

Nutrice a osteoporóza

A. Kazda^{1,2}, P. Broulík³

¹Katedra klinické biochemie IPVZ Praha

²ÚKBLD 1. LF a VFN Praha, ³III.interní klinika 1. LF a VFN Praha

SOUHRN

Kazda A., Broulík P.: **Nutrice a osteoporóza**

Cílem práce je podat přehled současných poznatků o vztazích mezi výživou a osteoporózou. Za 75–80 % stavu kostní hmoty odpovídají genetické faktory. Z dalších vlivů se uplatňují tělesná aktivita, hormony, celkový zdravotní stav a výživa. Výživa, jako modulovatelný faktor, má zvláštní postavení v prevenci i terapii osteoporózy. Požadavkům na adekvátní výživu během celého života je ve vztahu k osteoporóze věnována stále větší pozornost. Tato problematika není ještě komplexně vyřešena. Dosud publikované práce se zabývají sledováním vlivu jen jedné nebo nanejvýše několika složek výživy na dynamiku vývoje osteoporózy. V přehledné práci jsou postupně předloženy současné názory na následující problematiku. Antropometrické hodnoty: existuje lineární vztah mezi tělesnou hmotností a kostní densitou. Je uvedena doporučená hodnota body mass indexu. Stav výživy: u starších osob ohrožených osteoporózou je častá proteino-energetická malnutrice. Ta zesiluje na věku závislou ztrátu kosti. Na vhodnou výživu a životní styl jsou zaměřeny speciální edukační programy. Stav výživy a fraktury krčku kyčelního kloubu: nemocní s těmito frakturami mají nižší spontánní příjem jídla. Suplementací výživy je tento defekt odstraňován, ale jsou nutné další klinické pokusy k průkazu příznivého efektu suplementace z různých hledisek. Inzulinu podobný růstový faktor: je významný pro růst a stav skeletu od fetálního období do vyššího věku. Je zjištěn vztah mezi tímto faktorem, příjmem bílkovin a poklesem kostní hmoty. Vhodný denní příjem bílkovin u starších osob má být 1 g/kg, v zátěžových stavech více. Práce dále uvádí doporučené dávky kalcia, fosfátů a vitamínu D. Dále jsou diskutovány: vliv nadměrného solení, metabolické kostní onemocnění při dlouhodobé parentální výživě, otázka životního stylu a vlivu alkoholu, kouření a kofeinu na zdraví kostí.

Klíčová slova: osteoporóza, zlomeniny kyčelního kloubu, malnutrice, vitamín D, calcium, fosfáty, nutriční podpora

SUMMARY

Kazda A., Broulík P.: **Nutrition and osteoporosis**

Osteoporosis is a severe illness in the civilized society. It causes fractures, the complications of which may result in death. Genetic factors are responsible for 75–80 % of the variants of the bone mass. Physical activity, hormones, total health state and nutrition are among the other factors. Nutrition is able of modulation and therefore, it has a special position in the prevention and therapy of osteoporosis. An always increasing attention is dedicated to the demands for adequate nutrition in relation to osteoporosis during the entire life.

Already in young people, malnutrition leads to osteoporosis. For the elderly, the protein-energy malnutrition is typical.

With age, the energy demand decreases, but not the demand for proteins. Their proper intake is about 1 g/kg/day and it increases during acute as well as chronic diseases. Elderly people with low intake of proteins and/or protein-energy malnutrition are likely to have decreased mineral bone density. Some special clinics give to the patients – after individual evaluation of their weight, serum albumin and nutritional questionnaire – the nutritional recommendation. An educational programme oriented on composition of nutrition + exercise + sun-bath was successful. Many patients with hip fractures suffer during their hospital stay from inadequate intake of protein, energy and other nutritional components, including calcium. Clinical experiments with supplemental nutritional support demonstrate a decrease of morbidity, mortality and shortening of the hospital stay. The paper not only describes the necessity of supplementation with calcium and vitamin D, but also the problems of vitamin K deficiency or the influence of higher NaCl intake on bone health. Some special situations are reviewed, i.e. mental anorexia or long lasting parenteral nutrition in relation to osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, hip fractures, malnutrition, vitamin D, calcium, phosphates, nutritional support

Osteologický bulletin 2006;11(4):95–103

Adresa: Prof. MUDr. Antonín Kazda, DrSc., Poliklinika 1. LF UK a VFN, Karlovo náměstí 32, 121 11 Praha 2, e-mail: kazda@vfn.cz

Došlo do redakce: 2. 8. 2006

Přijato k tisku: 18. 10. 2006

Úvod

Osteoporóza je závažné onemocnění civilizované společnosti vedoucí k frakturám, jejichž komplikace mohou vést až ke smrti. Práce prezentuje současnou úroveň poznatků o významu výživy pro vznik a ovlivnění osteoporózy. Problematika je v současné době neuzavřená a v mnoha úsecích předmětem diskuzí a výzkumu. Cílem předložené práce je uvést čtenáře do aktuálního stavu znalostí o vztazích výživy k osteoporóze. V jednotlivých úsecích jsou předloženy „pracovní závěry“. Pro větší názornost a přiblížení k současnému stavu poznání jsou prezentovány i konkrétní klinické pokusy, které mohou být inspirací při dalších studiích vztahů mezi osteoporózou a výživou.

Fyziologický stav kostí určují v dospělosti dva mechanismy. Je to hodnota vrcholové kostní hmoty, dosažená během růstu, a míra

kostní ztráty s přibývajícím věkem. Oba mechanismy jsou ovlivněny: geneticky, hormonálně, mechanicky, výživou a interakcemi mezi uvedenými vlivy. Genetické faktory odpovídají za 75–80 % stavu kostní hmoty. Ze zevních vlivů se uplatňují tělesná aktivita, hormonální léčba, celkový zdravotní stav a výživa.

Nejdramatičtější projevem osteoporózy jsou fraktury proximálních částí femuru. Jejich frekvence roste s věkem. Frekvence fraktur kyčle ve světě v r. 1990 byla 1 660 000, očekávání v r. 2050 je 6 250 000 [1,2]. Podvýživa u starších osob je častá a je těžší u těch, kteří mají frakturu kyčelního kloubu. Malnutrice přispívá jak k frakturám kyčelního kloubu, tak k následným komplikacím.

Nejčastější je u starších osob proteino-energetická malnutrice. Výživa jako modulovatelný faktor má zvláštní postavení jak v prevenci, tak v terapii osteoporózy. Výživová opatření mohou růst

kosti podpořit a bránit jejímu katabolismu [3]. Mezi následky nedostatečné výživy pro kost patří: 1. v dětství zpomalení růstu a nedostatečně pevné kosti, 2. v dospělosti možná ztráta kostní hmoty, 3. ve třetím věku rychlé odbourávání kostí. Všechny tyto vlivy usnadňují vznik osteoporózy a výskyt fraktur. Výživová opatření mohou růst kostí podpořit a bránit jejich katabolismu.

Spontánní menopauza znamená pro řadu žen (asi kolem 30 %) ztrátu kostní denzity, u některých až o 8 % za rok (rychlé ztracení). Jde o ukončení příznivého účinku estrogeneru na kostní remodelaci. U starších a starých lidí jde o senilní osteoporózu, výrazně závislou na neschopnosti tvorby vitamínu D v kůži, poruše vstřebávání kalcia a o sekundární hyperparatyreózu.

Antropometrické hodnoty

Dosud není souhlas o optimálním poměru hmotnost: výška pro snížení rizika fraktury u osteoporotiků. Obecně mají nemocní s osteoporózou podváhu s deplecí aktivní tělesné hmoty a tukových zásob. Nízká hmotnost a neúmyslné hubnutí jsou spojeny se zvýšením výskytu osteoporózy a mortality u starších osob.

Body mass index (BMI) lze lehko vypočítat. BMI = tělesná hmotnost v kg/výška v m². Normální BMI pro lidi nad 65 let je 21–25. Se vzestupem BMI se zlepšuje kostní hmotnost, poněvadž ale BMI > 26 je spojen s dalšími zdravotními riziky, měli by nemocní udržovat BMI v rozmezí 23–25.

Na skupině 845 starších lidí (615 žen, 230 mužů) s průměrným věkem 75 ± 4,4 let byl sledován efekt obezity na vývoj osteoporózy. Byla u nich měřena denzita kostního minerálu (BMD) a hodnocena podle kritérií osteoporózy definovaných WHO. 25 % žen a 11 % mužů mělo osteoporózu. Mnohočetná regresní analýza ukázala, že BMI je nejlepším nezávislým prediktorem BMD u žen i mužů. Pravděpodobnostní výskyt femorální osteoporózy byl 0,34 a 0,13 pro ženy a muže s BMI 25–30. Pro BMI 30–35 byly odpovídající hodnoty pouze 0,21–0,09. Studie tedy potvrdila ochranný efekt vysokého BMI na BMD krčku femuru. Riziko osteoporózy pro muže i ženy s BMI 25–30 bylo přibližně jen 33 % v porovnání s osobami s normálním BMI [4]. U mladých lidí, ale i u starších mužů je vyšší poměr aktivní tkáně k tukové spojen s vyšším obsahem minerálů v kostech, u postmenopauzálních žen je to naopak snížený poměr aktivní tkáně k tukové, který je v pozitivním vztahu k minerálům v kostech. Důvody těchto rozdílů jsou hledány v osteogenním efektu svaloviny na straně jedné, nebo v uvažované endogenní produkci estrogenu tukovou tkání na straně druhé [5]. Je uváděno i menší riziko fraktur u obézních zejména ve spojení s tělesnou aktivitou – tuková tkáň lépe absorbuje nárazy při pádu [6]. Nízký BMI může být výsledkem nevhodných životních podmínek nebo špatného tělesného či duševního zdraví. K tomu patří i péče o stav chrupu.

Závěr: Existuje lineární vztah mezi tělesnou hmotností a kostní denzitou. Z hlediska rizika fraktur u osteoporotiků je vhodné udržovat body mass index u osob nad 65 let v horním rozmezí normálních hodnot pro tento věk, tj. mezi hodnotami 23–25.

Stav výživy u starších osob a jeho vztah k BMD

Frekvence klinicky průkazné malnutrice roste s věkem. Není prokázána nutná souvislost s procesem stárnutí. Zdravé, aktivní starší osoby se nutričně moc neliší od mladých osob. Nadváhu má 90 % mladých mužů a žen v USA, ovšem jen 10 % starších > 70 let, kdy naopak 40 % má podváhu. Stárnutí vede k poklesu spontánního příjmu jídla, někdy se navíc uplatňuje malabsorpce a snížený metabolismus. Snížený příjem může resultovat z fyzických i mentálních onemocnění, léků snižujících chuť k jídlu, ztráty chuti a čichu, z chudoby, z poruchy kognitivních a poznávacích funkcí. Jsou ohroženi vdovci neznalí vaření a alkoholici. U lidí žijících v ústavech se uplatní i prostředí jídelny a spolustolovníci i přístup personálu.

Nejčastější nutriční deficit u starších osob je proteino-energetický

malnutrice. Se stárnutím klesá aktivní tělesná hmota a potřeba energie při poklesu aktivity. Potřeby živin se ale, s výjimkou cukrů, významně nesnižují. Pro tyto jedince je vhodná dávka bílkovin 1,0 g/kg/den. Má-li starší osoba aktivní či chronické onemocnění, potřeba je vyšší. Každé infekční onemocnění (pneumonie, infekce močových cest) může vyvolat či zhoršit proteino-energetickou malnutrici, a naopak malnutrice zvyšuje riziko infekce. Je to tedy „circulus vitiosus“. U starších osob je zjišťován pokles buněčné i humorální imunity. Pro imunitní stav je malnutrice determinující. Úprava nutričních deficitů imunitní odpověď zlepšuje. Tím se snižuje frekvence komplikací po fraktuře kyčle.

Příklady klinického sledování: Byl sledován vztah mezi dietním příjmem, tělesnou výkonností a BMD u žen a mužů s průměrným věkem 82 a 80 let. Byli rozděleni do dvou skupin podle příjmu bílkovin (pod 1 g/kg a nad 1 g/kg ideální tělesné hmotnosti) a hodnoceni během 28 dnů hospitalizace, kdy měli běžnou dietu, kterou konzumovali dle chuti. Skupina s vyšším příjmem bílkovin měla i větší příjem energie, sacharidů, lipidů i kalcia. Byla stálost v příjmech (zřejmě dlouhodobé nutriční zvyky). Tato skupina měla vyšší BMD zejména v oblasti femorálního krčku a po 28 dnech hospitalizace větší zlepšení svalové síly. Nižšímu příjmu energie může odpovídat její nižší výdej, průměrná hmotnost se ve skupinách totiž nelišila. Rozdíl může odrážet různou fyzickou aktivitu, s pozitivním vlivem cvičení a pohybu na kostní masu a svalovou sílu. Z více studií vyplývá, že podvýživa může zesilovat na věku závislou ztrátu kosti [7].

V poslední době je v zahraniční literatuře opakovaně referováno o zjišťování nutričního stavu nemocných s osteoporózou a snahách modifikovat jejich výživu i životní styl a v indikovaných případech stav výživy zlepšit. Např. společně s předpisem na léky je osteoporotickým nemocným vydáván nutriční návod individualizovaný na základě posouzení hmotnosti, albuminémie a dietního dotazníku. Kombinace s nutričním léčením může být zvlášť účinná, pokud je osteoporóza provázena zánětlivým onemocněním se zvýšenými metabolickými nároky [8]. Další autoři referují o edukačním programu pro ženy zaměřeném na spotřebu mléčných výrobků, sójových potravin, cvičení a vystavení kůže slunci [9]. Osmítýdenní edukační program, který absolvovalo 375 dospělých s osteoporózou a pozitivním vztahem ke svému zdraví, zahrnoval zjištění BMD a objektivizaci tělesné kondice, dietní návyky, cvičení a sklonu k depresi. Na konci kurzu došlo k významnému zlepšení všech sledovaných parametrů u 87 % frekventantů. Ještě po dvou letech 79 % z nich dodržovalo výživová doporučení, cvičební aktivity si ce klesly, ale byly stále významně vyšší než před kurzem a dodržovali doporučené dávky Ca z 97 % a vitamínu D z 99 %. Výchova a změny životního stylu mohou tak významně snížit riziko osteoporotických fraktur [10].

Závěr: Stárnutí vede k poklesu spontánního příjmu jídla, který negativně ovlivňuje i nemoci, některé léky a socioekonomické vlivy. Proteino-energetická malnutrice přispívá k ztrátě kosti závislé na věku. Cílem edukačních programů pro nemocné s osteoporózou je úprava výživových návyků a životního stylu.

Proteinoenergetická malnutrice a fraktura kyčelního kloubu

Podvýživa je determinantem fraktury kyčle. Je proto více důvodů. Zvyšuje se sklon k pádu pro horší koordinaci pohybu a pokles svalové síly. Úbytek měkkých tkání kolem kyčelního kloubu vede k tomu, že úder na něj je při pádu tvrdší. Pro informaci o současném stavu problematiky je v následujícím textu uveden stručný přehled prací, zabývajících se sledováním vlivu nutriční podpory na klinický a laboratorní průběh rekonvalescence po zlomení krčku kosti stehenní.

U nemocných se zlomeninou krčku kosti stehenní byla opakovaně nalézána nižší albuminémie proti zdravým, stejně starým, i proti nemocným s osteoartritidou. U léčených s touto zlomeninou, kteří měli nízkou BMD v oblasti krčku femuru, hodnocení příjmu

potravou v nemocnici za 50 dní potvrdilo, že nutriční požadavky byly kryty nedostatečně, i když byl nabízen dostatek jídla. Dobrovolný příjem energie per os byl asi 1 100 kcal (RDA 1 800 kcal), u bílkovin 34 g (RDA 60–70 g) a u Ca 400 mg (RDA 1 000–1 500 mg) [7]. (RDA = Recommended Dietary Allowance, příjem doporučený v USA, který kryje potřeby 97–98 % populace) [7].

V dalším uveďme příklad klinického experimentu s doplněním výživy per os. I tato studie prokázala, že po přijetí nemocných s frakturou kyčelního kloubu k hospitalizaci je příjem potravy často nedostatečný a nepříznivě může ovlivnit klinický průběh. Proto byl podáván přírůstek 250 ml s obsahem 254 kcal, 29 g bílkovin, 29 g cukru, 6 g tuku, 525 mg Ca, 750 IU vit. A, 25 IU vit. D3 a další vitamíny a ionty. Přírůstek energie se tím zvýšil o 25 %, bílkovin o 60 % a Ca o 130 %. Přírůstek byl podáván tak, aby neinterferoval s běžným příjmem jídel, tj. ve večerních hodinách. **Výsledky:** Biochemicky bylo prokázáno nutriční zlepšení pomocí hladin albuminu. Klinický průběh byl významně lepší u suplementovaných (n = 27) proti kontrolám (n = 32). U suplementovaných byl příznivý průběh v 56 %, u kontrol jen ve 13 %. Jde o frekvenci komplikací (moniliáza, anémie, infekce plic a ledvin). Také mortalita byla významně nižší (44 % proti 87 %). Průměrné trvání suplementace nepřekročilo 30 dní, ale významně nižší počet komplikací a úmrtí byl ještě po 6 měsících. Délka pobytu na ortopedickém a rehabilitačním oddělení byla u suplementovaných 24, u kontrol 40 dnů [7].

V další nedávné studii byli sledováni nemocní se zlomeninou krčku kosti stehenní, kteří byli vyzváni, aby pili doplňkovou tekutou výživu obsahující alespoň 17,8 g/den bílkovin ve standardním přípravku (1. skupina, n = 24) nebo alespoň 30 g/den ve vysokoproteinovém přípravku (2. skupina, n = 22) po 28 dní během pobytu na rehabilitačním oddělení. Ve skutečnosti zkonzumovala 1. skupina bílkovin průměrně 50 g/den, druhá 63 g/den (p < 0,048). Ve 2. skupině se albuminémie zvýšila o 7 g/l, v 1. skupině jen o 2 g/l (p < 0,019), ve 2. skupině byl nevýznamně kratší rehabilitační pobyt a nebyly rozdíly v počtu komplikací ani v míře funkční nezávislosti [11].

V nedávno publikovaném review o výsledcích nutriční léčby u osteoporózy a fraktur kyčelního kloubu bylo referováno o čtyřech podobných studiích, které prokazovaly zlepšení stavu výživy i funkcí. Po roční suplementaci tekutou výživou se snížila resorpce kosti. Dostatečný příjem bílkovin byl spojen s poklesem rizika fraktury kyčelního kloubu. [12]. Nemocní s touto frakturou, suplementovaní bílkoviny, mají kratší hospitalizaci a menší úbytek kostí [5].

Závěr: Nemocní se zlomeninami krčku kosti stehenní mají nižší spontánní příjem jídla. Klinické pokusy se suplementací výživy vedou k významnému zvýšení albuminémie a ne vždy k významnému zkrácení pobytu na rehabilitačním oddělení, poklesu počtu komplikací a dlouhodobému přežívání. Další klinická sledování jsou nutná.

Insulin-like growth faktor 1, příjem bílkovin a kostní hmota

Bílkoviny tvoří většinu neminerální skladby kosti a jejich adekvátní příjem je nezbytný pro syntézu kostní matrix. Nízký příjem bílkovin i energeticky deficitní příjem potravy vedou k snížení produkce insulin-like growth faktoru 1 (IGF-1) játry a k poklesu jeho plazmatické koncentrace. U starších osob byl opakovaně sledován vztah mezi poklesem příjmu bílkovin, poklesem kostní hmoty a plazmatického IGF-1. IGF-1 může ovlivnit Ca-P kostní metabolismus následovně: stimuluje v ledvinách transport anorganického fosfátu a produkci aktivní formy vitamínu D, tj. 1,25-dihydroxyvitaminu D₃. IGF-1 je esenciálním faktorem pro růst kostí do délky. V kosti stimuluje proliferaci i diferenciaci osteoblastů, chondrocytů a epifyzeální destičky. Zvyšuje aktivitu alkalické fosfatázy. Jeho podávání v experimentu ovlivňuje pozitivně kostní hmotu, což je spojeno se zvýšenou odolností na mechanickou námahu [7].

IGF-1 je klíčovým faktorem již během fetálního života a jeho koncentrace v séru pupečnickové krve je ve vztahu k celkovému obsahu kostních minerálů i k aktivní a tukové masě novorozence. Má úlohu při růstu skeletu. Hromadí se důkazy, že riziko osteoporózy v pozdějším životě je určováno již některými vlivy během nitroděložního a časného poporodního období. Mateřská porodní váha, kouření matky, její tukové zásoby a fyzická aktivita během těhotenství spoluurčují novorozeneckou kostní hmotu. To prokázala studie u 119 donošených novorozenců, u jejichž matek byl znám životní styl, tělesná skladba a výživa během těhotenství. Zároveň byla zjištěna významná, pozitivní korelace IGF-1 v séru pupečnickové krve k BMD i k celkovým tělesným aktivním a tukovým tkáním. Bylo opakovaně prokázáno, že porodní hmotnost a ještě významněji hmotnost u rok starých dětí jsou prediktory kostní hmoty v pozdějším věku [13]. V jiné studii zvýšila 18měsíční suplementace mlékem u dospívajících dívek významně sérový IGF-1 (o 35 %), v kontrolní skupině došlo k zvýšení jen o 25 % (p = 0,02) [14]. U anorektických žen je pokles IGF-1 typický a současně s jeho poklesem je u nich v séru zjišťováno snížení markerů kostní tvorby. Osteokalcin klesá o 30–40 % a IGF-1 o 40–60 % proti kontrolám. Také u běžkyň s amenoreou jsou oba parametry sníženy o 30–40 %.

Pozitivní korelace mezi osteokalcinem a IGF-1 byla významná také ve studii u 19 anorektických. Obnovení výživy je u nich provázeno zvýšením markerů kostní formace i IGF-1 [17]. V jiné studii došlo u 8 těžce podvyživených anorektických (BMI < 14,5) již po 3 dnech i.v. hyperalimentace k sedminásobnému zvýšení IGF-1. Po 1. týdnu se osteokalcin zvýšil o 34 %, po 3. týdnu o 66 % a rovnal se hodnotě u kontrol [17]. V další studii u 19 anorektických se spolu se zvýšením BMI během 11 týdnů hyperalimentace zdvojnásobil karboxyterminální propeptid prokolagenu typu I (PICP) a ztrojnásobil IGF-1 v séru [17]. Snížené markery kostní tvorby a IGF-1 u zdravých hladovějících žen i u anorektických mohou být upraveny i podkožním podáním rekombinantního lidského IGF-1, a to dokonce i bez zvratu energetického deficitu.

Také u starších osob snižuje nízký příjem bílkovin produkci IGF-1. Studie u podvyživených starších žen prokazují, že i u nich suplementace bílkoviny zlepšuje bilanci dusíku i hodnoty IGF-1 a markerů novotvorby kostí. Omezení příjmu bílkovin snižuje IGF-1 v plazmě tím, že vyvolá rezistenci na působení růstového hormonu (GH) v játrech. Efekt může být způsoben sníženou dostupností některých esenciálních aminokyselin, např. tryptofanu a lysinu. Restrikce bílkovin může i zvýšit plazmatickou clearance IGF-1 a snížit jeho anabolické působení na cílové buňky [7]. Nízký příjem bílkovin, u starších osob typický, může přispívat k riziku osteoporotických fraktur. Framinghamská studie prokázala, že právě nedostatečný příjem celkových bílkovin, včetně masa, byl spojen s největšími ztrátami kostí během 4 let sledování. [5]. Jejich dostatečný přírůstek může zlepšit pevnost kostí. Toto pozitivní působení nutno odlišit od negativního vlivu jejich vysokého příjmu. Mezinárodní studie zjistily, že příjem masa je nejvyšší v těch zemích, kde je vysoká frekvence zlomenin krčku kosti stehenní. Zdůvodnění se hledá v tom, že síru obsahující aminokyseliny okyselují vnitřní prostředí. Tyto kyselé radikály jsou při renálním vylučování pufrovány Ca²⁺ a jeho ztráty močí stoupají. Tak vede i lehká metabolická acidóza k mobilizaci Ca²⁺ z kostí k jejich osteoklastickému odbourávání. Zvyšuje se hladina PTH a vylučování N-telopeptidu močí. Markery formace kosti se nemění a výsledkem je zvýšení kostní resorpce bez odpovídající formace. Na druhé straně je ale uváděno, že zmíněný hyperkalciurický efekt je kompenzován hypokalciurickým efektem fosfátů z masa a že bilance Ca proto není dietou bohatou masem příliš ovlivněna. Ovoce a zelenina generují alkálie a předpokládá se, že alkalizující potraviny šetří Ca v kostech před mobilizací [15]. Také sójové bílkoviny okyselující efekt nemají. Výsledky dosavadních epidemiologických studií vztahu mezi příjmem bílkovin a BMD a rizikem

fraktur kyčle jednoznačné závěry neumožňují. Výsledky experimentálních a klinických studií vedou k doporučení dostatečného příjmu bílkovin u starých osob s vyrovnaným poměrem jejich živočišného a rostlinného původu [7,15,16].

Závěr: IGF-1 má klíčový význam pro růst skeletu již ve fetálním období života. Je prokázán jeho vztah k markerům kostní tvorby i vztah mezi nedostatečným příjmem bílkovin, poklesem kostní hmoty a plazmatického IGF-I. Potřeba bílkovin (1,0 g/kg/d) s věkem neklesá. Vysoká konzumace bílkovin živočišného původu vede acidifikaci vnitřního prostředí k osteoklastickému odbourávání kostí. Je doporučeno kombinovat přívod bílkovin živočišného a rostlinného původu.

Kalcium

Příjem kalcia (Ca) se podílí na vývoji maximální kostní hmoty. Až do 30. roku života bývá pozitivní vztah mezi příjmem Ca a jeho množstvím v těle. Ale i ve zcela jiném životním období, v menopauze, má Ca ve spojení s tělesnou aktivitou ochranný vliv na kosti. Je třeba suplementace 1,5 g/den více let, aby se premenopauzální ztráta kosti zmírnila. V menopauze brzdí Ca významně odbourání kosti, nemůže mu sice zabránit, ale zmírňuje je. S pokračujícím věkem je přívod Ca čím dál důležitější [1,3].

Doporučený denní přívod:

- 1,5 g muži pod 65 let,
- 1 g dospělé ženy před i po menopauze, jsou-li hormonálně substituovány,
- 1,5 g dospělé ženy před i po menopauze, nejsou-li hormonálně substituovány,
- 1,5 g muži i ženy nad 65 let [2].

Tato množství jsou vysoká, ale jsou určena i pro stavy s poruchami resorpce nebo zvýšeným vylučováním ve střevech.

Suplementační dávky lze brát nalačno (Ca-citrát) nebo s jídlem (Ca-karbonát nebo Ca-fosfát). Příjem by měl být v časovém odstupu při současné terapii Fe, bisfosfonáty nebo tetracyklinem [15,26].

Přirozenými zdroji Ca jsou mléčné produkty. Resorpce závisí na věku a pozitivním množství, postmenopauzální ženy resorbují cca 20 % při příjmu 1 g a 30 % při příjmu 0,5 g Ca. Při příjmu rozděleném do více denních dávek je resorpce příznivější. Pravidelný příjem mléčných produktů podporuje tvorbu kosti u mladých. Relativně vysoký příjem Ca u dospívajících má pozitivní vliv na pozdější mohutnost kostí v dospělosti. Tloušťka kostí u žen, které v dětství pravidelně pily mléko, je větší než u žen, které mléko nepily. Pozitivní vliv pití mléka se uplatňuje i u žen ve středním a pokročilém věku. I v postmenopauzálním období může dojít ke zlepšení kostního obratu po mléce.

Závěr: Dostatečný příjem kalcia má základní význam pro vývoj maximální kostní hmoty, její celoživotní udržování i zmírnění jejího odbourávání v menopauze. Denní doporučený příjem pro ženy i muže je 1,5 g, pouze u žen v menopauze hormonálně substituovaných je 1,0 g.

Fosfáty

Fosfát má základní význam pro existenci a aktivitu buněk, je obsažen v jejich strukturách, umožňuje kódování informací, přenos energie, aktivaci signálních i katalytických bílkovin. Mineralizace kostí je tvořena kalciumfosfátem. Hypofosfatémie omezuje mineralizaci kostí v každém věku, zhoršuje funkci osteoblastů a zvyšuje osteoklastickou resorpci kostí. Fosfát obsažený v potravě zvyšuje ztrátu Ca stolicí a snižuje jeho ztrátu močí (jeho suplementace snižuje tvorbu renálních kamenů u hyperkalciurie).

Obecně jsou příjmy P úměrné potřebám kostí u většiny nemocných s osteoporózou. Suplementace kalcia formou Ca-karbonátu nebo Ca-citrátu přijímaná souběžně s jídlem blokuje absorpci P. Je nutno uvážit suplementaci pomocí $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ místo obvyklými

uhličitanovými či citrátovými solemi. Příjem P doporučený v USA je 700 mg/d. Typické diety obsahují dostatek P, ale přesto 10–15 % starších žen má příjmy nižší než 70 % doporučené dávky. Přívodu P je zpravidla připisován negativní vliv, ale k tomu nutno dodat, že P není zpravidla přijímán samotný, ale v kombinaci s jinými škodlivými faktory. Např. fosfáty obsahující nápoje mají vysoký obsah kyselin, a tato acidifikující zátěž vede k odbourávání kosti [1, 3, 14, 25].

Závěr: Hypofosfatémie omezuje mineralizaci kostí. Doporučený příjem 700 mg/d je v běžných dietách obsažen, ale 10–15 % starších žen přijímá pod 70 % uvedené dávky.

Vitamin D

Chronický nedostatek vitamínu D má 60 % starších osob a 70–100 % obyvatel domu seniorů. Vitamin D získáváme ve dvou formách:

1. Přirozený vitamin D₂ (ergokalciferol), jenž se v potravinovém řetězci příliš nevyskytuje.
2. Vitamin D₃ (cholecalciferol) vzniká ozářením 7-dehydrocholesterolu UV paprsky v kůži; vzniklý cholecalciferol je v játrech enzymaticky změněn na 25-OH vitamin D₃. Jeho konverze na 1,25-dihydroxyvitamin D₃ proběhne v ledvinách. 80–90 % potřeby vitamínu D je kryto díky slunečnímu záření [14]. U starších osob klesá enzymatická výbava zajišťující kožní konverzi [15]. Cholecalciferol je také obsažen v mořských rybách.

Hlavní cirkulující metabolit je 25-OH vitamin D₃ s optimální hladinou $\geq 80 \text{ nmol/l}$ [2,27]. Deficit vitamínu D snižuje absorpci Ca, zvyšuje sekreci PTH, stimuluje osteoklastickou aktivitu a zvyšuje kostní ztráty [1]. Doporučené dávky vitamínu D jsou 800 IU/den, alternativně 50 000 IU/měsíc injekčně [2,3, 6].

Závěr: Nedostatkem vitamínu D trpí většina starších osob. Potřebná dávka je 800 IU/d.

Vitamin K

Deficitu vitamínu K je přičítán význam při osteoporóze a riziku zlomeniny krčku kosti stehenní. Vitamin K je kofaktorem gama-karboxylázy. Je potřebný pro vznik gama-glutamylových zbytků nejen v koagulačních faktorech, ale i v bílkovinách kostí, zvláště v osteokalcinu. Vitamin K je skladován nejen v játrech, ale i v kostech. Substituce vitamínem K zvyšuje hladinu osteokalcinu. V experimentech bylo zjištěno, že vitamin K může příznivě ovlivnit hojení fraktury in vivo a moduluje proliferaci a funkce osteoblastů [24]. Osteoporotici mají nižší hladiny vitamínu K [3]. V několika klinických studiích byly zjištěny nižší hladiny vitamínu K u nemocných s frakturou krčku kosti stehenní. A konečně kostní denzita byla lehce snížena při léčbě warfarinem, antagonistou vitamínu K. Podání vitamínu K vedlo k poklesu vylučování Ca močí u hyperkalciurických menopauzálních žen.

Byl zjištěn pozitivní vztah mezi subkarboxylovaným (tj. nedostatečně karboxylovaným) osteocalcinem a stárnutím. Zvýšení sérových hodnot subkarboxylovaného osteokalcinu u starších osob souvisí nejen s deficitem vitamínu D, ale i vitamínu K. Protože u starších osob je proteinoenergetická podvýživa obvykle spojena s deficitem různých vitamínů, lze hodnotu subkarboxylovaného osteokalcinu považovat za marker stavu výživy. Toto zvýšení je zároveň spojeno s nízkou kostní hmotou v oblasti proximálního femuru a se zvýšeným rizikem kostní fraktury u starších žen. Prospektivní studie prokázala 3x vyšší riziko fraktury kyčle mezi staršími ženami se zvýšeným subkarboxylovaným osteocalcinem [26]. Bylo by užitečné zjistit korelaci tohoto metabolitu s dalšími markery stavu výživy (albuminem, prealbuminem a transferinem).

Nedostatek vitamínu K je dnes chápán jako dílčí faktor multifaktoriální podvýživy. Není vyloučeno, že jeho deficit může zvýšit riziko fraktury krčku kosti stehenní přímým negativním vlivem na kostní metabolismus [7].

Závěr: Vitamín K má význam pro tvorbu kostních bílkovin, zvláště osteokalcinu a podporuje funkci osteoblastů. Deficit je spojován s osteoporózou a rizikem zlomení krčku kosti stehenní.

NaCl

Vztahy mezi příjmem NaCl a stavem kostí jsou významné, ale dosud málo hodnoceny. NaCl zvyšuje vylučování Ca ledvinami, a tím vývoj osteoporózy, naopak dieta s omezením NaCl kalcii snižuje. Na každý gram požití soli se zvyšuje vylučování Ca močí o cca 26 mg [2,14]. Je nepříznivě ovlivněna renální absorpce Ca v distálním tubulu [28]. Nemocné je nutno poučit o vhodnosti příjmu soli, který díky obsahu v potravinách a individuálním přísolováním může dosáhnout hodnot až kolem 20 g/d! Pokud nechťejí příjem omezit, je nutno zvýšit přídatky Ca [2]. Thiazidy podporují vylučování Na a tlumí ztráty Ca. Dlouhodobé zvýšení příjmu soli v kombinaci se zvýšeným příjmem masa přispívá k vývoji osteoporózy. V dvouleté studii postmenopauzálních žen bylo vylučování Na⁺ močí v negativním vztahu ke změnám kostní denzity v kyčelním kloubu [28]. Pouze když je příjem soli a bílkovin spojen s dostatečným příjmem Ca, např. formou mléčných produktů, nedochází k negativní kalciové bilanci a odbourávání kosti.

Závěr: Nadměrný příjem soli zvyšuje vylučování Ca močí a je ve vztahu ke změnám kostní denzity.

Další mikronutrienty

Zinek, měď a mangan jsou esenciální kofaktory pro enzymy v syntéze složek kostní matrix (kolagenu, elastinu a dalších bílkovin). Jejich suplementace je u starších postmenopauzálních žen účinná. Uplatňují se společně s vitamínem C v antioxidační kapacitě. Proto je jejich příjem významný za předpokladu, že spojuje tkáň kosti je cílem poškození volnými radikály. V této oblasti je potřebný výzkum. Problém je v tom, že údaje o obsahu mikroelementů jsou v některých databázích složení potravin nekompletní, v jiných chybí úplně [14].

Závěr: Vzhledem k úloze esenciálních stopových prvků při syntéze kostní matrix a při obraně před poškozením volnými radikály je úroveň poznatků nedostatečná a jsou potřebné další klinické studie.

Metabolické kostní onemocnění při dlouhodobé domácí parenterální výživě (p. v.)

Nízká BMD je obecně uváděna u nemocných na domácí parenterální výživě. Uvádí se, že metabolické kostní onemocnění je způsobeno abnormálním kostním metabolismem při dlouhodobé parenterální výživě. Takto léčení mají často selhání zažívacího traktu a malabsorpci zaviněné těžkým zánětlivým onemocněním střev, střevní resekci, ischemií či malignitou. Příčina metabolického kostního onemocnění je dosud neznámá, jsou uvažovány následující multifaktoriální vlivy [18,19,29]. Malabsorpce; poruchy působení vitamínu D, když se uplatňuje jeho malabsorpce při steatoree nebo vážné přeměně cholekalciferolu na biologicky aktivní vitamín D, tj. 1,25-dihydroxyvitamín D₃; možná i toxicita vitamínu D; dlouhodobá léčba kortikosteroidy a u některých nemocných i heparinem; nadbytek aminokyselin v parenterální výživě, zejména obsahujících síru; nízký příjem fosfátů a magnezia; hormonální stav – především menopauza; snížení tělesné aktivity; možný vliv kontaminace parenterální výživy alumiinem.

Klinické a laboratorní příznaky: Bolesti v zádech i periartikulární, patologické fraktury. Histologické a RTG nálezy prokazují osteoporózu nebo osteomaláci. Kalcémie bývá intermitentně zvýšena, jinak je normální; denní vylučování močí je zvýšeno, ale při dlouhodobé p.v. může být normální i při vývoji kostního onemocnění. 25-OH vitamín D₃ bývá snížen, alkalická fosfatáza zvýšená.

O složitosti problému svědčí příklad dlouhodobého sledování: bylo sledováno a hodnoceno 75 nemocných na domácí parenterální výživě po dobu 4,1 ± 1,9 roků. Diagnóza byla M. Crohn 35x, ji-

ná 40x. Byla zjišťována BMD v oblasti bederní páteře, kyčelního kloubu a předloktí. **Výsledky:** byl prokázán statisticky významný pokles BMD v bederní páteři, kyčelního kloubu i předloktí odpovídající cca 1 % ročního úbytku. Tato ztráta ale nebyla významně vyšší než u zdravých osob odpovídajícího věku a pohlaví. U M. Crohn byla BMD ale již na počátku sledování významně nižší než u zdravých téhož věku a pohlaví.

Při dlouhodobé parenterální výživě je tedy pokles BMD především ve vztahu k základnímu onemocnění, pro které je výživa podávána [18].

Pro prevenci a léčbu nejsou jednotná doporučení. Kromě uvedeného laboratorního vyšetření je doporučeno hodnotit anamnézu s ohledem na osteoporózu v rodině, funkci štítné žlázy, užívání léky (estrogeny, kortikosteroidy, thiazidy), dotazy na kouření a abúzus alkoholu a po 6 měsících parenterální výživy provést kostní denzitometrické vyšetření. Někdy je nutná kostní biopsie pro diferenciální diagnózu mezi osteoporózou a osteomalácií. Při léčbě je podáván Ca-glukonát (až 7,5 mmol/d). Laboratorně jsou kontrolovány kalcémie a denní vylučování Ca močí. Je nutné udržovat průměrné fosfatémie vhodným přívodem P, na každých 2,5 mmol Ca přivádět 10 mmol P. **Alternativa:** na každých 4 180 kJ (1 000 kcal) 10–14 mmol P. Je nezbytné zabránit acidóze a zajistit běžnou léčbu osteoporózy. Cave kortikosteroidy! Vhodná skladba parenterální výživy může riziko vývoje metabolického kostního onemocnění snížit.

Závěr: Metabolické kostní onemocnění při dlouhodobé domácí parenterální výživě, které se projevuje osteoporózou nebo osteomalácií, je provázáno poklesem BMD, který je ve vztahu k základnímu onemocnění zažívacího traktu. Zatím nejsou jednotná doporučení pro prevenci ani léčbu.

Životní styl, tabák, kofein, alkohol a osteoporóza

Výskyt zlomenin krčku kosti stehenní byl zjišťován v komunitě staromilců Amishů v USA a porovnán s odpovídajícím souborem obyvatel bílé pleti žijících běžným životem. Amishové jsou komunita charakterizována venkovským a aktivním životním stylem. Není vystavena mnoha rizikovým faktorům osteoporózy. Alkohol konzumují v nízkých dávkách, vyhýbají se kouření a lékům na předpis. Mají poměrně slušný životní standard, těžce fyzicky pracují, jsou to většinou sedláci, kteří užívají k polním pracím zvířata, neřídí motorová vozidla a neužívají elektrický proud v domech. Zlomeniny krčku kosti stehenní se vyskytovaly mezi Amishi s frekvencí o 42 % nižší než u kontrolního souboru. Byly sledovány všechny hospitalizace Amishů s touto diagnózou mezi léty 1995–98 ze 4 nemocnic v kraji. BMD byla navíc porovnána u 287 Amishů bez zlomenin krčku kosti stehenní s kontrolním souborem. Byly zjištěny významné rozdíly ve vyšších hodnotách BMD u žen proti kontrolám. U mužů významnost zvýšení nebyla prokázána. Je třeba provést další hodnocení, jak životního stylu, tak genetických rozdílů proti kontrolnímu souboru [20].

Tabák: Cotinin v séru je metabolit nikotinu, který je markerem expozice tabáku. Bylo sledováno 14 060 osob, u nichž byl měřen obsah minerálů v proximálním femuru. Nálezy byly hodnoceny s ohledem na věk, výšku a hmotnost. Cotinin v séru měl k obsahu minerálů významně inverzní vztah jak u mužů, tak u žen. Cotinin představuje tedy významný rizikový faktor pro pokles obsahu minerálů v kostech pro obě pohlaví a patří do multivariantského regresního modelu v predikci tohoto parametru [22].

Kofein: V minulosti byl vysoký příjem kofeinu považován za rizikový pro vliv na vylučování iontů močí. Nedávné studie neprokázaly, že by byl kofein spojen s nízkou BMD ani se zvýšenou kostní ztrátou. Šálek kávy zhorší poklesem absorpce bilanci Ca o 2–3 mg. Tento efekt je víceméně vyrovnán 1–2 lžícemi mléka [23]. Nedávná studie s vysokým příjmem kofeinu (nad 300 mg/d) u starších žen prokázala přece jen spojení s vyšší ztrátou kosti, ale pouze u těch, které mají ttVDR genotyp [5].

Alkohol: Vysoká spotřeba alkoholu je spojena s poklesem BMD a mírně zvýšeným rizikem fraktury. Alkoholismus je považován za rizikový faktor osteoporózy. Nicméně nejsou dostatečné důkazy, že i mírná spotřeba škodí kostem, a vyskytla se i práce se závěrem, že taková spotřeba má ochranný efekt u postmenopauzálních žen [5].

Závěr: Těžká fyzická práce, malá konzumace alkoholu a nekuřáctví ve vybrané populaci jsou spojeny s významně nižší frekvencí zlomenin krčku kosti stehenní a u žen s vyššími hodnotami BMD proti kontrolní populaci. Expozice tabáku představuje rizikový faktor pro obsah minerálů v kostech. Vliv kofeinu na ztrátu kosti byl prokázán jen u žen s ttVDR genotypem. Alkoholismus je považován za rizikový faktor osteoporózy, ale není prokázáno, že škodí jeho mírná spotřeba.

Vegetariánství, vláknina, zelenina a ovoce

Nejsou důkazy, že by laktovegetariánská dieta byla spojena s rozdíly, ať už příznivými nebo negativními v BMD, nebo v riziku fraktur. Bylo ale publikováno několik výzkumů diet pro makrobiotiky nebo vegany a byly poskytnuty určité důkazy, že tyto diety mohou být spojeny s nízkou BMD. Nicméně interpretace je obtížná pro jiný styl života vegetariánů, který může ovlivnit zdraví kostí, tělesnou hmotnost, kouření a tělesnou aktivitu [5].

Oxaláty a vláknina snižují absorpci Ca. Např. vysoký obsah oxalátu a fytátu ve špenátu zabraňuje absorpci kalcia, které je v této zelenině hodně obsaženo. Vláknina vede ke zpomalení absorpce Ca ve střevech. Protože je ale prospěšná pro motilitu střeva a brání vývoji divertikulitid, nelze její přívod omezovat. Význam vlákniny v prevenci karcinomu tlustého střeva je zatím pouze diskutován.

Jako příčina výskytu osteoporózy při vegetariánské stravě je uváděn nedostatečný přívod bílkovin a Ca. Nikdo dosud neprokázal, že vlákninou nebo šťavelany bohatá potrava podporuje vznik osteoporózy [3].

Závěry: Zatím není jasné, zda vegetariánství je ve vztahu k poklesu BMD a k riziku fraktur. Jsou nutné další výzkumy.

Leptin a kostní metabolismus

V poslední době se ukazuje, že existuje vztah leptinu v séru k poruchám kostního metabolismu a ke ztrátám kosti při energetickém deficitu. Leptin je proteohormon z rodiny hematopoetických cytokinů, který je produktem *OB*-genu a má klíčovou úlohu v regulaci tělesné hmotnosti. Je uvolňován bílou tukovou tkání a hmotu této tkáně odrážejí míra sekrece leptinu i jeho plazmatická koncentrace. Ztráta tuku vede k poklesu plazmatického leptinu a ten je sotva měřitelný u jedinců s těžce nedostatečným příjmem energie a s hodnotou BMI < 16.

Také pokles koncentrace cirkulujícího inzulinu snižuje sekreci leptinu. Leptinu je připisována řada funkcí, např. regulace chuti, neuroendokrinní kontrola funkcí gonád, start endokrinní odpovědi na energetický deficit a přímá kontrola diferenciace kostních buněk. Leptin má přímý osteotrofičtý efekt in vivo: zvyšuje diferenciaci osteoblastů a inhibuje tvorbu osteoklastů. Zvýšení leptinu v plazmě provází dosažení pozitivní energetické bilance u podvyživených se současným příznivým vlivem na kostní metabolismus.

Dobře živěné, eumenoroické ženy mají diurnální rytmy sekrece leptinu, reagující na výživu a provázející zvýšení inzulinémie v séru. Tyto rytmy mizí u štíhlých, aktivních žen s hypotalamickou amenoreou. Nedochází u nich ke zvýšení koncentrace leptinu po jídle. Je současně zvýšená citlivost na inzulin a může být ovlivněna integrita skeletu u energeticky limitovaných, amenoroických žen.

Dosavadní poznatky svědčí tedy o významu poklesu syntézy IGF-1 a leptinu a poklesu senzitivity na IGF-1 pro poruchu kostního metabolismu za stavu energetického deficitu [17].

Závěry: Leptin zvyšuje diferenciaci osteoblastů a inhibuje tvorbu osteoklastů. Při energetickém deficitu jeho syntéza klesá, po

dosažení pozitivní energetické bilance u podvyživených se leptin v plazmě naopak zvyšuje a kostní metabolismus je příznivě ovlivněn.

Kostní metabolismus u nemocných s mentální anorexií

Osteopenie a osteoporóza jsou časté komplikace u adolescentů s mentální anorexií. Jako příklad sledování vlivu léčebné výživy na parametry kostní formace u adolescentů s mentální anorexií slouží následující práce. Bylo sledováno 19 nemocných s touto diagnózou ve věku $14,1 \pm 1,4$ let s BMI $14,2 \pm 1,4$ a 19 kontrol ve věku $15,1 \pm 2,3$ let po dobu 1 roku. Byly měřeny kostní markery v séru, IGF-1 a leptin. BMI se významně zvýšil ze $14,1 \pm 1,4$ na $17,4 \pm 0,6$ ($p < 0,0001$) v 15. týdnu. Hodnoty markerů kostní formace prokollagen typu I, propeptid (PICP) a kostní alkalická fosfatáza (bAP) byly u mentálních anorektiček na začátku významně nižší než u kontrol (PICP $p = 0,0071$, bAP $p = 0,0012$). Během nutriční léčby se významně zvýšily (PICP $p = 0,0060$, bAP $p = 0,0147$) a již se významně nelišily od kontrol. IGF-1 a leptin byly při základním vyšetření u těchto nemocných významně sníženy ($p = 0,0001$ pro oba parametry). IGF se sice při nutriční terapii zvýšil, ale byl stále významně (i když méně) odlišný od kontrol ($p = 0,0036$) a v dalším průběhu opět významně klesl. C-telopeptid při nutriční léčbě významně klesl ($p = 0,0446$) [21].

Závěry: nutriční léčba zvyšuje hodnoty markerů kostní formace u adolescentů s anorexia nervosa.

Literatura

1. New SA. Bone health: the role of micronutrients. *Brit Med Bulletin* 1999;55: 619–633.
2. Packard PT et al. Medical nutrition therapy for patients with osteoporosis. *J Am Dietetic Association* 1997;97:414–417.
3. Burckhardt P. Osteoporosis and nutrition. *Therapeutische Umschau* 1998;55: 712–716.
4. Barrera C, Bunout D, Gattás V, Maza MP, Leiva L, Hirsch S. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2004;20:769–771.
5. Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Publ Health Nutr* 2004;7:227–243.
6. McNeil G, Cummings JH. Nutrition and common health problems. *Clin Med* 2004;4:400–404.
7. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R. Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996;18, Suppl 3:139–144.
8. Hirota K, Hirota K. Nutritional condition affect the potency of pharmacological therapy. *Clinical Calcium* 2005;15:1535–1539.
9. Chan MF, Ko CY, Day MC. The effectiveness of an osteoporosis prevention education programme for women in Hong Kong: a randomized controlled trial. *J Clin Nurs* 2005;14:1112–1123.
10. Pearson JA, Burkhardt E, Pifalo WB, et al. Krohn K. A lifestyle modification intervention for the treatment of osteoporosis. *Am J of Health Promotion* 2005; 20:28–33.
11. Neuman M, Friedmann J, Roy MA, Jensen GL. Provision of high-protein supplement for patients recovering from hip fracture. *Nutrition* 2004;20:415–419.
12. Cederholm T, Hedstrom M. Nutritional treatment of bone fracture. *Current Opinion in Clin Nutr and Metab Care* 2005; 8:377–381.
13. Javaid MK, Godfrey KM, Taylor P, et al. Umbilical venous IGF-1 concentration, neonatal bone mass, and body composition. *J Bone and Mineral Research* 2004; 19:56–63.
14. Weaver CM, Peacock M, Johnston CC. Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:839–843.
15. Atkinson SA et al. Clinical nutrition: 2. The role of nutrition in the prevention and treatment of adult osteoporosis. *Canad Med Association J* 2001;165:511–514.
16. Weikert C, Walter D, Hofman K, et al. The relation between dietary protein, calcium and bone health in women: results from the EPIC-Postdam cohort. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2005;49:312–318.
17. Zanker CL, Cooke CB. Energy balance, bone turnover, and skeletal health in physically active individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1372–1381.
18. Haderslev KV, Tjellesen L, Haderslev PH, Staun M. Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 2004;28:289–294.
19. Hamilton C, Seidner DL. Metabolic bone disease and parenteral nutrition. *Current Gastroenterol Reports* 2004;6:335–341.
20. Streeten EA, McBride DJ, Lodge AL, et al. Reduced incidence of hip fracture in the Old Order Amish. *J Bone and Mineral Research* 2004;19:308–313.

21. Heer M, Mika C, Grzella I et al. Bone turnover during inpatient nutritional therapy and outpatient follow-up in patients with anorexia nervosa compared with that in healthy control subjects. *Am J Clin Nutrition* 2004;80:774–781.
22. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine and Tobacco Research* 2005;7:719–724.
23. Esposito A, Setola C, Del Puente A. Modifying nutritional risk factors. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:15–19.
24. Štěpán J. Význam vitamínu K pro kvalitu kosti a pro kalcifikované tkáně. *Praktický lékař* 2005;85:326–329.
25. Heaney RP: Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79:91.
26. Advani S, Wimalawansa SJ: Bone and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Current Women's Health Reports* 2003;3:187–192.
27. Vieth R: Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients of osteoporosis. *Osteoporosis Internat.* 2000;11:635–636.
28. Lau EMC, Woo J. Nutrition and osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatol* 1998;10:363–372.
29. Goulet O, Koletzko B. Nutritional support in children and adolescents. In: Sobotka L, ed: *Basics in clinical nutrition*. Praha, Galén, 2004:439–462.