

**UČEBNÍ TEXTY
UNIVERZITY KARLOVY**

DIAGNOSTIKA A LÉČBA OSTEOPORÓZY A DALŠÍCH ONEMOCNĚNÍ SKELETU

**Valér Džupa
Jiří Jenšovský (eds.)**

KAROLINUM

Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu

Valér Džupa
Jiří Jenšovský (eds.)

Recenzovali:

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

prof. MUDr. Juraj Payer, Ph.D., MPH, FRCP

Vydala Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum
jako učební text pro 3. lékařskou fakultu UK
Sazba DTP Karolinum
1., vydání

© Univerzita Karlova, 2018

Text © Valér Džupa, Jiří Jenšovský (eds.), 2018

Illustrations © (1.2-1.7, 20.1, 20.2) Klára Marešová, 2018

ISBN 978-80-246-3741-9

ISBN 978-80-246-3761-7 (online : pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum 2018

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

PŘEDMLUVA	7
ÚVOD	9
1. ZÁKLADY FYZIOLOGIE SKELETU (<i>Vít Zikán</i>)	11
2. VÝVOJ SKELETU (<i>Milan Bayer</i>)	31
3. DEFINICE OSTEOPORÓZY (<i>Jiří Jenšovský</i>)	37
4. SYNDROM KŘEHKOSTI, KŘEHKÉHO PACIENTA (FRILITY SYNDROME), SARKOPENIE A PÁDY (<i>Jiří Jenšovský</i>)	42
5. EPIDEMIOLOGIE OSTEOPORÓZY (<i>Jiří Jenšovský</i>)	47
6. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V KLINICKÉ OSTEOLOGII (<i>Richard Pikner</i>)	50
7. DENZITOMETRICKÉ VYŠETŘENÍ V OSTEOLOGII (<i>Jan Štěpán</i>)	65
8. RADIOLOGICKÉ ZOBRAZOVACÍ METODY V OSTEOLOGII (<i>Jan Šprindrich</i>)	70
9. SCINTIGRAFIE SKELETU (<i>Petr Vlček</i>)	75
10. KOSTNÍ BIOPSIE (<i>Dana Michalská</i>)	79
11. GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA (<i>Olga Růžičková</i>)	82
12. TRANSPLANTAČNÍ OSTEOPORÓZA (<i>Jiří Jenšovský</i>)	92

13. POSTIŽENÍ SKELETU U ONEMOCNĚNÍ LEDVIN (<i>František Šenk</i>)	95
14. SKELETÁLNÍ PROJEVY REVMATICKÝCH CHOROB (<i>Pavel Horák, Martina Skácelová</i>)	112
15. OSTEOPORÓZA U DĚTÍ A MLADISTVÝCH (<i>Milan Bayer</i>)	128
16. OSTEOPORÓZA V GRAVIDITĚ A PŘI LAKTACI (<i>Milan Bayer</i>)	135
17. OSTEOPORÓZA U MUŽŮ (<i>Jiří Jenšovský</i>)	140
18. PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA (<i>Jiří Jenšovský</i>)	145
19. PAGETOVA KOSTNÍ NEMOC (<i>Jiří Jenšovský</i>)	150
20. KOSTNÍ GENETICKÉ CHOROBY (<i>Ivo Mařík</i>)	156
21. OSTEOPORÓZA A INTERNÍ OBORY MEDICÍNY (<i>Iva Hoffmanová</i>)	174
22. OSTEOPOROTICKÁ KOST Z POHLEDU ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE (<i>Válér Džupa</i>)	184
23. OPTIMÁLNÍ DENNÍ PŘÍJEM VÁPNIKU A VITAMINU D (<i>Richard Pikner</i>)	189
24. ESTROGENY A KOST, HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ LÉČBA (<i>Jaroslav Jeníček</i>)	194
25. BISFOSFONÁTY (<i>Václav Vyskočil</i>)	197
26. STRONCIUM RANELÁT (<i>Jiří Jenšovský</i>)	212
27. DENOSUMAB (<i>Jan Štěpán</i>)	215
28. TERIPARATID (OSTEOANABOLICKÁ LÉČBA POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY) (<i>Jan Štěpán</i>)	218
SEZNAM ZKRATEK	221
DOPORUČENÁ A CITOVANÁ LITERATURA	227
SEZNAM AUTORŮ	230

PŘEDMLUVA

Editorům těchto skript se podařil „husarský kousek“, který je považován za prakticky nemožný: shromáždili téměř všechny špičkové odborníky v klinické osteologii k tomu, aby se podíleli na vzniku textu, o kterém autoři skromně prohlašují, že je určen pro mediky. Samozřejmě přejí medicům co nejlepší studijní materiály – a upřímně řečeno, kdo by měl mít lepší? Text je však natolik kvalitní a obsáhlý, že určitě bude sloužit i klinickým osteologům v praxi, internistům, revmatologům, ortopedům i dalším specialistům, kteří se chtějí (či musejí) na péči o nemocné s metabolickými chorobami kostí podílet. Lze jej použít i jako základ pro přípravu ke specializační atestaci z klinické osteologie, i když tady již samozřejmě je potřeba i materiálů dalších.

Když se čtenář a student na text podívá v souhrnu, měl by registrovat několik výjimečností:

1. V době, kdy probíhá zcela legitimní diskuse, zda je vůbec potřeba tištěných textů nebo zda stačí e-learning, kdy „lze vše nalézt na internetu“, kdy jsou pochybnosti, jestli studenti budou skripta využívat a o mnoha dalších pochybnostech, zde čtenáři najdou naprosto souhrnný text, pokrývající (bez dalšího hledání) vše potřebné. Navíc text psaný čtivě, v krátkých a jasných kapitolách.
2. Již zmíněný špičkový autorský kolektiv, který pokrývá problematiku ze všech úhlů pohledu.
3. Široký záběr: od fyziologie a patofyziologie, přes vývoj kosti, vrozené poruchy, všechny aspekty diagnostiky, široký přehled v léčbě a mnoho dalších.
4. Vědomí, že osteoporóza není jen postmenopauzální, ale že pravděpodobně stejně velká skupina nemocných (nebo i větší) má osteoporózu sekundární. Může jít o iatrogenní osteoporózu (zde přesně specifikovanou glukokortikoidy indukovanou osteoporózou), narůstající problematiku renální kostní choroby a další.

5. V návaznosti na předchozí bod je třeba smeknout nad širokým zapojením osteologické problematiky do celého vnitřního lékařství nebo do ortopedie.
6. Naprosto jasně demonstrovanou jednotu funkce a spolupráce mezi kostním a svalovým systémem. To je nepochybně oblast, kterou čeká velký rozvoj a klinická potřeba a je dobře, že na ni autoři mysleli.
7. Velmi široký přehled léčby – od léků, které již v „klasické klinické osteologii“ mají spíše historickou roli, až po nové, moderní způsoby léčby.
Jistě by bylo možné tuto předmluvu protahovat na další stránky. Není to ale potřeba. Dovolím si oběma skupinám (tedy studentům i autorům) doporučit:
 - studujícím, aby si text přečetli se zájmem a aby se jim stal výborným vodítkem a stimulem pro hledání dalších novinek a oblastí rozvoje v klinické osteologii,
 - autorům, aby je úspěch skript (o kterém nelze pochybovat) potěšil a především povzbudil k tomu, aby ve spisovatelských aktivitách pokračovali; další oblasti, ze kterých jen namátkou jmenuji metastatickou kostní nemoc, problematiku hojení zlomenin či sekundární osteoporózu u dalších chorob, na tak kvalitní autorský a editorský kolektiv netrpělivě čekají.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.

ÚVOD

Problematika osteoporózy, ale i dalších onemocnění skeletu, se dotýká řady medicínských oborů. Chtěli jsme studentům všeobecného lékařství připravit k informacím o osteoporóze snadný přístup, a vytvořili jsme proto dva e-learningové kurzy (<http://osteokurz.lf3.cuni.cz>). První shrnuje poznatky o metabolismu kosti, patofyziologii osteoporózy, její diagnostice a léčbě. Druhý je věnován nejčastějším osteoporotickým zlomeninám a jejich řešení. Oba kurzy vznikly s podporou **Rozvojového projektu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky** (CSM 74/2012). V součinnosti s e-kurzy jsme chtěli studujícím lékařských fakult nabídnout i klasickou, strukturovanější knižní podobu, která by nám umožnila koncipovat výklad s důrazem na mezioborovost problematiky. Texty týkající se osteoporotických zlomenin vyžadovaly jen malé úpravy a podařilo se nám je vydat v podobě skript v roce 2016. Nesnadnější však bylo zpracování látky týkající se obecných poznatků o osteoporóze, její diagnostice a léčbě, neboť se jedná o dynamicky se rozvíjející disciplíny medicíny, vyžadující hlubší pojetí a pohled odborníků všech zúčastněných oborů (především endokrinologie, nefrologie, revmatologie a pediatrie). Výsledkem je poměrně rozsáhlý text, který přesahuje požadavky kladené na studenty medicíny. Materiály mohou dobře posloužit i v rámci specializační přípravy k atestaci z interních oborů, ortopedie a traumatologie. K tomu účelu slouží dělení na základní korpus, určený medikům (normálním písmem), a detailní rozbor témat, věnovaný atestantům (petitem). Doufáme, že takto koncipovaný text může provést studenty všeobecného lékařství i mladé lékaře ve specializační přípravě multioborovým pohledem na problematiku osteoporózy, ale i dalších onemocnění skeletu studovaných a léčených klinickými obory zabývajícími se osteologií. Text jsme koncipovali tematicky, od problematiky obecné osteologie a diagnostiky osteoporózy přes popis nejčastějších onemocnění spojených s projevy

osteoporózy až k závěrečným možnostem léčebného ovlivnění osteoporotické kosti.

Děkujeme recenzentům, prof. MUDr. Petru Broulíkovi, DrSc., a prof. MUDr. Juraji Payerovi, PhD., MPH, FRCP, za inspirativní připomínky.

Naše poděkování patří také prof. MUDr. Vladimíru Paličkovi, CSc., dr. h. c., za laskavé ohodnocení záměru i obsahu skript v předmluvě a v neposlední řadě děkujeme také Mgr. Janě České za jazykovou úpravu hotového textu a MgA. Kláře Marešové za kresbu obrázků.

Praha, duben 2017
Valér Džupa, Jiří Jenšovský

1. ZÁKLADY FYZIOLOGIE SKELETU

Vít Zikán

1.1 Úvod

Kostra dospělého člověka tvoří 15–20 % hmotnosti těla. **Kostní tkáň je nejen mineralizovaný, ale také bohatě vaskularizovaný a nesmírně dynamický metabolicky aktivní orgán**, který je v průběhu života stále přestavován. Skelet má nejen mechanické funkce, ale podílí se i na zajištění homeostázy vápníku a fosfátů, na regulaci acidobazické rovnováhy, vytváří prostor pro kostní dřev a krvetvorbu a má také endokrinní funkce. Proces tvorby (modelace) kostí a jejich přestavba (remodelace) v průběhu celého života závisí na koordinované činnosti specializovaných kostních buněk osteoblastů, osteocytů a osteoklastů. Růst kostí a dosažení maxima kostní hmoty závisí na genetických faktorech, výživě, fyzické aktivitě a hormonálním stavu. S věkem klesá kostní novotvorba a nastává nerovnováha mezi novotvorbou a resorpcí kosti, která vede k úbytku kostní hmoty a ke změnám kostní struktury.

1.2 Funkce kosti

Mechanické funkce skeletu jsou rozhodující pro pohyb (úpony svalů), dýchání a ochranu vnitřních orgánů, tvoří prostor pro kostní dřev a krvetvorbu. Spojení skeletu a hematopoetického systému je zvláště těsné a oba systémy sdílejí buňky a lokální regulační faktory.

Metabolické funkce kosti souvisí se zajištěním homeostázy vápníku, fosfátů a dalších iontů (zdroj minerálů při nedostatku). Kost se spoluúčastní regulace acidobazické rovnováhy (zdroj pufrových hydrogenuhličitanových a hydrogenuhličitanových aniontů při acidóze).

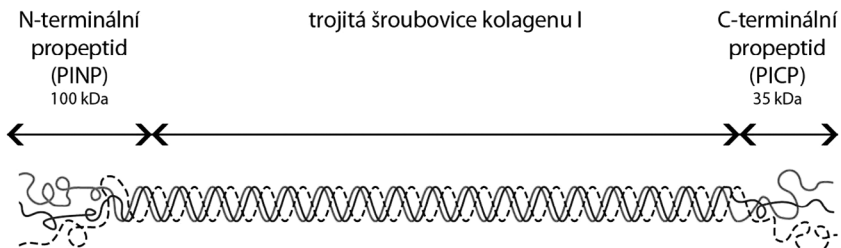
V neposlední řadě se uplatňují i **endokrinní funkce** skeletu (osteocyty jsou zdrojem např. fibroblastového růstového faktoru 23, který se významně podílí na regulaci homeostázy fosfátů).

1.3 Složení skeletu

Kost se skládá ze specializovaných kostních buněk, z kostní organické matrix (20–40 %), kostního minerálu (50–70 %), z vody (8–10 %) a lipidů (< 3 %).

Kostní organickou matrix tvoří kolagen typu I (vláknitá složka ~ 85 %) a amorfni hmota, která obsahuje glykosaminoglykany vázané s proteiny – chondroitin sulfát, keratansulfát a strukturální glykoproteiny (např. osteokalcin, osteopontin, osteonektin a kostní sialoprotein). **Kolagen typu I** obsahuje dva identické polypeptidové řetězce $\alpha 1$ a jeden řetězec $\alpha 2$, uspořádané v trojitě šroubovici, která se označuje jako tropokolagen (obr. 1.1). Je to základní jednotka kolagenu, dlouhá přibližně 256 nm. Jednotlivé molekuly tropokolagenu jsou uspořádány paralelně a tvoří společně fibrily (protofibrily a mikrofibrily), které dále tvoří svazky a vzniká kolagenové vlákno.

Kostní minerál se ukládá do organické kostní matrix a tvoří hydroxyfosforečnan vápenatý CaHPO_4 , fosforečnan vápenatý $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ až hydroxyapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Hydroxyapatitové krystaly jsou uloženy podél kolagenních fibril a jsou obaleny amorfni substancí. Kostní minerál ale není čistý hydroxyapatit, obsahuje i další ionty (magnezia, kalia, natria,



Obr. 1.1: **Struktura kostního kolagenu.** Kolagen se skládá ze dvou řetězců $\alpha 1$ a jednoho řetězce $\alpha 2$. Řetězce tvoří trojitou spirálu, která se označuje jako tropokolagen. Je to základní jednotka kolagenu, dlouhá přibližně 256 nm.

ionty citrátové, uhličitanové, chloridové, fluoridové), které umožňují lepší rozpustnost důležitou pro homeostázu minerálů.

Tvrdot a pevnost kosti je důsledkem anorganické složky, naopak pružnost kosti zajišťuje složka organická. Kombinací obou vznikají vhodné mechanické vlastnosti, které umožňují, aby kost byla nejen dostatečně tvrdá, ale také pružná a lehká.

Bohatá **buněčná složka kosti** (síť osteocytů, osteoblasty a osteoklasty) má důležitou roli v metabolismu minerálních látek (zejména kalcia a fosfátů) a je zodpovědná za stálou obnovu kosti.

1.4 Organizace skeletu

Základním stavebním kamenem kostní tkáně jsou mineralizovaná kolagenní vlákna (~ 0,1–3 μm v průměru). Podle uspořádání a průběhu kolagenních fibril v základní hmotě se rozlišují dva typy kostní tkáně: kost vláknitá a kost lamelární.

Vláknitá kost je považována za nezralou formu kosti a je obvykle přeměněna na kost lamelární. Mezibuněčná hmota vláknité kosti je složena z plst'ovitě propletených kolagenních fibril, často sdružených v hrubší svazky. Vyskytuje se na drsnatinách kostí (v místech připojení šlach a ligament), v lebečních švech, v zubních alveolech, ve svalku při hojení zlomenin a vzniká i u některých kostních nádorů nebo u metabolických osteopatií (osteogenesis imperfecta, Pagetova kostní choroba).

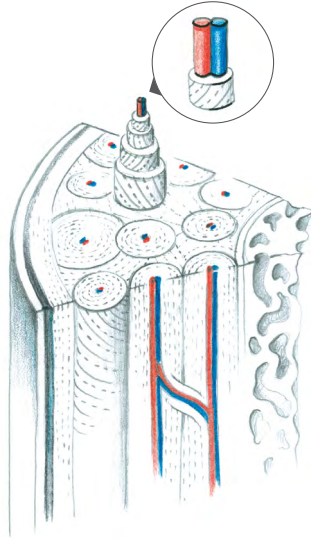
Lamelární kost je charakterizována paralelním průběhem kolagenních vláken a jejich uspořádání v lamely (vrstvy tloušťky 3–8 μm). Lamelární kost vzniká remodelací vláknité kosti (nebo preexistující lamelární tkáně). Lamelární kost se začíná vyvíjet přibližně v prvním měsíci života a ve čtyřech letech má již většina kostí lamelární strukturu. Rozlišujeme dva typy lamelární kosti: kortikální kost a trámčitou kost (obr. 1.2).

Kortikální kost je hustá a kompaktní, představuje 80 % hmotnosti skeletu. Tvoří těla dlouhých kostí (diafýzy), tenkou vrstvu na povrchu epifýz, vrstvu na zevní a vnitřní straně plochých kostí lebečních a tenkou vrstvu na povrchu krátkých kostí. Strukturně sestává z vrstev – lamel (Haversovy lamely), které jsou uspořádány do válcovitých útvarů, tzv. osteonů (Haversův systém; viz obr. 1.2). Osteon může tvořit až 20 lamel soustředně uspořádaných kolem centrálního kanálku (Haversův kanálek). Tento kanálek obsahuje krevní a mízní cévy a nervová vlákna. Mezi lamelami se nachází

osteocyty. Haversovy systémy jsou od okolí odděleny cementovou linií a jsou propojeny příčně probíhajícími kanálky (Volkmannovy kanálky). Mezi koncentricky uspořádanými Haversovými systémy se nacházejí lamely nepravidelného průběhu – tzv. intersticiální lamely (představují zbytky dříve založených osteonů). Endostální a periostální povrch kosti kryjí tzv. plášťové lamely. Hlavní funkcí kortikální kosti je zajistit mechanickou pevnost a ochranu, ale může se podílet i na metabolických funkcích skeletu, např. v případě těžkého a dlouhodobého nedostatku minerálů.

Trámčitá kost (trabekulární, spongiózní) se nalézá uvnitř dlouhých kostí, a to zejména na jejich koncích, uvnitř obratlových těl, pánve a dalších velkých plochých kostí. Trámčitá kost se skládá ze sítě vzájemně propojených kostních trámečků (o průměru 50–300 μm), které jsou tvořeny téměř výhradně lamelární kostí (její uspořádání v paketech se někdy označuje jako tzv. hemiosteony). Uspořádání trámčité kosti charakterizuje kromě porozity také mikroarchitektura kostních trámců, která vzniká v důsledku měnící se mechanické zátěže – kostní trámce se přestavují do směru největšího zatížení, a tím je s minimem stavebního materiálu docíleno ideálního rozložení působících sil, kost je tak pevná a zároveň lehká (obr. 1.2). Trámčitá kost významně přispívá k mechanické odolnosti kostí, a to zejména obratlů. Prostory mezi trámci vytvářejí primární dřevnou dutinu, kde se vazivo diferencuje na hematopoetickou tkáň kostní dřeně. Povrch trámčité kosti je asi pětikrát větší než povrch kortikální kosti, a je tak i metabolicky aktivnější.

Povrch kosti je kryt kolagenním vazivem, nazývaným endost na vnitřním povrchu a periost na vnějším povrchu (obr. 1.2). **Periost** je tuhá pevná vazivová vrstva na povrchu kosti s výjimkou kloubních konců. Rozlišujeme dvě vrstvy periostu: **zevní** – je tvořena svazky kolagenních vláken a fibroblasty, vlákna se proplétají s vlákny úponů šlach, která pronikají jako tzv. Sharpeyova vlákna až do kostní tkáně a představují ukotvení šlachy; **vnitřní** (zárodečná, germinativní, kambiová) – má málo vláken a fibroblastů a je bohatá na osteoprogenitorové buňky, z nichž vznikají osteoblasty, odpovídající za růst kosti apozicí do šířky, obsahuje také krevní a lymfatické cévy a nervy (zodpovědné za bolesti kostí po úrazech, zlomeninách, při zánětech). **Endost** je tenčí než periost a je tvořen tenkou vnitřní vrstvou oploštělých preosteoblastů a malým množstvím vazivové tkáně s četným cévním zásobením. Hlavní funkcí periostu a endostu je výživa kostní tkáně. Slouží také k diferenciaci osteoblastů při regeneraci a růstu kosti.



Obr. 1.2: Anatomie dlouhé kosti a struktura kortikální a trámčité kosti diafýzy femuru (detaily viz v textu)

Kostru dělíme na **osový (axiální)** a **periferní (apendikulární)** skelet. Mezi axiální skelet patří lebka, páteř, hrudní kost a žebra. Apendikulární skelet zahrnuje lopatku, pánev, dlouhé kosti a periferní skelet horní a dolní končetiny. Zastoupení kortikální a trámčité kosti je v různých úsecích skeletu rozdílné (např. obratlové tělo tvoří přibližně z 66 % trámčitá kost, naopak diafýza radia je tvořena převážně kortikální kostí a trámčiny je zde jen 5 %). Podle tvaru rozlišujeme:

Dlouhé kosti (*ossa longa*). Mezi dlouhé kosti patří klíční kost, humerus, radius, ulna, metakarpy, femur, tibia, fibula, metatarzy a články prstů. Na nich rozlišujeme **epifýzy** (*epiphysis*), které jsou buď na jednom, nebo na obou koncích dlouhé kosti. Mezi nimi je **diafýza** (*diaphysis*). Dále se v období růstu na přechodu mezi tělem a kloubními konci kostí nacházejí **fýzy** – růstové chrupavky (růstové ploténky, *physis*), díky kterým kost přirůstá do délky. Rozšířený úsek diafýzy sousedící s růstovou ploténkou se nazývá **metafýza** (*metaphysis*). Povrch kosti je na diafýze tvořen silnou vrstvou kompaktní tkáň, naproti tomu epifýzy jsou pokryty jenom slabou vrstvou kompakty. Vnitřek kosti je tvořen spongiózní kostí. Dutina v těle diafýzy kosti (*cavitas medullaris*) je vyplněna kostní dřeví (*medulla ossium*, obr. 1.2). **Osifikační jádra** dlouhé kosti jsou

v diafýze (ve středu kosti, odkud osifikace postupuje ke koncům) a v epifýzách, případně se mohou vyskytovat další osifikační jádra (apofýzy) v hrbolech kostí v místech úponů svalů – např. ve velkém trochanteru femuru (*trochanter major*).

Krátké kosti (*ossa brevia*). Mezi krátké kosti patří karpální a tarzální kosti a sesamoidní kosti (zvláštní typ krátkých kostí, které jsou uloženy ve svalových úponech a šlachách – *patella, os pisiforme*). Na jejich povrchu je tenká vrstva kompakty (*substantia corticalis*), uvnitř jsou vyplněny spongiózou. Osifikace krátké kosti probíhá vždy enchondrálně a z jednoho osifikačního jádra, které je přibližně ve středu kosti, postupuje k povrchu po celé růstové období.

Ploché kosti (*ossa plana*). Mezi ploché kosti patří lebka, čelisti, lopatky, hrudní kost a žebra, kosti pánve. Tyto kosti mají vždy na vnějším i na vnitřním povrchu vrstvu kompakty (*lamina externa et lamina interna*), mezi kterými je vrstva spongiózy. Ploché kosti osifikují z více jader.

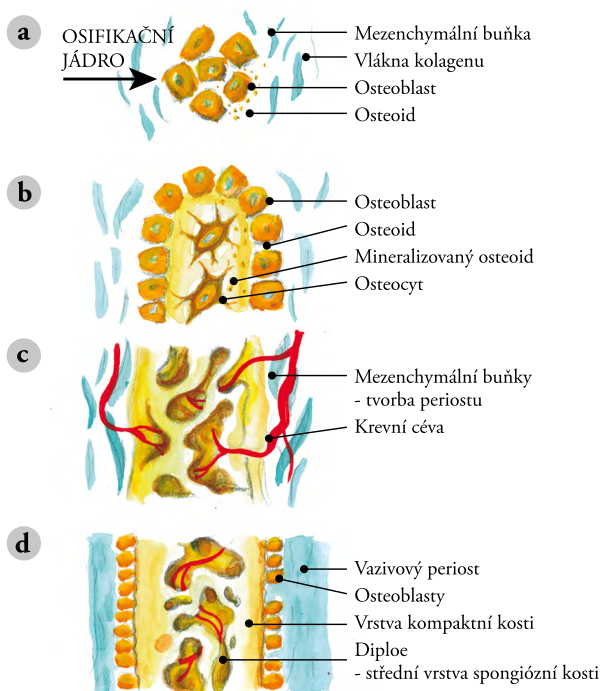
Nepravidelné kosti (*ossa irregularia*). Mezi nepravidelné kosti patří obratle, křížová kost, kostrč a jazylka.

Pneumatizované kosti (*ossa pneumatica*). Vyvíjejí se postnatálně, vchlipováním sliznice do základu kosti. Patří mezi ně kosti obsahující paranasální dutiny (výchlipky sliznice dutiny nosní) a *processus mastoideus* (výchlipka sliznice středního ucha).

1.5 Vývoj a růst kostí

Z hlediska embryologického se kost vyvíjí dvěma způsoby: **desmogenní osifikací** (intramembranózní nebo endesmální osteogeneze), kdy kost vzniká přeměnou nediferencovaných mezenchymálních buněk, a **chondrogení osifikací** (intraartilaginózní, enchondrální nebo chondrogení osteogeneze), kdy kost vzniká přeměnou chrupavkovitého modelu kosti (kost nevzniká z chrupavky, ale chrupavka slouží jako model pro vznik kosti).

Výsledkem desmogenní i chondrogení osifikace je po histologické stránce totožná kost. Ta vzniká ve dvou krocích – **primární a sekundární osifikací**. V první fázi se u obou způsobů osifikace vytváří vláknitá (nezralá) kost, ve které jsou kostní lamely nezřetelné a nemají pravidelně uspořádaná kolagenní vlákna. Je to pouze dočasně vytvořená tkáň, která je ve druhé fázi nahrazena definitivní lamelární kostí spongiózní. Ta se poté může přeměnit na kost kompaktní. Kost nedosahuje definitivního tvaru a velikosti prostým ukládáním jednotlivých složek, ale její růst a vývoj je výsledkem procesu modelace a remodelace (viz odstavec 1.8).



Obr. 1.3: **Postup desmogenní osifikace:** **a** – vznik osifikačního jádra, diferenciace osteoblastů ve vazivovém základu kosti; **b** – osteoblasty produkují osteoid, který později kalcifikuje, vznikají osteocyty; **c** – tvorba trámčiny, postupně vznikají kostní trávce a začíná se tvořit periost; **d** – resorpce primitivní kostní tkáně, kostní modelace a remodelace (přestavba a novotvorba kosti) vedou ke vzniku definitivní kosti (kompaktní kost, diploë)

Desmogenní (intramembranózní) osifikace

Desmogenní osifikací vznikají ploché kosti (včetně kostí lebky), většina z horního skeletu obličejce, části dolní čelisti, klíční kost a kosti pánve, stejně jako tzv. manžeta dlouhých kostí (viz dále). Tento proces probíhá také v průběhu přirozeného hojení zlomenin kostí (obr. 1.3).

Primární osifikace. Mezenchym (embryonální pojivová tkáň) se zahustí ve vazivovou membránu, tzv. blastém, vytvářející model budoucích kostí. Z mezenchymálních buněk blastému se diferencují osteoblasty, které začínají produkovat kostní matrix a vláknitou komponentu. Obzvláště podél cév se tak začínají

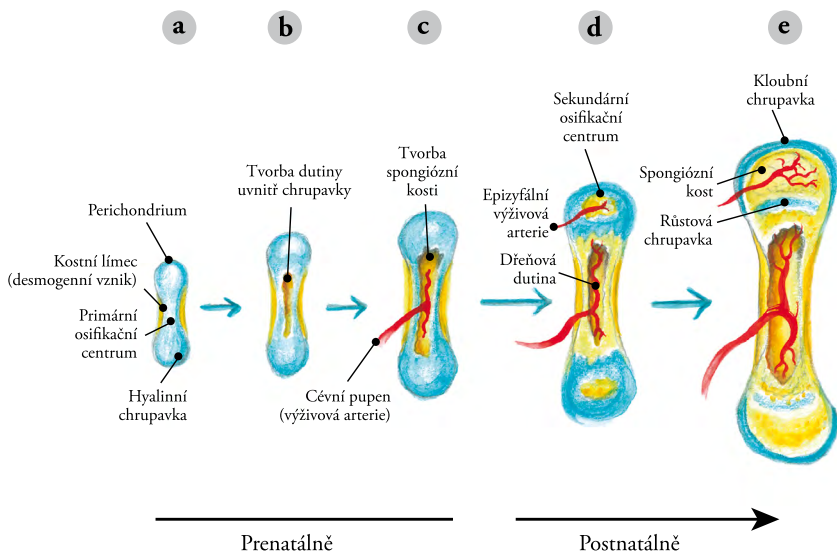
objevovat postupně se zvětšující proužky osteoidu (neminerálované základní hmoty amorfni kosti). Tímto způsobem se vytváří rozvětvená anastomozující síť trámčů kostní hmoty, na jejichž povrch nasedají v jedné vrstvě osteoblasty, jejichž sekreční činností přibývá základní amorfni hmota. Postupně dochází také k prvnímu ukládání kalcia a na kolagenních fibrilách jsou vytvářeny anorganické krystalky hydroxyapatitu.

Sekundární osifikace. Při osifikaci plochých kostí postupně dochází k resorpci střední vrstvy, která je nahrazena kostí spongiózní. Trámce kostní hmoty postupně mohutní a mineralizují se (dochází k ukládání hydroxyapatitu v průběhu kolagenních fibril). Prostory mezi trámci vytvářejí primární dřevovou dutinu, kde se vazivo diferencuje na hematopoetickou tkáň kostní dřevě. Ukládání kostní hmoty kolem osteoblastů a jejich výběžků vede k vytvoření lakun a kanálků a osteoblasty se přeměňují na osteocyty. Resorpce kosti nepostihuje zevní a vnitřní lamely a na ploché kosti se tak vytvářejí dvě okrajové vrstvy kompaktní kosti, mezi nimiž je uložena vrstva kosti spongiózní, tzv. diploe. Povrchové vrstvy vaziva, které nepodléhají osifikaci, jsou základem periostu. Endost se diferencuje později v souvislosti s formováním spongiózy činností fibroblastů (vznikají z mezenchymálních progenitorů).

Chondrogenní (enchondrální) osifikace

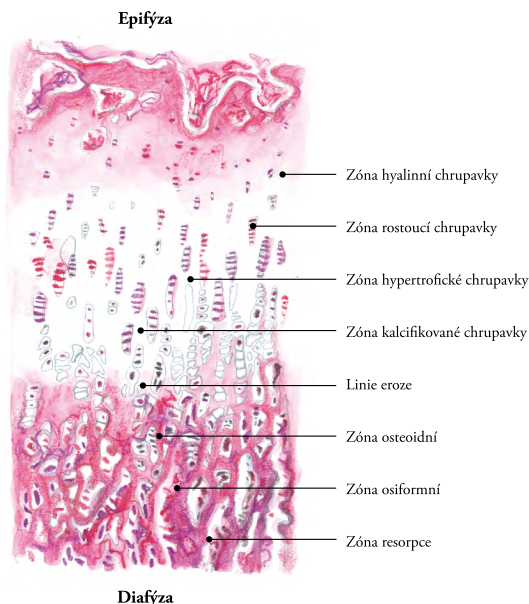
Zbývající kosti osového a periferního skeletu vznikají v průběhu vícestupňového procesu, který vyžaduje postupné vytváření a degradaci chrupavčitých struktur, které vytvářejí šablonu pro vznikající kost. Tvorba kosti, která využívá chrupavčitou šablonu, se označuje jako enchondrální osifikace (řecky *endon* = uvnitř, *chondros* = chrupavka, obr. 1.4). Tento typ osifikace je typický pro většinu dalších kostí v těle (diafýzy dlouhých kostí, krátké kosti a některé části nepravidelných kostí) a uplatňuje se při růstu dlouhých kostí do délky a také při hojení zlomenin.

Primární osifikace. Osifikace začíná již prenatálně. Chrupavčitý model je obklopen perichondriem. Uprostřed diafýzy chrupavčitého základu kosti vzniká perichondrální vaskularizovaný prstenec, jehož buňky se na vnitřní straně diferencují v osteoblasty a perichondrium tak získává osteogenní vlastnosti. Osteoblasty tvořená kostní tkáň je ukládána mezi perichondrium a hyalinní chrupavku. Dochází k uzavření dosud chrupavčité diafýzy tzv. periostální kostní manžetou. Současně s tvorbou periostální manžety se objevují změny v centru chrupavkové diafýzy. Hyalinní chrupavka (vyživovaná difúzí z perichondria) reaguje na nedostatek výživy a kyslíku, v důsledku toho hypertrofuje a dochází k vypařování solí kalcia do extracelulární matrix a vytváří se tzv. primární osifikační



Obr. 1.4: **Postup osifikace dlouhé kosti:** **a** – základem kosti je model tvořený hyalinní chrupavkou, na povrchu je perichondrium (husté vazivo), na základě desmogenní osifikace vzniká v perichondriu uprostřed diafýzy tzv. kostní manžeta (první osteogenní aktivita); **b** – probíhá kalcifikace, eroze a osifikace chrupavky, tím vzniká primární osifikační centrum a následně jeho resorpcí primitivní dřeňová dutina; **c** – do centra proniknou cévy nesoucí buňky, které rozrušují chrupavku a produkují kostní tkáň, cévy prorůstají k epifýzám; **d** – postnatálně osifikují epifýzy, osifikační centrum vzniká podobně, ale uprostřed základu epifýzy, nikoliv pod perichondriem, a osifikace se šíří radiálně, tzn. k povrchu epifýzy; **e** – konce epifýzy jsou pokryty hyalinní chrupavkou, podélný růst dlouhých kostí je výsledkem enchondrální osifikace v oblasti růstové ploténky (fýzy)

centrum. Chrupavka kalcifikuje, začne se rozpadat a tvořit dutinky. Z okolního mezenchymu prorůstá do zvápenatělé chrupavky cévní pupen (*a. nutricia*), který nese osteoprogenitorové buňky, z nichž se diferencují chondroklasty, osteoblasty, endotelové buňky a také hematopoetické buňky, z nichž se diferencují osteoklasty. Cévy prorůstají ve směru dlouhé osy kostního modelu k oběma epifýzám. Mezi cévními pupeny vznikají tzv. směrové trámečky kalcifikované chrupavky. K růstu kostí do délky dochází v růstových ploténkách a zahrnuje prodloužení chrupavčité šablony v důsledku dělení chondrocytů (tvořících sloupce) a nárůstu jejich velikosti. Chondrocyty později zanikají apoptózou a do prostoru po nich



Obr. 1.5: **Zóny osifikace směrem od epifýzy k diafýze dlouhé kosti: Zóna hyalinní chrupavky** (rezervní nebo klidová zóna) je na počátku procesu mohutná, ale postupně se zužuje, je tvořena hyalinní chrupavkou a její růst se děje nepříliš četnými mitózami chondrocytů. **Zóna rostoucí chrupavky** (proliferující chrupavky) je aktivní zóna, kde jsou mitózy buněk početné, pro tuto vrstvu chrupavky je typické uspořádání chondrocytů do sloupců probíhajících paralelně s dlouhou osou chrupavkového modelu kosti, dochází zde k podélnému růstu chrupavky. **Zóna hypertrofické chrupavky** je tvořena zvětšenými buňkami, které se již mitoticky nedělí, v cytoplazmě chondrocytů se nachází větší množství glykogenu a mezibuněčná hmota je omezena do podoby trámečků mezi sloupci buněk. **Zóna kalcifikované chrupavky** (zóna zvápenatělé hypertrofické chrupavky) je oblast s kalcifikovanou základní hmotou mezi longitudinálně probíhajícími sloupci buněk. **Linie eroze** je oblast, do které se v procesu rozrušení hypertrofické zvápenatělé chrupavky propracovaly chondroklasty, zbytky kalcifikované základní hmoty zůstávají jako směrové trámce. **Zóna osteoidní** (zóna osifikace) obsahuje směrové trámce s osteoblasty, které vytvoří na povrchu asi 1 mm silnou vrstvu nemineralizované základní amorfní hmoty, tato vrstva pak přechází hlouběji v oblast, kde se buňky mění na osteocyty a kde je základní hmota uložená na povrchu trámčů již mineralizována. **Zóna osifomní** je prostorem, ve kterém zbytek mezenchymového vaziva mezi trámci vytváří osteogenní kostní dřeň. **Zóna resorpce** reprezentuje poslední krok osifikace, kostní i směrové trámce jsou odbourávány a resorbovány, medulární dutina se postupně zvětšuje a prodlužuje – zpočátku je vyplněna osteogenní, později hematogenní kostní dřeň.

vstupují buňky kostní dřevě. Osteoblasty produkují a ukládají osteoid (nezvápenatělou základní hmotu kosti) na povrch směrových trámců (tedy na zbytky neresorbované základní hmoty chrupavky). Osteoblasty tvoří na povrchu trámců jednu vrstvu buněk. Vláknotou kostní hmotu později resorbují osteoklasty, na jejichž činnost navazují osteoblasty tvorbou osteoidu, který následně mineralizuje a tvoří se plnohodnotná lamelární trámčitá kost. V místě dřívějšího osifikačního centra uprostřed diafýzy se vytváří primární dřevěná dutina, která se rozšiřuje k oběma epifýzám. Osifikační zóny se tím posouvají k hranici mezi diafýzou a epifýzami (obr. 1.5). Epifýzy mají obvykle svoje vlastní osifikační centrum (sekundární osifikační centrum), jejich osifikace začíná až po narození (později než osifikace diafýzy). Osifikační procesy začínají v jednom centru a šíří se radiálně. Chrupavka zůstává zachována jen v oblasti chrupavky kloubní a v podobě ploténky mezi epifýzou a diafýzou (tzv. růstová ploténka). Proliferační aktivita chondrocytů v této ploténce zabezpečuje tvorbu chrupavky, která je během růstu kosti do délky stále odbourávána a nahrazována kostními trámcí. Růstová ploténka je v období růstu stále stejně silná. Na konci růstového období proliferace chondrocytů v ploténce ustává a růst kosti do délky končí. Růst kosti do šířky je zabezpečen původně perichondrální, později periostální apozicí kosti, kdy se vytváří plášť primární kompakty. Periostální osifikace epifýz začíná až po vymizení růstové ploténky přesunutím periostální osifikace z diafýzy na epifýzy. Výsledkem primární osifikace je pevná kost, schopná příslušné funkce. Diafýza kosti je na povrchu tvořena tlustým pláštěm periostální kosti – primární kompakty, uvnitř které je objemná dřevěná dutina vyplněná hematogenní kostní dřeví a kostními trámcí. Vlastní diafýza i epifýzy jsou tvořeny vláknotou kostí, která se sekundární osifikací přemění na kost lamelární.

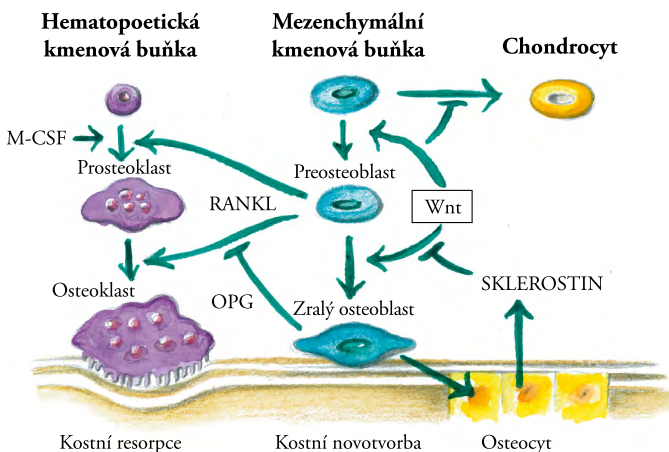
Sekundární osifikace. K sekundární osifikaci dochází po narození. Začíná přibližně uprostřed primární kompakty diafýzy a šíří se longitudinálně i transverzálně, takže postupně zaujímá celý její objem. Přestavba primární kompakty probíhá za aktivní účasti osteoklastů. Osteoklasty resorbují kostní tkáň a vytváří resorpční dutinky, do nichž vnikají cévy spolu s mezenchymálními buňkami, které se diferencují v osteoblasty. Osteoblasty produkují osteoid, který později mineralizuje, a kolem cév vznikají koncentricky jednotlivé kostní lamely (tzv. Haversovy systémy). Cévy jsou uzavřeny uprostřed těchto systémů v Haversových kanálcích. Pouze na vnějším a vnitřním povrchu při dokončování růstu kosti jsou lamely ukládány rovnoběžně – zevní a vnitřní plášťové lamely. V epifýzách je primární vláknotá kost nahrazena lamelární kostí spongiózní s tenkou vrstvou kompakty na povrchu. Některé osteony nejsou odbourány úplně a zůstávají patrné jako tzv. intersticiální lamely. Diafýzy a obě epifýzy dlouhých kostí jsou

odděleny rostoucí zónou chrupavky, tzv. růstovou ploténkou. Po ukončení růstu jsou všechny chrupavky nahrazeny kostní tkání a diafýza je pevně spojena s epifýzami (dojde k uzavření růstových plotének). Přestavba kosti nekončí nahradou vláknité kosti za kost lamelární, nýbrž pokračuje nepřetržitě po celý život.

1.6 Kostní buňky

Osteoprogenitorové buňky

Jsou kmenové buňky vznikající z mezenchymu, které se mitoticky dělí a diferencují ve zralé kostní buňky osteoblastické linie. Mají vřetenovité protáhlý tvar, oválné jádro a jsou uloženy na povrchu kosti, na vnitřní



Obr. 1.6: Vývoj a regulace tvorby osteoklastů a buněk osteoblastické linie: Diferenciace osteoklastů je zprostředkována nejprve aktivací hematopoetických kmenových buněk pomocí M-CSF (macrophage colony-stimulating factor, makrofágy stimulující faktor). Pro další diferenciaci osteoklastů je ale nezbytný RANKL (ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B), produkt osteocytů a osteoblastů, který se váže na jeho receptor RANK (receptor aktivující nukleární faktor kappa B). Vazba mezi RANKL a RANK je blokována solubilním receptorem pro RANKL, osteoprotegerinem (produktem osteoblastů a osteocytů). Pro regulaci osteoblastické linie je nezbytná zejména signální cesta Wnt (Wingless a INT-1). Sklerostin je inhibitor Wnt signální dráhy a tlumí diferenciaci osteoblastů a kostní novotvorbu.

straně periostu, dále v endostu a v kanálcích kompaktní kosti podél krevních cév. Z osteoprogenitorových buněk vznikají preosteoblasty s hojným granulárním endoplazmatickým retikulem a malým Golgiho komplexem. Jejich další diferenciací pak vznikají osteoblasty.

Osteoblasty

Osteoblasty vznikají z mezenchymálních prekursorových buněk v kostní dřeni, dále z prekursorů (osteoprogenitorů a preosteoblastů), které cirkulují v krvi, a také z pericytů (mezenchymálních buněk v blízkosti endoteliální vrstvy cév). Prekursorové osteoblasty jsou multipotentní mezenchymální kmenové buňky, které se mohou diferencovat rovněž ve stromální buňky kostní dřene, chondrocyty, svalové buňky nebo adipocyty.

Rozeznávají se čtyři fáze diferenciací osteoblastů: preosteoblasty, osteoblasty, kostní povrchové buňky a osteocyty.

Signální cesta Wnt (Wingless a INT-1) je rozhodující pro proces diferenciací osteoblastů (obr. 1.6). Preosteoblasty se diferencují ve zralé osteoblasty, které je možno identifikovat podle morfologie a silné pozitivní alkalické fosfatázy (ALP), která je nezbytná pro mineralizaci skeletu. Zralé osteoblasty obsahují velké množství granulárního endoplazmatického retikula, mitochondrií, ribozomů a velký Golgiho aparát. Pro plně diferencovaný osteoblast je charakteristická syntéza kolagenu typu I a dalších nekolagenních bílkovin. Starší osteoblasty buď zanikají apoptózou (50–70 % osteoblastů), nebo se z nich stávají osteocyty a kostní povrchové buňky (lining cells). Pokud se aktivně účastní syntézy mezibuněčné hmoty, mají kubický nebo níže cylindrický tvar, bazofilní cytoplazmu a obsahují velké množství ALP. Osteoblasty jsou buňky polarizované, k extruzi syntetizovaného materiálu dochází pouze na povrchu obráceném k mezibuněčné hmotě kosti. Nově syntetizovaná, dosud nekalcifikovaná mezibuněčná hmota uložená v blízkosti osteoblastů se nazývá osteoid.

Osteocyty

Osteocyty jsou terminálně diferencované osteoblasty, které se zabudovávají do nově tvořené kostní matrix a během svého vývoje procházejí dramatickou morfologickou proměnou. Osteocyty se liší od osteoblastů vzhledem a strukturou. Jsou to oploštělé, větvenovitě protáhlé buňky, obsahující v cytoplazmě výrazně menší množství granulárního endoplazmatického retikula, malý Golgiho komplex a tmavé jádro s kondenzovaným chromatinem. Každý osteocyt vysílá 50–100 štíhlých cytoplazmatických výběžků