

ně remodelována. Proces kostní remodelace se odehrává v hranicích mikroskopických kostních mnohobuněčných (remodelačních) jednotek (Bone Multicellular Unit – BMU, Bone Remodelling Unit – BRU). Je zahajován kostní resorpcí, kdy úseky starší kostní tkáně jsou degradovány osteoklasty a nahrazovány osteoblasty vytvořeným osteoidem, jenž je následně mineralizován. U zdravého dospělého jsou ročně aktivovány 3–4 miliony BMU, z čehož zhruba 1 milion BMU je právě aktivní. Kostní tkáň je mozaikou různě „zralé“ kostní hmoty s různým stupněm mineralizace kostní matrix. Fyziologická heterogenita mineralizace kosti, tj. různý stupeň kostní mineralizace (Degree of Mineralization of Bone tissue, DMB), je důležitou složkou odolnosti kosti vůči vnějšímu násilí (2). Kontinuální proces kostní remodelace zajišťuje náhradu staré, vysoce mineralizované kostní tkáně s akumulovaným mikropoškozením, novou, biomechanicky kompetentní tkání. Vedle toho se proces kostní remodelace podílí na udržování homeostázy vápníku a fosforu a adaptaci mikro- i makrostruktury kosti na změněné biomechanické poměry.

Kostní mineralizace

Zatímco v jiných pojivových tkáních je depozice krystalů kalcium-fosfátu patologickým jevem (dystrofické a jiné kalcifikace měkkých tkání, kalcifikace cévní stěny), v kostní tkáni jde o proces zcela fyziologický a nezbytný pro její normální funkci. Vedle vláken kolagenu typu I schopných vázat krystalickou strukturu hydroxyapatitu tento proces vyžaduje vysokou lokální koncentraci kalcia a fosfátů a nízkou koncentraci inhibitorů mineralizace. Z nekolagenních proteinů kostní matrix se na podpoře mineralizace podílí kostní sialoprotein, osteokalcin a osteopontin. Mineralizace kosti je možná pouze za přítomnosti dostatečných koncentrací substrátů – vápníku a fosforu – a dále D-hormonu (synonymicky dihydroxyvitaminu D, kalcitriolu, $1,25/\text{OH}/_2$ kalciferolu). Nezbytným předpokladem mineralizace kosti je nízká koncentrace přirozených inhibitorů mineralizace (jejichž přítomnost v jiných tkáních je naopak absolutně nezbytná a brání depozici nežádoucích kalcifikací). Klíčovou roli v procesu kostní mineralizace hraje enzym alkalická fosfatáza (ALP), resp. její kostní izoenzym (bALP), exprimovaná v povrchové membráně diferencovaných osteoblastů. Kostní ALP štěpí anorganický pyrofosfát (PPi), který je silným inhibitorem mineralizace, na anorganický fosfát (Pi), jenž je naopak pro normální průběh mineralizace nezbytný. Další proteiny podílející se na procesu kostní mineralizace zahrnují fosfatázu PHOSPHO1, ANK a další transmembránové transportéry v osteoblastech a endonukleotidovou pyrofosfatázu/fosfodiesterázu 1 (ENPP1) osteocytů (3).

Homeostáza vápníku a fosforu je regulována parathormonem (PTH), D-hormonem a fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23). Pokles kalcemie stimuluje sekreci PTH. V renálních tubulech PTH zvyšuje reabsorpci vápníku a tlumí reabsorpci fosfátů. Stimulací renální 1α -hydroxylázy PTH zvyšuje syntézu kalcitriolu, jenž stimuluje střevní absorpci vápníku. V kosti PTH stimuluje osteoklastogenezu, což vede ke zvýšené osteoresorpci, a tedy i uvolňování kalcia a fosfátů z kostního kompartmentu. Vzestup sérových fosfátů je podnětem pro zvýšenou produkci FGF-23 v osteocytech a osteoblastech. Hlavním cílovým orgánem FGF-23 jsou ledviny, v nichž působí fosfaturicky (potlačení tubulární reabsorpce fosfátů) a zvýšením syntézy kalcitriolu.

Účinek kalcitriolu na kost není plně prozkoumán. Je však zásadní pro normální diferenciaci a funkci osteoblastů a nezbytný pro normální průběh mineralizace skeletu. Podporuje funkci osteoblastů a působí protektivně na kostní mikrostrukturu (4). Kalcitriolem stimulovaná tubulární reabsorpce vápníku je méně významná. Kalcitriol receptorovým mechanismem ovlivňuje buňky příštítných tělísek a přímo inhibuje transkripci genu pro PTH. Indukcí transportního proteinu pro vápník calbindinu v tenkém střevě zvyšuje kalcitriol střevní absorpci vápníku, jak je zmíněno výše. Uvedenými mechanismy kalcitriol zvyšuje hladinu kalcia v séru.

Porucha kteréhokoli z uvedených regulačních systémů nebo deficit uvedených živin mohou vést k narušení mineralizace kostní hmoty (5) s příslušným klinickým obrazem.

Definice osteomalacie

Termín osteomalacie, doslova tedy měkká kost či měknutí kostí, je tradičně používán pro kostní onemocnění s vyjádřenými typickými klinickými, laboratorními, radiologickými a histologickými rysy. Jeho histologickou podstatou je narušená mineralizace osteoidu. Za nepřítomnosti charakteristických radiografických změn by v ideálním případě diagnóza měla být stanovena histomorfometrickým vyšetřením kostního vzorku získaného biopsií z lopaty kosti kyčelní (ideálně po dvojitěm značení tetracyklinem). Osteomalacie je histomorfometricky definována jako objem osteoidu vůči objemu kosti (OV/BV) > 5 %, tloušťka osteoidu $\geq 15 \mu\text{m}$ a zpoždění mineralizace > 100 dní (6, 7). V praxi je histomorfometrická diagnostika problematická. Kostní biopsie je bolestivá invazivní metoda a pracovišť schopných správného odběru, zpracování a odečtu vzorku je celosvětově nedostatek. Navržená neinvazivní diagnostická kritéria, založená na kombinaci klinických (difúzní bolesti kostí a svalová slabost), zobrazovacích (snížená BMD, Looserovy zóny nebo difúzní zvýšená akumulace radiofarmaka při vyšetření kostní scintigrafii) a biochemických známek (8), nebyla dosud rigorózně validována.

Řada analýz i zkušenost z klinické praxe ukazují, že mezi zcela normální mineralizací kostní hmoty a vyjádřenou osteomalácií s radiologickými známkami, případně prokázanou histomorfometricky, existuje plynulý přechod charakterizovaný nespecifickou klinickou symptomatologií, hraničními laboratorními odchylkami a sníženým množstvím kostní hmoty, případně zlomeninami (9, 10). Dichotomické třídění na osteomalatickou a normálně mineralizovanou kost je zkrslující. Toho by si klinici měli být vědomi; tím spíše, že v praxi se u dospělých setkáváme daleko častěji s nekompletně vyjádřenými klinickými i laboratorními obrazy.

Epidemiologie

Protože rostoucí skelet je na nedostatek vápníku a vitamínu D citlivější než skelet dospělých, porucha mineralizace se manifestuje častěji před uzavřením růstových plotének jako rachitis (křivice). Tu poprvé zmínil Daniel Whistler v roce 1645 (11). Klasický popis onemocnění poskytl Francis Glisson pět let poté (12). Anglie 2. poloviny 17. století totiž zaznamenává první vlnu výskytu poruch mineralizace, která se kryje s první fází urbanizace a masivního využití černého uhlí (13). Další