

Možnosti pozitivního ovlivnění kostní hmoty u dětí, současný pohled na křivice

MUDr. Veronika Cirmanová

Endokrinologický ústav, Praha, KDDL 1. LF UK a VFN Praha, Dětské oddělení NNH, Praha

Dětství představuje období tvorby vrcholu kostní hmoty. Primární prevence osteoporózy se musí zaměřit na zvyšování kostní hmoty před koncem dospívání. Obsah kostního minerálu (BMC) a kostí denzita (BMD) jsou prediktory rizika zlomeniny. BMC se zvyšuje hlavně v prvních třech letech života a během pubertálního růstového spurtu. Proces získávání kostní hmoty je sice geneticky podmíněn, ale zároveň ovlivněn řadou faktorů v závislosti na životním stylu. Vrcholu kostní hmoty (PBM) je dosaženo začátkem třetí životní dekády, přičemž 26 % dospělé BMC je získáno během 4letého období kolem vrcholu rychlosti růstu a až 60 % během peripubertálních let. Proto puberta představuje klíčové období pro ovlivnění kvality a vrcholu kostní hmoty. U dívek, kostní tkáň vytvořená ve věku mezi 11–13 lety, přibližně odpovídá části ztracené v průběhu 30 let po menopauze.

Klíčová slova: růst a vývoj skeletu, puberta, výživa, vitamin D, vápník, křivice.

Possibilities of positive influence on bone mass in children, the current view of rickets

Childhood is a period of formation of peak bone mass. Primary prevention of osteoporosis must concentrate on increasing bone mass before the end of adolescence. Bone mineral content (BMC), and bone mineral density (BMD) are predictors of the risk of fracture. BMC increases mainly in the first three years of life and during pubertal growth spurt. The process of acquisition of bone mass is indeed genetically determined, but influenced by many factors depending on lifestyle. Peak bone mass (PBM) is achieved early third decade of life, with 26% of the adult BMC is obtained during 4-year period around the peak growth rate and up to 60% during peripubertal years. Therefore, puberty is a crucial period for affecting the quality and peak bone mass. In girls, the bone tissue formed in the age between 11–13 years, approximately equal parts lost during the 30 years following menopause.

Key words: growth and skeletal development, puberty, nutrition, vitamin D, calcium, rickets.

Pediatr. praxi 2014; 15(5): 287–290

Vliv diety, životního stylu a genetiky na vývoj skeletu u mladých lidí

Některé faktory životního stylu, zejména výživa, fyzická aktivita a bezpečný pobyt na slunci mohou podstatně ovlivnit získání kostní hmoty během dětství a dospívání. Snaha o image do podoby vyhublého sirotka idealizovaného v módních časopisech může mít zničující vliv na zdravý rostoucího skeletu. Nadměrná štíhlost až hubenost v dospívání vede k nízkému vrcholu kostní hmoty. Posedlost štíhlostí vede nejen k poruchám příjmu potravy, jako je anorexie nebo bulimie, ale následně plíživě zhoršuje kvalitu skeletu dospívajících dívek.

Kromě vápníku, hrají klíčovou roli v získávání kostní hmoty také bílkoviny a vitamin D. Podvýživa, včetně nedostatečného příjmu kalorií a bílkovin, během růstu může vážně poškodit vývoj kostí. Nízký příjem bílkovin snižuje produkci a účinek růstového faktoru IGF-1, který zvyšuje tvorbu kostní hmoty. Růstový faktor IGF-1 zároveň podporuje střevní absorpci kostních minerálů (vápníku a fosfátu) zvýšením renální produkce kalcitriolu (hormonálně aktivní formy vitaminu D). Nízký příjem bílkovin vede k poruše funkce a účinku IGF-1, což během puberty může mít za následek horší vývoj skeletu.

Klíčová fakta:

- Během puberty se rychlost tvorby kostní hmoty páteře a kyčle zvyšuje zhruba pětinašobně.
- Během růstu je přírůstek minerální hmoty kostí hlavně v důsledku zvýšení velikosti kosti s velmi malou změnou hustoty kostí, tedy v množství kostní tkáně v kosti.
- Od narození do nástupu pohlavního dospívání je kostní minerální hmota v daném věku stejná u dívek jako u chlapců.
- Během puberty se kostní hmota naopak zvyšuje více u chlapců než u dívek, a to především z důvodu delšího období zrychleného růstu u mužů, což vede k širšímu zvětšení průměru kosti a tloušťky kortikálního pláště kostí.
- Děti, které se 40 minut denně věnují fyzické aktivitě, mají podstatně silnější kosti než jejich méně aktivní vrstevníci.

Křivice (rachitida) historicky označována jako „anglická nemoc“, se stále vyskytuje po celém světě. Hlavní příčinou je porucha mineralizace rostoucí kosti s nedostatečným ukládáním kalcia fosfátu způsobená deficitem vitaminu D nebo vápníku. Současná doporučení o podávání vitaminu D u rostoucích dětí je třeba objasnit a revidovat. Stávající pravidla jsou neúplná a často rozporuplná,

a nepomohou proto eradikaci choroby. Nejčastější formou křivice je rachitida deficitní. Jiné typy rachitid, vitamin D dependentní nebo hypofosfatemické vitamin D rezistentní, jsou poměrně vzácné.

Denní potřeba **vitaminu D** je 800–1 000 IU bez rozdílu věku, od novorozeneckého období až do dospělosti. Biologicky aktivní je metabolit **kalcitriolu – 1,25(OH)₂ cholekalciferol**. Pro potřeby rychle rostoucího skeletu kojence je koncentrace vitaminu D v mateřském mléce i kojeneckých formulích nedostatečná. Proto je u kojenců nutné vitamin D substituovat. Nejčastěji se používá cholekalciferol v dávce 500–1 000 IU denně do věku 18 měsíců u dětí narozených na podzim a v zimě a do 1 roku u dětí narozených na jaře a v létě. V naší zeměpisné šířce by měla substituce probíhat v průběhu celého růstu a dospívání alespoň v podzimních a zimních měsících, nejlépe od října do dubna. Nezbytnou podmínkou správného účinku vitaminu D je současná dostatečná dávka vápníku ve stravě.

Nejpřesnějším u kazatelem saturace organismu vitaminem D je plazmatická koncentrace **kalcidiolu – 25(OH) cholekalciferolu**. Optimální hodnota kalcidiolu je udávána v rozmezí **30–50 ng/ml či 75–125 nmol/l** (tabulka 1) Používá **se konverze jednotek:** 1 ng/ml = 2,5 nmol/l, 1 nmol/l = 0,4 ng/ml.

Obrázek 1. Caput quadratum**Obrázek 2.** Rachitický růženec**Tabulka 1.** Hodnocení saturace organismu vitaminem D dle plazmatické koncentrace kalcidiolu (25-OH-D)

25-OH-D (ng/ml)	25-OH-D (nmol/l)	Hodnocení
< 12	< 30	Deficit
12–30	30–75	Insuficience
30–50	75–125	Optimum
50–80	125–200	Nadbytek
> 80	> 200	Intoxikace

Obrázek 3. Rachitický růženec a Harrisonova rýha**Obrázek 4.** Harrisonova rýha a žabí břicho

Rachitida z nedostatku vitaminu D

■ **Definice** – porucha mineralizace rostoucí kosti s nedostatečným ukládáním kalcium fosfátu způsobená nedostatkem vitaminu D.

■ Etiologie

- Snížená expozice slunečnímu záření nebo nedostatečné tvorba vitaminu D v kůži (jedinci tmavé pleti, zahalování těla, opalovací krémy s vysokým ochranným faktorem, populace žijící blíže zemským pólům – nad 40° severní a pod 40° jižní zeměpisné šířky).
- Alimentární nedostatek vitaminu D při výhradně vegetariánské stravě.
- Snížené zásoby vitaminu D u předčasně narozených novorozenců.
- Výlučně kojené děti (mateřské mléko obsahuje asi jen 50 IU/l vitaminu D).
- Malabsorpční syndromy jako celiakie, cystická fibróza, steatorea, pankreatitida.
- Atrézie extrahepatálních žlučových cest a těžké jaterní onemocnění.
- Antikonvulzivní terapie fenytoinem, fenobarbitalem.

■ Patogeneze

Při nedostatku vitaminu D se omezuje tvorba 1,25-(OH)₂ vitaminu D₃ v ledvinách. Tím se snižuje resorpce vápníku, což vede k snížené nabídce minerálů pro skelet. Následkem jsou poruchy enchondrální a periostální osifikace

s porušenou kalcifikací růstových štěrbin. Dochází k hyperplazii nekalcifikovaných osteoidů s exostózami, což je dáno zvýšenou aktivitou osteoblastů. Kostní matrix zůstává nekalcifikována.

Pokud i nadále přetrvává nedostatečná dodávka vitaminu D, zastavuje se střevní resorpce vápníku a výsledkem je hypokalcemie a rozvoj sekundárního **hyperparathyroidizmu**, objevuje se zástava růstu, deformace kostí a patologické fraktury.

■ Klinický průběh

Často se symptomy manifestují ve 3. měsíci života neklidem, dráždivostí, rozladěností, pocením v záhlaví, omezením pohyblivosti a svalovou hypotonií. Rachitida způsobená nedostatkem vitaminu D vede navíc k řadě dalších charakteristických symptomů, především na skeletu:

- Kraniotabes: změknutí záhlaví, opožděný uzávěr velké fontanely.
- Caput quadratum: oploštění lebky okcipitálně, vyklenutí bifrontálně (obrázek 1).
- Rachitický růženec: nadměrná tvorba osteoidu v přechodu chrupavčité a kostěné části žebíř (obrázek 2, 3).
- Harrisonova rýha: vtažení hrudníku a rýha v oblasti úponu bránice (obrázek 3, 4).
- Pectus carinatum: stranové oploštění hrudníku s vyklenutím hrudní kosti.

- „Žabí břicho“: hypotonie břišní svaloviny (4).
- Kyfóza při sedu: zakřivení páteře při dosedání, dáno ochablými svaly a vazy.
- Marfanovo znamení: kyjovité zduření konců kostí podmíněné zmnožením osteoidu (obrázek 5).
- Kloubní změny: genua valga, genua vara, deformace a zúžení pánevního vchodu (obrázek 6).
- Zubní změny: opožděné prořezávání chrupu, defekty skloviny, zubní kaz.
- Spazmofilie: laryngospasmus, karpální spazmy, hypokalcemické křeče.
- Rachitická tetanie způsobená hypokalcemií.
- Obstipace.
- Zvýšená náchylnost k infekcím.

■ Komplikace

Následkem rachitidy může docházet k respiračním infekcím – bronchitidám a bronchopneumonií, ale i k plicním atelektázám při těžkých deformitách hrudníku. U rachitidy podmíněné nesprávnou výživou je častá koincidence s nedostatkem železa a z toho plynoucí anémie.

■ Diagnostika

- RTG: projasnění a nepravidelné ohraničení metafýz především v oblasti rukou a kolen, zduření, pohárkovité deformity metafýz, rozšíření epifýz, subperiostální

projasnění nebo ztlustění v oblasti diafýz (Looserovy přestavbové zóny)

Osteoporóza

Zlomeniny vrbového proutku, patologické fraktury, zvláště žeber

Známky sekundárního hyperparathyreoidizmu – subperiostální eroze falangů prstů.

■ Laboratorní vyšetření:

- snížená hladina sérového kalcidiolu – 25(OH) cholekalciferolu
- iniciálně snížená hladina sérového vápníku, následně subnormální nebo normální, v pozdním stadiu nízká
- iniciálně vysoká nebo normální hladina fosfátu v séru, později snížená
- zvýšená sérová hladina alkalické fosfatázy
- hyperaminoacidurie
- parathormon v séru zvýšený (sekundární hyperparatyreoidismus)

■ Diferenciální diagnostika

- Kraniotabes při hydrocefalu nebo při osteogenesis imperfekta
- Skorbit
- Chondrodystrofie
- Vitamin D dependentní rachitida typ I a II
- Vitamin D resistentní rachitida
- Fosfátový diabetes

■ Léčba

Při manifestní rachitidě se podává **vitamin D₃** 5 000 IU/d po dobu 3 týdnů. Při tetanii je potřeba aplikovat 10 000 IU/den. Současně se musí substituovat v dostatečném množství vápník, např. kalcium glukonát 5–10 g/den. Při manifestní tetanii je první pomocí velmi pomalá i. v. injekce 10% Calcium gluconicum v dávce 1 ml/kg v průběhu 15 minut.

V návaznosti na léčbu se doporučuje profylaxe vitaminem D, ze začátku ve vyšších dávkách. Podávání vitaminu D může vést ve stadiu hojení k rychlému ukládání vápníku do skeletu s následnou těžkou hypokalcemií. Současná substituce vápníku je proto při léčbě rachitidy bezpodmínečně nutná.

■ Profylaxe

Všichni kojenci dostávají v prvním roce života 500 IU/den, předčasně narození novorozenci 1 000 IU/den vitaminu D (cholekalciferolu).

■ Prognóza

Nejdříve se během 1–2 týdnů normalizují sérové hladiny vápníku, fosfátu a parathormonu. Aktivita sérové alkalické fosfatázy může být dočasně zvýšená, radiologické změny skeletu ustupují po týdnech až měsících.

Vitamin D-dependentní rachitida typu I (VDDR I)

■ **Definice** – geneticky podmíněný, AR defekt renální 25-OH-D-1 α -hydroxylázy, čím je blokována syntéza kalcitriolu, neúčinnějšího metabolitu vitaminu D.

■ **Klinický průběh** – klinické symptomy rachitidy z nedostatku vitaminu D začínají ve 3.–6. měsíci života i přes řádně prováděnou profylaxi. Také rentgenové a laboratorní změny odpovídají rachitidě z nedostatku vitaminu D. Objevení se dalšího případu rachitidy v rodině, svědčí pro možný genetický podklad.

■ **Diagnostika** – laboratorní

- 1,25-(OH)₂ – vitamin D v séru snížený
- 25(OH) – vitamin D v séru normální
- Ca a P v séru snížené
- PTH v séru zvýšený

■ **Léčba** – vzhledem k rezistenci na vitaminu D je nutná celoživotní substituce fyziologicky aktivním 1,25-(OH)₂ vitaminem D (kalcitriolem) v dávce 1–2 ug/den. Současně je nutné dbát na dostatečný přísun vápníku ve stravě.

Vitamin D-dependentní rachitida typu II (VDDR II)

■ **Definice** – dědičná, AR rezistence cílových tkání – střeva a skelet – na kalcitriol

– je podmíněná receptorovým defektem a doprovázena velmi vysokými hladinami kalcitriolu v séru, hladiny kalcidiolu v séru bývají normální.

■ **Klinický průběh** – hlavními příznaky jsou těžká kalcipenická rachitida s malým vzrůstem a časnou úplnou alopecii či dalšími poruchami ektodermu (epidermální cysty, oligodoncie)

■ **Diagnostika:**

- 1,25-(OH)₂ – vitamin D v séru zvýšený
- vyšetření receptorů v kožních fibroblastech

■ **Léčba** – onemocnění se léčí kalcitriolem v dávce až 50 ug/den nebo vysokými dávkami vitaminu D. Při selhání této léčby je možné provést pokus se substitucí vápníkem ve vysokých dávkách.

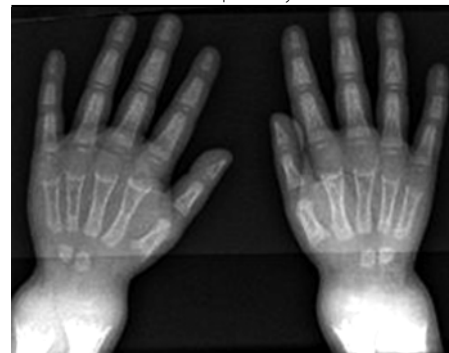
Familiární hypofosfatemická vitamin D-rezistentní rachitida

■ **Definice** – X- chromozomálně, dominantně dědičný defekt zpětné resorpce fosfátů v proximálních tubulech ledvin s vysokou ztrátou fosfátů močí se současným defektem konverze kalcidiolu na kalcitriol

■ **Etiologie** – zvýšená koncentrace růstového faktoru fibroblastů 23 (FGF-23), který stimuluje fosfaturii. Nejde o tubulopatii.

■ **Klinický průběh:**

Obrázek 5. Rachitické pohárky



Obrázek 6. Rachitické změny DK



- příznaky se objevují až po první fyzické zátěži (chůze), tedy po prvním roce života,
- dochází k těžké pozdní formě rachitidy s deformací dolních končetin (coxa vara, genu varum, genu valgum) a k retardaci růstu, vedoucím k výrazně malé postavě,
- obecné, systémové příznaky rachitidy chybí.

■ Diagnostika

- RTG – jako u rachitidy z nedostatku vitaminu D, pozdější začátek změn
- Laboratorní vyšetření:
 - normální sérová hladina vápníku
 - hypofosfatemie, zvýšené vylučování fosfátů
 - zvýšená hladina alkalické fosfatázy v séru
 - bez sekundárního hyperparatyreoidizmu
 - žádná hyperaminoacidurie

■ Diferenciální diagnostika

- tubulopatie
- rachitida z nedostatku vitaminu D
- hyperparatyreoidismus
- malabsorpce

■ Léčba

U této formy rachitidy je základem léčby substituce fosfátů (1–4 g/den), navíc se substituuje kalcitriol v dávce 0,5–1 ug/den.

Tabulka 2. Přehled různých forem rachitidy a podobných poruch

Onemocnění	Dědičnost	Defekt	Léčba
Rachitida z nedostatku vitamínu D		Alimentární Malabsorpce Hepatocefalární Antikonvulziva	Vitamin D ₃
D-vitamin dependentní rachitida typ I	AR	Porucha syntézy kalcitriolu	Kalcitriol, vápník
D-vitamin dependentní rachitida typ II	AR	Rezistence cílových orgánů	Vysoko dávkovaný kalcitriol i vápník
Fosfátový diabetes	XD	Porucha zpětné resorpce fosfátů	Fosfáty p.o. Kalcitriol

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika příčiny osteopatií dle laboratorních nálezů v séru

Příčina křivice	Kalcium	Fosfáty	Kalcidiol	Kalcitriol	Parathormon
Kalcium deficitní křivice	↓↓	↓	N	↑	↑
Vitamin D deficitní křivice	N/↓	↓	↓/↓↓	N/↓	↑
Vitamin D dependentní křivice typ I	↓	↓	N	↓↓	↑
Vitamin D dependentní křivice typ II	↓	↓	N	↑↑	↑
X vázaná hypofosfatemická křivice	N	↓	N	N/↓	N
Primární hyperparatyreóza	↑	↓	N	↑	↑↑
Renální osteodystrofie	N/↓	↑	N	↓	↑

Závěr

Křivice patří mezi preventabilní onemocnění a prevence by měla začít již v těhotenství. Nejjednodušším opatřením je dostatečná expozice slunečnímu záření. Nicméně v populacích, kde to není možné či pravděpodobné, by měla být zahájena dostatečná suplementace

vitamínu D. Nezbytnou podmínkou účinnosti vitamínu D je současně dostatečný příjem vápníku ve stravě.

Dalšími klíčovými hráči ve vývoji rostoucího skeletu jsou adekvátní množství kvalitních bílkovin a pravidelná fyzická aktivita. Rozvojem dobrých stravovacích a pohybových návyků mů-

žeme pomoci dětem vybudovat silné a zdravé kosti po celý život. Fakticky se odhaduje, že nárůst vrcholové kostní hmoty o 10 % u všech dětí snižuje riziko osteoporotických zlomenin v průběhu dospělého života až o 50 %. Na druhou stranu, špatné stravovací návyky a nedostatek pohybu, a to zejména ve věku od 10 do 18 let, může vést k oslabení skeletu v dospělosti.

Literatura

1. Muntau AC. Vitamin D. In: Pediatrie. Grada 2009: 63–66.
2. Šumník Z. Rachitida. In: Lebl J, a kol. Klinická pediatrie. Galén 2013: 189–191.
3. Čirmanová V. Renesance vitamínu D. DMEV 2010; 13(3): 139–144.
4. Veselý O. Vitamin D, křivice, osteomalacie. E-learning LF UK Olomouc 2012.
5. Glorieux F and Pettifor JM. BoneKEY reports 2014, (3). Article number: 524.

Článek doručen redakci: 24. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2014

MUDr. Veronika Čirmanová

Endokrinologický ústav, Praha
KDDL 1. LF UK a VFN Praha
Dětské oddělení NNH, Praha
Eú, Národní 8, 116 94 Praha 1
vcirmanova@endo.cz

