

Vztah sérových hladin manganu a mědi k denzitě a kvalitě kosti u postmenopauzálních žen. Pilotní studie.

P. NĚMČÍKOVÁ¹, V. SPĚVÁČKOVÁ², M. ČEJCHANOVÁ², M. HILL³, I. ŽOFKOVÁ³

¹3. lékařská fakulta UK, Praha, ²Státní zdravotní ústav, Praha, ³Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Němčíková P., Spěváčková V., Čejchanová M., Hill M., Žofková I.: **Vztah sérových hladin manganu a mědi k denzitě a kvalitě kosti u postmenopauzálních žen. Pilotní studie.**

Stopové prvky jsou významným výživovým faktorem modulujícím pozitivně nebo negativně kostní metabolismus. Autoři v prospektivní průřezové studii sledovali vztah sérových hladin stopových prvků manganu, mědi, zinku, magnézia a kadmia (s použitím absorpční spektrofotometrie) u 41 postmenopauzálních žen, z nichž 21 mělo osteoporózu (s hodnotami T skóre kostní denzity měřené v bederní páteři (nebo kyčli) pomocí DXA $-2,5$ nebo nižšími). Druhou podskupinu tvořilo 20 žen kontrolních. Vícerozměrná regresní analýza zaznamenala významné pozitivní korelace mezi hladinami manganu a kostní denzitou páteře ($r = 0,104$, $p < 0,05$) a kyčle ($r = 0,121$, $p < 0,05$), ale negativní korelace mezi hladinami mědi a kostní denzitou v obou zkoumaných lokalitách skeletu ($r = -0,154$, $p < 0,05$ pro páteř a $r = -0,180$, $p < 0,05$ pro kyčel). Naopak negativní nebo pozitivní vztahy byly zaznamenány mezi celkovým počtem fraktur a hladinami manganu ($r = -0,079$, $p < 0,05$) nebo mědi ($r = 0,117$, $p < 0,05$). Vztah kostních parametrů k hladinám zinku, magnesia a kadmia v krvi se v této studii prokázat nepodařilo. Nejsilnější pozitivní vztah byl nalezen mezi kostní denzitou páteře a kyčle a BMI ($r = 0,345$, $p < 0,05$ a $r = 0,404$, $p < 0,05$). Pilotní studie ukázala, že sérové hladiny manganu a mědi mají prediktivní význam pro kostní denzitu páteře a kyčle i pro kvalitu skeletu. Konečnou odpověď na otázku významu manganu a mědi pro integritu skeletu u člověka přinesou prospektivní korelační a intervenční studie na velkých souborech.

Klíčová slova: mangan, měď, kostní denzita a kvalita, osteoporóza, fraktury

SUMMARY

Němčíková P., Spěváčková V., Čejchanová M., Hill M., Žofková I.: **Relationship of serum manganese and copper levels to bone density and quality in postmenopausal women. A pilot study.**

Trace elements are important nutrition factors modulating bone metabolism positively or negatively. In their prospective cross-sectional study, the authors focused on the relationship between serum levels of trace elements, including manganese, copper, magnesium, zinc and cadmium (using absorption spectrophotometry) in 41 untreated postmenopausal women, of whom 21 were osteoporotic (T-score of bone mineral density at the lumbar spine and/or at the hip reached a value of -2.5 or lower). The second subgroup comprised 20 control women with normal bone density values. Multivariate regression analysis showed significantly positive correlations between serum levels of manganese and bone density at the spine ($r = 0.104$, $p < 0.05$) or at the hip ($r = 0.121$, $p < 0.05$), but negative correlations between copper levels and bone density in both investigated skeletal regions ($r = -0.154$, $p < 0.05$ for the lumbar spine and $r = -0.1802$, $p < 0.05$ for the hip). On the contrary, negative or positive relationships were found between the numbers of fractures and manganese or copper levels ($r = -0.079$, $p < 0.05$, $r = 0.117$, $p < 0.05$, respectively). Relationships between bone parameters and serum values of zinc, magnesium or cadmium were not found in this study. The strongest positive relationship was found between bone density at the spine and/or at the hip and body mass index ($r = 0.345$, $p < 0.05$ and $r = 0.404$, $p < 0.05$, respectively). This pilot study showed that serum manganese and copper levels have some predictive value for bone density at the spine and at the hip as well as for skeletal quality. The final conclusion concerning the role of manganese and copper on bone integrity will be brought by prospective correlation and intervention studies of large groups of postmenopausal women.

Keywords: manganese, copper, bone density and quality, osteoporosis, fractures

Osteologický bulletin 2009;14(3):97–100

Adresa: prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, Česká republika, e-mail: izofkova@endo.cz

Došlo do redakce: 21. 4. 2009

Přijato k tisku: 8. 9. 2009

Úvod

Význam stopových prvků pro lidský organizmus je dobře znám. Některé z nich mají obecný ochranný vliv (železo, zinek, mangan, selen, jód, fluor), jiné jsou naopak toxické (kadmium, kobalt). Jak ukázaly experimentální práce, z hlediska skeletu má ochranný význam zinek, magnézium, železo, bor a mangan, který spočívá především v aktivaci novotvorby kosti a útlumu resorpce, stimulaci produkce

kolagenu, tvorby osteoidu a jeho mineralizaci (zinek). Stopové prvky mimoto zlepšují homeostázu vitamínu D a brání negativnímu vlivu vysokých hladin parathormonu (magnézium, železo, bor, zinek) [1]. Deficitem ochranných stopových prvků jsou ohroženi především jedinci starší, kteří trpí dietní nedostatečností a sníženou absorpcí nutrientů v gastrointestinálním traktu [2]. Rizikovou skupinou mohou být i děti a pubescenti v období budování kostní hmoty.

Osteotropní efekt stopových minerálů u člověka byl ověřován pouze v intervenčních studiích sledujících efekt směsných preparátů a tak otázka racionálního využití jednotlivých prvků v prevenci a léčbě osteoporózy zůstává nezodpovězena [3]. Z kostního hlediska je zvláště diskutabilní měď. Cílem naší průřezové pilotní studie bylo sledování vztahů mezi sérovými hladinami vybraných stopových prvků včetně manganu a mědi a kostní densitou a počtem fraktur u normálních již nesubstituovaných postmenopauzálních žen.

Metody

Soubor

Koncentrace stopových prvků (manganu, mědi, zinku, magnézia a kadmia) v krvi a kostní densita byly změřeny u 41 žen (průměrný věk $60 \pm 10,0$ let) náhodně vybraných z registru normálních postmenopauzálních žen z ordinace praktického lékaře, a to v časovém období od září do konce ledna. Žádná z probandek nebyla substituována výživovými

doplňky obsahujícími stopové prvky. Substitute estrogenu (HRT) v anamnéze byla zaznamenána u 15 žen (u 8 osteoporotiček a u 7 zdravých). Informace o HRT, stavu nutrice (mléčné výrobky a ryby), kouření a fyzické aktivitě byly získány pomocí speciálních dotazníků. Ze studie byly vyloučeny ženy trpící psychózou nebo závažnou interní chorobou, těžké kuřáčky nebo alkoholičky, ženy s podváhou i ženy jednoznačně obézní. Všechny ženy měly normální dietu s přiměřeným množstvím kalorií, bílkovin a kalcia. Ze studie však nebyly vyloučeny ženy, které z důvodů nezávažné strumy užívaly tyreoidální hormony, ale byly trvale eutyroidní (hladiny TSH v séru v rozmezí 0,270–4,200 mU/l). U žádné z probandek nebylo zjištěno předčasné ani opožděné menarche ani předčasná menopauza (před 45. rokem věku).

Od vyšetřovaných byly získány údaje o faktorech životního stylu – příjem mléčných výrobků, konzumace ryb, kouření (počet cigaret a doba trvání v letech), fyzická aktivita a substitute estrogenu (HRT), které by mohly modulovat vztah stopových prvků ke kostním ukazatelům. Tyto para-

Tabulka 1
Charakteristika souboru postmenopauzálních žen s osteoporózou a bez osteoporózy

Ukazatel	Osteoporóza						Kontroly					
	n	průměr	SD	medián	dolní kvartil	horní kvartil	n	průměr	SD	medián	dolní kvartil	horní kvartil
BMD páteře g/cm ²	21	0,748	0,119	0,723	0,642	0,848	20	1,039	0,116	1,04	0,952	1,09
BMD páteře T skóre	21	-2,75	1,066	-2,91	-3,69	-2,11	20	-0,072	1,064	-0,065	-0,875	0,388
BMD kyčle g/cm ²	21	0,713	0,093	0,72	0,666	0,785	20	0,989	0,119	0,976	0,935	1,077
BMD kyčle T skóre	21	-1,971	0,717	-1,9	-2,5	-1,5	20	0,301	0,913	0,055	-0,238	0,9
Počet fraktur	21	1,133	1,143	1	0,1	2	20	0,1	1E-17	0,1	0,1	0,1
Výška cm	21	160,6	5,937	160	157	162	20	165,3	5,486	165,5	162,8	170
Hmotnost kg	21	62,45	9,909	62	56	70	20	83	14,74	82	74	93
BMI	21	24,21	3,697	23,83	21,61	27,05	20	30,36	5,164	29,91	25,92	34,59
Věk (roky)	21	64,46	9,436	65,31	59,44	68,26	20	56,72	9,171	57,89	51	61,78
YSM	21	17,45	11,3	15,31	10,17	23,47	20	14,47	11,04	11,03	7,833	18,65
HRT v anamnéze	21	1,043	1,988	0,1	0,1	1,5	20	3,81	6,378	0,1	0,1	5,5
Kouření (roky)	21	11,72	17,33	0,1	0,1	20	20	8,515	15,55	0,1	0,1	7,25
Počet cigaret/den	21	1,086	3,365	0,1	0,1	0,1	20	2,585	6,352	0,1	0,1	0,1
Příjem mléka 1–5	21	3,286	0,956	3	3	3	20	3,3	0,979	3,5	3	4
Ryby v dietě 1–5	21	2,476	0,68	3	2	3	20	2,25	0,716	2	2	3
Fyz. aktivita 1–5	21	2,571	0,87	3	2	3	20	2,2	0,951	2	1	3
Cd v krvi ug/l	21	0,686	0,377	0,6	0,4	0,8	20	0,745	1,028	0,5	0,3	0,6
Mn v krvi ug/l	21	6,619	2,274	6,2	4,6	8,2	20	0,745	1,028	0,5	0,3	0,6
Cu v krvi ug/l	21	1 094	150,2	1 070	1 000	1 200	20	1 031	158,7	1 010	947,5	1 123
Zn v krvi ug/l	21	5 914	624	5 870	5 560	6 180	20	6 552	2 027	6 255	5 683	6 518
Mg v krvi mgh/l	21	40,2	3,482	39,41	38,51	41,94	20	40,82	4,199	40,58	38,05	43,43

metry byly hodnoceny škálou 1–5. Provedení studie bylo povoleno etickou komisí Endokrinologického ústavu.

Metoda měření stopových prvků v krvi

Krev na stanovení stopových prvků byla odebírána v odpoledních hodinách do umělohmotných vakuovaných zkumavek s heparinem (NH trace elements sodium heparin). Krev byla ihned zmrazena a skladována při teplotě -20°C až do okamžiku analýzy. Hladiny stopových prvků v plné krvi byly měřeny atomovou absorpční spektrofotometrií, založenou na měření úbytku toku monochromatického záření při průchodu zkoumaným absorpčním prostředím. Před analýzou byly vzorky krve mineralizovány v mikrovlnném rozkladném zařízení MEGA 1200 s odpařovacím rotorem FAM 40 ve směsi kyseliny dusičné a peroxidu vodíku. Analýza byla prováděna na atomových absorpčních spektrometrech Perkin Elmer 3300 a Perkin Elmer 4100 ZL, země výroby USA. Kontrola byla prováděna použitím referenčních materiálů pro plnou krev. Naměřené hodnoty se shodovaly s deklarovanými.

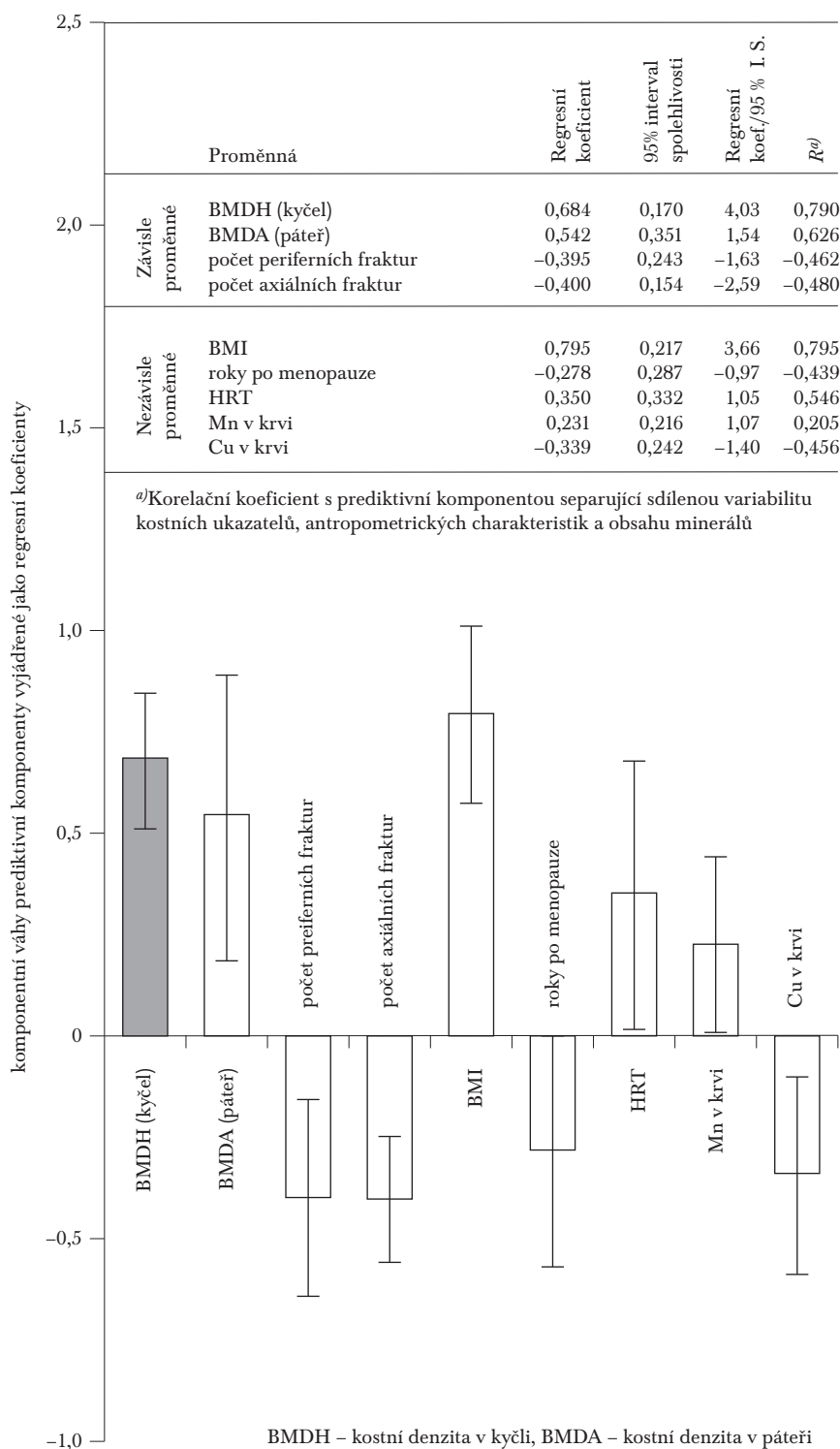
Kostní denzita (BMD) (g/cm^2 a T skóre) byla měřena v lumbální páteři (L1–L4) a v kyčli pomocí dvoufotonové rentgenové densitometrie (DXA) na přístroji Hologic, QDR-2000 (USA) s přesností 1 %. Kvalita kosti byla hodnocena počtem fraktur vzniklých po 40. roce věku.

Statistická analýza

Vztahy mezi ukazateli denzity, resp. kvality kosti na jedné straně (matice závisle proměnných) a antropometrickými charakteristikami a koncentracemi stopových prvků (matice nezávisle proměnných) v krvi byly hodnoceny více-rozměrnou regresní analýzou s redukcí dimenzionality metodou ortogonálních projekcí do latentních struktur. Metodika je robustní ke korelovanosti uvnitř matic závisle a nezávisle proměnných. Podstatou metodiky je oddělení podílu variability, která je sdílena mezi maticí závisle proměnných a maticí nezávisle proměnných do společných prediktivních komponent (prediktivních komponent může být i více). Na základě ukazatele relevance proměnných „Variance importance“ byla matice nezávisle proměnných zredukována jen na relevantní

Obr. 1

Analýza vztahů mezi kostními ukazateli, antropometrickými ukazateli a koncentrací stopových prvků v krvi s využitím vícerozměrné regrese (obousměrné ortogonální projekce do latentních struktur) s použitím softwaru SIMCA, verze 12.0.0, UMEÅ, Švédsko. Pro každý parametr byly vypočítány 95% intervaly spolehlivosti. Hodnota parametru – 95% interval spolehlivosti představuje dolní mez tohoto intervalu, zatímco hodnota parametru +95% interval spolehlivosti představuje jeho horní mez. Pokud je dolní mez 95% intervalu spolehlivosti větší než nula, je parametr významný minimálně na hladině $p < 0,05$.



ukazatele. Výchozí matice nezávisle proměnných obsahovala vedle hladin stopových prvků, a antropometrických charakteristik také údaje o kouření, příjmu mléčných výrobků a ryb, fyzické aktivitě a HRT v anamnéze (tab. 1).

Výsledky

Statisticky významné výsledky jsou uvedeny v obr. 1. Nejsilnější pozitivní korelace byla zaznamenána mezi BMI a BMD v páteři ($r = 0,345$, $p < 0,05$) nebo kyčli ($r = 0,403$, $p < 0,05$). Pozitivní korelace byla zaznamenána také mezi BMD v páteři a kyčli a léčbou HRT v anamnéze ($r = 0,153$, $p < 0,05$ a $r = 0,179$, $p < 0,05$) a hladinou manganu v krvi ($r = 0,104$, $p < 0,05$ a $r = 0,121$, $p < 0,05$). Negativní korelace byla zaznamenána mezi BMD v páteři a kyčli a hladinou mědi ($r = -0,154$, $p < 0,05$ a $r = -0,180$, $p < 0,05$) a počtem let po menopauze (YSM) ($r = -0,124$, $p < 0,05$ a $r = -0,145$, $p < 0,05$).

Inverzní korelace byla zaznamenána také mezi počtem fraktur a BMI ($r = -0,263$, $p < 0,05$), výškou ($r = -0,185$, $p < 0,05$), substitucí HRT ($r = -0,117$, $p < 0,05$) a hladinami manganu v krvi ($r = -0,079$, $p < 0,05$). Naopak pozitivní korelace byla zaznamenána mezi počtem fraktur a hladinami mědi ($r = 0,117$, $p < 0,05$) a roky po menopauze (YSM) ($r = 0,094$, $p < 0,05$).

Vztahy hladin zinku, magnézie a kadmia v krvi, kouření, fyzické aktivity a dietních zvyklostí ke kostní denzitě a k počtu fraktur nebyly v této studii nalezeny.

Diskuze

Pilotní klinická studie ukázala, že ze spektra měřených stopových prvků má pozitivní vztah ke kostní denzitě a kvalitě sérové koncentrace manganu. Toto zjištění odpovídá teoretickým poznatkům o protektivním vlivu tohoto minerálu na skelet. V rozporu s výsledky experimentálních studií u zvířat je zjištění negativního vztahu mezi sérovou hladinou mědi a kostní denzitou, který koresponduje s pozitivním vztahem hladin mědi k počtu fraktur. Jinými slovy, zatímco mangan v séru se z hlediska skeletu jeví jako faktor protektivní, měď je za podmínek této studie faktorem negativním.

Mangan stimuluje tvorbu kostní matrix a má obecný kalcifikační účinek [4]. Aktivuje produkci IGF-I, a tím urychluje růst [5]. Rico et al. [6] zaznamenali pozitivní vliv manganu i na skelet dospělých hypoestrinních zvířat. Naopak substituce estrogenu u ovariectomovaných zvířat zvýšila nízké hladiny manganu [7]. Mezi homeostázou manganu a estrogenní aktivitou v kostní tkáni je tedy oboustranná pozitivní interakce. Nárůst kostní denzity u postmenopauzálních žen při dlouhodobé substituci kombinovanými preparáty s manganem zaznamenali Strause

a Saltman [8], jejichž výsledky jsou v souladu s naší studií.

Překvapující u našich žen byl průkaz negativního vztahu mezi hladinou mědi a kostní denzitou a kvalitou. Měď jako enzymatický kofaktor aktivuje lysyl oxidázu a indukuje tak tvorbu lysinových zkřížených můstků kolagenu a elastinu. Svým antioxidačním účinkem zbavuje kost volných radikálů produkovaných při osteoklastogenezi, kterou tlumí. Podobně jako mangan optimalizuje stav kostní matrix. U zvířat zvyšuje pevnost kosti a zlepšuje její kvalitu a má nepochybný význam pro růst mladého organismu. Měď se tedy v experimentu u zvířat jeví jako faktor osteoprotektivní. Účinek na lidský skelet však nebyl doložen klinickými studiemi. Mutlu et al. [9] korelaci mezi sérovou koncentrací mědi a kostní denzitou u postmenopauzálních žen nepotvrdili. Význam protektivního vlivu suplementace mědi jako součásti preventivního opatření u jedinců ohrožených osteoporózou je tedy sporný.

Limitujícím faktorem pilotní studie je omezený počet probandů, který vysvětluje neprůkaznost očekávaných vztahů mezi hladinami ostatních sledovaných stopových minerálů, fyzické aktivity, kouření a dietních zvyklostí ke kostní denzitě a k počtu fraktur. Konečnou odpověď na otázky klinického využití manganu a dalších stopových prvků v prevenci a léčbě osteoporózy a fyziologického významu mědi pro homeostázu kosti u člověka přinesou velké intervenční studie, sledující izolovaný vliv jednotlivých minerálů.

Poděkování: Studie byla podpořena granty NR/9055-4 GA MZ ČR a NR/9831-4 GA MZ ČR.

Literatura

- Žofková I, Němčíková P. Stopové prvky a jejich vztah ke kostnímu metabolismu. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2008;4:130–134.
- Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Micronutrient Group Symposium on Micronutrient supplementation: is there a case? Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? Proc Nutr Soc 2002;61:181–185.
- Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. J Am Coll Nutr 1993;12:384–389.
- Ochrimenko C, Lemser A, Richter G et al. Effect of the manganese content in laying hen with different Ca and mineral levels on the egg shell quality and bone mineralization of hens. Arch Tierernähr 1992;42:25–35.
- Clegg MS, Donovan SM, Monaco MH et al. The influence of manganese deficiency on serum IGF-I and IGF binding proteins in the male rat. Proc Soc Exp Biol Med 1998;219:41–47.
- Rico H, Gómez-Raso N, Sevilla M et al. Effects on bone loss of manganese alone or with copper supplement in ovariectomized rats. A morphometric and densitometric study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;90:97–101.
- Rahnama M, Bloniarz J, Dareba S et al. Study of estrogen deficiency impact on manganese levels in teeth and mandible of rats after ovariectomy. Roczn Panstw Zakl Hig 2003;54:33–38.
- Strause L, Saltman P, Smyth KT et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr 1994;124:1060–1064.
- Mutlu M, Argun M, Kilic E et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. J Int Med Res 2007; 35:692–695.