendářního věku u monitorovaných žen.

Z grafů je na první pohled patrný v určitých případech extrémní rozdíl mezi věkem kalendářním a hodnotou biologického stáří denzity skeletu v monitorované oblasti. BSD zde charakterizuje skutečný stav skeletu žen v monitorované oblasti.

### 6.5 Biologické stáří denzity a body mass index



$R^2$	0,0411
R	0,20271
počet	210
hladina	0,01
k	0,120
$k_{\min}$	0,041
$k_{\max}$	0,199

Graf 9 Obecná tendence k růstu hodnot BMI s věkem.



Tab. 8 Porovnání procentuálního výskytu nižšího (+ Z-skóre) a vyššího (- Z-skóre) skeletu bederní páteře u monitorovaných žen v závislosti na BMI.

BMI	<b>+Z-skóre</b> (BSD skeletu bederní páteře < kalendářní věk)	<b>-Z-skóre</b> (BSD skeletu bederní páteře > kalendářní věk)
<18,5	-	-
18,6-24,9	56,00 %	44,00 %
25-29,9	64,20 %	35,80 %
>30	65,10 %	34,90 %

Tab. 9 Porovnání procentuálního výskytu nižšího (+ Z-skóre) a vyššího (- Z-skóre) skeletu kyčelního kloubu u monitorovaných žen v závislosti na BMI.

BMI	<b>+Z-skóre</b> (BSD kyčelního kloubu < kalendářní věk)	<b>-Z-skóre</b> (BSD kyčelního kloubu > kalendářní věk)
<18,5	-	-
18,6-24,9	45,80 %	54,20 %
25-29,9	63,40 %	36,60 %
>30	64,00 %	36,00 %

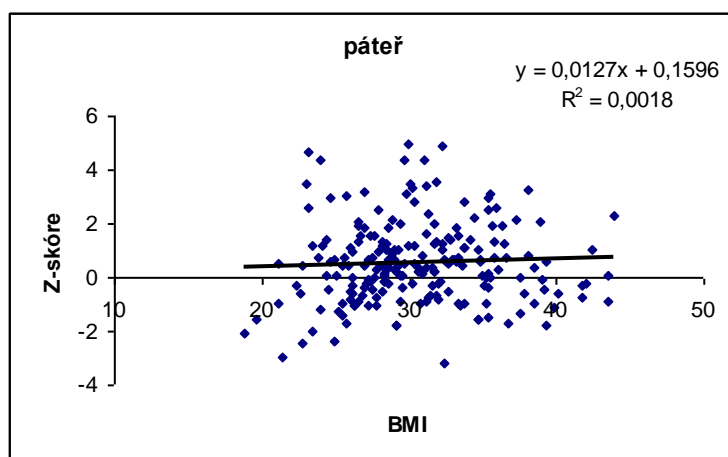
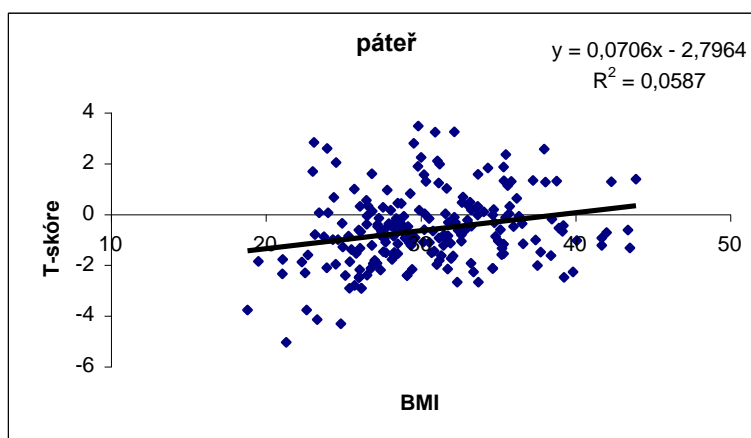
Tab. 10 Porovnání procentuálního výskytu nižšího (+ Z-skóre) a vyššího (- Z-skóre) skeletu celého těla u monitorovaných žen v závislosti na BMI.

BMI	<b>+Z-skóre</b> (BSD celotělová < kalendářní věk)	<b>-Z-skóre</b> (BSD celotělová > kalendářní věk)
<18,5	-	-
18,6-24,9	42,90 %	57,10 %
25-29,9	66,70 %	33,30 %
>30	75,00 %	25,00 %

Z průzkumu lze tedy konstatovat, že 0 % sledovaných žen ve věku 44,2 až 84,3 let trpí podváhou, 11,9 % žen je normální váhy, 39,3 % žen má nadváhu a 48,8 % žen trpí obezitou. Se spolehlivostí 0,95 to znamená, že v populaci žen, z nichž byl soubor vybrán, se s podváhou vyskytuje nejvýše 0,7 % žen. Dále ženy s normální váhou se vyskytují v populaci v rozmezí 9,0-15,2 %, ženy s nadváhou v rozmezí 34,7-44,0 % a ženy obézní v rozmezí 44,2-53,6 %.

Porovnání T-skóre a Z-skóre skeletu bederní páteře, kyčelního kloubu a celotělové denzitometrie u monitorovaných žen v závislosti na BMI je patrné z následujících grafů.

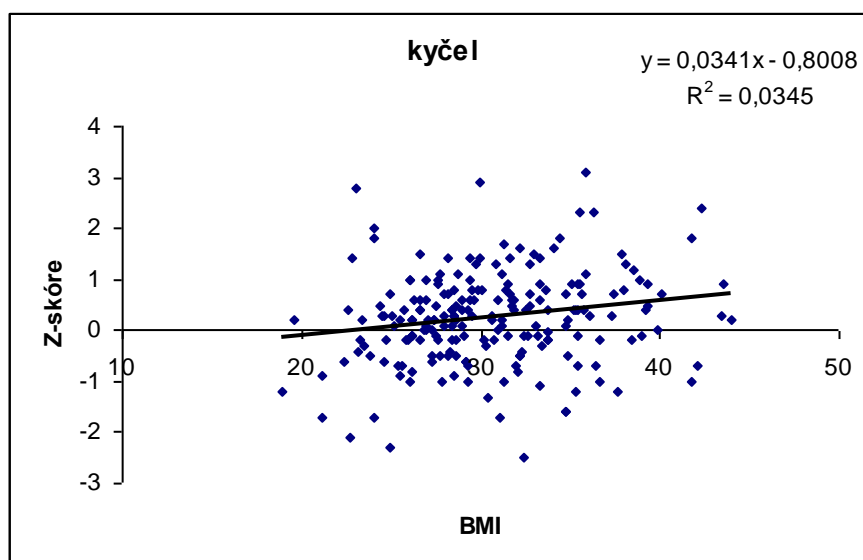
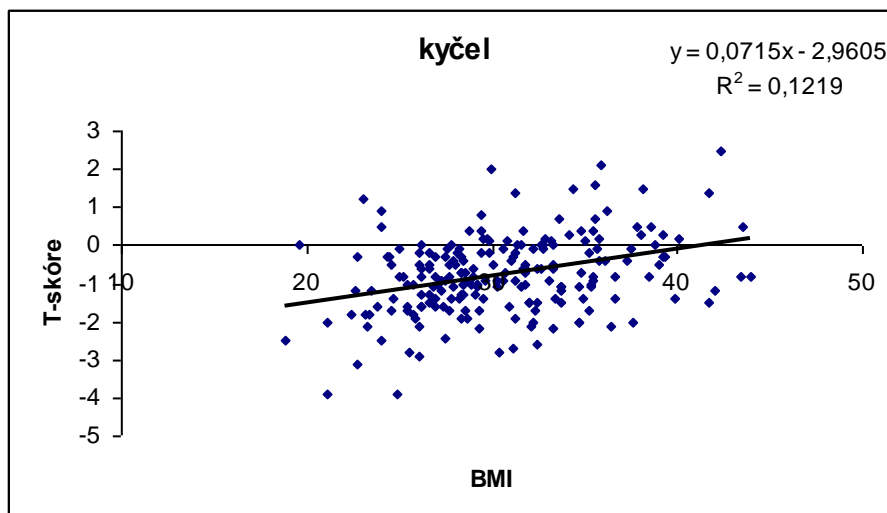
## 6.6 Porovnání T-skóre a Z-skóre u monitorovaných žen v závislosti na BMI



Graf 10,11 Porovnání T-skóre a Z-skóre u monitorovaných žen v závislosti na BMI.

Tab.11 Tabulka významností a intervalových odhadů směrnice  $k$  (pro spolehlivost 95%) ke grafu 10,11.

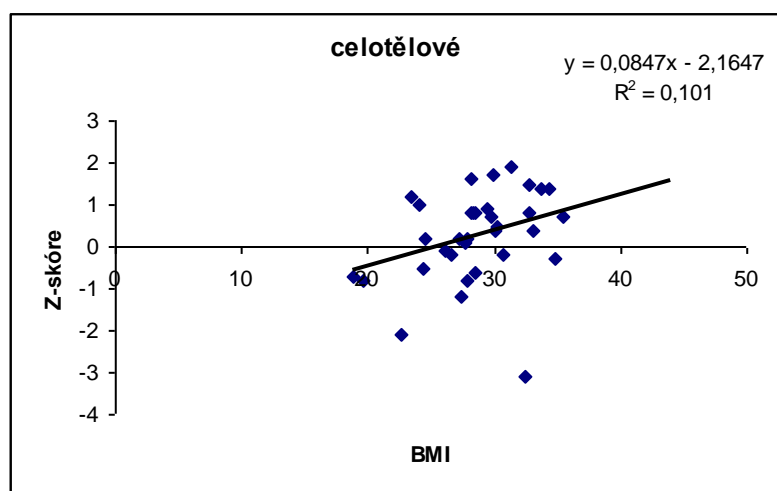
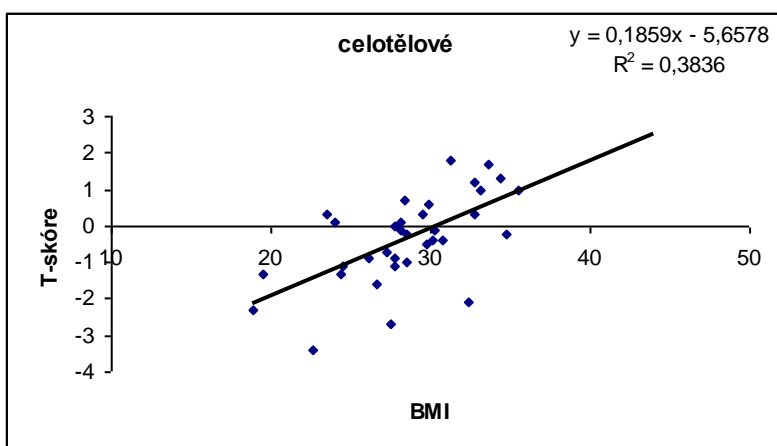
páteř na BMI	T	Z
$R^2$	0,0587	0,0018
R	0,2423	0,0424
počet	209	209
hladina významnosti	<b>0,001</b>	nevýznamné
<b>k</b>	<b>0,071</b>	-
<b>k<sub>min</sub></b>	<b>0,032</b>	-
<b>k<sub>max</sub></b>	<b>0,109</b>	-



*Graf 12,13 Porovnání T-skóre a Z-skóre kyčelního kloubu u monitorovaných žen v závislosti na BMI.*

*Tab. 12 Významnosti a intervalových odhadů směrnic  $k$  (pro spolehlivost 95%) ke grafu 12,13.*

kyčel na BMI	T	Z
$R^2$	0,1219	0,0345
R	0,3491	0,1857
počet	205	205
hladina významnosti	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>
<b>k</b>	<b>0,072</b>	<b>0,034</b>
<b>k<sub>min</sub></b>	<b>0,045</b>	<b>0,009</b>
<b>k<sub>max</sub></b>	<b>0,098</b>	<b>0,059</b>



Graf 14,15 Porovnání T-skóre a Z-skóre skeletu celotělového zobrazení u monitorovaných žen v závislosti na BMI.

Tab. 13 Tabulka významnosti a intervalových odhadů směrnic  $k$  (pro spolehlivost 95%) ke grafu 14,15.

celotělové na BMI	T	Z
$R^2$	0,3836	0,1010
R	0,6194	0,3178
počet	34	34
hladina významnosti	<b>0,001</b>	nevýznamné
<b>k</b>	<b>0,186</b>	0,085
<b>k<sub>min</sub></b>	<b>0,101</b>	-0,006
<b>k<sub>max</sub></b>	<b>0,271</b>	0,176

## 6.7 Výskyt osteoporóza – osteopenie v měření kyčelního kloubu

Tab.14 Porovnání výskytu osteoporóza – osteopenie v měření kyčelního kloubu.

	<b>Z celkového počtu 79 měření kyčelního kloubu se Z-skóre –(mínus)</b>		
	<b>osteoporóza</b>	<b>osteopenie</b>	<b>nespadá do osteopenie ani do osteoporózy</b>
Kyčel	8 měření= 10,1%	55 měření= 69,6%	16 měření= 20,3%

Pouze 10,1% žen z celkových 79 měření se zhoršeným BSD spadalo do oblasti osteoporózy, 69,6% do oblasti osteopenie. V obou případech byla doporučena suplementace vápníku, vitamínu D či zahájena léčba. Avšak zůstává 20,3 % žen se zhoršeným BSD skeletu, u kterých nebyla léčba zahájena (stav nebyl patologický), avšak u kterých se dá jednoznačně předpokládat prográdní stav se zvyšujícím se věkem.

## 7 DISKUSE

Mezi výsledky analýzy dat získaných u studovaného souboru 211 žen a výsledky předpokládanými podle běžně tradovaných představ i podle standardních medicínských aplikací denzitometrických měření se ukázaly některé závažné rozpory. Problémy se týkají především předpokládaných vlastností a používané interpretace výsledků denzitometrických měření bederní páteře a zčásti i měření kyčle.

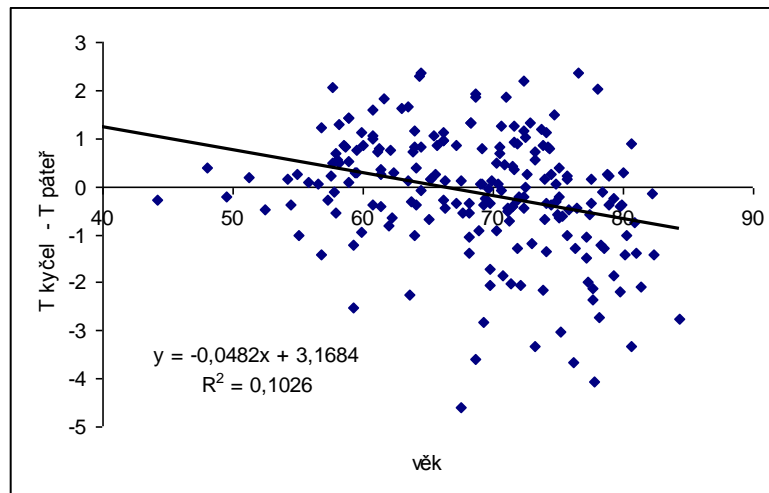
Vzhledem k tomu, že T-skóre je jen věkově nezávislým přepočtem změřené BMD na počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladé dospělé populace osob téhož pohlaví, rasy a BMI, měly by průměrné hodnoty T-skóre s rostoucím věkem klesat, pokud klesají s věkem průměrné hodnoty BMD. Naopak smyslem Z-skóre je kompenzace věkové závislosti tak, že toto skóre vyjadřuje počet směrodatných odchylek vzhledem k průměru BMD subpopulace osob věkové kategorie shodné s daným jedincem. Průměrné Z-skóre by tedy mělo být na věku prakticky nezávislé.

V případě našich výsledků u měření kyčle je s uvedenými předpoklady zcela v souladu pouze T-skóre, kde byl prokázán významný pokles na hladině 0,01. Z-skóre však zde věkově nezávislé není – se spolehlivostí 0,95 s věkem mírně roste – viz grafy 3,4 a tabulka 5.

Jinou nesrovnalost dává totéž porovnání pro měření denzity bederní páteře. Podle našich dat znázorněných na grafu 1,2 T-skóre a tedy i denzita spíše roste (i když jen statisticky nevýznamně), zatímco by podle očekávání měl nastávat významný pokles. Naopak Z-skóre zde statisticky vysoce významně roste (hladina 0,001), ačkoli by mělo být věkově nezávislé. Tyto výsledky podle našeho soudu zpochybňují představu o tom, že se s věkem zákonitě snižuje průměrná denzita u všech částí skeletu. Zároveň to však znamená, že např. interpretace Z-skóre pro bederní páteř jako kritéria pro osteopenii či osteoporózu je přinejmenším pochybná. Rozdíly mezi T-skóre kyčle a páteře (a tedy i mezi jejich skutečnou denzitou) v závislosti na věku dokládá také graf 16.

Podle naměřených hodnot, tabulek významností a intervalových odhadů směrnic  $k$  regresních přímek jsou hodnoty alarmující a signalizují zřejmé disproporce pro používání algoritmu výpočtu Z-skóre. V případě měření kyčle se dá usuzovat „pouze“ na nepřesnost, v případě

měření páteře dokonce na nekorektnost až kontraproduktivnost používání dosavadního způsobu výpočtu Z-skóre.



Graf 16 Závislost rozdílu T-skóre kyčle a T-skóre páteře na věku.

Určité nesrovnalosti s tradovanou interpretací se projevily i v hodnocení závislosti denzity na body mass indexu. Podle grafů 10,11 a tabulky 11 s hodnotami významností a rozmezí směrníc informujících o vztahu T-skóre a Z-skóre k BMI se paradoxně jeví, že Z-skóre dobře kompenzuje vliv BMI na změny denzity páteře (kde ale selhává pro kompenzaci závislosti denzity na věku). Naopak pro denzitu kyčle, kde Z-skóre vcelku dobře kompenzuje závislost denzity na věku, kompenzuje vliv BMI na denzitu jen málo: regresní přímka pro závislost Z-skóre kyčle vysoce významně roste, a to jen o něco méně než vůči T-skóre, jak dokládají grafy 12,13 a tabulka 12.

Grafy 14,15 a tabulka 13 pro celotělové měření naznačují podobnou situaci jako pro kyčel BMI, ale výsledky jsou vinou malého počtu provedených měření v tomto případě statisticky neprůkazné.

Otázkou je, čím mohou být výše popsané rozpory způsobeny. Lze si jen stěží představit, že zjištěné rozdíly mezi věkovou závislostí denzity bederní páteře a denzity kyčle by mohly být zaviněny systematicky nevhodným výběrem hodnocených subjektů. Jestliže tomu tak není a tyto rozdíly platí pro celou populaci, pak je zřejmě závěr o *nepoužitelnosti* univerzální



interpretace hodnot denzity bederní páteře (a možná i některých dalších součástí skeletu) pomocí Z-skóre s vysokou mírou spolehlivosti platný.

Použití kostní denzity jako markeru biologického věku je možné např. pro denzitu kyčle, nikoli ale pro denzitu páteře. Podobně jako u většiny markerů BV je zde velká variabilita individuálních hodnot v každé věkové kategorii, takže baterie markerů musí být dost rozsáhlá, aby odhad BV byl dostatečně přesný. Praktickou nepoužitelnost jen jediného markeru pro odhad BV ilustruje graf 8.

V souboru je evidentní výskyt vysokých hodnot BMI, 39,3 % žen ze souboru má nadváhu a 48,8 % žen trpí obezitou. Výsledky korespondují se statistickými populačními údaji. Vysoké hodnoty BMI v celém souboru reálně odrážejí stav populace, resp. je možné je považovat za přenositelné na celou populaci.

V České republice udávají statistická data 40 % obyvatel bojujících s obezitou. Jiné prameny hovoří o tom, že 60-65 % Čechů je obézních. Za posledních 20 let se navíc počet obézních zdvojnásobil a stále stoupá. Některé statistiky nás staví na třetí, jiné na páté místo evropského žebříčku zemí s nejvyšším výskytem obezity a její výskyt kolísá v celosvětovém měřítku. Obecně lze však konstatovat, že obézních přibývá s věkem, výskyt obezity vrcholí ve věku kolem 50 až 60 let a ženy jsou ve všech populacích více obézní než muži.

Statistiky OSN hovoří o celosvětové epidemii obezity.

## 8 ZÁVĚR

S postupným prodlužováním střední délky života se stává osteoporóza závažným zdravotním, ale i socio-ekonomickým problémem. Onemocnění je o to záladnějši, že bývá většinou asymptomatické až do objevení se první zlomeniny. Teprve pokročilá osteoporóza se manifestuje bolestmi zad, snížením tělesné výšky, kyfózou páteře a zlomeninami. Patologické prořidnutí kostní struktury stejně jako „pouhé“ zhoršení biologického stáří denzity, přináší dnes známá rizika, zhoršuje kvalitu života jedince. Prognostické odhady ukazují, že v Evropě se počet lidí starších 65 let pravděpodobně zvýší ze 68 milionů v roce 1990 na 133 miliony v roce 2050. Ještě větší bude počet starších lidí v Asii, očekává se nárůst ze 145 na 894 miliony. Úměrně tomu se zvýší i počet lidí s horším biologickým stářím kostní denzity i incidence osteoporózy.

Každá vyspělá společnost pečuje nejen o nemocné, ale stará se o preventivní péči. Ať z důvodů zdravotních, sociálních, humánních i čistě ekonomických. Opakované včasné kontroly biologického stáří kostní denzity stejně jako jednoduchá opatření omezující úbytek kostní hmoty mohou být pro jedince i společnost značným přínosem. Biologické stáří denzity může poskytovat i jeden z mnoha zdrojů informací pro prevenci předčasného stárnutí a tím i zmenšení zdravotních rizik.

Tato studie potvrzuje skutečnost, že BMD některých kostí (například kyčle) je výrazně, i když se značným individuálním rozptylem, závislá na věku. Zároveň ale ukazuje, že to neplatí pro všechny části skeletu (např. pro bederní páteř). Pro vhodně vybranou část skeletu tedy jde o jeden z potenciálních markerů pro výpočet biologického věku individua, výhodný i použitím jednoduché a neinvazivní metody.

Studie dále potvrzuje potřebu zpřesnění standardního přepočtu T-skóre na Z-skóre a nalezení odpovídajících variant přepočtu pro měření denzity různých typů kostí. Výsledky této studie (komentované podrobněji v kapitole Diskuse) by mohly a měly přispět k lepší objektivitě v oblasti prevence i léčení osteoporózy .

## 9 SUMMARY

Old age is a state of organism, which is standardly measured by calendar age. Ageing process is a collection of processes, the consequence of which is deteriorating of the state of organism and the increase of illness and death risks. Gradual ageing process which is connected with health risks can be measured. Presently, it is only the biological age (BA) which can quantify the true individual old age of a particular man. On the basis of a continuous observation of BA for a longer period of time, it is possible to observe the progress of ageing itself and to diagnose whether we do not age too fast.

Among the most frequently measured quantities belong: blood pressure, pulse rate, vital lung capacity, accommodative ability of eyes, visual acuity, threshold of perceptibility of high sound frequency and others.

However, the ageing process can be distinctly seen on our bones. The role of osteoporosis represents one of the most significant illnesses with distinct impact on the health condition, especially of the gerontology population, and then on the economy of economically advanced countries. Therefore, an appropriate quantity for the measurement of bone ageing, which could be relatively easily measurable, should be a part of the number of tests. This quantity is the thickness of bones - bone density, in other words bones mass density (BMD).

In the sampling, there is an evident occurrence of high values of body mass index (BMI), 39,3 % women in the sampling are overweight and 48,8 % women suffer from obesity. The results correspond with the statistical population data. High values of BMI in the whole sampling mirror the state of our population realistically, or more precisely they can be considered as applicable to all population.

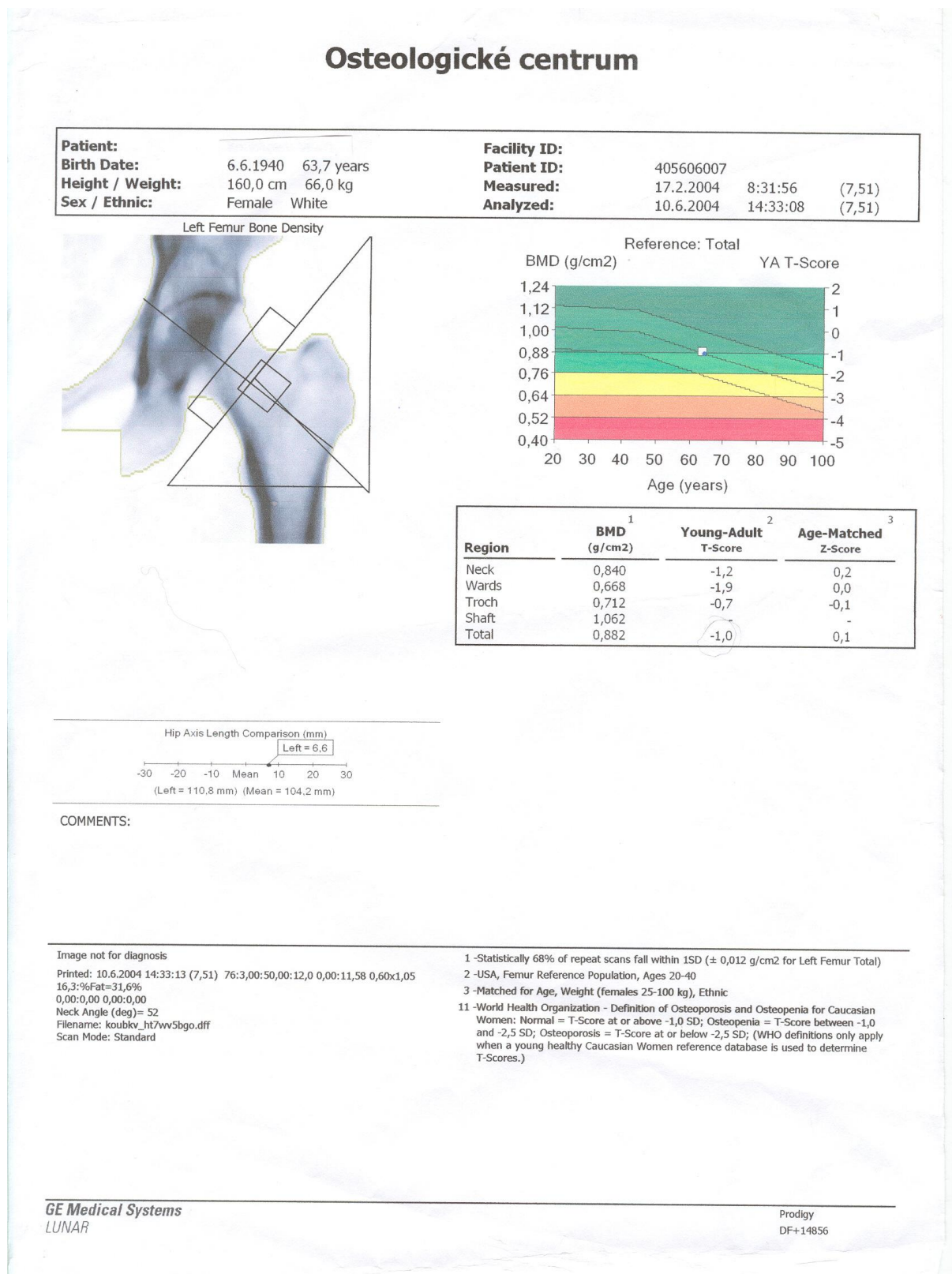
Advanced countries take care not only of ill people but they also take care of preventive care, either of health, social, humane or purely economic reasons. Frequent, well timed checking of biological age of density, as well as simple steps to prevent decrease of bone mass could be highly beneficial not only for an individual but also for the society. Biological age of density could provide one of many sources of information to prevent premature ageing and therefore decreasing health risks.

This study proves the fact that BMD of some bones (for example coxae) are significantly, however, with considerable individual variability, dependent on age. At the same time it also shows that it does not apply to all parts of skeleton, for example to lumbar backbone (the results in our opinion impugn the concept that together rightfully with age, the average density of all parts of skeleton decreases). For an appropriately chosen part of skeleton, it could be one of the potential markers for calculation of biological age of an individual, also beneficial due to the use of a simple and non-invasive method.

The study also confirms the need for precisising of valuation of the standard conversion of the T-score into the Z-score and finding corresponding variations of the conversion for density measurement of different types of bones. The results of this study could and should contribute to better objectivity in terms of precaution and treatment of osteoporosis.

# 10 PŘÍLOHY

## 10.1 Příloha I: Osteodenzitometrický snímek kyčelního kloubu



Chapter 6

**AMERICAN TEST BATTERY**  
Harvard University

An interesting attempt to measure biological age by measuring the dimensions of various parts of the body was performed by the late Dr. Albert Damon of Harvard University (1972). Using standard anthropometric techniques (Hertzberg, et al), Damon and his colleagues measured 51 lengths, widths and girths of different body parts of 600 men, ranging in age from 25-75. He selected the ten measurements correlating most closely with chronological age, and used them to calculate an aging measurement equation.

**BASIS FOR USING PHYSICAL MEASUREMENTS**

While Damon's rationale may seem obscure, it is based on sound reasoning. Changes in physical appearance are one of the most obvious manifestations of the aging process (*Fig. 6-1*). Dr. Gary Borkan (1980)--whose work is described in chapter 12--asked physicians involved in aging measurement studies at the Veteran's Administration to make preliminary guesses of subjects' ages prior to their undergoing more sophisticated aging measurements. He found that those who were estimated to be older than their chronological ages (based solely on physical appearance) actually scored older biologically. Similarly, most of those who appeared younger also scored younger. Damon tried to establish a method to objectively quantify such subjective appraisals of appearance.

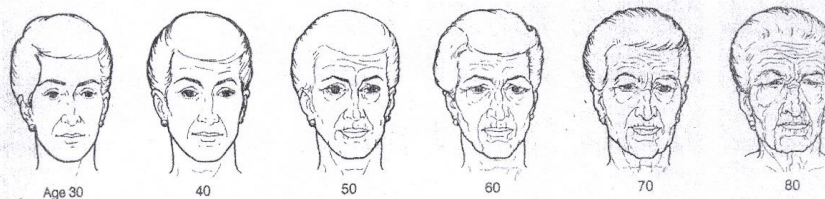
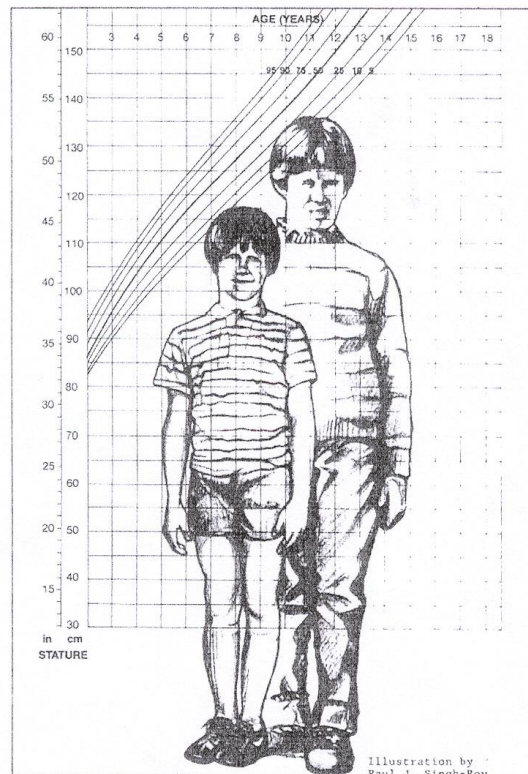


Fig. 6-1. Sequence of facial changes that occur with age. Courtesy, *Postgraduate Medicine*, April 1984.

The principle of using body measurements as an indicator of age is further exemplified by the ability of most pediatricians to make an accurate assessment of a child's age if sequential measurements of the child's height, weight, and head circumference are known. These data can be compared with one of several standard pediatric growth charts (*Fig. 6-2*) to determine age.



*Fig. 6-2. Pediatric Growth Chart* (Illustration by Paul J. Singh-Roy, abstracted with permission from *Patient Care*, September 30, 1984. Copyright 1984, Patient Care Communications, Inc., Darien, CT All rights reserved).

Although similar charts have not been developed for adults because skeletal growth has ceased, it is well known that changes in body composition result from aging. Alterations in bone and cartilage density, lean body mass, hair color and hair density occur as the years pass.

**REQUIREMENTS FOR DAMON'S TEST BATTERY.**

1. Anthropometric caliper (Appendix A. 6-2).
2. Sliding caliper (Appendix A. 6-3).
3. Skin fold caliper (Appendix A. 6-4).
4. Handgrip dynamometer (Appendix A. 6-1).
5. Tape measure.
6. Large draftsman's triangle.
7. Camera, for recording extent of baldness and grayness, for later comparisons.

**TESTS IN DAMON'S TEST BATTERY:**

1. Hair grayness (G) (Appendix B. 6-1).
2. Handgrip strength (HGS), dominant hand (Appendix B. 6-2), in kg.
3. Ear breadth (EB) (Appendix B. 6-3), in mm.
4. Sitting Height (SH) (Appendix B. 6-4), in mm.
5. Ear length (EL) (Appendix B. 6-5), in mm.
6. Nose breadth (NB) (Appendix B. 6-6), in mm.
7. Bideloid breadth (BB) (shoulder breadth) (Appendix B. 6-7), in mm.
8. Abdominal depth (AD) (Appendix B. 6-8), in mm.
9. Triceps skinfold thickness (TSF) (Appendix B. 6-9), in mm.
10. Baldness (B) (Appendix B. 6-10).

**DAMON'S EQUATION FOR BIOLOGICAL AGE:**

$$\text{Biological age} = 50.56 \text{ years} + 2.86 (G) - 0.08 (HGS) - 0.36 (EB) - 0.03 (SH) + 0.28 (EL) + 0.37 (NB) - 0.09 (BB) + 0.08 (AD) - 0.21 (TSF) + 0.66 (B)$$



CALCULATION SHEET  
 AMERICAN TEST BATTERY  
 HARVARD UNIVERSITY

Name: \_\_\_\_\_ Date of Exam : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Date of Birth: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Chronological Age: \_\_\_\_\_

1. Hair grayness (none=0, slight=1, 25%=2, 50%=3, 75%=4, complete=5): \_\_\_\_\_ x 2.86 = \_\_\_\_\_
2. Handgrip strength, dominant hand, in kg ..... : \_\_\_\_\_ x 0.08 = \_\_\_\_\_
3. Ear breadth, in mm ..... : \_\_\_\_\_ x 0.36 = \_\_\_\_\_
4. Sitting height, in mm ..... : \_\_\_\_\_ x 0.03 = \_\_\_\_\_
5. Ear length, in mm ..... : \_\_\_\_\_ x 0.28 = \_\_\_\_\_
6. Nose breadth, in mm ..... : \_\_\_\_\_ x 0.37 = \_\_\_\_\_
7. Bideltoid breadth (shoulder breadth), in mm ..... : \_\_\_\_\_ x 0.09 = \_\_\_\_\_
8. Abdominal depth, in mm ..... : \_\_\_\_\_ x 0.08 = \_\_\_\_\_
9. Triceps skinfold thickness, in mm: \_\_\_\_\_ x 0.21 = \_\_\_\_\_
10. Baldness (none=0, slight=1, 25%=2, 50%=3, 75%=4, complete=5): \_\_\_\_\_ x 0.66 = \_\_\_\_\_

Biological age = 50.56 + 1. \_\_\_\_\_ - 2. \_\_\_\_\_ + 3. \_\_\_\_\_  
 - 4. \_\_\_\_\_ + 5. \_\_\_\_\_ + 6. \_\_\_\_\_ - 7. \_\_\_\_\_ + 8. \_\_\_\_\_  
 - 9. \_\_\_\_\_ + 10. \_\_\_\_\_.

(Plot on a graph--App. C) Biological age = \_\_\_\_\_



# PROČ stárneme?

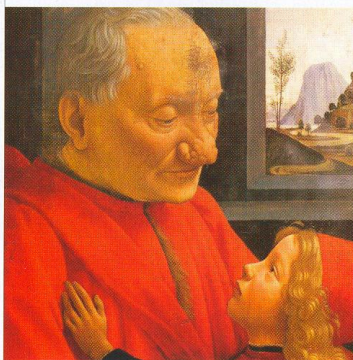
**S**tárnutí je jev, pro který má porozumění jen málokdo. Jepice žije den, pes i dvě desetiletí, člověk století. Pro želvu možná platí „čím starší, tím lepší“. Stárnou muži rychleji než ženy? Proč některé orgány stárnou rychleji, zatímco jiné vydrží fungovat déle? Jsou pravidla stárnutí dána, nebo je můžeme měnit?

## V čem spočívá stárnutí?

Začneme jednoduchým konstatováním, že stárnutí je postupné zhoršování většiny tělesných funkcí v čase, ubývání fyzických a psychických sil vedoucí k rostoucímu riziku onemocnění a úmrtí. Zdá se, že co stárne pomalu, dožije se vysokého věku, a co stárne rychle, brzy dožije. Ale užívat délku života jako měřítko stárnutí je velmi ošemetné. Vždyť roli zde hraje křehkost, zranitelnost, drsnost okolí, šťastné či nešťastné náhody. Rozdíly ve stárnutí různých druhů mohou být dány i jinými okolnostmi, než je stárnutí samo o sobě. Jinými slovy: délka života ptáka žijícího volně kdesi v křoví bude jiná než délka života ptáka chovaného v zoologické zahradě. Jako měřítko stárnutí neobstojí ani délka života. V posledním století vzrostla délka života ze 48 na více než 75 let. Máme ale jen málo přesných důkazů, že samo neúprosné stárnutí by se v posledních desítkách let zpomalilo. Co jiného tedy k měření průběhu stárnutí máme?

## Proces stárnutí je třeba zpomalit

Rychlost, s níž pravděpodobnost smrti v dospělosti (od 35. roku) roste s naším věkem, je výborným měřítkem všeobecné rychlosti našeho stárnutí. Rychlost růstu pravděpodobnosti naší smrti se v čase zvětšuje – mění se geometrickou řadou. Není to pravidelný přírůstek každý rok, ale násobek určitým číslem. U 35letého člověka se pravděpodobnost úmrtí zdvojnásobí za osm let, tedy ve věku 43 let, čtyřnásobná bude v 51 letech a osmkrát se zvětší v 59 letech. Podobně se může měřit stárnutí domestikovaných zvířat. Dvojnásobná doba vzrůstu úmrtnosti u myši jsou asi tři měsíce, u octomilky asi de-



set dní. Vezměme si dvě nynější hlavní příčiny smrti – rakovinu a srdeční choroby. Kdyby se zítra vymýtila veškerá rakovina, vzrostla by délka lidského života jen asi o dva roky. Kdybychom zvládli všechny srdeční choroby, získali bychom tři až čtyři roky navíc. Zdolávání jedné choroby po druhé bude mít v budoucnosti stále menší význam. Jedinou nadějí na významné prodloužení života je nový pohled na samotné stárnutí a nalezení způsobu, jak celý tento proces zpomalit. Jak však stárnutí souvisí se zdravotními riziky?

## Stárnutí je nejvýznamnější rizikový faktor

Tvrdíme, že stárnutí je nejvýznamnější rizikový faktor vůbec. Stačí jednoduchý pohled na statistiky, abychom zjistili, že za třicet let života, řekněme mezi 35 až 65 rokem života, vzroste v důsledku stárnutí riziko onemocnění a úmrtí na kardiovaskulární choroby a rakovinu o více než 1000 %. Poměrně malé zvýšení skutečného, tj. biologického věku, výrazně zvýší riziko onemocnění a úmrtí.

## Jak se měří stárnutí?

Stáří, tedy stav organismu, v současnosti určíme pouze pomocí tzv. chronologického neboli kalendářního věku. Studujeme-li stárnutí jedince, jde nám o určení reálného stupně zestárnutí a pro tento účel je kalen-

dárni věk kritériem nedostatečným. Nevystihuje individuální rozdíly v průběhu stárnutí ani změny v rychlosti procesu provázející stárnutí. Skutečný stupeň reálného individuálního zestárnutí lze však objektivně měřit. Mluvíme o měření biologického věku člověka. Měřitko reálného stupně zestárnutí má význam praktický, a to například tehdy, hledáme-li odpověď na otázku, zda byl běh stárnutí ovlivněn životním prostředím, výživou či životním stylem. Znalost skutečného stupně zestárnutí je důležitá i pro volbu vhodného lékařského přístupu. Celkově je úsilí gerontologů orientováno na nalezení měřítka hodnocení celkové úrovně postupu stárnutí. A tímto měřítkem může takzvaný biologický věk být.

Stáří organismu se nejčastěji kvantifikuje průměrným kalendářním věkem, který v populaci odpovídá průměrnému stavu organismu daného stáří, nijak však nereflektuje individuální rozdíly mezi jedinci. Biologický věk však umožňuje kvantifikovat skutečně individuální stáří konkrétního člověka. K výpočtu se používají soubory vybraných markerů stáří (vhodných veličin), které popisují co nejpřesněji stav organismu z hlediska stupně zestárnutí. Matematickým zpracováním výsledků měření se pak stanoví biologický věk, který je vyjádřen zpravidla jedním číslem. Toto číslo nejčastěji vyjadřuje biologický věk jako průměrný kalendářní věk v populaci odpovídajícího stavu jedince. Spektrum měřených veličin vychází z měření funkceschopnosti fyziologických systémů, z měření biochemických, antropometrických, psychologických a dalších. V gerontologické literatuře nacházíme mnoho desítek testů určených pro biologický věk. V praxi je však nutno hledat kompromis mezi požadavkem, aby baterie testů obsahovala co největší počet testovaných ve-

ličin, a snahou o to, aby byl soubor testů co nejméně technicky náročný a nezatežoval zkoumanou osobu. V testovacích souborech se mají užít ty veličiny, kde se předpokládá nejtěsnější vazba na procesy stárnutí. Mezi nejčastěji používané patří následující veličiny: krevní tlak, tepová frekvence, vitální kapacita plic, akomodační schopnost očí, zraková ostrost, práh vnímání vysokých frekvencí zvuku, reakční rychlost, schopnost soustředění, pružnost a plasticita kůže, cholesterol, triglyceridy, stav intelektu, zejména schopnost koncentrace a analýzy.

### Měření biologického věku jako metoda prevence

Metodika určování biologického věku má značný teoretický i praktický význam. V budoucnosti lze očekávat další zvyšování zájmu o tuto oblast, který vyplývá z několika dlouholetých trendů společenského vývoje. Ať už se jedná o demografický vývoj a zvyšování počtu příslušníků vyšších věkových kategorií nebo pokrok medicíny a zdravotní uvědomění obyvatel, rostoucí životní úroveň, ekonomická motivace, prevence a autokontrola zdravotního stavu. Bylo by velmi žádoucí, aby i pojišťovny nabízely možnost určování biologického věku jako součást nadstandardní péče, neboť biologický věk je indikátorem obecného rizika onemocnění (a úmrtí) a tato informace by mohla pojišťovněm přispět k racionalizaci stanovení tarifů při uzavírání životních a úrazových pojistek. Každá vyspělá společnost pečuje nejen o nemocné, ale stará se také o preventivní péči. A právě zde je místo pro měření biologického věku, které slouží jako zdroj informací pro prevenci předčasněho stárnutí, a tím i pro snížení zdravotních rizik.

Mgr. Jitka Krátká

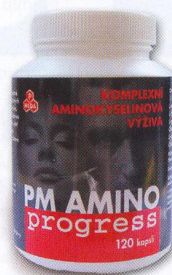
## Jak prodloužit produktivní věk – AMINOKYSELINOVÁ TERAPIE

Řešením problematiky prodloužení anebo navrácení mládí se zabývá lidstvo téměř od nepaměti. Základním problémem stárnutí organismu je snížená produkce lidského růstového hormonu (HGH oligopeptidů). Moderní chemie a farmacie je schopna je syntetizovat a převést do lékových forem, kterou aplikují specializovaná lékařská pracoviště. Vzniklé moderní „elixíry mládí“ jsou však paradoxně dostupné pro děti s vážnými hormonálními poruchami a jejich aplikace dospělým je doposud doménou utajovaných vědeckých pracovišť.

Moderní dietologie se snaží řešit problém podáváním potravních doplňků, které obsahují jednotlivé segmenty HGH oligopeptidů (jednoduché aminokyseliny), které lidský organismus biochemicky dále transformuje. Problémem bývá určení vhodného poměru jednotlivých aminokyselin v potravním doplňku (obvykle je to firemní tajemství) a jejich biologická dostupnost a transformovatelnost.

Přípravek **PM AMINOprogress** 120 cps. (PURUS-MEDA, s. r. o.) je české řešení problematiky s podtextem „STOP STÁRNUTÍ ORGANISMU“. Obsahuje vyváženou směs aminokyselin a biokatalyzátorů, která dává možnost zvýšení produkce omlazujících hormonů přirozenou cestou v lidském organismu. 2 až 4 kapsle se užívají před spaním, protože přípravek navíc prohlubuje kvalitu hlubokého osvěžujícího spánku. Přípravek **PM AMINOprogress** je dostupný bez receptu v lékárnách. Na dobírku jej lze objednat na [www.purusmeda.cz](http://www.purusmeda.cz) nebo na lince 532 192 711.

Ing. Jiří Novotný



## pm21 energie pro život aneb JAK CHYTIT DRUHÝ DECH

Současný životní styl a politická situace vnáší do našeho denního biologického režimu nové nezvyklé negativní elementy. Celá řada z nás se cítí nezvykle unavená, ale buď nemůžeme spát, nebo naopak nečekaně kolabujeme v mdlobách či nečekaně ztrácíme orientaci a paměť. Jsme napadáni častými virózy, nezvyklými alergiemi a výkyvy krevního tlaku. Naše psychika vykazuje neopodstatněný pesimismus a naše sexuální aktivita je blokována depresí. Bolesti krční a bederní páteře či kloubů kolen bez opodstatněného lékařského nálezu jsou našim denním nezvaným hostem.

Běžně, doposud osvědčené terapie se míjí účinkem. Aniž možná tušíme, trpíme obávaným syndromem chronické únavy či syndromem „vyhořelého paliva“.

Jedním z východisek z bludného kruhu se ukázala česká výživová terapie tixotropním roztokem, směsí ryze přírodních kvazi-neurotransmiterů a adaptogenů, vyvinutá v kooperaci pracovníků firem PURUS-MEDA, PharmDr. Řádek a hradecké farmaceutické fakulty. Vzniklý přípravek PM21 (pitné ampule) je již k dostání v síti autorizovaných lékáren a internetových obchodů se zdravotní výživou. Bližší informace a internetový obchod naleznete na [www.purusmeda.cz](http://www.purusmeda.cz), na dobírku lze objednat na lince 532 192 711.

Ing. J. Novotný a kol.



**NOVINKA na trhu**

Poradna

## Biologické stáří skeletu a jeho úloha v prevenci osteoporózy

Jitka Krátká

Farmaceutická fakula Karlovy university, Hradec Králové

### SOUHRN

Skutečný stupeň reálného individuálního zestárnutí organismu je charakterizován biologickým věkem. Pomocí měření funkceschopnosti fyziologických systémů jedince lze biologický věk určit a použít jej jako indikátor předčasného stárnutí a tím i indikátor rizika onemocnění. Článek přináší přehled v současnosti využívaných, nestandardních markerů pro měření biologického věku a odkrývá možnost měření biologického věku (BV) skeletu a jeho využití v prevenci osteoporózy. Zahnutí měření BV skeletu do základního screeningu prevence by mělo přinést další perspektivu, jak objektivně měřit změny organismu korespondující se stárnutím.

*Klíčová slova:* biologický věk, stárnutí kostí, osteoporóza, osteodenzitometrie

### SUMMARY

The actual level of factual individual ageing of organism is characterized by biological age. By means of measuring function ability of physiological systems it is possible to evaluate the biological age and use it as an indicator of premature ageing and therefore as an indicator of the risk of getting ill. The article brings an overview of contemporary used, non-standard markers for the measurement of biological age and uncovers the possibility of measurement of biological age (BA) of skeleton and its use in osteoporosis precaution. Inclusion of BA measurement of skeleton into basic screening of precaution should bring another perspective how to measure objectively the changes in organism that correspond with ageing.

*Key words:* biological age, bone ageing, osteoporosis, osteodensitometry

### ÚVOD

Stárnutí organismu představuje jedno z nejpodstatnějších rizik vzniku onemocnění. Úsilí gerontologů je dlouhodobě orientováno na nalezení měřítka hodnocení úrovně postupu stárnutí, ať už organismu jako celku nebo pouze dílčích systémů. Skutečný stupeň individuálního zestárnutí často neodpovídá věku kalendářnímu a lze jej objektivněji vyjádřit stanovením věku biologického (BV).

Biologický věk charakterizuje stav organismu, určuje stupeň jeho zestárnutí a umožňuje lépe kvantifikovat skutečné individuální stáří. Určování a ověřování BV má významný aplikační potenciál jako indikátor předčasného stárnutí. Z medicínského hlediska jeho důležitost spočívá v možnostech ověřování metod a prostředků pro zpomalení stárnutí (Ďoubal, Klemra, 2000). Rostoucí životní úroveň, možnosti autokontroly zdravotního stavu, demografický vývoj směřující k zvyšování počtu lidí ve vyšších věkových kategoriích, ale i ekonomická motivace, jsou prediktorem širokého využití měření BV v budoucnosti.

Hlavní problém vycházející z navrhovaných systémů měření věku je, že systémy byly zpravidla vytvořeny na základě jednorázových studií bez pozdějších ověřování na stejném souboru jedinců. To znamená, že z na sobě zcela nezávislých studií na větším počtu lidí byly odvozeny systémy měření a získané výsledky byly publikovány, aniž vznikl širě uznávaný standard pro měření BV (Dean, 1988). Proto gerontologická i jiná literatura uvádí mnoho desítek testů různé kvality a úrovně, které jsou určeny k měření BV. Ne vždy se však v testovacích souborech používají veličiny (markery) těsně vázané na konkrétní procesy stárnutí. Mezi nejčastěji hodnocené biofyzikální markery patří: krevní tlak systolický a diastolický, tepová frekvence v klidu a po zátěži, vitální kapacita plic, akomodační schopnost očí, práh vnímání vysokých frekvencí zvuku, pružnost a elasticita kůže.

Stárnutí se však výrazně projevuje i na kostech. V základní baterii testů měření BV by tedy mělo svoje místo nalézt i vyšetření kostní hustoty (hustota), jeho výsledky jsou obecně v korelaci s kalendářním věkem a případné odchylky by mohly významně pomoci stanovit individuální BV.

Mechanická odolnost kostí je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, dále mikroarchitekturou a makroarchitekturou kostí a dalšími aspekty kvality kostní hmoty (Štěpán, 2003). Nedostatek využitelného vápníku (z různých důvodů), nedostatek slunečního světla (UV-záření) a nedostatek látek potřebných pro stavbu kosti a metabolismus vápníku (hořčík, hormony estrogenu, kalcitonin aj., provitamin D, vitamin D, fosfor, želatina kolagen, vitamin C), patří mezi hlavní příčiny snížení odolnosti kostí. Množství kostní hmoty lze kvantitativně hodnotit měřením hustoty kostního minerálu BMD (bone mass density).

Novotvorba kostí již od 40. roku věku postupně klesá. Důvodem je postupný pokles životnosti osteoblastů a zvýšení adipogeneze na úkor osteogeneze (osteoblasty a adipocyty vznikají ze společné kmenové buňky) s věkem (Štěpán, 2005). Ačkoli u starších osob není osteoresorpce nadměrně zvýšená, převažuje relativně nad novotvorbou kostí, a to může vyústit v primární osteoporózu a zvýšené riziko zlomenin.

Představa, že osteoporózu způsobuje nadměrná osteoresorpce, je zavádějící, protože o nárůstu, zachování nebo ztrátě kostní hmoty rozhoduje poměr mezi osteoresorpcí a novotvorbou kostí. Zvýšení osteoresorpce navozují ve vyšším věku tři hlavní faktory. U žen je to již kolem padesátého roku věku rychlý pokles produkce estrogenů, které před menopauzou upravují remodelaci kostí a zajišťují tak optimální rovnováhu mezi tvrdostí a elasticitou kostí. Při nedostatku estrogenů převažuje produkce cytokinů (zejména RANKL) v osteoblastech a ve stromálních buňkách kostní dřeni nad produkcí inhibitorů cytokinů (zejména osteoprotegerinu). V důsledku toho nestačí osteoblasty zcela vyplnit resorpční kavitu a kosti se v každém remodelačním cyklu tvoří méně, než bylo resorbováno. Rychlý úbytek kostní hmoty, navozující až postmenopauzální osteoporózu, trvá zpravidla 8–10 let. Poté kostní hmota ubývá pomaleji, tak jak to odpovídá stárnutí. Absolutní převahu osteoresorpce nad novotvorbou navozuje také imobilizace nebo nízká fyzická aktivita. Třetím významným důvodem nadměrné osteoresorpce a zrychleného úbytku kostní hmoty ve vyšším věku je dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóza, kterou navozuje nedostatek vápníku v potravě a nedostatečné zásobení vitaminem D. (Štěpán, 2005)

Podle WHO (světová zdravotnická organizace) jsou průměrné hodnoty hustoty kostí standardizovány a jsou jednoznačně stanoveny ve vztahu věku, pohlaví, výšce, váze a rase. Po jednoduchém neinvazivním osteodenzitometrickém vyšetření tak může nejen lékař na základě informace o hustotě kostí zhodnotit riziko zlomenin a osteoporózy, ale každý jedinec může jednoduše zhodnotit biologický věk svých kostí ze snímané oblasti skeletu.

### Osteoporóza

Osteoporóza je podle mezinárodně uznávané charakteristiky systémovým metabolickým onemocněním skeletu charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kostí

a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin (Štěpán, 2005).

Role osteoporózy představuje jedno z nejvýznamnějších onemocnění s výraznými dopady na zdravotní stav především gerontologické populace i na ekonomiku hospodářsky vyspělých zemí. Je často nazývána tichou epidemií, protože zpravidla probíhá v počátku bezpříznakově a projevem je až náhlý vznik komplikací včetně zlomenin (Hrčková, Šarapťková, 2004). Její riziko tak nespočívá pouze v úbytku kostní hmoty spojeném s poruchou mikroarchitektury kostí, ale zejména v tom, že tento stav je spojen se zvýšenou náchylností k frakturám „bez násilí“. Na osteoporózu proto není možné nahlížet pouze jako na řídnutí kostí, ale jako na nemoc, která ohrožuje organismus jako celek.

Prevalence osteoporózy se v civilizovaných zemích udává v číslech 7–10 %. Ačkoli jsou to čísla právě pro tichý průběh choroby nepřesná, v České republice je to přibližně tři čtvrtě milionu osob. Náklady na léčbu jak osteoporózy, tak zlomenin narůstají. Osteoporózu (OST) můžeme dělit podle různých kritérií na dvě základní skupiny, a to a) primární, kde je příčina neznámá a úlohu zde hraje vliv věku, rasy a pohlaví (postmenopauzální OST, stařecká či juvenilní OST). Dále pak b) sekundární OST, kde příčina známá je (endokrinní, hematologické onemocnění, hepatologická a nefrologická onemocnění, poléková OST, nutriční příčiny) (Hrčková, Šarapťková, 2004). Logicky se naskytá otázka, který z hlavních faktorů hraje při vzniku osteoporózy klíčovou roli. Je to OST zloženina v rodinné anamnéze (u matky), rasa, zloženina po nepřiměřeně malém úrazu v osobní anamnéze, hypogonadismus, léčba kortikoidy a antiepileptiky, silné kouření, alkoholismus, nadměrný přísun kávy, rizikové choroby, body mass index (BMI) pod 19? Odpověď na tuto otázku je velmi obtížná a nemůže být jednoznačná, neboť zapojeny jsou v podstatě všechny z nich.

### Osteodenzitometrie a biologický věk

Je třeba odhalit všechny rizikové faktory pro osteoporózu a již na tomto základě může zkušený lékař s velkou pravděpodobností určit, zda se o osteoporózu může jednat. Kostní hmotu lze měřit buď ultrazvukem, nejčastěji na patě, nebo v nejvíce ohrožených místech – bederní páteř, kyčel, předloktí, případně celotělově – denzitometrem, který však užívá mimořádně nízkou dávku záření (Štěpán, 2002). Souhrnný barevný nálezh ukazuje vlastní měřená místa spolu s naměřenými výsledky. Věkově přízpusobené evropské referenční hodnoty pro sledovanou oblast dovolují okamžité hodnocení naměřených výsledků. Osteodenzitometrie má opodstatnění i u osob, které projeví zájem o preventivní zhodnocení stavu skeletu, tedy o změření skutečného biologického věku kostí a posléze posouzení vlivu opatření a prostředků pro zpomalení stárnutí kostí.

Osteodenzitometrické vyšetření identifikuje osoby s nízkou kostní hmotou. Výsledky osteodenzitometrického vyšetření se vyjadřují jako T-skóre, tedy počet směrodatných odchylek od průměru BMD (bone mass density) u mladých,

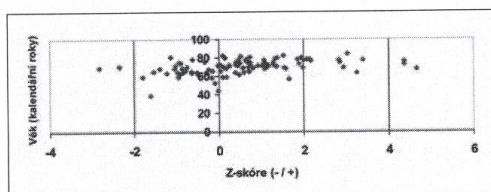
zdravých osob téhož pohlaví, rasy, výšky a váhy nebo jako Z-skóre určující počet směrodatných odchylek od průměru BMD u stejně starých osob téhož pohlaví, rasy, výšky a váhy. Pokud je Z-skóre nižší než -2, je vždy třeba vyloučit sekundární osteoporózu. Každé snížení BMD o jednu směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T-skóre mezi -1 až +2,5 se považují za normální. T-skóre mezi -1 až -2,5 ukazují na osteopenii, T-skóre nižší než -2,5 vykazuje denzitometrický nález osteoporózy (Bayer et al., 2003). Měření BMD pomocí dvouenergie rentgenové absorpciometrie (DXA) je po korelaci na věk nejučinnějším vyjádřením pro stanovení biologického věku kostí i preferenční metodou pro stanovení rizika zlomeniny, zejména u žen po menopauze.

### Vlastní měření biologického věku skeletu

Pro ověření metody a ohodnocení biologického věku kostí z denzitometrických snímků, i pro využití BV v prevenci osteoporózy, byla shrnuta a vyhodnocena anonymní data z osteodenzitometrických měření bederní páteře 98 žen, bělošek, ve věku 39,5–84,3 roků. Soubor vznikl náhodným výběrem osob z databáze centra CCBR (Center for Clinical and Basic Research) Pardubice. Jednalo se o ženy nekuřačky, ženy neléčené jakýmkoli způsobem z důvodu řídnutí kostí.

65 žen, tedy 66,3 %, mělo naměřené hodnoty lepší ke svému věku, váze, výšce a rase, Z-skóre v hodnotách plus +, biologický věk skeletu bederní páteře nižší než chronologický kalendářní věk. Se spolehlivostí 0,95 by se tedy tyto ženy měly vyskytovat v populaci v rozmezí 56,1–75,6 %.

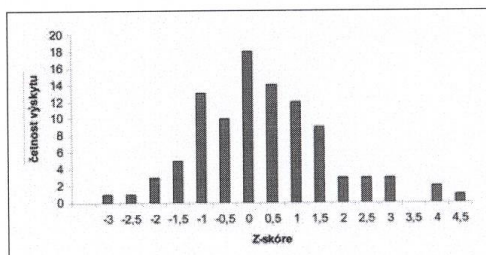
33 žen, tedy 33,7 %, mělo naměřené hodnoty horší ke svému věku, váze, výšce a rase, Z-skóre v hodnotách minus -, biologický věk vyšší než kalendářní. Se spolehlivostí 0,95 to v populaci odpovídá výskytu v rozmezí 24,4–43,9 %.



Obr. 1: Porovnání výskytu hodnot Z-skóre (-/+ ) u skeletu bederní páteře monitorovaných žen

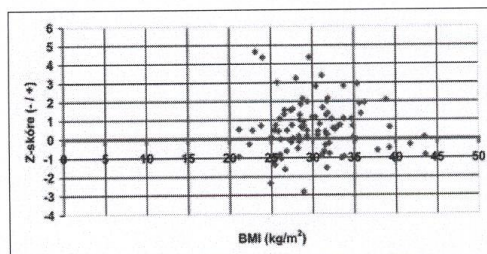
Četnost výskytu naměřených hodnot (-/+ ) Z-skóre je zobrazena na obrázku 2, za použití sloupkového diagramu. Kategorie označená -3 zde ukazuje počet osob s hodnotou Z-skóre mezi -3 až -2,5, kategorie označená -2,5 počet osob s hodnotou Z-skóre mezi -2,5 až -2 atd.

Jak již bylo zmíněno, za jeden z faktorů hrajících roli při vzniku osteoporózy a tím i při zhoršení biologického věku je považován body mass index pod 19, tedy obecně řečeno podváha. Porovnáním vztahu naměřených hodnot BMI a Z-



Obr. 2: Histogram četnosti výskytu (-/+ ) Z-skóre skeletu bederní páteře monitorovaných žen

skóre je možno zhodnotit, kolik žen s horším biologickým věkem kostí, tedy vyšším než kalendářním věkem, trpí podváhou (BMI do 18,5), kolik spadá do ideální váhy (BMI 18,6–24,9), jaké množství spadá do mírné nadváhy (BMI 25–29,9) a kolik žen je obézních (BMI více než 30) – hodnoceno dle indexu tělesné hmotnosti BMI (WHO 1997).



Obr. 3: Porovnání biologického věku skeletu bederní páteře (-/+ Z-skóre) u monitorovaných žen v závislosti na BMI

Z průzkumu lze tedy konstatovat, že 0 % sledovaných žen ve věku 39,5 až 84,3 let trpí podváhou, 8,2 % žen je normální váhy, 42,9 % žen má nadváhu a 48,9 % žen trpí obezitou. Se spolehlivostí 0,95 to znamená, že v populaci žen, z nichž byl soubor vybrán, se s podváhou vyskytuje nejvýše 3,7 % žen. Dále ženy s normální váhou se vyskytují v populaci v rozmezí 3,6–15,5 %, ženy s nadváhou v rozmezí 32,9–53,3% a ženy obézní v rozmezí 38,7–59,3%. Porovnání biologického věku kostí u žen v podváze až obezitě je patrné v tabulce 1.

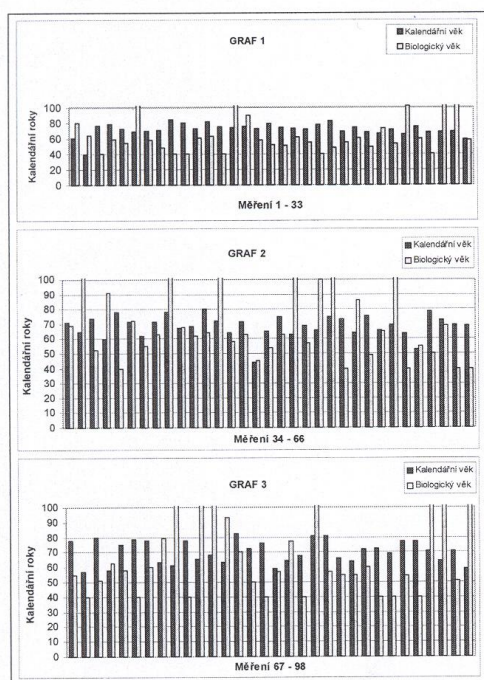
Ze sledovaného souboru je možné usuzovat na velmi podobné rozložení procent žen se Z-skóre lepším než 0 (tedy lepším biologickým věkem skeletu bederní páteře) i se Z-skóre horším než 0 (horším biologickým věkem skeletu bederní páteře) – a to žen v nadváze stejně jako žen normální váhy i žen obézních. Mezi rozdělením ve skupinách se významné rozdíly neprojevují. Tato skutečnost je v souladu s metodikou, jakou je Z-skóre určováno.

Skutečný BV skeletu lze snadno odhadnout z naměřené hodnoty BMD s využitím standardních grafů WHO, vyjadřujících závislost optimálních hodnot BMD na věku pro dané pohlaví, rasu a BMI, jestliže v nich „zpětně“ hledáme kalendářní věk odpovídající naměřené hodnotě BMD.

Tab. 1: Porovnání procentuálního výskytu nižšího (+ Z-skóre) a vyššího (- Z-skóre) BV skeletu bederní páteře u monitorovaných žen v závislosti na BMI.

BMI	+Z-skóre (biologický věk < kalendářní věk)	-Z-skóre (biologický věk > kalendářní věk)
< 18,5	—	—
18,6 – 24,9	62,50 %	37,50 %
25 – 29,9	66,66 %	33,33 %
30 <	66,66 %	33,33 %

Z grafů je na první pohled patrný v určitých případech extrémní rozdíl mezi věkem kalendářním a hodnotou BV skeletu bederní páteře žen. BV zde charakterizuje skutečný stav skeletu žen v monitorované oblasti.



Graf 1–3: Porovnání kalendářního a biologického věku skeletu bederní páteře u monitorovaných žen

## ZÁVĚR

Studie potvrzuje skutečnost, že BMD je výrazně závislá na věku. Jedná se o jeden z potenciálních markerů pro výpočet celkového BV, kdy za použití neinvazivní jednoduché metody lze určit nejen skutečný biologický věk skeletu monitorované oblasti, ale i zahájit včas případná opatření proti zrychlenému procesu stárnutí.

Pouze 6,1 % žen z 33,7 % se zhoršeným BV spadalo do oblasti osteoporózy, 20,4 % do oblasti osteopenie. V obou případech byla doporučena suplementace vápníku, vitamínu D či zahájena léčba. Avšak zůstává 7,2 % žen se zhoršeným BV skeletu, u kterých nebyla léčba zahájena (stav nebyl patologický), avšak u kterých se dá jednoznačně předpokládat progradní stav se zvyšujícím se věkem.

S postupným prodlužováním střední délky života se stává osteoporóza závažným zdravotním, ale i socio-ekonomickým problémem. Onemocnění je o to záladnější, že bývá většinou asymptomatické až do objevení se první zlomeniny. Teprve pokročilá osteoporóza se manifestuje bolestmi zad, snížením tělesné výšky, kyfózou páteře a zlomeninami. Patologické prořidnutí kostní struktury stejně jako „pouhé“ zhoršení biologického věku skeletu, přináší dnes známá rizika, zhoršuje kvalitu života jedince. Prognostické odhady ukazují, že v Evropě se počet lidí starších 65 let pravděpodobně zvýší ze 68 milionů v roce 1990 na 133 miliony v roce 2050. Ještě větší bude počet starších lidí v Asii, očekává se nárůst ze 145 na 894 miliony (Lancet 2002). Úměrně tomu se zvýší i počet lidí s horším biologickým věkem skeletu i incidence osteoporózy.

Každá vyspělá společnost pečuje nejen o nemocné, ale stará se o preventivní péči. Ať z důvodů zdravotních, sociálních, humánních i čistě ekonomických. Opakované včasné kontroly biologického věku skeletu stejně jako jednoduchá opatření omezující úbytek kostní hmoty mohou být pro jedince i společnost významným přínosem. Hodnoty BV skeletu budou zároveň významným příspěvkem pro hodnocení celkového BV jedince. Biologický věk tak může poskytovat zdroj informací pro prevenci předčasného stárnutí a tím i zmenšení zdravotních rizik.

## LITERATURA

---

1. Bayer M, Palička V, Štěpán J, Vyskočil V. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. Výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně; 2003;2.
2. Dean W, Biological Aging Measurement. In: Chapter 1. Los Angeles: Clinical Applications, second ed. The Center for Bio-Gerontology, 1988;9.
3. Dóubal S, Klemra P. Měření biologického věku – biofyzikální soubor testů. Čas. Lék. Čs. 2000;21:664-667.
4. Dóubal S et al. Teoretická gerontologie. Karolinum, Praha 1997. s. 5-103.
5. Hagenfeldt K et al. Osteoporosis: prevention, diagnosis and treatment. A systematic literature review (in Swedish). Stockholm, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2003 (SBU Report 165/1).
6. Hayflick L. Theories of biological aging. Exp. Gerontol. 20, 1985, p.p. 145-159.
7. Hrková Y, Šarapková H. Osteoporóza. Interní medicína pro praxi 2004;6: 37-39.
8. Kaptoge S et al. Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. Bone 2005;36(3):387-398.
9. Reeve J et al. Determinants of the size of incident vertebral deformities in European men and women in the sixth to ninth decades of age: the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2003;18(9):1664-1673.
10. Štěpán J, Co je osteoporóza? Zdravotní rádce 2002;12.
11. Štěpán J, Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. Farmakoterapie 2005;5.
12. Štěpán J et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul 2003;37(4):225-238.



## 10.5 Příloha V: Přehled publikací a prezentací

### Publikace v odborných časopisech, veřejné prezentace

- Krátká, J.: Proč stárneme? Vademecum 2006;4: 34-35.
- Krátká, J.: Biologické stáří skeletu a jeho úloha v prevenci osteoporózy, Československá fyziologie 56 (2007/1) 155-159.
- Krátká, J., Nepustil, A.: [www.urocont.cz](http://www.urocont.cz)

### Přednášky, postery

- Krátká, J., Freiberková, M.: Volné radikály a stárnutí organismu (přednáška; Klub zdraví při LDN Jihlava, 2005)
- Krátká, J., Freiberková, M.: Vliv volných radikálů a působení extraktu ginkgo bilobae (přednáška; 2. pracovní konference Sdružení praktických lékařů, Mariánské Lázně, 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Liberec, září 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Ostrava, září 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Hradec Králové, říjen 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Praha 2, říjen 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Pardubice, říjen 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Olomouc, listopad 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Fakultní nemocnice Hradec Králové, ORL klinika, Hradec Králové listopad 2006)
- Krátká, J.: Fytofarmaka a doplňky stravy v lékařské praxi (přednáška + poster; Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, Brno, únor 2007)

## 11 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BMD	bone mass density
BMI	body mass index
BSD	biologické stáří denzity
BV	biologický věk
CCBR	Centrum klinického a základního výzkumu
CTX	C-terminální telopeptid kolagenu
DXA	dvouenergieová rentgenová absorpciometrie
IAR	individuální absolutní riziko osteoporotické zlomeniny během dalších 10 let
IOF	Mezinárodní nadace pro osteoporózu
IU	mezinárodní jednotka International Unit
KV	kalendářní věk
LDN	léčebna dlouhodobě nemocných
OST/OP	osteoporóza
PTH	parathormon
QCT	kvantitativní výpočetní tomografie
QUS	kvantitativní ultrasonometrie
RANKL	cytokin
RTG	rentgen, rentgenový
SD	směrodatná odchylka
T-SKÓRE	počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladých, zdravých osob téhož pohlaví, rasy, výšky a váhy
WHO	Světová zdravotnická organizace
Z-SKÓRE	počet směrodatných odchylek od průměru BMD u stejně starých osob téhož pohlaví, rasy, výšky a váhy

## 12 SEZNAM LITERATURY

1. Armstrong, D., Sohla, Rl Sl, Cutler, r. G., Slater, T. F. (eds): Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease. Raven Press, New York 1984, passim.
2. Austad, S. N.: Proč stárneme. Mladá fronta, Praha 1999.
3. Balin, A. K. (ed.): Human Biologic Age Determination, CRC Press, Boca Raton 1994, passim.
4. Bayer, M., Palička, V., Štěpán, J., Vyskočil, V.: Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. Výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně; 2003;2.
5. Bjorksten, J.: The Crosslinkage theory of aging. J. Am. Geriat. Soc. 4, 16, 1968, pp. 408-427.
6. Borah, B., Dufresne, T.E., Chmielewski, P.A., et al.: Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Bone 2004;34(4):736–46.
7. Brown, W. T.: Human mutations affecting aging. Mech. Ageing Dev. 9, 1979, pp. 325-336
8. Comfort, A.: Aging. Molt, Rinehart and Winston, New York 1962, passim.
9. Crowley, C., Curtis, H. J.: The development of somatic mutations in mice with age. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 49, 1963, pp 626-628.
10. Curtis, H. J.: Biological mechanisms underlying the aging process. Science 141, 1963, pp 686-694.
11. Dean, W.: Biological Aging Measurement, The Center for Biogerontology, Los Angeles 1988, passim.
12. Dean, W.: Biological Aging Measurement. In :Chapter 1.Los Angeles: Clinical Applications, second ed.The Center for Bio-Gerontology, 1988;9.
13. Delmas, P.D., Eastell, R., Garnero, P., Seibel, M.J., Stepan, J.: The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11(Suppl 6): S2–17.
14. Ďoubal, S. et al.: Teoretická gerontologie. Karolinum, Praha 1997. s.5-103.
15. Ďoubal, S., Klemra, P.: Biophysical Methods of biological age assesment. In: Kukurová, E. (ed.): Advances in Medical Physics. Malé centrum, Bratislava 1997, pp.115-117.

16. Ďoubal, S., Klemera, P.: Changes in mechanical properties of skin as a marker of biological age. *Sborník lékařský* 99, 1998, pp. 405-410.
17. Ďoubal, S., Klemera, P.: A new approach to the concept and computation of biological age, [www.elsevier.com/locate/mechagedev](http://www.elsevier.com/locate/mechagedev) (14. 10. 2005).
18. Ďoubal, S., Klemera, P.: Měření biologického věku – biofyzikální soubor testů. *Čas.Lék.Čs.*2000;21:664-667.
19. Ďoubal, S., Klemera, P.: Metodika určování změn rychlosti stárnutí – klíčový problém experimentální gerontologie. *Biologické listy* 56, 1991, s. 50-61.
20. Ďoubal, S., Klemera, P.: Metody verifikace teorií stárnutí, *Československá fyziologie* 4, 1999, s. 171-177.
21. Ďoubal, S., Klemera, P.: Practical methodology of evaluation of mortality curves and detection of aging related interventions. *AGE* 20, 1997, pp. 229-233.
22. Ďoubal, S.: Perspektivy využití teorie spolehlivosti v gerontologii. *Čs. Fysiol.* 30., 1981, s. 1-16.
23. Ďoubal, S.: Teorie spolehlivosti a biologické systémy. *Biologické listy* 44, 1979, s. 45-55.
24. Ďoubal, S.: Theory of reliability, biological systems and aging. *Mech. Ageing Dev.* 18, 1982, s. 339-353.
25. Fabris, N.: A neuroendocrine-immune theory of aging. *Intern. J. Neuroscience* 51, 1990, pp. 373-375.
26. Failla, G.: The aging process and somatic mutations. In: Strehler, B. L. (ed.): *The Biology of Aging*. Am. Inst. Biol. Sci., Washington D.C. 1960, pp. 72-85.
27. Gerdhem, P., Ivaska, K.K., Alatalo, S.L. et al.: Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):386–393.
28. Gompertz, B.: On the nature of the function expressive of laws of human mortality and on new mode of determining life contingencies. *Philosof. Trans. R. Soc. London, Ser. A* 115, 1825, pp. 513-585.
29. Grad, B., Rozenzweig, R.: The role of melatonin and serotonin in aging. *Psychoneuroendocrinology* 18, 4, 1993, pp. 208-213.
30. Hagenfeldt, K. et al. Osteoporosis: prevention, diagnosis and treatment. A systematic literature review (in Swedish). Stockholm, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2003 (SBU Report 165/1).
31. Hála, T.: Rizikové faktory osteoporózy. *Medicína pro praxi*, 2005;4.

32. Harman, D.: Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11, 1956, pp. 298-300.
33. Harman, D.: Aging: Prospects for further increases in the functional life span. *Age* 17, 1994, pp. 119-146.
34. Harman, D.: Free radical theory of aging. V: *Modern Biological Theories of Aging.* Warner, H. R., Butler, R. N., Sprott, R. L., Schneider, E. L. (eds.), Raven Press, New York 1987, pp. 81-87.
35. Harman, D.: Free radical theory of aging: The free radical diseases. *Age* 7, 1984, pp. 111-131.
36. Hayflick, L.: Current theories of biological aging. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 34, 1975, pp. 9-13.
37. Hayflick, L.: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 37, 1965, pp. 614-636.
38. Hayflick, L.: Theories of biological aging. *Exp. Gerontol.* 20, 1985, p.p. 145-159.
39. Hochschild, R., Validating biomarkers of aging-mathematical approaches and results of a 2462-person study. In: Balin, A. K. (Ed.), *Practical handbook of human biologic age determination.* CRC Press, Boca Raton, 1994, pp. 93 – 144.
40. Hofecker, G., Niedermüller, H., Skalicky, M.: Assessment of modification of the rate of aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 12, 1991, pp. 273-289.
41. Hosokawa, X. et al.: Grading score system: A method for evaluation of senescence in senescence accelerated mice. *Mech. Ageing Dev.* 26, 1984, pp. 91-102.
42. Hřčková, Y., Šarapatková, H.: Osteoporóza. *Interní medicína pro praxi* 2004;6: 37-39.
43. Huether, G.: Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. In: Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds.): *The Aging Clock.* Annals of the New York Academy of Sciences. Vol 719, New York 1994, pp. 146/158.
44. Kanis, J.A., Delmas, P., Burckhardt, P. et al.: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390–406.
45. Kaptoge, S. et al.: Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone* 2005;36(3):387-398.
46. Kirkwood, T. B. L.: Error propagation in intracellular information transfer. *J. Theor.*

- Biol. 82, 1980, pp. 363-382.
47. Kirkwood, T. B. L.: Evolution of aging. *Nature. Lond.* 270, 1977, pp. 301-304.
  48. Klemera, P., Ďoubal, S.: Human mortality at advanced age might be constant. *Mech Ageing Dev.* 98, 1997, pp. 167-176.
  49. Kowald, A., Kirkwood, T. B. L.: Towards a network theory of aging: A model combining the free radical theory and the protein error theory. *J. Theor. Biol.* 168, 1994, pp. 75-94
  50. Krátká, J.: Proč stárneme? *Vademecum* 2006;4: 34-35.
  51. Lerner, A. B. et al.: Isolation Structure of melatonin. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1958, pp. 2587-2591.
  52. Lips, P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477–501.
  53. Makeham, W. M.: On the law of mortality and the construction of annuity tables. *Journal of Institute of Actuaries* 8, 1860, pp. 1-14.
  54. Medvedev, S. A.: Starenie organizma na moljekularnoj urovně. *Uspěchy sovr. biol.* 51, 1961, pp. 299-305.
  55. Nakamura, E., Miyao, K., Ozeki, T.: Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech. Ageing. Dev.* 46, 1988, pp. 1-18.
  56. Nakamura, E.: A study on the basic nature of human biological aging processes based upon a hierarchical factor solution of the age-related physiological variables. *Mech. Ageing Dev.* 60, 1991, pp. 153- 170.
  57. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785–95.
  58. Olson, C. B.: A review of why and how we age: A defense of multifactorial theory of aging. *Mech. Ageing Dev.* 41, 1987, pp. 1-6.
  59. Orgel, L. E.: The maintenance of accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 49, 1963, pp. 517-521.
  60. Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds): *The Aging Clock*. Annals of New York Academy of Sciences. Vol. 719, New York 1994, passim.
  61. Popper, X. et al.: Organ systems as a pacemakers of aging. In: Warner et al.: *Modern Biological Theories of Aging*. Raven Press, New York 1986, pp. 217-234.

62. Pryor, W. A.: Free Radicals in autoxidation and in aging. In: Armstrong, D., Sohal, R. S., Cutler, R. G., Slater, T. F. (eds): Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease. Raven Press, New York 1984, pp. 13-41.
63. Pryor, W. A.: Free Radicals. McGraw Hill, New York 1966, passim.
64. Reeve, J. et al.: Determinants of the size of incident vertebral deformities in European men and women in the sixth to ninth decades of age: the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2003;18(9):1664-1673.
65. Reis, W., Pöthing, D.: Chronological and biological age. *Exp. Gerontol.* 19, 1984, pp. 211-219.
66. Reiter, R. J. et al.: Melatonin as a free radical scavenger. In: pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds): The Aging Clock. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 719 New York 1994, pp. 1-12.
67. Reiter, R. J.: Neuroendocrine effects of pineal gland and of melatonin. In: Ganong, W. F., Martini, L. (eds): *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven Press, New York 1982, pp. 52-65.
68. Reiter, R. J.: The pineal gland and melatonin in relation to aging. *Experimental Gerontology* 30, 3/4, 1995, pp. 199-212.
69. Riggs, J. E., Millecchia, R. J.: Mortality among the elderly in the U.S., 1956-1987: demonstration of the upper boundary to Gompertzian mortality. *Mech. Ageing Dev.* 62, 1992, pp. 191-199.
70. Schuit, SCE, van der Klift, M., Weel, AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34(1): 195–202.
71. Sinex, F. M.: Aging and lability of irreplaceable molecules. In: Strehler, B. L. (ed.): *The Biology of Aging*. Am. Inst. Biol. Sci., Washington D.C. 1960, pp. 24-29.
72. Slater, T. F. (eds): *Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease*, Raven Press, New York 1984.
73. Smith, J. R., Lumpkin, Ch. K.: Loss of gene repression activity: a theory of cellular senescence. *Mech Ageing Dev.* 7, 1980, pp. 65-80.
74. Strehler, B. L.: *Time, Cells, and Aging*. Academic Press, New York 1962 (first edition).
75. Strehler, B. L.: *Time, Cells, and Aging*. Academic Press, New York 1977 (second edition)

76. Štěpán, J. et al.: Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2003;37(4):225-238.
77. Štěpán, J., Alenfeld, F., Boivin, G. et al.: Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2003;37(4):225–38.
78. Štěpán, J., Burr, D.B., Pavo, I. et al.: Prevalent fractures, low bone mineral density and ageing are associated with greater histomorphometric indicators of microdamage accumulation in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl 1): SA 356.
79. Štěpán, J.: Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005;5.
80. Štěpán, J.: Co je osteoporóza ? *Zdravotní rádce* 2002;12.
81. Štěpán, J.: Osteoporóza a cíle její léčby. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005 (19);4.
82. Touitou, Y., Haus, E.: Aging of the human endocrine and neuroendocrine systém. In: Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds.): *The Aging Clock*. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 719, New York 1994, pp. 378-399.
83. Turturro, A., Hart, R. W.: Biomarkers of aging: An overview. *Biomed. and Environ. Sci.* 4, 1991, pp. 130-133.
84. Vassiljev, N. et al.: The pineal gland and immunity. In: Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds.): *The Aging Clock*. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 719, New York 1994, pp. 291-297.
85. Voitenko, V. P., Tokar, A. V.: The assessment of biological age and sex differences of human aging. *Exp. Aging Res.* 9, 1983, pp. 239-244.