

Výživa a kostní metabolismus

Kazda A.¹, Broulík P.²

¹Ústav laboratorní diagnostiky a lékařské biochemie 1. LF UK a VFN v Praze

²III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Vztahy mezi výživou a zdravím kostí jsou celosvětově sledovány v řadě oblastí. Podkladem pro zpracování této přehledné práce bylo studium knihy „Nutrition and Bone Health“, editoři M. F. Holick a J. W. Nieves, Springer, N. Y. 2015, 718 stran, která skýtá přehled této problematiky v celém rozsahu. Z úseků, které jsme se rozhodli v našem sdělení předložit, jsme následně, v opakovaných rešerších, získávali potřebné výtisky separátů citovaných prací. Následovaly rešerše další, za účelem aktualizace popisované tematiky.

Předložený text je věnován následujícím oblastem: Význam přívodu bílkovin pro zdraví kostí a pro snížení frekvence fraktur z křehkosti. Vliv diet na acidobazickou rovnováhu ve vztahu ke zdraví kostí. Obezita a její typy ve vztahu ke kostní hmotě. Chronický zánět mírného stupně, provázející obezitu a řadu chronických onemocnění ve vyšším věku ve vztahu k osteoporóze a frakturám z křehkosti. Zvýšení sekrece prozánětlivých cytokinů jako metabolická cesta, ovlivňující ztrátu kosti. Klinické studie cílené na zmírnění chronického zánětu dietou. Sem patří poznatky o pozitivním vlivu mléčných bílkovin nebo studie o vlivu přívodu nenasycených mastných kyselin řady omega-3. Dále je pojednáno o vztazích mezi vegetariánstvím a zdravím kostí. Jsou zmíněny vztahy mezi metabolismem kostí a konzumací ovoce, zeleniny a pitím alkoholických i nealkoholických nápojů. Je upozorněno na škodlivost hyponatrémie pro kostní metabolismus.

Klíčová slova: kosti, bílkoviny, tuky, nutriční, zánět.

SUMMARY

Kazda A., Broulík P.: Nutrition and metabolism of the bone

The relations between nutrition and bone health are examined and followed intensively all the world round. The basis for this article created study of the book „Nutrition and Bone Health“, editors M. F. Holick and, J. W. Nieves, Springer, N.Y. 2015, 718 pages. This publication informs in broad extent about the relations between nutrition and bone metabolism. From the parts elected for presentation in this survey, were later searched original papers for the more knowledge. To discuss areas were later repeatedly researched actual papers in order to present „state of art“. The paper is devoted to following areas: The significance of protein income for bone health and the significantly positive influence of proteins on decreased frequency of frailty fractures. The influence of diets on acid-base status with respect to metabolism of the bone was assessed. The types of obesity in relation to bone mass. Chronic inflammation of low degree, accompanying the obesity and more of other chronic diseases in advanced age and its relation to osteoporosis and to frailty fractures. The elevation of proinflammatory cytokines like the metabolic dysregulation influenced the loss of bone. Clinical studies aimed to the amelioration of chronic inflammation by proper diet. To this theme belongs knowledge about the positive influence of dairy proteins on proinflammatory markers as well as studies of the influence of polyunsaturated fatty acids omega-3 on these markers. The following text is dedicated to keeping bone health among vegetarians. The relations between the bone metabolism and the consumption of fruits, legumes, drinking of alcoholic and non-alcoholic beverages are mentioned. Finally the detrimental influence of hyponatremia on metabolism of bone is presented.

Keywords: bones, proteins, fats, nutrition, inflammation.

Úvod

Hypotéza vztahu mezi dietou a osteoporózou byla poprvé vyslovena v roce 1968. V oblasti vztahů mezi výživou a zdravím kostí je ve světové odborné literatuře publikována řada prací z různých oblastí této problematiky. Při snaze referovat o aktuálním stavu poznání bylo nutno hledat stanoviska ke dvěma okruhům problémů:

1. Výzkum a hledání optimálních přístupů k řešení vztahů mezi jednotlivými složkami výživy a zdravím kostí nejsou ve většině oblastí uzavřeny. Většina prací na téma jednotlivých vztahů končí tím, že další klinické studie jsou nutné. Proto ani v dále předloženém textu nezbyvá při snaze popsat „state of art“ než uvést současná různá stanoviska, resp. stav výzkumu a poznání. To se týká např. více-

nenasycených mastných kyselin řady omega 3, vegetariánských diet, ale i dalších složek potravy i nápojů.

2. Problematika vztahu výživy a zdraví kostí je řešena celosvětově. Její přehled by byl podstatně chudší, kdybychom jej měli omezit jenom na evropskou nebo dokonce jen středoevropskou populaci. Z uvedeného samozřejmě plyne, že se v jednotlivých studiích, byť i kvalitních a rozsáhlých, setkáváme s různými dietologickými zvyklostmi, dosažitelností různých typů potravin i komorbiditami.

Ale i nálezy a závěry těchto prací lze do jisté míry zobecnit, např. vztahy mezi libovou a tukovou tělesnou hmotou k nálezům hustoty kostní hmoty (BMD) a další.

Ve zpracované literatuře jsme dosud nenalezli pokyny autoritativních institucí, ve kterých by byla řešena optimalizace výživy ve vztahu ke zdraví kostí.

Bílkoviny a modulační kosti

Přívod bílkovin potravou má zásadní význam pro tvorbu kostních bílkovin. Kromě toho mají bílkoviny i vliv na minerální hospodářství kostí. Jejich přívod zvyšuje hladinu cirkulujícího „insulin-like growth“ faktoru-I (IGF-I), který je produkován játry. Ten v ledvinách stimuluje produkci konečné aktivní formy 1,25 dihydroxyvitaminu D (1,25 D). Jeho působením se zvýší absorpce anorganického fosfátu (P_i) i kalcia (Ca) ve střevech a navíc P_i i v renálních tubulech. Zvýšená koncentrace obou uvedených iontů v extracelulární tekutině (ECT) má pozitivní vliv na mineralizaci kostí [1].

S věkem klesá potřeba energie, ale přívod bílkovin snižovat nelze. U zdravých žen s nízkým příjmem bílkovin (0,7 g/kg/d) stoupá v séru parathormon (PTH) i 1,25 D [2]. K těmto změnám bezpečně nedochází až při dietách s příjmem bílkovin 1,0 g/kg/d. Za vhodný přívod je považováno množství bílkovin 1,2 g/kg/d. Kratší studie prokázaly příznivý vliv i vyšších dávek tj. 1,6-1,8 g/kg/d. Proteinová podvýživa vede naopak k poklesu hustoty kostní hmoty (BMD) i svalové hmoty a riziko pádu se zvyšuje [1]. Recentně publikovaný vztah mezi BMD a libovou tělesnou hmotou (LTH) zjištěný v korejské populaci je uveden na obr. 1 [3]. Celkem 3945 mužů bylo rozděleno do čtyř skupin podle tělesné hmotnosti (vodorovná osa). U všech bylo zjištěno množství LTH a v každé ze čtyř hmotnostních skupin rozděleny zjištěné hodnoty LTH do kvartilů (nejnižší kvartil LTH vždy v levém krajním sloupci, nejvyšší v pravém krajním sloupci). Trendy přímé závislosti zvyšujících se hodnot BMD na zvyšující se LTH jsou vysoce významné ve všech hmotnostních skupinách.

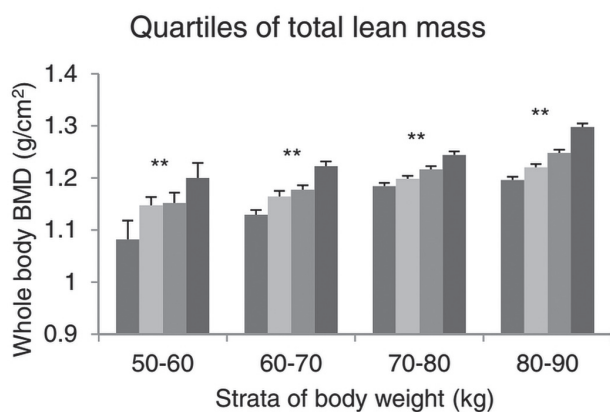


Fig. 1 Values of whole body bone mineral density (BMD) in relation to total lean mass. Least squares means (standard error) of the BMD adjusted for age and height, across quartiles of body compositions in 10-kg strata of body weight. The bars from left to right are quartiles 1, 2, 3 and 4 of body composition. Significance of trends: ** $p < 0.001$. From [3] with permission.

Vztah mezi příjmem bílkovin a frakturou kyčelního kloubu

Několik prospektivních observačních studií věnovaných vztahu mezi příjmem bílkovin a frakturou kyčelního kloubu (FKK) zjišťovalo buď ochranný efekt vyššího

příjmu bílkovin, nebo alespoň neprokázalo škodlivý vliv. Metaanalýza 12 multicentrických studií (60 tisíc mužů a žen sledovaných v průměru déle než čtyři roky): nízká BMD korelovala s proteinovou podvýživou [4]. Další studie (32 tisíc žen), zjistila nepřímý vztah mezi příjmem bílkovin a rizikem FKK [5]. U osob ve věku 50-69 let dostatečný příjem bílkovin snižoval významně frekvenci FKK [6]. Trend nepřímé závislosti mezi příjmem bílkovin a FKK byl prokázán také u mladších žen (35-59 roků). A konečně vztah proteinové podvýživy k riziku FKK i fraktur páteře v závislosti na snížení IGF-I prokázaly další dvě studie [1].

Vztah mezi zdravím kostí, nutricí a acidobazickou rovnováhou

Dietní bílkovina tvoří základní podíl na obsahu kyseliny v dietě, protože aminokyseliny methionin a cystein jsou metabolizovány na kyselinu sírovou. Naopak ovoce a zelenina obsahují složky alkalizující. Výpočty, odhadující množství kyselin z diety uvolněných, jsou označovány jako čistá endogenní produkce kyselin (net endogenous acid production - NEAP). Výpočet zahrnuje celkovou kapacitu diety tvořit kyseliny i báze. V západních dietách tvorba a uvolnění kyselin převažuje. Další je výpočet potenciální nálože kyselin, které musí ledviny vyloučit (potential renal acid load - PRAL). Tento výpočet může být dále korigován obsahem iontů v dietě ($PRAL_{diet}$). Jeho běžně pozitivní hodnota je dále zvyšována množstvím fosfátů, a snižována množstvím kalia, magnézia a především kalcia s dietou přijatých.

Dříve byl názor, že acidóza, vznikající po požití bílkovin živočišného původu, je puřována kalcium z kostí, protože příjem těchto bílkovin zvyšuje kalcii [7]. Uvedený názor je nyní korigován poznáním, že aminokyseliny arginin a lysin stimulují zároveň vstřebávání Ca ze střevního lumen. Zvýšená kalcie je kryta tímto procesem, pokud je ovšem přívod Ca v dietě dostatečný [1,8].

Uvedme příklady prací na toto téma. Pomocí podrobného dietního dotazníku (126 položek) byla zjišťována kvalita a kvantita složení potravy v období 12 měsíců u dvou souborů osob. První byl soubor starších probandů ($n=1069$, z toho 62 % žen, průměrný věk 76 let). Druhý soubor tvořily osoby mladší ($n=2919$, 56 % žen, průměrný věk 60 let). Byly hodnoceny vztahy NEAP a PRAL k hodnotám BMD krčku femuru a bederní páteře. Pro statistické zpracování byly soubory dále rozděleny na muže a ženy, takže byly hodnoceny samostatně čtyři skupiny probandů. Významný negativní vztah byl zjištěn pouze u starších mužů, tj. z prvního souboru mezi NEAP a BMD krčku femuru ($p=0,04$). V této práci nebyly zvlášť hodnoceny skupiny s nízkým a vysokým příjmem Ca [9].

V recentní práci bylo hodnoceno 1218 mužů a 907 žen, průměrný věk 69 let. Informace o dietách byly zjišťovány v osobním rozhovoru. Muži i ženy byli rozděleni do skupin s nízkým příjmem Ca < 800 mg/d a s příjmem vyšším >800 mg/d. Byly hodnoceny vztahy NEAP, PRAL a $PRAL_{diet}$ k BMD proximálního femu-

ru, krčku femuru a lumbální páteře u mužů, u žen jen k prvním dvěma místům. Významný negativní vztah byl zjištěn u mužů s nízkým příjmem Ca pro vztah mezi $PRAL_{diet}$ a BMD proximálního femuru. Autoři této práce vyšší přívod Ca výrazně doporučují [8].

Ovšem bez ohledu na tyto diskutované vztahy mezi zdravím kosti a acidifikujícím vlivem diety platí obecná závislost mezi nepříznivým vlivem metabolické acidózy (MAC) na zdraví kosti. Pufrování této acidózy nutí kost uvolňovat kalciové soli (uhličitanu a citráty). To vede k poklesu BMD. Již při trvání MAC nad 24 h je prokazováno uvolňování Ca^{2+} z kostí, je stimulována kostní resorpce a inhibována novotvorba kosti. Navíc je při MAC stimulována exprese osteoblastického prostaglandinu E_2 . Následkem je zvýšení RANKL-RNA v osteoblastech a produkce RANKL v nich. RANKL (receptor activator of nuclear factor κB ligand) se váže na receptor RANK na povrchu osteoklastů. Tato interakce RANKL/RANK startuje kaskádu dějů vedoucích k diferenciaci a vyzrávání osteoklastů. Jejich resorpční kapacita stoupá [7,10]. Poznámka: problematice RANKL/RANK je věnována znovu pozornost z části o zánětu, BMD a osteoporóze.

Obezita a zdraví kosti

Mezi obezitou a kostmi je dvojitý vztah:

1. je pozitivní závislost mezi množstvím tělesného tuku a obezitou k hustotě a pevnosti kosti;
2. vliv tuku na kost je zároveň problematický nejen tím, že u obézních je již během prvních dvou dekád života zvýšený výskyt fraktur, ale i tím, že viscerální tuková tkáň je v nezávislé, nepřímé úměrnosti ke kostní hmotě obézních osob.

Za tento vztah jsou zřejmě odpovědné adipokiny, což jsou cytokiny produkované tukovou tkání, které se při viscerální obezitě stávají zdrojem chronického zánětu mírného stupně. Jsou to bioaktivní bílkoviny, z nichž část působí prozánětlivě a část protizánětlivě.

Prozánětlivé adipokiny: TNF- α , IL-6, IL-8, leptin, resistin, visfatin, retinol vázající bílkovina (RBP), ve viscerálních adipocytech produkovaný chemokin „monocyte chemoattractant protein-1“ (MCP-1) a další.

Protizánětlivé adipokiny: adiponektin, IL-4, IL-10, IL-13, antagonist receptoru IL-1 (IL-1Ra), transformující růstový faktor beta (TGF- β) a další.

V plasmě obézních je zvýšená také koncentrace bílkovin akutní fáze CRP a frakcí komplementu, obojí jsou secernovány více ve viscerálním tuku [11,12]. Navíc hyperplazie tukové tkáně provázející pozitivní bilanci energie, se zvyšujícím se počtem adipocytů a produkcí adipokinů v nich přitahuje makrofágy, které se spolu s monocyty samy podílejí na chronickém zánětu [13].

Distribuce tukové tkáně a její účinek na zánět

Obezita je charakterizovaná expanzí hmoty tukové tkáně a dramatickými změnami v její tělesné distribuci. Nahromadění tukové tkáně v hrudníku a bříše (názvy:

abdominální, viscerální, androidní obezita) má závažné metabolické následky. Oproti tomu nahromadění tuku v dolní části těla (gynoidní obezita) metabolicky závažné následky nemá.

Zvětšení abdominální tukové hmoty je spojeno se zvýšením cirkulujících mediátorů zánětu včetně bílkovin akutní fáze: CRP, pro- i proti-zánětlivých cytokinů a adhezních molekul. Místem, kde jsou tyto mediátory produkovány, jsou zpravidla játra a lymfoidní orgány. V obezitě se ale stává jejich hlavním producentem tuková tkáň, která vytváří chronické místní i systémové zánětlivé prostředí. Hodnoty CRP korelují s množstvím viscerální tukové tkáně, s rizikem inzulinoresistence, hypertenze a koronárně-vaskulárních chorob. Abdominální obezita je rizikovým faktorem pro inzulinoresistenci, diabetes mellitus 2. typu, hypertenzi, dyslipidémii a kardiovaskulární onemocnění. Naplňuje tedy kritéria metabolického syndromu.

Profil produkovaných adipokinů není ve viscerální a podkožní tukové tkáni stejný. Tak např. adipocyty viscerálního tuku secernují ve větší míře prozánětlivé adipokiny rezistin a visfatin, které snižují citlivost na inzulín. Hodnoty prozánětlivého MCP-1 jsou ve viscerální tukové tkáni u obézních osob vyšší, než u neobézních a hodnoty protizánětlivého adiponektinu, který má ochranný vliv proti osteoporóze a citlivost na inzulín zvětšuje, naopak klesají [11, 14]. V podkožní tukové tkáni je naopak vyšší produkce prozánětlivého leptinu. Hromadění viscerálního tuku je spojováno s vyššími hladinami IL-6 a TNF- α , což je uváděno do nepříznivé souvislosti s vývojem osteoporózy [11,13,14].

Viscerální obezita je klinicky definována poměrem obvodu pasu k obvodu boků a je prokázána, když tento index dosáhne u mužů hodnoty 0,95 a více, u žen 0,80 a více. Nebo jednodušeji, obvod pasu u mužů 102 cm a více, u žen 88 cm a více [11]. V nedávné klinické studii u 1434 korejských žen ve věku nad 45 let, byl při hodnocení pomocí obvodu pasu prokázán škodlivý vliv obezity na obsah minerálů v kosti (BMC). Ten byl ve významně negativním vztahu k BMC krčku femuru, celkového kyčle i k celotělovému BMC. Se zvyšující se obezitou, provázející stárnutí, se negativita tohoto vztahu pro první dvě měřené lokality dále stupňovala [15].

Vztah mezi BMD a tělesnou tukovou hmotou (TTH) je na obr. 2 [3]. Počty vyšetřených i symbolika grafu jsou stejné, jako byly na obr. 1. V jednotlivých hmotnostních skupinách jsou sloupce kvartilů hodnot TTH uspořádány vždy tak, že levý krajní sloupec reprezentuje hodnoty TTH nejnižší, pravý krajní sloupec hodnoty nejvyšší. Trendy hodnot BMD jsou ve všech hmotnostních skupinách ve významné, ale nepřímé závislosti na TTH. Tento graf názorně ukazuje na dvě stránky vztahu obezity ke zdraví kostí. Se zvyšující se hmotností se BMD zvyšuje, ale s množstvím TTH zároveň klesá.

Cirkulující lipidy a kost

Uvádíme zjištěné vztahy z více klinických studií, jejichž výsledky jsou popsány v recentní přehledné publikaci [13].

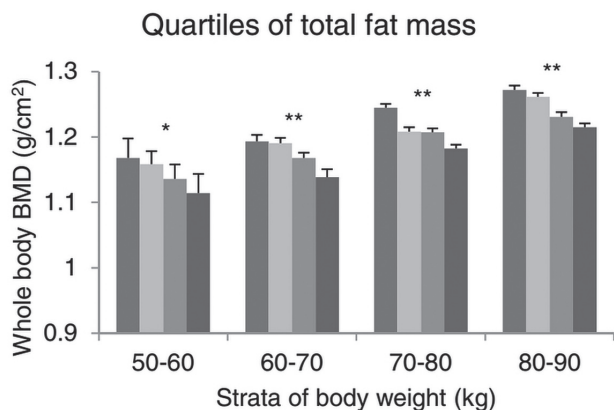


Fig. 2 Values of whole body bone mineral density (BMD) in relation to total fat mass. Least-squares means (standard error) of the BMD adjusted for age and height, across quartiles of body compositions in 10-kg strata of body weight. The bars from left to right are quartiles 1, 2, 3 and 4 of body composition. Significance of trends: * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$. From [3] with permission.

Studie 1: byl hodnocen vztah mezi BMD a obsahem minerálů v kostech (BMC) k lipidovým parametřům u osob ve věku 25-64 let. BMD byl v negativně významném vztahu k cholesterolu u mužů ($n=7137$), u premenopauzálních žen ($n=4585$) i postmenopauzálních žen ($n=2248$). Celotělový BMC byl ve významně negativním vztahu k cholesterolu, triacylglycerolům i LDL cholesterolu [16].

Studie 2: byl hodnocen vztah BMD bederní páteře a kyčelního kloubu k aterogennímu lipidovému profilu (AFP) u žen v menopauze. Do tohoto profilu autoři počítají: cholesterolémie $\geq 6,21$ mmol/l nebo LDL cholesterol $\geq 4,14$ mmol/l nebo lipoprotein (a) ≥ 62 nmol/l; ženy s těmito nálezy měly proti ženám s uvedenými parametry nezvýšenými významně nižší BMD lumbální páteře ($p=0,007$) a krčku femuru ($p=0,004$) [17].

Studie 3: podobné závěry zjištěny u jihokorejských premenopauzálních ($n=375$) i postmenopauzálních žen ($n=355$) [18].

Studie 4: u diabetiků ($n=16$) a zdravých kontrol ($n=12$) byl zjišťován vztah mezi lipidy séra a obsahem tuků v kostní dřeni (bederní páteři, distálním femuru a proximální tibii). Bez ohledu na diabetes byla pozitivní korelace mezi cholesterolem, triacylglyceroly a obsahem tuků v kostní dřeni [19].

Chronický systémový zánět nízkého stupně – vztah ke zdraví kosti

Stárnutí je provázáno dysregulacemi imunitního systému. Může dojít k chronickému mírnému zánětu („inflammaging“), kdy dochází k 2 až 4 násobnému zvýšení prozánětlivých cytokinů, jejich solubilních receptorů a bílkovin akutní fáze. Zvýšení sekrece prozánětlivých cytokinů bylo přijato jako obecná metabolická cesta, ovlivňující ztrátu kosti. Je prokazováno na věku závislé zvyšování hodnot IL-6, TNF- α , solubilního receptoru IL-6, antagonisty receptoru IL-1 (IL-1Ra), IL-18, CRP i fibrinogenu. Protizánětlivý cytokin IL-10 naopak klesá.

Tento zánět je prokazován u řady chronických nemocí, včetně kardiovaskulárních, diabetu, artritidy, karcinomů, demence, M. Alzheimer, metabolického syndromu, osteoporózy, fraktur z křehkosti a sarkopenie [20, 21, 22]. Obr. 3 ukazuje postupné zvyšování prozánětlivých markerů v závislosti na věku [20].

Původ zánětu ve stáří

V úvahu přichází více příčin, např. selhání protizánětlivých mechanismů během života neustále aktivovaných [12]. Dále to je oxidační stres, volné radikály se podílejí na apoptóze osteoblastů, aktivaci RANKL (viz dále) a na osteoklastogenezi [23]. V epidemiologické studii ($n=1327$), zahrnující věkové kategorie 20-85 let, byl ve vyšším věku prokazován významný vzestup markerů zánětu. Ale po korekci na morbiditu a kardiovaskulární rizikové faktory byla uvedená závislost z významné části zjišťována jen při současném výskytu chronických onemocnění [22, 24].

Zánět, BMD a osteoporóza

Prozánětlivé cytokiny ovlivňují remodelaci kostí dvojitým způsobem:

1. Zvýšením produkce RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) v osteoblastech, který se, jak uvedeno již výše, váže na receptor RANK na povrchu osteoklastů. Tím je stimulována jejich aktivita a kostní resorpce se zvyšuje. Tento mechanismus je aktivován také volnými radikály.
2. Zvýšení tvorby M-CSF, tj. faktoru stimulujícího kolonu makrofágů. M-CSF potlačuje v osteoblastech produkci osteoprotegerinu (OPG). Funkce OPG: je solubilním, „slepým receptorem“ pro RANKL, který vychytává dříve než se stačí navázat na RANK osteoklastů. Tím je resorpce kosti ztlumena. Potlačením OPG cytokiny je tedy resorpce kosti dále zrychlena [20, 25].

Nutriční přístupy v boji se zánětem – vztah k osteoporóze a frakturám

Dietní intervence, včetně snížení tělesné hmotnosti, tj. omezení příjmu kalorií a dodržování zdravé diety, přispívají k potlačení zánětu. Sem patří příznivý vliv středomořské diety a specifických dietních složek, včetně celozrnných potravin, ovoce, zeleniny, ryb, omega-3 mastných kyselin (ω -3 MK) a vitaminů D, C, E. Zatím omezený počet intervenčních pokusů prokázal, že suplementace Ca, vitaminu D, diet s vysokým obsahem mléčných produktů i obecně s vyšším obsahem bílkovin, vitaminu K i ω -3 MK mohou snižovat cirkulující markery zánětu u osob s osteoporózou, sarkopenií nebo jinou chronickou nemocí.

Údaje z řady pokusů a studií prokazují, že mléčné produkty mají buď prospěšný, nebo alespoň neutrální vliv na mírně zvýšené markery zánětu. Např. po 28

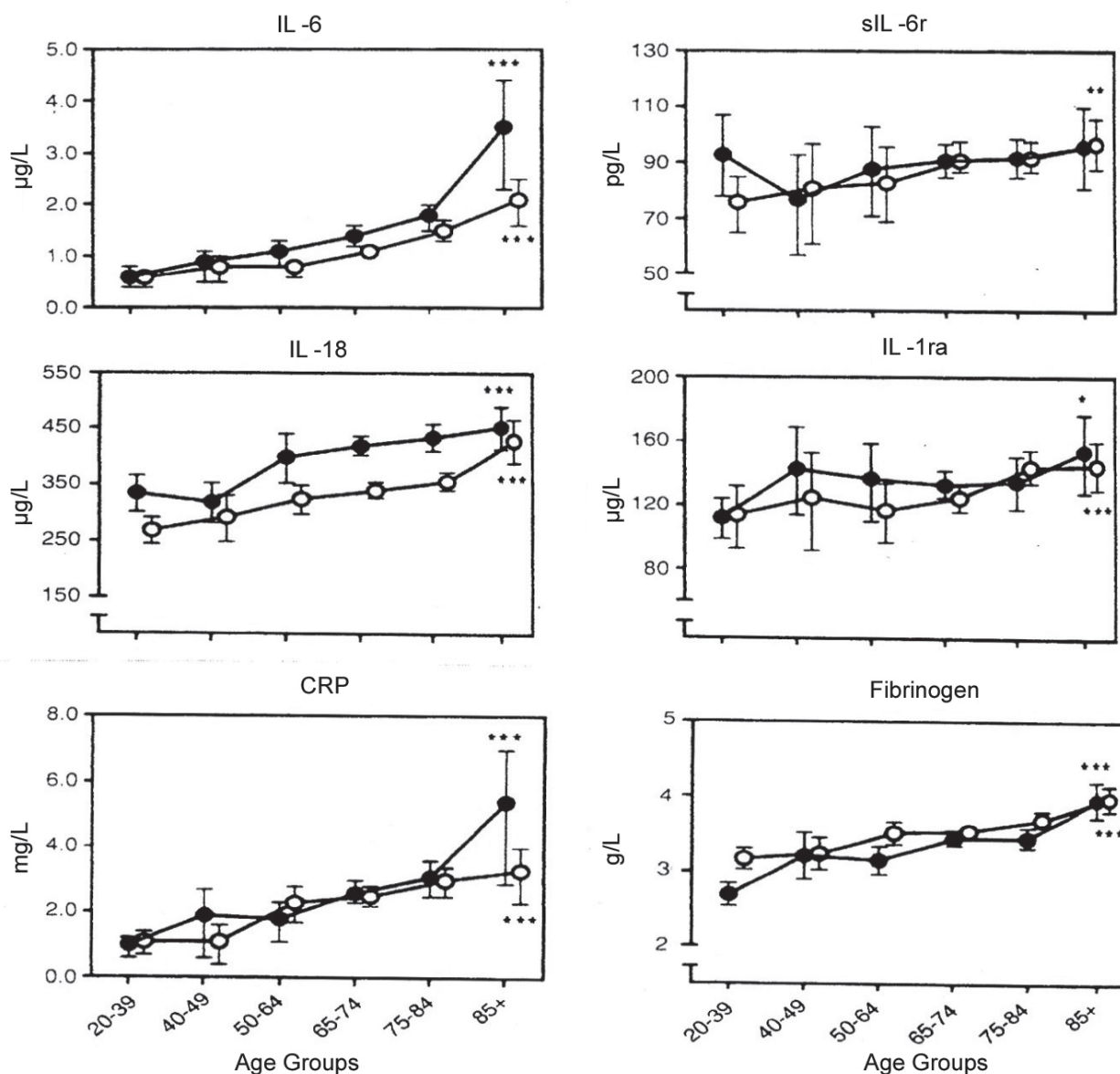


Fig. 3 Mean (with 95 % confidence intervals) serum levels of inflammatory markers according to gender (black circles males, open circles females) and age groups. Abbreviations: IL-6 = interleukin-6; sIL-6r = soluble IL-6 receptor; IL-18 = interleukin-18; IL-1ra = IL-1 receptor antagonist; CRP = C-reactive protein. Significance of trends: * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.001$. From [20] with permission.

dní byly sledovány dvě skupiny mírně obézních osob. Skupina A měla vysoký obsah mléčných bílkovin s obsahem kalcia (Ca) 1200 až 1400 mg/den. Skupina B dostávala bílkovinu ze sóji s obsahem Ca 500 až 600 mg/den. Ve skupině A došlo k významnému snížení TNF- α , IL-6 a ke zvýšení adiponektinu. Ve skupině B byly efekty opačné. Protože u sledovaných nedošlo k významnému poklesu hmotnosti, znamená to, že vysokomléčná dieta snížila markery zánětu bez ohledu na tukovou masu [20].

Podobný příznivý efekt mléčných bílkovin na změny prozánětlivých cytokinů byl prokázán i v další studii. Po 12 týdnů byly dvě skupiny nemocných s metabolickým syndromem léčeny isoenergetickou dietou, na které se podílely uhlovodany 49 %, tuky 35 % a bílkoviny 16 %. Ve skupině A se podílely mléčné produkty na přívodu 28 až 35 g bílkovin denně, ve skupině B jen 8 g denně. Ve skupině A došlo

proti B k významnému poklesu TNF- α , IL-6 i CRP a k významnému zvýšení adiponektinu. Významně zde klesl i MCP-1 [26]. Numerické výstupy z této práce byly zpracovány graficky [20] a jsou předloženy na obr. 4.

Možný příznivý efekt mléčných produktů je, alespoň zčásti, přičítán peptidům z mléčných bílkovin. V různých pokusných modelech vedlo podávání peptidů z kaseinu nebo laktoferinu k poklesům CRP a zvýšení adiponektinu, i když významnost těchto trendů nebyla prokázána [12]. Několik dalších intervenčních pokusů s mlékem a jogurty obohacenými vitamínem D nebo Ca + vitamínem D u lidí s nadváhou a obézních vedlo k snížení markerů zánětu, zatímco jiné, podobně uspořádané, protizánětlivý efekt neprokázaly. Nedávná systémová review shrnula přehled této problematiky tak, že dosud nelze uzavřít, zda mléčné produkty zánět oslabují [26].

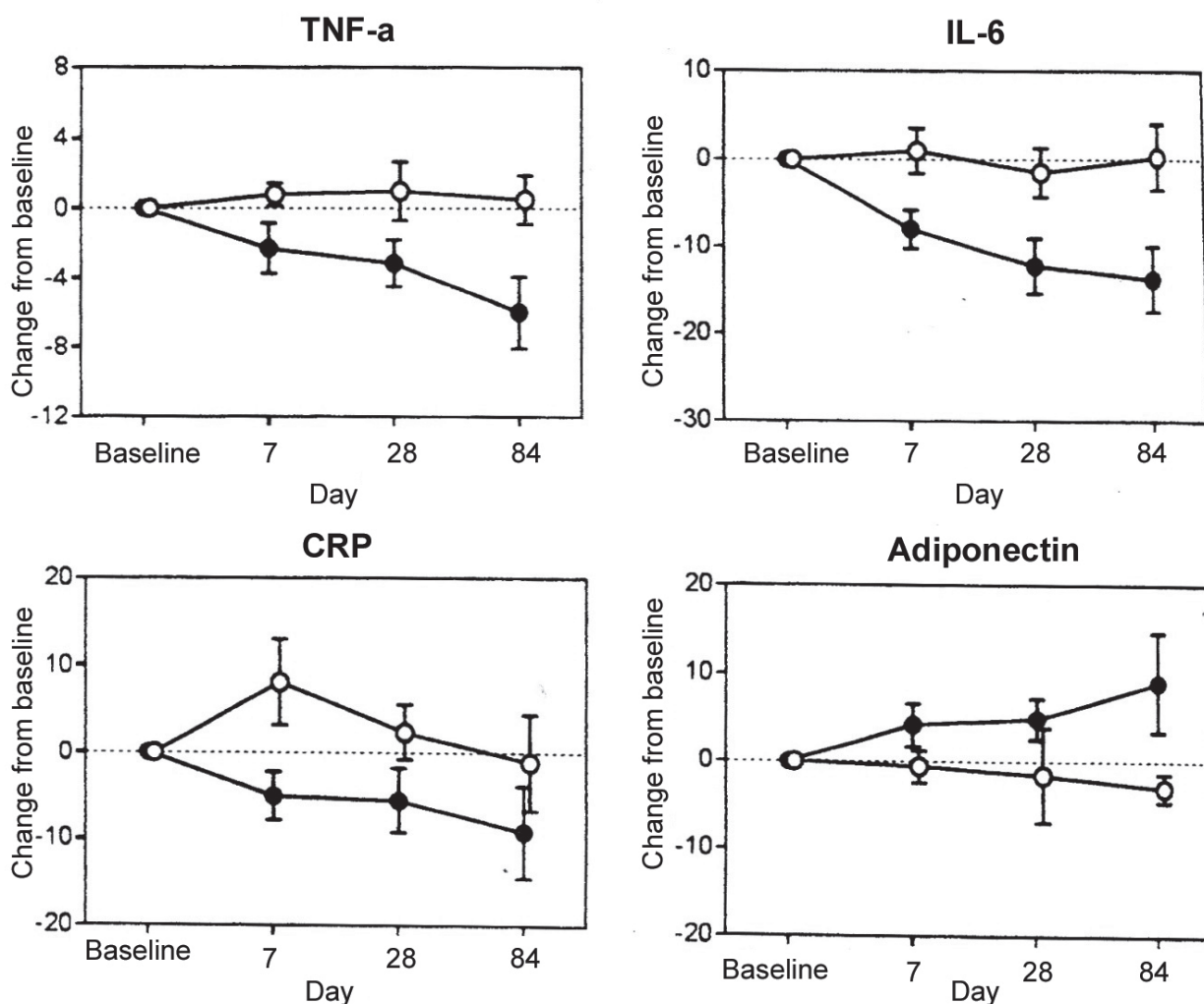


Fig. 4 Absolute changes in inflammatory biomarkers during 12 weeks of isoenergetic diet in two groups of patients with metabolic syndrome. The income of energy was in all patients covered by carbohydrates 49 %, fat 35 %, proteins 16 %.

Group A (dark circles): dairy products in adequate amount of 28-35 g/d.

Group B (open circles): low dairy in amount of 8 g/d.

Abbreviations: TNF- α = tumor necrosis factor-alpha; IL-6 = interleukin-6; CRP = C-reactive protein. For all inflammatory markers, there was a significant diet effect: TNF- α $p < 0.01$; IL-6 $p < 0.02$; adiponectin < 0.01 . There was also a significant reduction of proinflammatory chemokine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). From [20] with permission.

Vícenenasycené mastné kyseliny

Zájem o vícenenasycené mastné kyseliny řady omega-3 (ω -3 MK) jako o složky výživy je z hlediska zdraví kostí dán protizánětlivými vlastnostmi konečných produktů jejich metabolismu a vlivem na zvýšení střevní absorpce kalcia. V řadě ω -3 MK je výchozím článkem alfa-linolenová kyselina (ALA), metabolizovaná na základní reprezentanty této řady, kyselinu eikosapentenovou (EPA) a dekahexenovou (DHA).

Řada ω -6 MK vychází z kyseliny linoleové (LA) metabolizované na predominantní článek této řady kyselinu arachidonovou (AA). Metabolismus ω -6 MK končí produkty působícími naopak prozánětlivě.

Za optimální poměr mezi příjmem ω -6 MK : ω -3 MK v dietě je považována hodnota 2-3:1. V západní dietě je tento poměr mnohem vyšší. Např. v typické americké dietě dosahuje hodnot 8-12:1. Tento nežádoucí poměr se může podílet na patogenezi

obezity a osteoporózy podporou vývoje chronického zánětu lehkého stupně [27, 28, 29].

Mechanismy uvažované jako možné příčiny pozitivního vlivu ω -3 MK na zdraví kostí.

1. Aktivací nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) působením cytokinů, se zvyšuje resorpce kostí a tlumí jejich formace. Výzkum na transgenních myších prokázal ochranný vliv ω -3 MK proti aktivaci NF- κ B. EPA a DHA snižovaly u myší zranění osteoklastů a zpomalovaly resorpci kostí.
2. Také u kuřat a krys vedlo snižování poměru ω -6 MK : ω -3 MK k poklesu produkce prozánětlivého prostaglandinu E2 a ke zvýšení markerů formace kostí. Ochranný vliv je opět přičten inhibici produkce cytokinů.
3. Pozitivní vliv na kostní metabolismus může plynout také z inhibice vlivů transkripčních faktorů, jako je „peroxisome proliferator activator receptor γ “ (PPAR γ). Ten usměrňuje přeměnu pre-osteoblastů na adipocyty, čímž tvorba osteoblastů klesá [27].

V recentní studii byl zjišťován vztah mezi příjmem ω -3 MK a BMD u 2125 mužů a žen ve věku > 60 let. Velká část souboru měla příjem daný pouze běžnou dietou (85 %), menší část brala navíc ω -3 MK jako doplněk výživy (15 %). Tato suplementace se typicky pohybovala kolem 0,3 g/den EPA+DHA. To byl přibližně dvojnásobek dávky obsažené v běžné dietě. Byly zjišťovány vztahy mezi příjmem ω -3 MK k BMD krčku femuru, celkového femuru a lumbální páteře. Ve skupině s běžným příjmem bez suplementace byla zjištěna hraniční významnost přímého vztahu obsah ω -3 MK v dietě: BMD krčku femuru ($p=0,0505$), další závislosti nezjištěny. Ve skupině suplementované byl významný vztah mezi příjmem ω -3 MK a BMD lumbální páteře ($p=0,005$), ale žádný vztah pro ostatní dvě místa měření BMD [27].

Byly hodnoceny další studie u lidí, sledující efekt diet obohacených ω -3 MK a tím jejich příznivějším poměrem k ω -6 MK. Byl sledován vliv na BMD a riziko fraktur. Výsledky jsou smíšené. Některé zjišťují ochranný efekt jak vzhledem ke ztrátě kostí, tak k frakturám [30]. Jiné k těmto závěrům nedospěly [21]. Nedávná systematická review hodnotila čtyři randomizované pokusy sledující vztahy mezi příjmem ω -3 MK a BMD. Příznivý efekt byl prokázán v jedné z těchto prací, kde byly ω -3 MK suplementovány spolu s Ca. Šlo o starší ženy s osteoporózou a osteopenií, tj. osoby, u nichž lze očekávat chronický systémový zánět. Další tři pokusy bez příznivého efektu byly u zdravých pre- a post-menopauzálních žen a u mužů [31]. Systematická review hodnotící vliv ω -3 MK na markery zánětu prokázala, že přívod ω -3 MK tyto markery v cirkulaci nemocných s akutním i chronickým onemocněním snižuje. Proto je možný závěr: pozitivní efekt ω -3 MK na zdraví kostí se uplatňuje tam, kde jsou markery zánětu zvýšené. V současné době není zatím souhlas o potřebném množství ω -3 MK nutném pro zlepšení zdraví kostí nebo pro snížení systémového zánětu [13, 20].

Vegetariánství

Vegetariány lze dělit podle typu diet do více skupin:

1. Polovegetariáni: vzácně konzumují tmavé maso, kuřata nebo ryby, běžně mléčné produkty a vejce.
2. Lakto-ovo vegetariáni: nejedí maso, ryby ani drůbež. Mléčné produkty a vejce bez omezení. Pokud vylučují z potravy vejce, jde o lakto-vegetariány, když nekonzumují mléčné produkty, ale naopak vejce, jde o ovo-vegetariány.
3. Vegani: odmítají jakoukoliv potravu živočišného původu. Méně přísní vegani konzumují mléčné produkty a vejce, jsou-li zapracovány do jiných potravin (pečiva). Přísní vegani odmítají jíst jakékoliv přísady získané od živočichů (např. med, želatina).

Z uvedeného plyne, že vzhledem ke značné variabilitě veganských diet se obsah živin v nich liší, a to znesnadňuje vyhodnocení vlivu diet na kosti. BMD a riziko fraktur může být ovlivněno některými živinami obsaženými u vegetariánů v menším množství než

v běžné dietě. Mohou být rozdíly v obsahu Ca, vitamínu D, B_{12} i obsahu bílkovin. Obsah Ca může být naopak zvýšen, pokud zvýšený příjem mléčných produktů u nich nahrazuje příjem bílkovin z masa. Ze stejných důvodů mohou mít naopak vegani nedostatečný příjem Ca. Obdobně se může lišit i příjem vitamínu D a jeho cirkulující hladiny. V USA a Kanadě jsou mléko i některé potraviny vitamínem D fortifikovány.

Vegetariánská dieta může obsahovat větší množství oxalátů, fytátů a flavonoidů, které zhoršují absorpci Ca. Kyselina šťavelová a fytová jsou obsaženy v rostlinné stravě (oxaláty – špenát, rebarbora, fazole; fytáty – ořechy, nekvašený chléb, syrové fazole, obilná zrna).

Výrobky ze sóji užívané mnoha vegetariány jsou bohaté na obsah flavonoidů genisteinu a daidzeinu. Ty působí jako přírodní modulatory receptorů estrogenů a byl prokázán jejich pozitivní vliv na frekvenci fraktur kyčle u asijských žen [32]. I zde je obtížné porovnání s běžnou dietou, protože ani sójové produkty nejsou bohatě zastoupeny ve stravě všech vegetariánů a naopak i někteří konzumenti běžných diet podíl sójových výrobků ve stravě mají.

Metaanalýza hodnotící BMD v oblasti bederní páteře a kyčlí prokázala lehké snížení BMD u vegetariánů proti konzumentům běžné stravy, ale diference není klinicky významná. Riziko fraktur u vegetariánů ve srovnání s ostatní populací bylo zjišťováno ve studii EPIC-Oxford. Po dobu 5 let bylo sledováno 35 000 osob, z toho 77 % žen. Závěr: u veganů je asi o 30 % vyšší riziko fraktur. To platí pro západní typ diety, nikoli zřejmě pro asijské vegany, v jejichž potravě je příjem Ca vyšší [7, 33].

Další vlivy nutriční

Ovoce a zelenina

Několik klinických epidemiologických studií prokázalo pozitivní vztahy mezi BMD a konzumací ovoce a zeleniny u dospělých mužů a žen. Ovoce i zelenina jsou zdrojem alkalických iontů, vitamínu K i antioxidantních vitaminů, jako je vitamin C a β -karoten. Jejich vysoký příjem může alkalizovat vnitřní prostředí a snižovat vylučování Ca močí. Antioxidační vitaminy se podílejí na potlačení oxidačního stresu, který je v nepřímém vztahu k BMD. Navíc má vitamin C regulační úlohu při tvorbě kolagenu a diferenciaci osteoblastů. Vitamin K je kofaktorem při γ -karboxylaci kyseliny glutamové. Je proto esenciální pro vznik plně karboxylovaného osteokalcinu [7, 20, 34]. Vhodné zastoupení základních skupin potravin, včetně ovoce a zeleniny, v dietě je uvedeno v závěru práce.

Nápoje

Alkoholické nápoje

Je opakovaně prokazován pozitivní vliv mírných dávek alkoholu. Množství <55 g/den má pozitivní vliv na BMD, větší dávka má vliv negativní [35]. Další studie uvádějí pozitivní vliv na BMD při dávkách piva do 2,5 l/týden nebo vína do 820 ml/týden u mužů i u postmenopauzálních žen [36, 37].

Káva

Vztahy mezi pitím kávy a osteoporózou nejsou hodnoceny jednotně. Studie zpravidla dospívají k závěru, že pití kávy nemá pozitivní ani negativní vliv na zdraví kosti. Vztah mezi pitím kávy a frekvencí fraktur není prokázán. K negativnímu působení dochází pouze při kombinaci vysokých dávek kofeinu s nízkým příjmem Ca [7].

Zelený čaj

V souboru 2305 mužů ve věku 50-79 let byla ve vztahu k BMD celotělové, celého femuru, krčku femuru a bederní páteře sledována frekvence pití zeleného čaje. Pro všechny čtyři lokality byla mezi BMD a konzumací tohoto nápoje zjištěna nepřímá závislost, hraničně významná ale jen pro oblast bederní páteře ($p < 0,058$). V diskusi autoři citují další dvě práce na toto téma, z nichž jedna prokázala také nepřímou závislost, druhá vztah žádný. Naopak tři jiné práce došly k závěru, že pití zeleného čaje tlumí ztrátu kosti a snižuje riziko osteoporotických fraktur [34].

Nápoje syčené CO₂

Mají negativní vliv na kostní hmotu, ale ani zde nebyl vztah k frakturám prokázán.

Nápoje s kolou

Jejich pití zvyšuje příjem fosfátů a poměr P:Ca v dietním příjmu. V závislosti na zkonsumovaných množstvích je zjišťován pokles BMD [7].

Natrium

Protože podstatná frakce tělesného natria (Na⁺) je uložena v kostech, může kostra sloužit jako rezervní sklad Na⁺ mobilizovatelný při stavech jeho deplece. Při hyponatrémii se zvyšuje aktivita osteoklastů. Je také ovlivněna diferenciací mezenchymálních stromálních buněk, prekurzorů jak osteoblastů tak i adipocytů. Dochází k útlumu jejich přeměny v osteoblasty a zvyšuje se jejich transformace v adipocyty [38]. V experimentech na zvířatech je prokázáno, že chronická hyponatrémie vede ke ztrátě kosti. U lidí je chronická hyponatrémie nezávislým rizikovým faktorem osteoporózy a fraktur [32, 39]. Hyponatrémie trvající déle než rok je spojena se čtyřnásobně vyšším rizikem osteoporózy proti srovnatelným jedincům s normonatrémií. Záleží přitom na tíži poklesu a jeho trvání. Při úspěšné terapii hyponatrémie se naopak popsané riziko snižuje [39, 40].

Ve vztahu Na⁺ ke zdraví kosti je nutno zmínit i další vztah. Na⁺ soutěží spolu s Ca²⁺ o stejný reabsorpční mechanismus v proximálním tubulu. Na 100-200 mmol Na⁺ v dietě je vyloučen 1-2 mmol Ca²⁺. Závažná je kombinace přesolené diety s nízkým příjmem kalcia (nejde tedy o hypernatrémii). Kazuistika: omezení 20 let trvajícího přesolování stravy u postmenopauzální ženy s osteoporózou a frakturami vedlo k poklesu kalcie ze 7,5 mmol/d na 2,5 mmol/d [41].

Poznámka: Problematika kalcia a vitamínu D nebyla samostatně do práce zařazena ze dvou důvodů. Jednak pro limitovaný rozsah textu, ale především proto,

že obě komponenty jsou součástí standardní osteologické péče a interesovaní klinici se s pokroky v této rozsáhlé (zejména co se vitamínu D týče) tematice na odborných akcích i v tisku opakovaně setkávají.

Závěr

Ve vývoji a udržování struktury kosti má nutriční významnou úlohu. Veřejnost se orientuje na jídlo, nikoliv na jednotlivé nutrienty v něm obsažené. Proto je vhodné doporučovat zastoupení celých skupin potravin. 1. Chléb, další potraviny z obilí a brambory (35 %); 2. Ovoce a zelenina (30 %); 3. maso a ryby (15 %); 4. Mléko a mléčné výrobky (15 %); 5. Tuk a sladká jídla (15 %).

Poznatky z velkých studií: mléko a mléčné produkty zajišťující více než 50 % celkového Ca v dietě spolu s ovocem a zeleninou jsou prospěšné pro zdraví kosti bez ohledu na věk. Příjem bílkovin je vedle příjmu Ca a vitamínu D další klíčovou složkou nutriční ve spojení s tělesnou aktivitou. To platí od dětství do stáří. Příjem tuku a obezita jsou hodnoceny ze dvou hledisek: je pozitivní závislost k hustotě a pevnosti kostí a zároveň nepřímá závislost mezi množstvím tukové tkáně, především viscerální a kostní hmotou u obézních. Mírný chronický zánět provázející stárnutí je v nepřímé závislosti ke zdraví kosti. V širším rozsahu je zkoumáno, zda vhodná skladba diety může projevy chronického zánětu a jeho vliv na zdraví kosti příznivě ovlivnit.

Literatura

1. **Bonjour, J.-P., Chevalley, T., Amman, P. et al.** Protein intake and bone health. In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) Nutrition and Bone Health, Springer, N. Y., 2015, p. 301-317.
2. **Kerstetter, J. E., O'Brien, K. O., Insogna, K. L.** Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J. Nutr.*, 2003, 133, p. 855-861.
3. **Shin D., Kim, S., Kim, K. H., Park, S. M.** Importance of fat and lean mass on bone health in men. The Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). *Osteopor. Int.*, 2014, 25 (2), p. 467-474. Doi: 10.1007/s00198-013-2412-8. Epub 2013 Jun 19.
4. **De Laet, C., Kanis, J. A., Oden, A. et al.** Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteopor. Int.*, 2005, 16, p. 1330-38.
5. **Munger, R. G., Cerhan, J. R., Chiu, B. C.** Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69, p. 147-52.
6. **Wengreen, H. J., Munger, R. G., West, N. A. et al.** Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J. Bone Miner. Res.*, 2004 Apr; 19(4), p. 537-45. Epub 2004 Feb 9.
7. **Darling, A. L., Lanham, S. A.** Food groups and bone health. In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) Nutrition and Bone Health, Springer, N. Y., 2015, p. 277-289.
8. **McLean, R. R., Qiao, N., Broe, K. E.** Dietary acid load is not associated with lower bone mineral density except in older men. *J. Nutr.*, 2011, 141 (4), p. 588-594.

9. **Mangano, K. M., Walsh, S. J., Kenny, A. M. et al.** Dietary acid load is associated with lower bone mineral density in men with low intake of dietary calcium. *J. Bone Miner. Res.*, 2014, 29 (2), p. 500 – 506.
10. **Bushinsky, D., Krieger, N. S.** *Acid-base balance and bone health.* In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) *Nutrition and Bone Health*, Springer, N. Y., 2015, p. 335-337.
11. **Goncalves, C. G., Glade, J. M., Meguid, M. M.** Metabolically healthy obese individuals: key protective factors. *Nutrition*, 2016, 32, p. 14-20.
12. **Calder, P. C., Anlivalia, N., Brouns, F.** Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Brit. J. Nutr.*, 2011, 106 (suppl. 3), p. S5-S78.
13. **De Paula, F. J. A., Rosen, C. J.** *Fat and bone.* In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) *Nutrition and Bone Health*, Springer, N. Y., 2015, p. 319-333.
14. **Kwon, Y. M., Kim, G. W., Yim, H. W. et al.** Association between dietary fat intake and bone mineral density in Korean adults: data from Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2008-2009). *Osteopor. Internat.*, 2015, 26 (3), p. 969-976.
15. **Chung, W., Lee, J., Ryu, O. H.** Is the negative relationship between obesity and bone mineral content greater for older women? *J. Bone Miner. Metab.*, 2014, 32(5), p. 505-513.
16. **Hsu, Y. H., Venners, S. A., Terwedow, H. A. et al.** Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83(1), p. 146-154.
17. **Orosco, P.** Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein(a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur. J. Epidemiol.*, 2004, 19(12), p. 1105-1112.
18. **Cui, L. H., Shin, M. H., Chung, E. K. et al.** Association between bone mineral densities and serum lipid profiles in pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16(12), 1975-1981.
19. **Cutrim, D. M., Pereira, F. A., dePaula, F. J. et al.** Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Brazil J. Med. Biol. Res.*, 2007, 40(2), P. 221-227.
20. **Daly, R. M.** *Dietary factors and chronic low-grade systemic inflammation in relation to bone health.* In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) *Nutrition and Bone Health*, Springer, N. Y., 2015, p. 659-680.
21. **Barbour, K. E., Boudreau, R., Danielson, M. E. et al.** Inflammatory markers and the risk of hip fracture. *J. Bone Miner. Res.*, 2012, 27(5), p. 1167-1176.
22. **Ferrucci, L., Corsi, A., Lauretani, F. et al.** The origins of age related proinflammatory state. *Blood* 2005, 105(6), p. 2294-9.
23. **Meng, S. J.** Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int. J. Mol. Sci.*, 2010, 11(4), p. 1509-26.
24. **Moreto, F., de Oliveira, E. P., Manda, R. M. et al.** Pathological and behavioral risk factors for higher serum C-reactive protein concentrations in free living adults - a Brazilian community based study. *Inflammation*, 2013, Feb; 36(1), p. 15-25. Doi: 10.1007/s10753-012-9515-9.
25. **Palička, V.** *Metabolické choroby kostní.* V: J. Bureš (ed.) *Vnitřní lékařství*, Galen 2014, p. 781-91.
26. **Stancifffe, R. A., Thorpe, T., Zemel, M. B.** Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, 94, p. 423-430.
27. **Mangano, K. M., Kerstetter, J. E., Kenny, A. M. et al.** An investigation of the association between omega 3 FA and bone mineral density among older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey years 2005-2008. *Osteopor. Int.*, 2014, 25, p. 1033-1041.
28. **Kelly, O. J., Gilman, J. C., Kim, Y. et al.** Long-chain polyunsaturated fatty acids may mutually benefit bone obesity and osteoporosis. *Nutr. Res.*, 2013, 33(7), p. 521-533.
29. **Mangano, R. R., Sahni, S., Kerstetter, J. E. et al.** Polyunsaturated fatty acids and their relation with bone and muscle health in adults. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 2013, 11, p. 203-312.
30. **Choi, E., Park, Y.** The association between the consumption of fish/Shellfish and the risk of osteoporosis in men and postmenopausal women aged 50 years or older. *Nutrients*, 2016, doi:10.3390/nu8030113.
31. **Orchard, T. S., Pan, X., Cheek, F. et al.** A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Brit. J. Nutr.*, 2012, 107, p. S253-S260.
32. **Holm, J. P., Amar, A. O. S., Hyldstrup, L. et al.** Hyponatremia, a risk factor for osteoporosis and fractures in women. *Osteoporos. Int.*, 2016, 27, p. 989-1001.
33. **Barr, S. I.** *Vegetarianism and bone health in women.* In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) *Nutrition and Bone Health*, Springer, N.Y., 2015, p. 291-300.
34. **Yang, Y. J., Kim, J.** Factors in relation to bone mineral density in Korean middle aged and older men. *Ann. Nutr. Metab.*, 2015, 64(1), p. 50-59.
35. **Kouda, K., Fujita, Y.** Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men. *Bone*, 2011, 49(2), p. 275-280.
36. **Tucker, K. L., Jugdaohsing, R., Powell, J. J. et al.** Effects of beer, wine and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, 89(4), p. 1188-1196.
37. **Sahni, S., Kiel, D. P.** *Smoking, alcohol, and bone health.* In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) *Nutrition and Bone Health*, Springer, N. Y., 2015, p. 489-504.
38. **Fibbi, B., Benvenuti, S., Giuliani, C. et al.** Low extracellular sodium promotes adipogenic commitment of human mesenchymal stromal cells: a novel mechanism for chronic hyponatremia-induced bone loss. *Endocrine*, 2016, 52, p. 73-85.
39. **Usala, R. L., Fernandez, S., J., Mete, M. et al.** Hyponatremia is associated with increased osteoporosis and bone fractures in a large US health system population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, 100, 8, p. 3021-3031.
40. **Sterns, R. H., Silver, S. M.** Complications and management of hyponatremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2016, 25, p. 114-119.
41. **Heaney, R.** *Sodium, potassium, phosphorus and magnesium.* In: M. F. Holick and J. W. Nieves (Eds.) *Nutrition and Bone Health*, Springer, N. Y., 2015, p. 379-393.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Prvouk P25/LF1/2.

Do redakce došlo 25. 1. 2016

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Antonín Kazda, DrSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN
Kateřinská 32
120 00 Praha 2
E-mail: kazda@vfn.cz