

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 nevyplývají 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
<b>1 Genetika osteoporózy</b>	<b>11</b>
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 kostí	15
1.2 Další potenciální modulátory kostních fenotypů	15
1.2.1 Kandidátní geny pro osteoporózu determinují nejen kostní denzitu a kvalitu	16
1.3 Má genetika prediktivní význam pro vývoj kostí u dětí a adolescentů?	17
<b>2 Pagetova choroba</b>	<b>24</b>
<b>3 Osteopenie – potenciální komplikace fenylketonurie</b>	<b>36</b>
<b>4 Celiakie a její vztah ke kostnímu metabolismu</b>	<b>42</b>
<b>5 Geneticky vázané poruchy kalcium-fosfátového systému a jejich diferenciálně diagnostický význam</b>	<b>48</b>
5.1 Familiární hypokalcierická hyperkalcemie (FHH)	48
5.2 Familiární hypofosfatemie	51
<b>6 Hyperkalcemie v praxi</b>	<b>57</b>
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
<b>7 Měkké tkáně a skelet</b>	<b>66</b>
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

<b>8</b>	<b>Hormon tmy – potencionální regulátor kostního metabolismu</b> . . . . .	<b>76</b>
<b>9</b>	<b>Vitamin K – významný modulátor řízení kostního metabolismu</b> . . . . .	<b>81</b>
<b>10</b>	<b>Stopové prvky ve vztahu ke kostnímu metabolismu</b> . . . . .	<b>88</b>
	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
<b>11</b>	<b>Kouření a ženský skelet</b> . . . . .	<b>99</b>
<b>12</b>	<b>Těhotenství – riziko, nebo prevence osteoporózy</b> . . . . .	<b>107</b>
	12.1 Choroby kalciového metabolismu s možnou manifestací v těhotenství . . . . .	109
	12.1.1 Hyperparatyreóza . . . . .	109
	12.1.2 Hypokalcinrická 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
<b>13</b>	<b>Regionální migrující osteoporóza – diferencálně diagnostický problém</b> . . . . .	<b>116</b>
<b>14</b>	<b>Osteoporóza u mužů</b> . . . . .	<b>121</b>
	14.1 Význam hypogonadizmu pro vznik osteoporózy u mužů . . . . .	122
	14.1.1 Deficit androgenů . . . . .	122
	14.1.2 Deficit estrogeneru . . . . .	123
	14.2 Význam osy somatotropin-IGF-I pro mužský skelet . . . . .	125
	14.3 Vliv PTH a homeostázy vitamínu D na mužský skelet . . . . .	126
	<b>Doporučená literatura</b> . . . . .	<b>131</b>
	<b>Rejstřík</b> . . . . .	<b>135</b>
	<b>Souhrn</b> . . . . .	<b>139</b>
	<b>Summary</b> . . . . .	<b>141</b>

## 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
COLIA1 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 receptor 1 alfa
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 komputerní 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) <sub>2</sub> 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). Pediatriy 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 diferenciálně 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 dopodrobna. 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 vitamínu D a kalcia v prevenci a léčbě osteoporózy. Supplementace vitamínu 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 hypoestrinizmus a nevhodný životní styl (nízký příjem kalcia, vitamínů D a K, nedostatečná pohybová aktivita, kouření a alkoholizmus). 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 a jejich vnuček (15).

Heritabilita kostních fenotypů byla stanovena studii 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 studii, 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 denzity 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 polymorfizmu BsmI s kostní denzitou v páteři; jedinci s BB genotypem měli nižší hodnotu kostní denzity než nositelé alely b (35, 37). Cooper et al. (také v metaanalytické studii) upozornili na etnické rozdíly v asociaci polymorfizmu BsmI ke kostní denzitě (3). Studie u normálních nesubstituovaných postmenopauzálních žen středoevropské populace potvrdila vztah kostní denzity v kyčli k polymorfizmu FokI v genu pro VDR, ale asociaci s dalšími polymorfizmy 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 denzity byly naměřeny u pre- a perimenopauzálních nositelek kombinace genotypu BB (ve VDR) a (-/-) PvuII (v ESR), přestože vztahy kostní denzity k těmto jednotlivým genům nebyly prokazatelné (40).

Z dalších polymorfizmů pro receptory osteotropních hormonů byl ve vztahu ke kostní hmotě studován polymorfizmus 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 denzity v lumbální páteři než nositelky genotypu CC. Podobně studie u 729 postmenopauzálních žen asijského etnika prokázala vyšší hodnoty kostní denzity v krčku femuru i páteře u žen s kombinací alel CC a CT než u nositelek genotypu TT (18). Vztah genu pro receptor kalcitoninu (polymorfizmus C1377T) ke kostní denzitě krčku femuru (nikoli však páteře) byl nalezen i u menšího souboru normálních postmenopauzálních žen bílé rasy (48). Naopak vztah tohoto genu k denzitě 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, denzita a kvalita kosti jsou kódovány geny pro estrogenní receptory ESRalfa a ESRbeta, přičemž gen pro ESRalfa má spíše vztah k frakturám, tedy ke kvalitě kosti, než k její denzitě. 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 našla významný vztah polymorfizmu 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 (polymorfizmy 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 polymorfizmus 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 parametřům. Jejich studie seniorské populace dvojčat našla aso-

ciaci polymorfizmu C677T k riziku fraktur, které bylo 1,5krát vyšší u varianty CT než CC a 1,5krát vyšší u varianty TT než CT (1, 26). Prediktivní význam pro riziko fraktur má tedy alela T.

K osteoporóze má pravděpodobně vztah také gen ALDH7A1, odpovědný za detoxikaci acetaldehydu, který tlumí novotvorbu kosti. Gen byl identifikován ve studii GWAS (genome-wide association study) u souboru 700 seniorů asijského původu. SNP rs13182402 v tomto genu byl silně asociován s osteoporotickými frakturami (11). Není známo, že by podobná studie byla realizována u bílé populace.

Riziko fraktur je dáno nejen hodnotami kostní hustoty a mikrostrukturou, ale i rozměry a geometrickými parametry skeletu. Protein PLCL1 (fosfolipase c-like 1), který tlumí kalciový signál aktivovaný inositol 1,4,5-trifosfátem, pravděpodobně reguluje odpověď senzitivních kostních buněk (především v kyčli) na mechanickou nálož. U skupiny asijských žen byl nalezen vztah rozměrů kyčle ke genu pro PLCL1 (17). Prediktivní význam těchto genů pro kostní parametry bude třeba ověřit na větších souborech a u různých etnik.

### 1.2.1 Kandidátní geny pro osteoporózu determinují nejen kostní hustotu a kvalitu

Některé kandidátní geny pro osteoporózu pravděpodobně kódují produkci kalcitropních hormonů. Na souboru 112 normálních nesubstituovaných postmenopauzálních žen byly zaznamenány těsné vztahy C/T polymorfizmu v genu pro LRP5 k hladinám FSH (44) a 25OH vitamínu D (41) a polymorfizmu T1377C v genu pro CTR k hladinám sexuálních steroidů (45). Zjištěny byly i asociace genu pro ESR s hladinami prekursoru sexuálních steroidů androstendionu (45) a polymorfizmu FokI v genu pro VDR s hladinami PTH (47). Studie Laaksonena et al. (14) mimoto ukázala, že sérové hladiny PTH jsou determinovány interakcí mezi polymorfizmy FokI v genu pro VDR a BstBI v genu pro PTH. Všechna tato převážně náhodná pozorování mohou souviset s vazebnou nerovnováhou, ale mohou být i důsledkem alternativního sestříhu, k němuž došlo v průběhu evoluce. Poznatky bude třeba ověřit na větších souborech a s přihlédnutím k vlivu dalších kandidátních genů.

Geny pro osteoporózu mohou mít vztah i k dalším mimokostním systémům. Jak ukázala studie GENOMOS, gen pro VDR má silný vztah k záležitosti a imunitě. Otázka využití osteotropních genů v predikci některých mimokostních chorob (karcinom prsu, tlustého střeva nebo lymfom) je zatím jen teoretická.



S kostní densitou mohou být naopak asociovány některé geny, které primárně kontrolují systémy mimo kalcium-fosfátový metabolismus. Bylo například zjištěno, že postmenopauzální nositelky alely E4 v genu pro apolipoprotein E vykazují v průměru nižší hodnoty kostní hustoty v bederní páteři než ženy s alelami E1-E3 (43). Všechna tato pozorování ukazují na integraci kalcium-fosfátového systému do fyziologických regulací celého organismu během evoluce.

### 1.3 Má genetika prediktivní význam pro vývoj kostí u dětí a adolescentů?

Kostní hustota se postupně zvyšuje od útlého dětství, výrazně rychleji pak v prepubertálním, pubertálním věku a v adolescenci. Z hlediska prevence osteoporózy má klíčový význam dosažení vrcholu kostní hmoty (mezi 16. a 26. rokem věku), přičemž zvýšení hodnoty vrcholu kostní hustoty o 10 % znamená snížení rizika fraktur později v postmenopauze zhruba o 50 %.

Vztah kandidátních genů pro osteoporózu ke skeletu byl studován především u dospělých osob. Ukázalo se však, že variabilita vrcholu kostní hmoty adolescentů, kterou lze vysvětlit těmito geny, činí jen několik málo procent, přestože heritabilita kostní, svalové i tukové hmoty u pubertálních dívek je relativně vysoká (69, 50 a 75 %). Vysvětlení slabšího vztahu kandidátních genů k vývoji vrcholu kostní hmoty lze spatřovat v silné interakci s dalšími geny a s dynamickými hormonálními změnami v pubertě. Nezanedbatelný význam má i vysoká citlivost dětské kosti na vnější vlivy (2). Hormonální monitoring a úprava životního stylu (výživa a přiměřená fyzická aktivita) v době vývoje kosti mají proto prvořadý význam pro dosažení náležité hodnoty vrcholu kostní hmoty a prevenci osteoporotických fraktur v dospělosti.

Pozitivní vliv fyzické zátěže na skelet je vysvětlován aktivací specifických mechanoreceptorů na osteocytech, odkud je signál přenášen sítí kanálků k mezenchymálním buňkám, jež jsou pak transformovány na preosteoblasty a osteoblasty. Míra odpovědi kosti na fyzickou zátěž je částečně determinována genem pro LRP5 a modulována estrogenem. V souvislosti s fyzickou zátěží se diskutuje také o vlivu genu SOST, který kontroluje aktivitu sklerostatinu. Tato molekula tlumí novotvorbu nezátěžené kosti, ale po zátěži její produkce fyziologicky klesá (32). Fyzická zátěž mimoto stimuluje syntézu anabolicky působících molekul v kosti (IGF-1 a oxidu dusnatého), aktivuje iontové kanály buněčné membrány a pozitivně moduluje kostní geometrii. Bylo zjištěno, že incidence fraktur u 60letých bývalých atletů je významně nižší v porovnání se stejně starými nespportovci (22).

## Závěr

Osteoporóza je závažným onemocněním, které postihuje miliony lidí všech kontinentů. Proto je kladen důraz na aktivní vyhledávání osob zatížených rizikem vzniku osteoporózy a na její prevenci. Více než 10 let intenzivního hledání „major“ genu pro osteoporózu ukázalo, že takový gen neexistuje, ale že kostní hmota a její kvalita jsou determinovány vzájemnou interakcí mezi mnoha „slabými“ geny a vnějšími vlivy. Nejvyužívanější výzkumnou metodou je identifikace variabilit v DNK ve vztahu k určitému kostnímu fenotypu (asociační studie). Analýzy vztahu jednotlivých kandidátních genů ke kostním parametrům však mají řadu úskalí. Základní podmínkou kvalitní asociační studie je dostatečně velký populační vzorek a jeho přesná charakteristika podle věku, pohlaví, stavu menopauzy, body mass indexu, zdravotního stavu a vlivu prostředí (nutrice a fyzická aktivita v období puberty). Asociační studie jsou mimoto limitovány i tím, že většinou analyzují vztahy určitého fenotypu k náhodně vybranému polymorfismu zkoumaného genu. Příkladem jsou výsledky multicentrické studie Uitterlindena et al. (37), kteří nenalezli vztahy kostních fenotypů k nejstudovanějším polymorfizmům FokI, BsmI, ApaI a TaqI ve VDR, ale náhodně zaznamenali vztah výskytu vertebrálních fraktur k dosud neidentifikovanému polymorfismu Cdx2 v témže genu.

Cestou, která do určité míry zvyšuje výpovědní hodnotu asociačních studií, je metaanalýza. Ta však většinou nebere v úvahu rozdílné experimentální podmínky analyzovaných studií ani studie s negativními výsledky. Příslibem do blízké budoucnosti je mapování kandidátních genů pomocí GWAS a sekvenční technologie umožňující polygenní analýzy (6).

Příslibem do budoucnosti v léčbě osteoporózy je farmakogenetika. Genotypizace umožní nejen identifikovat jedince disponované k osteoporotickým frakturám, ale i predikovat odpověď kosti na antiosteoporotickou léčbu i riziko jejich vedlejších účinků. Preventivní význam estrogenní substituce u postmenopauzálních žen je ověřen dlouhodobými studiemi. Ukazuje se však, že pacientky na estrogen odpovídají lépe či hůře v závislosti na genotypu (polymorfizmy v genech pro ESR, VDR nebo OPG). Polymorfismus genu pro OPG může u postmenopauzálních žen také predikovat reakci osteoporotické kosti na alendronat (39). U dívek je míra odpovědi vyvíjejícího se skeletu na suplementaci vitamínem D determinována polymorfismem FokI v genu pro VDR. Výběr antiosteoporotické léčby na základě identifikace genů odpovědných za její efektivitu tedy umožní vý-

běr vhodného farmaka již v samém začátku léčby, což by mělo mít i význam ekonomický.

Variabilita v polymorfizmech pro receptory steroidů má prediktivní význam pro pozitivní nebo negativní odpověď na estrogen, vitamin D nebo glukokortikoidy (8). Polymorfizmy v genu pro ESR alfa (varianty PvuII a XbaI) a v genu pro VDR (ApaI, BsmI, TaqI a FokI) predikují nejen kvalitu, geometrii a metabolický obrat kosti, ale i její odpověď na estrogen, selektivní modulátor estrogenních receptorů nebo vitamin D (20). Efektivita substituce estrogenu analyzovaná po 10 letech léčby byla asociována s polymorfizmem Ile568Asn v genu P2X7 (24). Účinnost antiosteoporotické léčby byla také determinována variacemi v genu COL1A1. Přítomnost alely G v genu pro OPG predikovala nejen riziko osteoporózy, ale i odpověď kosti na alendronát. Na základě genotypu lze předvídat riziko komplikací léčby, například vznik osteonekrózy čelisti při podávání bisfosfonátů (21). Genotypizace ohrožených skupin pacientů tedy může (zatím jen teoreticky) pomoci při výběru vhodného farmaka s předpokládanou maximální pozitivní odpovědí a minimálními nežádoucími účinky. Reálný význam má v prevenci netraumatických fraktur u vybraných mladších osob s vysokým rodinným výskytem nízké kostní denzity. Dosud však nebyla zařazena do obecných guidelines diagnostiky a léčby osteoporózy a její klinické využití je zatím předmětem výzkumu.

Preventivním přístupem zvažujícím vliv genetiky i zevního prostředí je stanovení dlouhodobého rizika zlomenin pomocí algoritmu FRAX (WHO), který stanoví pravděpodobnost fraktury u jedince s nízkou kostní denzitou v období následujících 10 let, přičemž jsou zvažovány možnosti výskytu fraktur v osobní a rodinné anamnéze, věk, pohlaví, body mass index, etnická charakteristika, kouření, alkoholismus, event. sekundární osteoporóza a léčba glukokortikoidy. FRAX je aplikovatelný u postmenopauzálních žen a mužů ve věku 40–90 let. Podle guidelines některých zahraničních autorů by léčbu měli podstoupit pacienti s 10letým FRAX skóre nad 3 % (pro kyčel) a nad 20 % (pro ostatní lokalizace skeletu) (33). Doporučení platná v ČR zatím nebyla stanovena.

## Literatura

1. BATHUM, L., von BORNEMANN HJELMBORG, J., CHRISTIANSEN, L. et al. Evidence for an association of methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and an increased risk of fractures: results from a population-based Danish twin study. *Osteoporosis Int.*, 2004, 15, p. 659–664.