

**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>Václav 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).

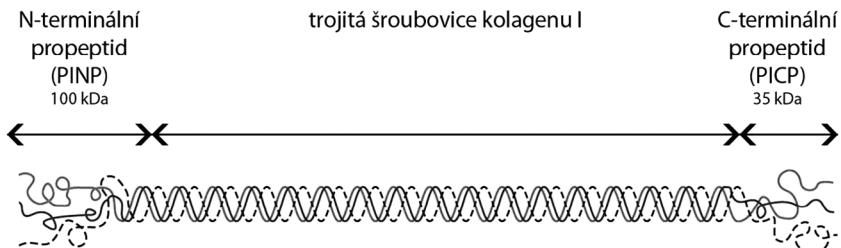
V neposlední řadě se uplatňují i **endokrinní funkce** skeletu (osteocyty jsou zdrojem např. fibroblastového růstového faktoru 23, který se významně podílí na regulaci homeostázy fosfátů).

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).

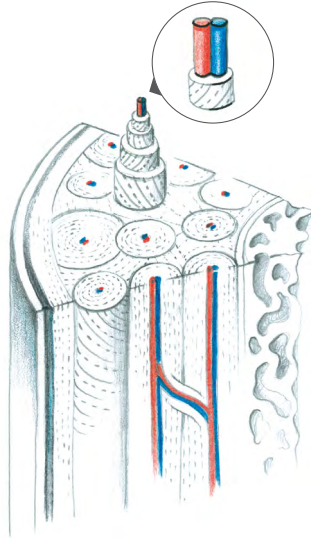
Lamelární kost je charakterizována paralelním průběhem kolagenních vláken a jejich uspořádání v lamely (vrstvy tloušťky 3–8 μm). Lamelární kost vzniká remodelací vláknité kosti (nebo preexistující lamelární tkáně). Lamelární kost se začíná vyvíjet přibližně v prvním měsíci života a ve čtyřech letech 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 dřevě. 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