

Ivana Žofková

Osteologie a kalcium-fosfátový metabolizmus

Aktuální témata



Ivana Žofková

Osteologie a kalcium-fosfátový metabolizmus

Aktuální témata

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

OSTEOLOGIE A KALCIUM-FOSFÁTOVÝ METABOLIZMUS
Aktuální témata

Recenzenti:

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Publikace vznikla s využitím grantu IGA MZ ČR NR/7827-3 Genetické aspekty osteoporózy.

© Grada Publishing, a.s., 2012

Obrázky dodala autorka.

Cover Photo © fotobanka allphoto, 2012

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4905. publikaci

Odpovědná redaktorka Šarlota Pokorná

Sazba a zlom Šarlota Pokorná

Počet stran 144 + 4 strany barevné přílohy

1. vydání, Praha 2012

Vytiskla Tiskárna PROTISK, s.r.o., České Budějovice

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplyvají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3919-9

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE

ISBN 978-80-247-8167-9 ve formátu pdf

ISBN 978-80-247-8168-6 ve formátu ePUB

Obsah

Seznam zkratk	7
Předmluva	9
Úvod	10
1 Genetika osteoporózy	11
1.1 Vybrané kandidátní geny pro osteoporózu	13
1.1.1 Geny pro receptory osteotropních hormonů	13
1.1.2 Geny LRP5 a LRP6 kódující signalizaci Wingless proteinů (Wnt)	14
1.1.3 Geny kódující remodelaci kosti	15
1.2 Další potenciální modulátory kostních fenotypů	15
1.2.1 Kandidátní geny pro osteoporózu determinují nejen kostní densitu a kvalitu	16
1.3 Má genetika prediktivní význam pro vývoj kostí u dětí a adolescentů?	17
2 Pagetova choroba	24
3 Osteopenie – potenciální komplikace fenylketonurie	36
4 Celiakie a její vztah ke kostnímu metabolismu	42
5 Geneticky vázané poruchy kalcium-fosfátového systému a jejich diferenciálně diagnostický význam	48
5.1 Familiární hypokalcemická hyperkalcemie (FHH)	48
5.2 Familiární hypofosfatemie	51
6 Hyperkalcemie v praxi	57
6.1 Příčiny hyperkalcemie	57
6.2 Primární hyperparatyreóza	60
6.3 Karcinom paratyreoidey	63
6.4 Humorálně indukovaná hyperkalcemie při maligních a granulomatózních onemocněních	63
7 Měkké tkáně a skelet	66
7.1 Hormonální kontrola funkce svalově-kostní jednotky	67
7.1.1 IGF-1	67
7.1.2 Sexuální steroidy	68
7.1.3 Vitamin D	68
7.2 Hormony tukové tkáně a skelet	69
7.2.1 Leptin	69
7.2.2 Adiponektin	71

8	Hormon tmy – potencionální regulátor kostního metabolismu	76
9	Vitamin K – významný modulátor řízení kostního metabolismu	81
10	Stopové prvky ve vztahu ke kostnímu metabolismu	88
10.1	Osteoprotektivní stopové prvky	88
10.1.1	Zinek	88
10.1.2	Měď	90
10.1.3	Magnézium	90
10.1.4	Železo	91
10.1.5	Mangan	92
10.1.6	Bor	92
10.1.7	Selen	92
10.1.8	Fluor	93
10.2	Skelet poškozující stopové prvky	93
10.3	Perspektivy výzkumu osteotropních účinků stopových prvků	94
11	Kouření a ženský skelet	99
12	Těhotenství – riziko, nebo prevence osteoporózy	107
12.1	Choroby kalciového metabolismu s možnou manifestací v těhotenství	109
12.1.1	Hyperparatyreóza	109
12.1.2	Hypokalcirická hyperkalcemie	110
12.1.3	Hypoparatyreóza	110
12.1.4	Těhotenská a laktační osteoporóza	111
12.2	Prevence ztráty kostní hmoty v graviditě a laktaci	112
13	Regionální migrující osteoporóza – diferencálně diagnostický problém	116
14	Osteoporóza u mužů	121
14.1	Význam hypogonadizmu pro vznik osteoporózy u mužů	122
14.1.1	Deficit androgenů	122
14.1.2	Deficit estrogenu	123
14.2	Význam osy somatotropin-IGF-I pro mužský skelet	125
14.3	Vliv PTH a homeostázy vitamínu D na mužský skelet	126
	Doporučená literatura	131
	Rejstřík	135
	Souhrn	139
	Summary	141

Seznam zkratek

AluI	polymorfizmus v genu pro kalcitoninový receptor, produkt PCR je štěpen AluI restriktázou
ALDH7A1	gen na chromozomu 31 pro detoxikaci aldehydu, který inhibuje proliferaci osteoblastů a tlumí novotvorbu kosti
BMD	bone mineral density
BMP	kostní morfogenetický faktor
BsmI (ApaI, TaqI)	intragenní polymorfizmy v genu pro VDR
BTT	bone transmission time = rychlost přenosu zvuku při ultrazvukovém měření kosti
CASR	calcium sensing receptor
CGRP	calcitonin gene related peptide
CFU-GM	granulocytární-makrofágový progenitor
COL1A1 Sp1	alely homozygotů SS a ss nebo heterozygotů Ss v genu pro kolagen typu 1
CART	cocain and amphetamine related transcript
CRH	corticotropin releasing hormone
CTR	receptor pro kalcitonin
CYP17	polymorfizmus genu pro cytochrom 17
DKK-1	dickkopf-related protein 1
DMP1	dentin matrix protein
DXA	dvoufotonová rentgenová denzitometrie
ESR1alfa	estrogenní receptor1alfa
FHH	familiární hypokalcirická hyperkalcemie
FGF	fibroblast growth factor
FokI	polymorfizmus v exonu genu pro VDR
FRAX	fracture risk assessment tool
GHRH	somatotropin releasing hormone
GnRH	gonadotropin releasing hormone
GWAS	genome-wide association study
HPLC	high performance liquid chromatography
HR-pQCT	high resolution = vysoce rozlišovací kvantitativní periferní počítačová tomografie
HR-MRI	vysoce rozlišovací magnetická rezonance
IGF	inzulinu podobný růstový faktor
LRP	low density lipoprotein receptor-related protein
MEN	mnohočetná endokrinní adenomatóza

MMP	metaloproteináza
MRI	magnetická rezonance
MSH	melanotropin stimulating hormone
PCH	Pagetova choroba
PDGF	destičkový růstový faktor
PICP a PINP	C a N propeptidy prokolagenu typu I
P2X7 (P2RX7)	purigenní receptor
PTHrP	parathormone related peptide
pQCT	periferní kvantitativní počítačová tomografie
QTL	quantitative trait loci = oblasti chromozomů s lokusy pro kvantitativní znaky
QUS	ultrazvukové měření kostní denzity
RANKL	ligand pro RANK
SARM	modulátor receptoru pro androgeny
SERM	modulátor receptoru pro estrogeny
SOS	rychlost zvuku
SQSTM1	sequestosom 1
SHBG	sexuální hormony vázající globulin
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TGFbeta 1	transformující růstový faktor beta 1
VDR	receptor pro vitamin D
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D

Předmluva

Předkládaná publikace prof. Ivany Žofkové, DrSc., je v naší osteologické literatuře ojedinělá a záslužná vzhledem k netradičnímu pohledu na danou problematiku. Obecněji je v laické populaci známo, že osteoporóza s komplikacemi, tj. zlomeninami, má dědičné rysy a právě genetikou osteoporózy se autorka zabývá hned v prvních kapitolách (význam genetiky, metody studia genetiky, nejvýznamnější kandidátní geny pro kostní denzitu a kvalitu, geny determinující kostní remodelaci nebo produkci osteotropních hormonů). Genotypizace a vzájemné interakce mezi geny a vnějším prostředím (pohybová aktivita, výživa) přispívají k lepšímu chápání patogeneze osteoporózy, ale otevírají i potenciální terapeutické možnosti (farmakogenetika). Pediatry bude zajímat i význam genetiky pro vývoj kostí u dětí a adolescentů. Pubertálnímu vývoji kosti a vlivu hormonálních systémů a fyzické zátěže věnuje autorka samostatnou stať.

Část knihy je věnována novým poznatkům o Pagetově chorobě. Autorka přistupuje k rozboru této kostní choroby originálním způsobem, uvádí nové etiopatogenetické vlivy při jejím vzniku a rozvoji a poukazuje i na molekulárně genetické vlivy. Popis choroby je doplněn fotografiemi z archivu autorky. Podobný přístup sleduje i u dalších poruch vývoje kostní hmoty (při fenylketonurii, celiakii, familiární hyperkalcemii a hypofosfatemii). Diskutována jsou též vysoce aktuální a nová témata o vlivu serotoninu a melatoninu, vitamínu K, stopových prvků a nikotinu na kostní metabolismus. Praktický význam má také stať o řízení kalciového metabolismu v průběhu těhotenství a laktace. O vzácné, regionální migrující osteoporóze (syndrom dřevěného edému) je obecně málo informací. Přestože dosud bylo popsáno jen 63 pacientů, onemocnění má mimořádný diferenciální diagnostický význam. Poslední kapitola je věnována osteoporóze u mužů, opět z hlediska nejnovějších poznatků.

Publikaci prof. Žofkové doporučuji k přečtení. Přestože při pozorném prolistování může čtenář získat dojem nejednotného tématu (jak také napovídá název monografie), zjistí, že sjednocujícím prvkem jsou genetické, molekulární a biochemické aspekty patogeneze osteoporózy a poruch kalcium-fosfátového metabolismu, se kterými se autorka seznámila podrobně. V tomto směru jde o originální dílo sepsané jak z vlastních zkušeností a pozorování, tak i z aktuálního bádání domácího i zahraničního. Sympatická je i snaha využít nových poznatků v klinické praxi.

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Úvod

Nové vyšetřovací metody, které jsou běžně dostupné v klinické praxi, umožňují včasnou diagnostiku osteoporózy a stanovení rizika fraktur u disponovaných jedinců. Výrazného pokroku bylo dosaženo i v léčbě osteoporózy. Několik řad bisfosfonátů, stroncium ranelat a nověji také inhibitor RANKL nebo parathormon umožňují úspěšnou léčbu i závažných forem osteoporózy. Není pochyb o významu vitaminu D a kalcia v prevenci a léčbě osteoporózy. Suplementace vitaminu K nebo stopových prvků do obecně platných doporučení zatím nebyla zařazena. Jednotného konsenzu nebylo dosaženo ani v otázkách patogeneze a léčby některých vzácnějších forem osteoporózy a poruch kalcium-fosfátového metabolismu. Cílem předložené monografie je upozornit na méně diskutované, ale závažné otázky osteologie a kalcium-fosfátového metabolismu. Monografie se zabývá genetikou primární a některých forem sekundární osteoporózy, které komplikují geneticky podmíněné choroby (celiakie, fenylketonurie), a vlivem vybraných a většinou opomíjených výživových faktorů (vitamin K, stopové prvky). Upozorňuje na formy osteopenie, které často unikají pozornosti kliniků, ale mají mimořádný diferenciálně diagnostický význam (Pagetova choroba, regionální migrující osteoporóza). Osteoporóza u žen je předmětem řady jiných monografií a článků, proto nebyla v celém rozsahu zařazena do výběru témat. Diskutovány jsou však otázky vlivu těhotenství, laktace a nikotinizmu na ženský skelet. Monografie ve své závěrečné kapitole upozorňuje na závažnou osteoporózu u mužů. Samostatné kapitoly jsou věnovány fyziologii a patofyziologii svalově-kostní jednotky a významu měkkých tkání pro vývoj pubertální kosti v kontextu s hormonální homeostázou.

Chtěla bych poděkovat studentům 3. lékařské fakulty v Praze, kteří mě k napsání této monografie inspirovali svými podnětnými otázkami. Dík patří také kolegům, kteří kritickou oponenturou jednotlivých článků přispěli k jejich zkvalitnění. Monografie není základní učebnicí osteologie a kalcium-fosfátového metabolismu, ale měla by sloužit jako její nástavba určená především postgraduálním studentům s hlubším zájmem o kostní metabolismus. Informace zde naleznou také internisté, endokrinologové a osteologové.

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

1 Genetika osteoporózy

Osteoporóza je vysoce frekventní onemocnění s alarmující morbiditou a mortalitou v důsledku fraktur. Nejčastějšími příčinami osteoporózy jsou hypoestrinismus a nevhodný životní styl (nízký příjem kalcia, vitamínů D a K, nedostatečná pohybová aktivita, kouření a alkoholismus). S narůstající incidencí autoimunitních a dalších chorob přibývá nemocných s osteoporózou indukovanou glukokortikoidy a imunosupresivy, antiepileptiky nebo antikoagulačními látkami. Bohužel k „preventivním“ opatřením, která spočívají v úpravě životního stylu a substituci estrogenů, kalcia, vitamínů D a K je často přistupováno až v době manifestního onemocnění, kdy je již indikována ekonomicky nákladná léčba. Cílem účinné prevence osteoporotických (netraumatických) fraktur je včasná identifikace rizikových jedinců v premorbidním stadiu nemoci.

Osteoporóza je do značné míry onemocněním dědičným, což dokládají výsledky studií postižených rodin. Ukázalo se, že ženy, jejichž matky měly nízkou hodnotu kostní denzity, jsou osteoporózou ohroženy více než dcery matek s normální kostní denzitou. V korelační studii u mexické populace byl dokonce nalezen vztah mezi kostní denzitou lumbální páteře babiček a jejich vnouček (15).

Heritabilita kostních fenotypů byla stanovena studiemi párů dvojčat pomocí formule $H^2 = 2 \times (rMz - rDz)$, kde rMz a rDz jsou korelace zjištěné u monozygotních a dizygotních dvojčat. H^2 vyjadřuje míru geneticky determinované variace kostního fenotypu (ztráty kostní denzity, biochemických parametrů remodelace, struktury a rozměrů kosti nebo počtu fraktur) (26). Heritabilita hodnot kostní denzity se pohybuje v rozmezí 60–80 %, což znamená, že 60–80 % variace kostního minerálu lze vysvětlit genetickým pozadím. Zbývajících 20–40 % variability je pak důsledkem působení dalších vnitřních faktorů (hormony) a životního stylu (výživa, fyzická zátěž). O něco vyšší heritabilita kostní hmoty byla zjištěna v lumbální páteři ($H^2 = 0,89$) než v krčku femuru ($H^2 = 0,77$), kde se více uplatňuje vliv mechanické zátěže (27).

Metody studia genetiky osteoporózy

Osteoporóza je onemocnění jednoznačně polygenní. Každý z kostních fenotypů (denzita, kvalita, metabolický obrat) je důsledkem interakce mezi mnoha slabými geny, jejichž efekt je modulován vlivy vnějšími. Jedin-

ce disponované k osteoporóze lze identifikovat několika způsoby. Jedním z nich je analýza chromozomových lokusů, predikujících hodnotu kostní hmoty a její fragilitu (lokusy 1p36, 2p21, 5q33–35, 6p11–12 a 11q12–13), kostní geometrii (4p, 4q, 5q, 17q a 19p) a remodelaci kosti (16q a 20q) (28). V rizikových rodinách lze odpovědné geny identifikovat metodou QTL (quantitative trait loci – oblasti chromozomů s lokusy pro kvantitativní znaky) nebo pomocí vazebných analýz, které předpokládají existenci referenčních rodin. Vazebná analýza, která sleduje segregaci určitého fenotypu s jednotlivými markery (skóre LOD), je založena na identifikaci mikrosatelitů (opakujících se sekvencí 2–6 nukleotidů roztroušených po genomu). Její nevýhodou je nižší citlivost, a tedy vyšší frekvence falešně negativních výsledků. Metoda se osvědčila, spíše při identifikaci monogenních onemocnění (25).

Určitý pokrok zaznamenaly asociační studie sledující vztah tzv. kandidátních genů pro osteoporózu k variabilitě vybraného fenotypu. Byly identifikovány alelické varianty jednonukleotidových polymorfizmů (SNP) genů, které kódují mineralizaci a kvalitu kosti (riziko fraktur), procesy novotvorby a odbourávání kostní hmoty i expresi humorálních faktorů regulujících kostní remodelaci nebo jejich receptorů (polymorfizmy v genech pro ESR1alfa, VDR, CTR, růstové faktory TGFbeta 1, BMP-4, IGF-1 nebo CYP17).

Většina poznatků v genetice osteoporózy byla získána populačními studiemi, které v daném vzorku porovnávají frekvence alel a jejich vztah k určitému fenotypu u skupiny osteoporotické a kontrolní nebo u dvou různých populací. I metodicky poměrně srovnatelné studie však mnohdy přinášejí protichůdné informace. Kontroverzní výsledky asociačních studií mohou být částečně vysvětlitelné chybou související s těsnou blízkostí jiného genu. Tato vazebná nerovnováha v kandidátním genu bývá pak příčinou falešně pozitivního výsledku.

Kostní parametry mohou být kódovány také mutací v jednom jediném genu. Příkladem je aktivační mutace v genu pro LRP5 (determinuje signalizaci Wnt), která je asociována s vysokou hodnotou kostní denzity, zatímco inaktivační mutace v genu predikuje nízkou kostní denzitu (*osteoporosis pseudoglioma syndrom*). Mutace v doméně kolagenu typu I se manifestuje již v dětském věku jako *osteogenesis imperfecta* (30).

1.1 Vybrané kandidátní geny pro osteoporózu

1.1.1 Geny pro receptory osteotropních hormonů

První Morrissonovy zprávy o vztahu kostní hustoty ke kandidátním genům pro osteoporózu se týkaly genu pro receptor vitamínu D (VDR). Přestože později někteří autoři tyto vztahy nepotvrdili, metaanalýzy studií ukázaly významnou asociaci alely B v polymorfismu BsmI s kostní hustotou v páteři; jedinci s BB genotypem měli nižší hodnotu kostní hustoty než nositelé alely b (35, 37). Cooper et al. (také v metaanalytické studii) upozornili na etnické rozdíly v asociaci polymorfismu BsmI ke kostní hustotě (3). Studie u normálních nesubstituovaných postmenopauzálních žen středoevropské populace potvrdila vztah kostní hustoty v kyčli k polymorfismu FokI v genu pro VDR, ale asociaci s dalšími polymorfismy v exonech tohoto genu (BsmI, ApaI a TaqI) se nepodařilo prokázat (42). Kontroverzní výsledky mohou být částečně vysvětlitelné již zmíněnou vazebnou nerovnováhou, ale především vlivem interakcí genu pro VDR s jinými geny, například s genem pro ESR. Významně nízké hodnoty kostní hustoty byly naměřeny u pre- a perimenopauzálních nositelek kombinace genotypu BB (ve VDR) a (–/–) PvuII (v ESR), přestože vztahy kostní hustoty k těmto jednotlivým genům nebyly prokazatelné (40).

Z dalších polymorfizmů pro receptory osteotropních hormonů byl ve vztahu ke kostní hustotě studován polymorfismus AluI v genu pro receptor kalcitoninu (CTR). Masi et al. (19) u adolescentních dívek s juvenilní artritidou zjistili, že nositelky genotypu TT měly nižší hodnotu kostní hustoty v lumbální páteři než nositelky genotypu CC. Podobně studie u 729 postmenopauzálních žen asijského etnika prokázala vyšší hodnoty kostní hustoty v krčku femuru i páteře u žen s kombinací alel CC a CT než u nositelek genotypu TT (18). Vztah genu pro receptor kalcitoninu (polymorfismus C1377T) ke kostní hustotě krčku femuru (nikoli však páteře) byl nalezen i u menšího souboru normálních postmenopauzálních žen bílé rasy (48). Naopak vztah tohoto genu k hustotě předloktí u mladých mužů řecké národnosti se nepodařilo potvrdit (12). Zdá se tedy, že kontroverzní výsledky jinak relativně srovnatelných studií částečně souvisí s rozdílnými etnickými a sexuálními charakteristikami souborů a zřejmě také s měřenou lokalitou skeletu.

Jak již bylo zmíněno, hustota a kvalita kosti jsou kódovány geny pro estrogení receptory ESRalfa a ESRbeta, přičemž gen pro ESRalfa má spíše vztah k frakturám, tedy ke kvalitě kosti, než k její hustotě. Identifikace to-

hoto genu by teoreticky mohla mít význam při výběru pacientek odpovídajících na léčbu estrogeny nebo SERM (20).

Intenzivně studovaným genem z hlediska rizika osteoporózy je gen pro kolagen typu 1 (polymorfismus COL1A1 Sp1), který pravděpodobně determinuje kostní densitu i kvalitu. Velká multicentrická studie GENOMOS provedená u téměř 21 000 Evropanů prokázala nezávislý prediktivní význam tohoto polymorfismu (kombinace alel G a T) pro kostní densitu krčku femuru i páteře a k výskytu vertebrálních fraktur (29). K zajímavým výsledkům dospěli MacDonald et al. (18), kteří také našli vztah kostní denzity v páteři a krčku femuru k polymorfismu Sp1 v genu pro COL1A1, ale pouze u nesubstituovaných postmenopauzálních žen. Znamená to tedy, že asociace je modulována stavem estrogenní aktivity. Kvalitu kosti pravděpodobně determinuje i gen pro receptor leptinu (polymorfismus Gln223Arg), který byl asociován s kostní densitou a rizikem vertebrálních fraktur u kohorty evropských postmenopauzálních žen (7).

1.1.2 Geny LRP5 a LRP6 kódující signalizaci Wingless proteinů (Wnt)

Wnt jsou proteiny vážící se na receptory Frizzled a LRP (low density lipoprotein receptor-related protein). Přenos signálu z těchto receptorů na povrchu osteoblastů aktivuje dráhu Wnt beta-catenin. Tato dráha může být blokována molekulami sklerostinu a dickkopf-related proteinem 1 (kódovaný genem DKK-1), jejichž vyřazením (například specifickou protilátkou) lze docílit aktivace novotvorby kosti (9).

Výsledky in vitro studií byly podpořeny i klinickými analýzami. Velká švédská studie u mužů ukázala vztah mezi variabilitou kostní denzity a polymorfismem Val667Met v genu pro LRP5 (10). Populační studie u starších mužů sledovala vztah LRP5 a LRP6 k denzitě a kvalitě kosti. Nositelé varianty 1330Val v LRP5 měli nízkou kostní densitu v páteři i krčku femuru a 60% riziko netraumatických zlomenin, podobně jako nositelé alely 1062 valine v LRP6. Muži s kombinací obou těchto polymorfismů pak měli 140% riziko zlomenin, a to nezávisle na věku, hmotnosti, výšce nebo kostní denzitě. U žen naopak byla asociace obou polymorfismů ke zlomeninám výrazně slabší (38). Tyto údaje ukazují na sexuální dimorfismus závislosti kostního fenotypu na LRP5 a LRP6.

1.1.3 Geny kódující remodelaci kosti

Zánětlivé interleukiny (IL) prostřednictvím RANK (jaderný aktivátor NF-kappaB) a příslušného ligandu RANKL (cytokin, který je produkován osteoblasty a T-lymfocyty) aktivují osteoklasty a zrychlují tak resorpci kosti. Řada autorů sledovala asociaci mezi geny pro interleukiny a kostními parametry. Recentní studie u souborů 226 osteoporotických a 224 neosteoporotických postmenopauzálních žen nalezla významný vztah polymorfismu 174 G/C v genu pro IL-1alfa ke kostní denzitě, ale pouze u souboru žen s osteoporózou. Významnou asociaci genotypů IL-1beta a IL-2 ke kostní denzitě se u těchto žen nepodařilo prokázat (4).

Ukazatelem kostní novotvorby je osteoprotegerin (OPG), solubilní falešný receptor pro RANKL, produkováný osteoblasty. Brání vazbě RANKL na RANK, a tím tlumí proces osteoklastogeneze. Poměr OPG/RANKL je měřítkem kostní remodelace. U postmenopauzálních žen čínské populace byl zjištěn vztah alely G v genu pro OPG (polymorfismy A163G a T245G) nejen k riziku osteoporózy, ale i k míře odpovědi kosti na alendronát (39). Studie u zhruba 1100 australských žen neprokázala vztah OPG (varianty G1181C, T950C a A163G) ke kostní hmotě, k počtu fraktur nebo k biochemickým ukazatelům (36). Naopak Takács et al. (34) ve studii střeoevropských postmenopauzálních žen prokazují asociaci haplotypů OPG a RANKL s kostní denzitou, což demonstruje interakci obou genů v regulaci kostní remodelace. Příčinu kontroverzních výsledků lze spatřovat v rozdílných metodických přístupech (kombinace vlivu dvou nebo i více genů) a ve vlivech etnických.

Metabolismus kosti je pravděpodobně také determinován genem pro receptor leptinu, jehož polymorfismus Gln223Arg byl u prepubertálních chlapců a starších mužů asociován s parametry kostní remodelace (31).

1.2 Další potenciální modulátory kostních fenotypů

Nedostatečnost laktázy štěpící laktózu ve střevě vede v důsledku nesnášenlivosti mléčných výrobků ve stravě k deficitu kalcia a k osteopenii. Lze proto předpokládat, že gen kódující syntézu laktázy má prediktivní význam pro kvalitu kostní hmoty. Poměrně těsná asociace byla nalezena mezi tímto genem a hodnotou kostní hmoty i rizikem vertebrálních fraktur (23). Existence vztahu hladin homocysteinu v séru k riziku fraktur inspirovala dánské autory k analýze asociace genu pro tetrahydrofolát reduktázu ke kostním parametrům. Jejich studie seniorské populace dvojčat nalezla aso-