

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Vliv kortikosteroidů a hybného deficitu na rozvoj osteoporózy u pacientů  
s roztroušenou sklerózou (RS)**

**Influence of corticosteroids and movement disorder on development  
of osteoporosis in patients with multiple sclerosis (MS)**

MUDr. Michaela Týblová

Praha, 2017

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta,  
Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Konzultant: MUDr. Tomáš Kalinčík, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH	3
ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
ÚVOD	6
1. Roztroušená skleróza	6
2. Charakteristika kosti	8
3. Souvislost mezi diagnózou RS a osteoporózou	9
CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	10
1. Práce č. 1	10
2. Práce č. 2	12
3. Práce č. 3	13
4. Práce č. 4	14
5. Práce č. 5	15
DISKUZE	17
ZÁVĚRY	20
POUŽITÁ LITERATURA	21
SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	23

## ABSTRAKT

**Úvod:** U pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) je často zmiňován vyšší výskyt snížené denzity kostního minerálu (BMD – bone mineral density) oproti stejně staré zdravé populaci, a to již na počátku tohoto onemocnění. Jsou známy některé rizikové faktory mající vliv na rozvoj osteoporózy u pacientů s RS. Cílem práce bylo najít míru závislosti snížené BMD na podávané kumulativní dávce glukokortikoidů (GK) a na dalších rizikových faktorech, především hybném deficitu a dále vyhodnocení výskytu fraktur v našem souboru pacientů. Také jsme porovnávali BMD a svalovou hmotu (body composition) mezi ženami a muži s RS a kontrolní skupinou a hodnotili vliv motorického postižení a svalové hmoty a/nebo léčby GK na BMD. Dalším cílem práce bylo vyšetření hladiny markerů kostní remodelace u pacientů s RS léčených nízkými dávkami GK.

**Pacienti a metody:** Měření kostní denzity bylo v roce 2004 provedeno u 591 RS pacientů (455 žen a 136 mužů) a další rozsáhlá longitudinální studie byla vyhodnocena v roce 2014 u 474 pacientů (353 žen a 121 mužů). Z celého souboru pacientů s RS byla u 250 pacientek s EDSS  $\leq 6,5$  a 104 mužů a 247 kontrol (193 žen a 54 mužů) navíc vyšetřena i svalová hmota. U menší skupiny pacientů byly hodnoceny i biochemické markery kostní remodelace.

**Výsledky:** Osteopenie byla zjištěna u 46,5% a osteoporóza u 26,4% pacientů. Vliv na sníženou kostní denzitu má kumulativní dávka GK a hybný deficit. Korelace s celkovou přijatou dávkou GK byla sice významná, ale ne příliš vysoká, zatímco korelace s mírou imobility byla velmi vysoká ( $p < 0,001$ ). I množství osteoporotických fraktur bylo více závislé na míře imobility než na množství podaných steroidů. Výrazné omezení chůze a tím vyšší EDSS má větší vliv na BMD v oblasti proximálního femuru ( $p \leq 10^{-15}$ ) než na páteř ( $p = 0,007$ ). Byly nalezeny i další rizikové faktory – nízký příjem kalcia, nízký body mass index (BMI a vysoká konzumace alkoholu. U pacientek, kde jsme měřili množství svalové hmoty, jsme zjistili signifikantně nižší množství svalové hmoty (celotělově i v oblasti dolních končetin) ve srovnání s kontrolní skupinou. EDSS skóre bylo spojeno s úbytkem BMD v proximálním femuru u pacientek před menopauzou i po menopauze, zatímco deficit celotělové svalové hmoty významně asocioval s úbytkem BMD v bederní páteři i celotělově jen u žen před menopauzou. Rovněž léčba glukokortikoidy predikovala pokles BMD v bederní páteři u žen před menopauzou. Z měřených kostních markerů byl signifikantní parametr kostní resorpce  $\beta$ CTX (C-termiální telopeptid kolagenu typu I), který byl asociován s úbytkem BMD a Kurtzkeho EDSS.

**Závěr:** Při dlouhodobém chronickém podávání GK u pacientů s RS se oba faktory (kortikoidy i hybný deficit) podílejí na vyšším výskytu snížené kostní denzity (zejména v oblasti kosti stehenní oproti oblasti páteře) a fraktur, ale významnější je souvislost s hybným deficitem. U pacientů s RS je celotělová svalová hmota významným predikčním faktorem BMD osového skeletu i celotělové BMD. U pacientů, u kterých byly pozorovány vyšší hodnoty S- $\beta$ CTX, byl zjištěn i významný úbytek BMD v krčku femuru po 2 letech.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, Kurtzke EDSS, glukokortikoidy, denzita kostního minerálu, tělesné složení, osteoporóza

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is associated with impaired bone health in comparison to an equally healthy population, even already in patients at the onset of this disease. The main risk factors for development of osteoporosis in MS patients are known. The aim of the study was to find the relationship of the decrease in bone mineral density (BMD) to the administered cumulative dose of steroids and to other risk factors in MS, mainly to the degree of motor deficit. Further goal was to evaluate the occurrence of the risk of low-trauma fractures in multiple sclerosis patients. The BMD and muscle mass was compared in MS patients (women and men) and control subjects, to examine the effect of main ones – physical disability and long-term glucocorticoid (GC) therapy on BMD. Clinical values of bone remodeling markers were evaluated in assessment of rate of bone loss in patients with multiple sclerosis long term treated with low dose of GC.

**Patients and methods:** We used dual –energy X-ray absorptiometry for a measurement of BMD in 591 MS patients (455 females and 136 males) in 2004 and in cross-sectional longitudinal study published in 2014 with 474 patients (353 women and 121 men). Out of the whole study group body composition was evaluated in 250 MS females, 104 males and 247 healthy controls (193 women and 54 men). In a smaller patient group samples for detection of markers of bone remodeling were taken.

**Results:** Osteopenia was found in 46,5 % and osteoporosis in 26,4 % patients with MS. Cumulative dose of glucocorticoids and disability both have an influence on reduced bone density. Correlation with the total received dose of GC was significant but not very high whereas correlation with the degree of immobility was very high ( $p < 0.001$ ). Number of osteoporotic fractures was also more dependent on immobility than on the amount of administered GC. The effect of severely impaired gait was more apparent in weight-bearing bones (hip) ( $p \leq 10^{-15}$ ) than in spine ( $p = 0.007$ ). We have also found other risk factors: low calcium intake, low body mass index and high consumption of alcohol. Patients with MS had significantly lower amount of total muscle mass as well as total leg muscle mass when compared to the control group. The EDSS score was negatively associated with BMD at the proximal femur in both premenopausal and postmenopausal women, while the deficit of total body muscle mass was significantly associated with a loss of BMD at the lumbar spine and whole body BMD in premenopausal women only. GC treatment was negatively associated with BMD at the lumbar spine in premenopausal women. The plasma  $\beta$ CTX concentration was the most significant parameter of bone remodeling which correlated with the rate of bone loss and with the EDSS.

**Conclusions:** Study confirmed gait and prolonged steroid therapy impact negatively on bone health (especially on weight-bearing bones in comparison with spine) and on the incidence of low-trauma fractures, but it is more related to impaired gait than to prolonged GC therapy. The total body muscle mass was an important predictive factor for the total body BMD and lumbar spine BMD in MS patients. Patients having plasma  $\beta$ CTX higher as compared to controls were confirmed as bone losers 2 years later.

**Key words:** multiple sclerosis, Kurtzke EDSS, glucocorticoids, bone mineral density, body composition, osteoporosis

# ÚVOD

## 1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), u kterého na podkladě autoimunitních imunopatologických mechanismů dochází jak k zánětlivým (demyelinizačním), tak i k degenerativním změnám v CNS. Onemocnění většinou začíná mezi 20.-40. rokem věku, 2-3x více jsou postiženy ženy a je nejčastější příčinou invalidity u mladých lidí z neurologických příčin.

Etiologie vzniku RS není stále zcela jasná, ale současná představa je taková, že působením vnějších faktorů prostředí dojde u geneticky disponovaných jedinců k vzniku imunitní reakce na antigen CNS (myelinu) a k poruše autotolerance (Havrdová E. et al., 2013).

Nadále se za nejdůležitější děj, který vede ke vzniku autoimunitního onemocnění považuje aktivace a pomnožení potencionálně autoreaktivních T lymfocytů (CD4+ T1 helperů), navázání na adhezivní molekuly na endotelových buňkách (Hartung H.P., Kieseier B.C., 2000), jejich proniknutí přes hematocefalickou bariéru, reakce na cílový antigen a rozvoj zánětu. Již v roce 1998 bylo prokázáno, že neurodegenerativní procesy nesouvisí jen s chronickým průběhem onemocnění, ale že i v rámci zánětu dochází i ke ztrátě axonů (Trapp B.D., 1998).

Podle klinického průběhu dělíme průběh tohoto onemocnění na aktivní a progredující.

Aktivní je charakterizovaná buď anamnézou klinické ataky, nové T2W a nebo gadolinium enhacující T1W léze. Do této skupiny patří relaps-remitentní forma RS (RR-RS) a dále klinicky izolovaný syndrom (CIS- Clinically isolated syndrome).

Do druhé skupiny jsou řazeni pacienti s progresivním typem choroby, tedy primárně progresivní RS (PP-RS) a sekundárně progresivní RS. (Lublin F.D., 2014)

Klinické příznaky u RS jsou velmi rozmanité, typickým rysem této nemoci je rozvoj různých typů příznaků v čase, může se objevit porucha zraku, kmenový syndrom, postižení hybnosti a cití, postižení mozečkové a vestibulární syndrom, poruchy sfinkterů, a také kognitivní deficit a únava. K ozřejmění neurologického deficitu se rutinně používá Kurtzkeho škála disability (Kurtzke - EDSS skóre- Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke J.F., 1983).

Objektivní neurologický nálezn je do číselných hodnot převeden dle jednotlivých funkčních systémů (zrakového, pyramidového – hybného, mozečkového, sfinkterů, kmenových funkcí, senzitivního systému, kognice, nálady a únavy). Do stupně 3,5 je EDSS vypočteno na podkladě postižení jednotlivých funkčních systémů, od 4,0 do 5,0 se buď hodnotí omezení v chůzi nebo postižení funkčních systémů při relativně zachované schopnosti chůze, od 5,5 se

již hodnotí jen podle chůze. Od 4,0 do 5,5 se jedná o omezení v chůzi ale bez opory a zastávek, stupeň 6,0 a 6,5 je již známkou výrazného hybného postižení, 7 znamená upoutání na vozík, 8,5 na lůžko a 10 je smrt z důsledku RS.

Pro stanovení diagnózy byla a je důležitá diseminace neurologických příznaků v čase a prostoru. Základním paraklinickým vyšetřením je magnetické rezonance (MRI) mozku a míchy. Mezi další pomocné metodiky patří vyšetření mozkomíšního moku, dale evokované potenciály a OCT (optická koherentní tomografie). Ke stanovení definitivní diagnózy se používají McDonaldova kritéria z roku 2010 (Polman Ch. et al., 2011).

V současné době neexistuje kauzální terapie, ale jsou k dispozici léky, které průběh nemoci zpomalují. Cílem veškeré terapie je potlačení patogenetických dějů autoimunitního zánětu (imunomodulace).

Disease Modifying Treatment (DMT) je léčba ovlivňující průběh choroby ve smyslu snížení počtu atak v čase a nových ložisek na magnetické rezonanci. DMT dělíme na léky první volby, mezi které patří injekční preparáty - interferony beta a glatiramer acetát a jediný perorální lék - teriflunomid. Mezi léky druhé volby řadíme monoklonální protilátku proti  $\alpha 4\beta 1$  integrinu- natalizumab, fingolimod, fumarát a monoklonální protilátka antiCD52 – alemtuzumab.

Nedílnou součástí léčby autoimunitních onemocnění jsou kortikoidy a imunosupresivní terapie. Nezastupitelné místo mají vysokodávkované kortikosteroidy (methylprednisolone) podávané intravenózně, tato terapie je považována za zlatý standard při léčbě akutního relapsu. Aplikují se v doporučené dávce 500-1000 mg/den do celkového množství 3-5 g.

K navýšení účinku léčby 1. volby nebo u pacientů bez DMT léčby se s výhodou používala perorální imunosupresivní léčba, tzn. kortikosteroidy (KS) a cytostatika. Podávaly se v kombinaci nebo samostatně.

V současné době se snažíme léčit DMT léky v monoterapii, zejména u eskalační léčby a původní imunosupresivní terapie je již užívána jen u pacientů, kteří nenaplnili kritéria pro léky první a druhé volby. Tradice tohoto typu léčby pravděpodobně vychází i z menší dostupnosti léků první volby u nás. V mnoha zemích se pravidelná perorální kortikoterapie nepodává.

V klinické praxi se vedle léčby samotného autoimunitního onemocnění zabýváme i dalšími přidruženými symptomy, riziky nebo chorobami, které tuto nemoc provází. Do těchto preventivně léčebných programů by mělo jistě patřit vyšetření kostní denzity a preventivní podávání vápníku a vitamínu D.

## 2 Charakteristika kosti

Kost je metabolicky vysoce aktivní tkáň, která slouží nejen jako opěrný aparát, ale je i dynamickým zdrojem minerálů a orgánem hematopoézy, podílí se na regulaci acidobazické rovnováhy a má i endokrinní funkce. Skládá se z kostních buněk (osteocytů, osteoblastů a osteoklastů) a z kostní matrix, která z 1/3 obsahuje organickou komponentu (kolagen a nekolagenní molekuly - proteoglykan, osteonektin, osteokalcin, osteopontin atd.) a ze 2/3 anorganickou složku, kostní minerál. (Štěpán J.J., 1997, Clarke B., 2008, Feng X., McDonald J.M., 2011).

Po celý život trvá remodelace skeletu, tzn. že probíhá opakovaná náhrada staré kosti za novou kostní hmotu a reparace mikrotraumat.

Remodelace kosti je zajištěna rovnováhou mezi funkcí osteoklastů zajišťujících resorpci kosti a činností osteoblastů potřebných k novotvorbě kosti. Tento děj má 4 základní fáze a trvá 4-6 měsíců.

Metabolismus vápníku je řízen třemi kalcitropními hormony - kalcitoninem, parathormonem a 1,25 dihydroxyvitaminem D3 (kalcitriol) a je regulován na úrovni kostí, ledvin a střeva.

Kost dále ovlivňují hormony štítné žlázy, estrogeny, androgeny, kortikoidy, inzulin.

Osteoporóza (OP), vzniká v důsledku negativní nerovnováhy mezi osteoresorpcí (odbouráváním) a novotvorbou kosti. OP je dle WHO definována jako progredující systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami kvality kostní hmoty (např. mikroarchitektury) s následným zvýšením fragility kostí a sklonem ke zlomeninám.

Až v okamžiku, kdy dojde k osteoporotické fraktuře, se jedná o nepříjemnou komplikaci, která vede často k dlouhodobé imobilizaci a dalšímu zhoršení hybného stavu našich pacientů.

Mezi typické osteoporotické zlomeniny patří zlomeniny v oblasti distálního úseku předloktí, proximálního konce humeru, zlomeniny obratlů a proximální části femuru.

Rozlišujeme osteoporózu primární a sekundární. Do první skupiny (primární osteoporóza) řadíme postmenopauzální osteoporózu, která se rozvíjí u žen v prvních 15 letech po menopauze, kdy při náhlém poklesu hladiny estrogenu dojde k rychlému odbourávání kostní hmoty (k vystupňované osteoresorpci). Na tuto fázi navazuje involuční osteoporóza, která postihuje ženy a muže a vzniká na podkladě nerovnováhy mezi resorpcí a novotvorbou kosti ve smyslu zpomalení kostní novotvorby.

Sekundární osteoporóza vzniká z různých příčin, například z důvodů dlouhodobé imobilizace, při malnutrici a nedostatečném příjmu kalcia a vitamínu D. Negativní (toxický) vliv na kost má abusus alkoholu a nikotinismus. Dále osteoporóza vzniká při hypogonadismu,



onemocnění štítné žlázy, ale také při chronické nefropatii a hepatopatii, ale i jiných onemocněních v oblasti GIT, která jsou spojena s malabsorpcí a poruchou vstřebávání kalcia. K významným příčinám sekundární osteoporózy patří revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus (SLE) a chronická neurologická onemocnění. Na vzniku osteoporózy se mohou podílet i různé léky jako jsou glukokortikoidy, cytostatika (methotrexát a cyclosporin), antiepileptika, ale i antidepresiva (Zikán V., 2011).

Základním standardním vyšetřením pro diagnostiku osteoporózy je dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA). Pomocí DXA hodnotíme oblast bederní páteře (L1-L4), celkového proximálního femoru a krčku kosti stehenní, distálního konce radia, a také celotělově.

Osteoporóza je stanovena jako úbytek kostního materiálu s T-skóre  $-2,5$  SD a více od normy zdravých věkově odpovídajících kontrol, osteopenie je T-skóre mezi  $-1$  až  $-2,5$  a normální kost má hodnoty  $BMD \geq -1$  T-skóre a více.

V rámci diferenciálně diagnostického vyšetření je vhodné provést i základní laboratorní vyšetření. Také lze detekovat speciální markery kostní remodelace.

Vyvážený jídelníček a suplementace vitamínem D a kalcium je základním preventivním opatřením a nezbytnou podmínkou úspěšné terapie. Doporučená denní dávka kalcia pro prevenci osteoporózy je 1000-1200 mg a příjem vitamínu D cholekalCIFerolu 800 (20ug) - 2000 IU. Cílem léčby osteoporózy je navození rovnováhy kostní remodelace, která byla patologickým mechanismem narušena. Terapie je dělena na antiosteoresorpční a osteoanabolickou. Do antiosteoresorpční patří aminobisfosfonáty, HRT (hormonální substituční léčba, hormone replacement therapy), selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) - raloxifen, protilátka proti RANKL - denosumab. Hlavním anabolickým představitelem je PTH (1-34) - teriparatide (Forsteo). (Tabatabaei-Malazy O. et al., 2017, Zikán, V., 2011).

### **3. Souvislost mezi diagnózou RS a osteoporózou**

Osteoporóza se vyskytuje u mužů i žen s RS častěji než u zdravé populace. Tento fakt je vysvětlitelný dvěma výraznými příčinami sekundární osteoporózy - léčbou kortikoidy a sníženou pohybovou aktivitou v rámci neurologického deficitu. Vedle dvou dalších rizikových faktorů, což je nedostatek vitamínu D a kouření, se velmi pravděpodobně podílí i jiné faktory, včetně společných imunomodulačních mechanismů

## **CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY**

Práce se týká souboru pacientů s RS převážně léčených kortikoidy v různých stádiích onemocnění a s různým stupněm hybného deficitu. Cílem bylo ověřit sílu jednotlivých rizikových faktorů u pacientů s RS a stanovit prediktivní faktory, které by vedly k nastavení preventivních opatření. Zpracování dat probíhalo od roku 2004 do roku 2012 na pracovišti Neurologické kliniky a III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha.

### **1. Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení**

Léky první volby byly v ČR dostupné až od roku 1996 a zařazování pacientů mělo přísná kritéria, proto perorální dávky KS byly častou přídatnou vedlejší léčbou u RS pacientů. Při znalosti vedlejších účinků těchto léků jsme se rozhodli zmapovat stav kostní hmoty našich pacientů (většinou na nízkých dávkách kortikosteroidů) v různých stádiích choroby, s různým stupněm hybného postižení. Hlavním úkolem bylo zhodnotit, zda existují silné a jednoznačné rizikové faktory, které by umožnily formulovat soubor preventivních opatření.

#### **1.1 Úvod**

Kortikoidy indukovaná osteoporóza je nejčastější příčinou sekundární osteoporózy (Van Staa T.P. et al., 2000), avšak u pacientů s chronickým autoimunitním onemocněním se přidávají další rizikové faktory jako je omezení hybnosti, menopauza, ale i nedostatek slunečního záření. KS ovlivňují kvalitu kosti na různých úrovních, inhibují gastrointestinální absorpci kalcia a redukují tubulární reabsorbpci vápníku, potlačují sekreci pohlavních hormonů a snižují aktivitu osteoblastů. Nejrychlejší ztráta denzity kosti je během prvních 6 měsíců, během dalších 18-24 měsíců se ustanoví nová rovnováha (Van Staa, T.P. et al., 2000)

#### **1.2 Pacienti a metody**

V Osteocentru III. interní kliniky bylo denzitometricky vyšetřeno 591 našich pacientů s potvrzenou diagnózou RS, z toho 455 žen a 136 mužů v různém stadiu nemoci.

Z dokumentace a odebrané anamnézy byly zpracovány základní údaje o pacientech jako jsou kumulativní dávka kortikoidů (celková, intravenózní a perorální), průměrná denní dávka kortikoidů, doba trvání nemoci, Kurtzkeho EDSS a BMI. Dále proběhlo dotazníkové šetření ohledně stravovacích a pohybových návyků, konzumace alkoholu, kouření a výskytu fraktur.

### 1.3 Výsledky

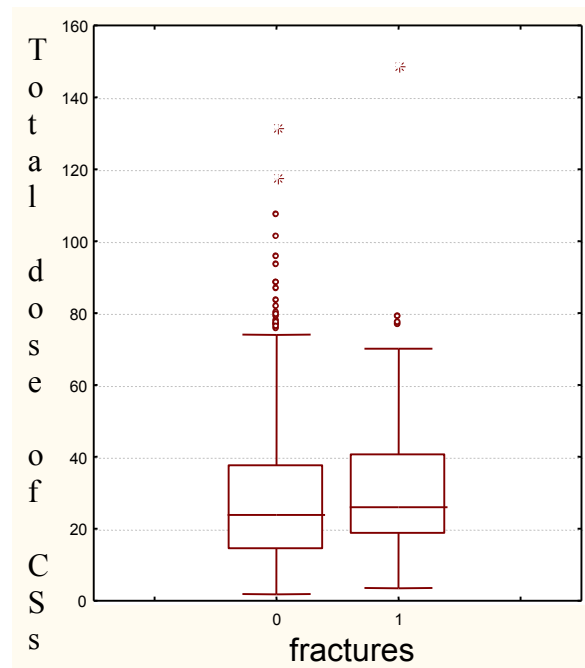
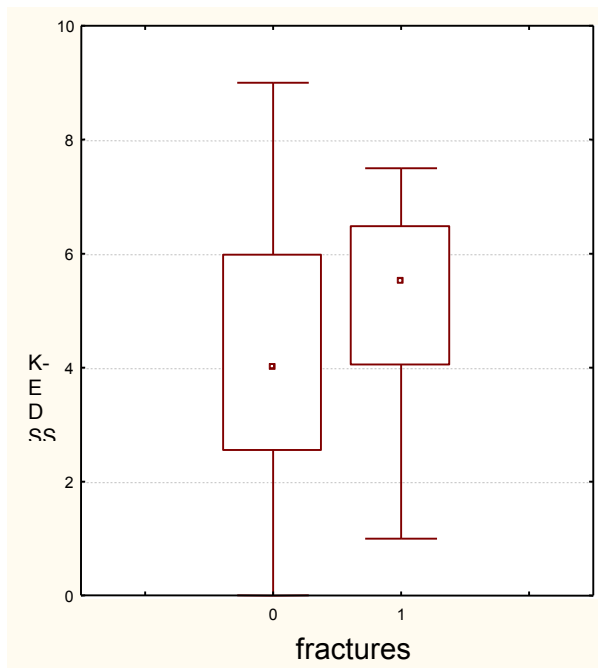
27,1 % pacientů mělo normální BMD, osteopenii mělo 46,5% pacientů a 26,4% mělo osteoporózu (T-skóre podle WHO kritérií). Z dalších výsledků vyplynulo, že u pacientů se zjištěnou osteoporózou byla podána celkově vyšší kumulativní dávka KS (viz. tabulka 5 článku č.1). Míra korelace mezi stupněm BMD a celkovou dávkou KS byla významná, ale ne příliš vysoká, zato u vyššího stupně motorického deficitu byla hladina významnosti vysoká ( $p < 0,001$ ). I pro fraktury byla významnější souvislost s hybným postižením než s kortikosteroidy (graf 3 článku). Nejvíce fraktur bylo zachyceno u pacientek po menopauze. Vyšší výskyt osteoporózy byl také prokázán u pacientů s nízkým BMI, nízkým příjmem mléčných výrobků a při abusu alkoholu.

Tab 5.: Střední a maximální hodnota kumulativní dávky a denní dávky kortikoidů v korelaci s BMD

BMD	Normální	Osteopenie	Osteoporóza
Počet pacientů	160	275	156
Průměrná celková (kumulativní) dávka GK (g)	21,2	28,3	38,3
Maximální celková (kumulativní) dávka GK (g)	80,3	101,4	149,1
Denní dávka kortikosteroidů ke dni denzitometrie	6,425	6,993	7,304

Graf 3:

- Korelace mezi frakturami a hybným deficitem měřeným Kurtzke EDSS
- Korelace mezi frakturami a kumulativní dávkou kortikoidů (0 - bez fraktur, 1 – s frakturami)



## 2. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids.

Denzitometrie je důležité vyšetření k zhodnocení kostní denzity, ale není citlivé pro posouzení dynamiky kostních ztrát v čase, proto cílem druhé práce bylo vyšetření kostních markerů a nalezení toho, který by predikoval míru rizika rozvoje osteoporózy u pacientů s RS na nízkých dávkách kortikoidů. Opět bylo cílem otestovat podíl jak kortikoidů, tak hybného deficitu na BMD.

### 2.1 Úvod

U pacientů, kteří jsou rizikováni pro dřívější rozvoj osteoporózy, je vhodné nastavit preventivní opatření včetně dlouhodobého sledování. Sledování BMD je důležité, ale má význam maximálně 1x za 1-2 roky (Hassager C. et al., 1991). K měření kostních změn v kratších intervalech mohou být nápomocné biochemické markery kostní remodelace.

### 2.2 Pacienti a metody

Do této studie bylo zařazeno celkem 70 pacientů, z toho 23 mužů s RS a 47 žen (16 postmenopauzálních, léčených HRT a 31 premenopauzálních) s  $EDSS \leq 6$ , jednalo se tedy o relativně mobilní pacienty, všichni byli na preventivní denní dávce 500 mg vápníku a vitamínu D (800 IU). Výsledky byly srovnávány oproti zdravým kontrolám (94

premenopauzálních žen a mužů). Densitometrie byla měřena na začátku a poté po 1 a 2 letech. Byla vyšetřena hladina PINP,  $\beta$ CTX, osteokalcinu.

### **2.3 Výsledky**

V normě byla kostní denzita u 20 % pacientů (11 žen a 3 mužů), v této skupině bylo KEDSS  $3,3 \pm 2,0$ , osteopenie byla nalezena u 47,5 % (23 žen a 9 mužů) s EDSS  $4,0 \pm 1,8$  a osteoporóza u 34,3 % (13 žen a 11 mužů) s EDSS  $5,6 \pm 1,3$ . Byla prokázána pozitivní korelace mezi markery kostní remodelace u pacientů s EDSS  $\geq 5$  a BMD v proximální části femuru.

### **3. Impaired ambulation and steroid therapy impact negatively on bone health in multiple sclerosis.**

Vzhledem k dlouhodobému sledování pacientů nás zajímal další vývoj BMD a zlomenin v čase. Opět nás především zajímaly souvislosti mezi BMD, neurologickým deficitem a glukokortikoidy s tím, že se opět očekával silnější vliv hybného deficitu oproti GK (Havrdová E. et al., 2004). Navíc jsme ale hodnotili i výskyt nízkotraumatických fraktur.

#### **3.1 Úvod**

Snížená kostní denzita je častější u pacientů s RS oproti zdravým osobám a je spojena s vyšším rizikem zlomenin (Cumming S.R. et al., 1993, Bazelier M.T., Van Staa, T.P. et al., 2000, Bazelier M.T., De Vries F. et al., 2012, Zikan, V. et al, 2012). Existuje mnoho známých rizikových faktorů jako je nedostatek vitamínu D, kouření, nízké BMI, zvýšený příjem alkoholu, ale v kontextu s RS je vždy nejvíce zmiňována chronická kortikoidní léčba, snížená fyzická aktivita a hybný deficit na podkladě základního neurologického onemocnění.

#### **3.2 Pacienti a metody**

Celkem bylo od roku 2006 do roku 2011 vyšetřeno 474 pacientů (353 žen a 121 mužů). V rámci longitudinálního sledování, s minimálně dvěma vyšetřeními, byla zpracována data o 438 osobách, z toho bylo 334 žen (z nich bylo 114 v menopauze) a 104 mužů s potvrzenou diagnózou RS.

### **3.3 Výsledky**

Osteoporóza byla na počátku přítomna v 6 % případů a osteopenie v 39 % případů, při ukončení se celkový výskyt snížené kostní denzity navýšil na 13 % u pacientů s osteoporózou a na 51 % s osteopenií. Multivariační analýza potvrdila negativní asociaci mezi denzitou v oblasti krčku a EDSS ( $p \leq 0,003$ ). Během sledování bylo zachyceno 79 netraumatických zlomenin u 51 osob, z toho 80 % žen, 35 % z těchto pacientů utrpělo vícečetné zlomeniny. Nejčastěji se vyskytujícím místem zlomeniny byla páteř. Až u 33 % pacientů byla kostní denzita v pásmu osteopenie a u 40 % v pásmu osteoporózy.

#### **4. Snížená denzita kostního minerálu u žen s roztroušenou sklerózou**

Cílem čtvrté práce bylo porovnat BMD a svalovou hmotu mezi ženami s RS a kontrolní skupinou a posoudit vliv motorického postižení, svalové hmoty a /nebo léčby GK na BMD.

##### **4.1 Úvod**

Progredující porucha hybnosti je jednou z hlavních příčin snížené kostní denzity u pacientů s RS (Marrie R.A. et al., 2009, Havrdová E. et al., 2004, Cosman F. et al., 1998, Formica C.A. et al., 1997, Ozgocmen S. et al., 2005, Schwid S.R. et al., 1996). Omezení fyzické aktivity, zejména chůze vede ke ztrátě svalové síly a svalové hmoty, čímž se ještě snižuje denzita skeletu, dochází k negativní nerovnováze v kostní remodelaci s následným rozvojem osteoporózy a zlomenin (Hughes J.M., Petit M.A., 2010).

Studie, které hodnotily tělesné složení u pacientů s RS ve srovnání se zdravými osobami, dokumentovaly významnou asociaci mezi svalovou tělesnou hmotou a BMD u imobilních pacientů s výrazným motorickým deficitem ( $EDSS \geq 7.0$ ), ale nikoli u chodících nemocných s lehčím motorickým postižením (Moen S.M. et al., 2011, Mojtahedi M.C. et al., 2008).

## **4.2 Pacienti a metody**

Měření kostní a svalové hmoty bylo provedeno pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie u 250 pacientek s RS (153 žen před menopauzou a 97 po menopauze) s EDSS (Expanded Disability Status Scale)  $\leq 6,5$  a u 193 zdravých kontrol.

Celotělový obsah kostního minerálu (BMC, Bone Mineral Content) a další parametry tělesného složení byly odečteny z celotělového měření. U části pacientek byly stanoveny koncentrace 25-hydroxyvitaminu D. Dále byl vyšetřen parathormon, beta CTX a PINP.

## **4.3 Výsledky**

Osteopenie byla zjištěna u 59,3 % a osteoporóza u 8,8 % žen před menopauzou. Pacientky s RS měly signifikantně nižší celotělovou kostní denzitu, celotělový obsah kostního materiálu i množství svalové hmoty (celotělově i v oblasti dolních končetin) ve srovnání s kontrolní skupinou. EDSS skóre bylo spojeno s úbytkem BMD v proximálním femuru u pacientek před menopauzou i po menopauze, zatímco deficit celotělové svalové hmoty významně asocioval s úbytkem BMD v bederní páteři i celotělově pouze u premenopauzálních žen.

Beta CTX a PINP se významně nelišily mezi pacientkami a zdravými ženami. Nedostatek vitamínu D byl zjištěn u 78,2 % pacientek s RS a 60 % zdravých kontrol. Nebyla nalezena žádná souvislost mezi BMD a laboratorními parametry.

## **5. Bone Mineral Density and Body Composition in Men With Multiple Sclerosis**

### **Chronically Treated With Low-Dose Glucocorticoids**

Cílem této práce bylo porovnat BMD a svalovou hmotu mezi muži s RS a kontrolní skupinou a posoudit vliv motorického postižení, svalové hmoty a /nebo léčby KS na BMD.

**Podrobně popsáný soubor pacientů, metodika, statistická analýza a výsledky viz. příloha - článek číslo 5.**

## 5.1 Úvod

Sníženou kostní denzitou jsou postiženi stejně ženy i muži s RS (Weinstock-Guttman B. et al., 2004, Steffensen L.H. et al., 2009), jen problematika u žen je více dokumentovaná než u mužů.

## 5.2 Pacienti a metody

BMD a body composition bylo změřeno pomocí dvouenergiové absorpciometrie u 104 pacientů s RS na chronické léčbě KS, s EDSS do 6,5. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – s EDSS menším než 6 a s EDSS 6 a 6,5.

## 5.3 Výsledky

Pacienti s RS měli signifikantně nižší celotělové BMD a celotělový obsah kostního materiálu (total body bone mineral content – TBBMC) ve všech měřených oblastech mimo rádia. U 62,5 % byla zjištěna osteopenie, u 25 % osteoporóza. Ve skupině s EDSS  $\geq 6$  byli pacienti starší, s větší kumulativní dávkou kortikosteroidů a delší dobou nemoci. Byla prokázána negativní korelace mezi EDSS a TBBMC a BMD ve všech oblastech mimo radia. U pacientů s EDSS nižším než 5,5 nebyl výrazný rozdíl v BMD proximální části kosti stehenní oproti zdravým kontrolám.

Pacienti měli redukovanou svalovou hmotu nejen v oblasti končetin, ale i celotělově, přičemž signifikantně nižší hodnoty svalové hmoty byly u pacientů s EDSS  $\geq 6$ . Snížená mobilita koreluje s vyšší prevalencí osteoporózy a svalové atrofie na dolních končetinách. Hodnoty svalové hmoty byly nezávislým prediktivním faktorem, stejně tak EDSS a kumulativní dávka glukokortikoidů. BMI pozitivně korelovalo jak s TBBMC, tak s BMD ve všech měřených oblastech kromě rádia.



## DISKUZE

V posledních letech se nám podařilo ve spolupráci s Osteocentrem III. interní kliniky zpracovat data u jednoho z největších souborů pacientů s RS na světě.

Výskyt snížené BMD (osteoporózy i osteopenie) se u každé sledované skupiny našich pacientů mírně lišil (50-87%). Výskyt osteopenie se pohyboval od 39 do 62,5 % a u osteoporózy od 8 do 34,3%. Tyto výsledky jsou ve shodě s již dříve publikovanými pracemi Moen S. et al., 2011, Schwidt S.R. et al., 1996, Zorzon M. et al., 2005, Weinstock-Guttman B. et al., 2004, Nieves J. et al., 1994, Cosman F. et al., 1994) a svědčí pro vysoký výskyt osteopenie a osteoporózy i v české populaci pacientů s RS. BMD je u pacientů s RS výrazně snížené oproti běžné populaci srovnatelného věku a pohlaví. Weinstock-Guttman a spol. dokumentovali snížené hodnoty BMD u více jak 80 % vyšetřených mužů s RS (průměrný věk  $51,2 \pm 8,7$  let) (Weinstock-Guttman B. et al., 2004), což je v souladu s výsledky v našem souboru mužů s RS, kde jsme zaznamenali výskyt osteopenie nebo osteoporózy u 87 % mužů.

V naší práci jsme se dále podrobně zabývali rizikovými faktory, které jsou jednak ovlivnitelné (medikace, příjem kalcia a vitamínu D v potravě, kouření, alkohol, nedostatek pohybu), jednak neovlivnitelné, jako jsou dědičné faktory, pohlaví, geografická oblast. Genetické rizikové faktory ale nebyly v našem souboru podrobně zpracovány.

Vyšetření a sledování těchto rizik je ale u pacientů s RS problematické vzhledem ke kumulaci řady dalších významných rizikových faktorů.

Z rizikových faktorů nás zajímal zejména hybný deficit a léčba GK ve vztahu k BMD a nízko traumatickým zlomeninám. Potvrdili jsme, že Kurtzkeho EDSS skóre významně predikovalo BMD v oblasti celkového proximálního femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s RS a to ve shodě s jinými pracemi (Schwid, S.R. et al., 1996, Zorzon M. et al., 2005, Nieves J. et al., 1994, Weinstock-Guttman B. et al., 2004), na rozdíl od nich byla ale korelace mezi stupněm úbytku BMD a dávkou kortikoidů statisticky významná, i když vliv hybného deficitu se ukázal jako významnější.

Znovu bylo potvrzeno, že BMD v oblasti celkového proximálního femuru i v krčku femuru klesala v závislosti na rostoucím stupni motorického postižení.

Kortikoidy indukovaná osteoporóza je nejčastějším typem sekundární osteoporózy. Z našich prací i z dostupných studií vyplývá, že kontinuální dlouhodobá perorální léčba GK má větší

negativní důsledky pro skelet, než intermitentní léčba vysokými dávkami GK, která se u pacientů s RS užívá v léčbě akutních exacerbací onemocnění.

Hodnoty celotělové BMD i celotělového obsahu kostního materiálu (BMC) byly u pacientů s RS (u mužů i u žen) významně nižší než u zdravých, věkově odpovídajících kontrol. Zajímavý byl odlišný vztah mezi kostní a svalovou hmotou u premenopauzálních žen ve srovnání s postmenopauzálními ženami. Kumulativní dávka GK u žen před menopauzou významně negativně asociovala s BMD v bederní páteři a v krčku femuru, byť prediktivní výpověď byla slabá ( $\eta^2 = 0,021$ ). U žen po menopauze jsme žádnou asociaci mezi užíváním GK a BMD nezjistili. Za tyto rozdíly jsou pravděpodobně odpovědné rozdílné hladiny estrogenů.

Prokázali jsme také, že u premenopauzálních žen i u mužů s RS je významným predikčním faktorem BMD celotělová svalová hmota. Zjištění, že svalová hmota je nezávislým predikčním faktorem BMD i u mobilních premenopauzálních žen s RS, má významné klinické důsledky i pro tvorbu vhodných preventivních programů, které by měly začínat časně již u premenopauzálních žen s nižším stupněm motorického deficitu. Je pravděpodobné, že stejný dopad bude i u mužů.

U RS pacientů je prokázán vyšší výskyt fraktur oproti běžné populaci (Marrie R.A. et al., 2009, Bazelier M.T. et al. 2012, 2011). Riziko zlomeniny u pacientů s RS nezávisí jen na pevnosti kosti, ale významný vliv má vyšší riziko pádů v důsledku nestabilní chůze.

V našem souboru jsme dokumentovali celkem 79 nízkotraumatických zlomenin u 51 osob, z toho 80 % byly ženy a 35 % z těchto pacientů utrpělo vícečetné zlomeniny. Nejčastěji se vyskytujícím místem zlomeniny byla páteř. V době diagnostikované zlomeniny byla u 33 % pacientů kostní denzita v pásmu osteopenie a u 40 % v pásmu osteoporózy. Riziko zlomeniny bylo zvýšené u pacientek po menopauze. Z našich výsledků vyplývá, že významnější je souvislost incidence fraktur s hybným deficitem.

V rámci jedné naší práce byly hodnoceny sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25OHD). Snížené hladiny 25OHD mělo 70% pacientek a 50,7% zdravých žen a to i přesto, že u většiny našich pacientů bylo doporučeno pravidelně užívat cholekalciferol. Tyto výsledky jsou ve shodě s dokumentovaným nedostatkem vitamínu D v české populaci. Z dalších laboratorních ukazatelů nebyl nalezen žádný vztah mezi hladinami PTH a BMD. Biochemické markery kostní remodelace PINP,  $\beta$ CTX a osteocalcin byly v našem souboru

pacientů bez významnějšího hybného deficitu (EDSS 1-5,5) v pásmu normálních hodnot (Stepan, J.J. et al., 2004). Oproti tomu u pacientů s EDSS > 5,5 byla signifikantně zvýšená hodnota markeru kostní resorpce  $\beta$ CTX. Prokázali jsme, že zvýšená osteoresorpce hodnocená pomocí markeru  $\beta$ CTX korelovala s EDSS a s BMD proximální části femuru. Tyto naše výsledky svědčí pro to, že pacienti se zvýšenými markery osteoresorpce by mohli být ve větším riziku ztráty BMD.

Prevence osteoporózy je vždy mnohem jednodušší než léčba již vzniklého onemocnění, proto bych závěrem této práce chtěla vyzdvihnout nutnost preventivních opatření u pacientů s RS. Byť zatím neexistují obecně přijímané doporučené guidelines, jak u pacientů s RS v prevenci osteoporózy postupovat, tak vyšetření BMD pomocí DXA u rizikových skupin pacientů s RS, zejména u žen po menopauze a s vyšším EDSS nebo u pacientů dlouhodobě léčených GK (nebo při častějším opakování pulzů GK) již patří ke standardně zavedené praxi našeho pracoviště. Je nutné i přes změnu strategie léčby (v současné době nově diagnostikovaní pacienti a většina pacientů na DMT nebere GK mimo ataky vůbec) pacienty s RS sledovat a zavádět alespoň základní preventivní opatření (dostatečný příjem kalcia, substituce vitamínu D a pravidelná pohybová aktivita) a tím předcházet rozvoji osteoporózy a klinicky závažným zlomeninám.

Z hlediska prevence doporučujeme našim pacientům s RS užívat 5 kapek cholekalciferolu (to odpovídá 2500 IU), z hlediska prevence je osteology doporučována nižší dávka 1000-1500 IU denně. U pacientů s osteopenií a osteoporózou je vhodné doporučit i dostatečný příjem vápníku, zejména mléčné výrobky a v případě intolerance přidat kalcium ve formě umělých přípravků v dávce 500-1000 mg denně.

## ZÁVĚR

Práce poukazuje na závažné rizikové faktory rozvoje osteoporózy a zlomenin v populaci pacientů s RS.

Potvrdili jsme v souhlase s dalšími pracemi publikovanými v zahraniční literatuře, že hybný deficit je nejvýznamnější rizikový faktor úbytku BMD a zlomenin u pacientů s RS.

Potvrdili jsme i negativní vliv dlouhodobé léčby GK na BMD, který je také signifikantní, i když ne tak významný.

Větší riziko zlomeniny jsme prokázali u pacientek po menopauze, u sekundární progresivní formy RS a u EDSS > než 6. Riziko se ale nezvyšovalo s kumulativní dávkou GK.

U pacientů s lehčím stupněm motorického deficitu by mohlo být užitečné hodnotit svalovou sílu dolních končetin.

Naše studie potvrdila, že progresivní ztráta motorické aktivity patří mezi hlavní rizikové faktory úbytku kostní hmoty.

Studie také poukázala na vysoký podíl nedostatku vitamínu D u pacientek i u zdravých kontrol.

Ze studie vyplývá, že je nutné sledovat kostní denzitu nejen u žen po menopauze, ale i u premenopauzálních žen a u mužů. Velmi důležité je sledovat i výskyt nízkotraumatických zlomenin. Ke zvážení je také pečlivější odebírání anamnestických údajů, hlavně rodinné anamnézy, návyků a údajů o frakturách v minulosti.

## POUŽITÁ LITERATURA

- Bazelier, M. T., J. Bentzen, et al. (2012). The risk of fracture in incident multiple sclerosis patients: the Danish National Health Registers. *Mult Scler* 18(11): 1609-1616.
- Bazelier, M. T., T. P. van Staa, et al. (2012). Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology* 78(24): 1967-1973.
- Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 Suppl 3: S131-139.
- Cosman, F., J. Nieves, et al. (1994). High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 9(7): 1097-1105.
- Cummings, S. R., M. C. Nevitt, et al. (1995). Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332(12): 767-773.
- Cosman, F., J. Nieves, et al. (1994). High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 9(7): 1097-1105.
- Crockett, J. C., D. J. Mellis, et al. (2011). Signal peptide mutations in RANK prevent downstream activation of NF-kappaB. *J Bone Miner Res* 26(8): 1926-1938.
- Cummings, S. R., D. M. Black, et al. (1993). Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 341(8837): 72-75.
- De Vries, F., M. Bracke, et al. (2007). Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 56(1): 208-214.
- Dovio, A., L. Perazzolo, et al. (2004). Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 89(10): 4923-4928.
- Eastell, R., D. M. Reid, et al. (1998). A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 244(4): 271-292.
- Feng, X. and J. M. McDonald (2011). Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol* 6: 121-145.
- Formica, C. A., F. Cosman, et al. (1997). Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid Use. *Calcif Tissue Int* 61(2): 129-133.
- Hartung, H. P. and B. C. Kieseier (2000). The role of matrix metalloproteinases in autoimmune damage to the central and peripheral nervous system. *J Neuroimmunol* 107(2): 140-147.
- Hassager, C., S. B. Jensen, et al. (1991). The impact of measurement errors on the diagnostic value of bone mass measurements: theoretical considerations. *Osteoporos Int* 1(4): 250-256.
- Havrdová, E. et al. (2013). Roztroušená skleróza. *Mladá Fronta*.
- Hughes, J. M. and M. A. Petit (2010). Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 10(2): 128-135.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11): 1444-1452.
- Lublin, F. D., S. C. Reingold, et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3): 278-286.
- Marrie, R. A., G. Cutter, et al. (2009). A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 73(17): 1394-1398.
- McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50(1): 121-127.

- Moen, S. M., E. G. Celius, et al. (2012). Bone turnover and metabolism in patients with early multiple sclerosis and prevalent bone mass deficit: a population-based case-control study. *PLoS One* 7(9): e45703.
- Moen, S. M., E. G. Celius, et al. (2011). Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 77(2): 151-157.
- Mojtahedi, M. C., E. M. Snook, et al. (2008). Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. *J Rehabil Res Dev* 45(6): 851-861.
- Nieves, J., F. Cosman, et al. (1994). High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 44(9): 1687-1692.
- Ozgoemen, S., S. Bulut, et al. (2005). Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 23(4): 309-313.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2): 292-302.
- Schwid, S. R., A. D. Goodman, et al. (1996). Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 53(8): 753-757.
- Sioka, C., A. Fotopoulos, et al. (2011). Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom* 14(4): 465-470.
- Steffensen, L. H., S. I. Mellgren, et al. (2010). Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. *J Neurol* 257(3): 410-418.
- Stepan, J. J., E. Havrdova, et al. (2004). Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. *Clin Chim Acta* 348(1-2): 147-154.
- Stepan, J.J. *Osteoporóza v praxi*. Triton. 1997
- Trapp, B. D., J. Peterson, et al. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338(5): 278-285.
- Van Staa, T. P., R. F. Laan, et al. (2003). Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 48(11): 3224-3229.
- van Staa, T. P., H. G. Leufkens, et al. (2000). Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 39(12): 1383-1389.
- Weinstock-Guttman, B., E. Gallagher, et al. (2004). Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10(2): 170-175.
- Zikan, V. (2011). Bone health in patients with multiple sclerosis. *J Osteoporos* 2011: 596294.
- Zikan, V., M. Tyblova, et al. (2012). Bone mineral density and body composition in men with multiple sclerosis chronically treated with low-dose glucocorticoids. *Physiol Res* 61(4): 405-417.
- Zorzon, M., R. Zivadinov, et al. (2005). Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 12(7): 550-556.

## SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

### Publikace, které jsou podkladem disertace (viz. příloha)

#### 1) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

Havrdová E., Týblová M., Štěpán J., Horáková D., Tichá V., Nováková I., Zelená, L., Zikán V., Hlásenská J. Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení Čes a slov Neurol Neurochir 67/100, 2004, No 4, 234-240. IF 0,43

Stepan, J. J., E. Havrdova, et al., 2004. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. Clin Chim Acta **348**(1-2): 147-154. IF 2,13

Tyblova, M., T. Kalincik, et al., 2014. Impaired ambulation and steroid therapy impact negatively on bone health in multiple sclerosis." Eur J Neurol **22**(4): 624-632. IF=4,055

Týblová M.1, Zikán V.2, Luchavová M.2, Havrdová E.1, Raška Jr I.2, Michalská D.2, Kuběna A., 2013. Snížená denzita kostního minerálu u žen s roztroušenou sklerózou. CeskSlov Neurol N 2013; 76(1): 35-44. IF 0,159

Zikan, V., M. Tyblova, et al., 2012. Bone mineral density and body composition in men with multiple sclerosis chronically treated with low-dose glucocorticoids. Physiol Res **61**(4): 405-417. IF 1,531

#### 2) bez IF

Raska, I. Jr, Týblová, M., Rašková M., Michalská D., Havrdová, E., Zikán V., 2012. Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou. Osteologický bulletin. 4. Roč. 17.

### Publikace bez vztahu k tématu disertace

#### 1) s IF

Browne, R. W., B. Weinstock-Guttman, et al., 2014. Apolipoproteins are associated with new MRI lesions and deep grey matter atrophy in clinically isolated syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry **85**(8): 859-864. IF 5.58

Browne, R. W., B. Weinstock-Guttman, et al., 2014. Serum lipoprotein composition and vitamin D metabolite levels in clinically isolated syndromes: Results from a multi-center study. J Steroid Biochem Mol Biol **143**: 424-433. IF 4.049

De Jager, P. L., L. B. Chibnik, et al., 2009. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. Lancet Neurol **8**(12): 1111-1119. IF 14,27

Horakova, D., R. Zivadnov, et al., 2013. Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study. PLoS One **8**(1): e53996. IF 3.534

Horakova, D., R. Zivadinov, et al., 2011. HLA DRB1\*1501 is only modestly associated with lesion burden at the first demyelinating event. J Neuroimmunol **236**(1-2): 76-80. IF 2.959

Jakubikova, M., J. Pitha, et al., 2015. Two-year outcome of thymectomy with or without immunosuppressive treatment in nonthymomatous myasthenia gravis and its effect on regulatory T cells. J Neurol Sci **358**(1-2): 101-106. IF 2.126

Kalincik, T., C. R. Guttman, et al., 2013. Multiple sclerosis susceptibility loci do not alter clinical and MRI outcomes in clinically isolated syndrome. Genes Immun **14**(4): 244-248. IF 3.789

Kalistova, H., E. Havrdova, et al., 2003. Myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological disorders. J Neurol **250**(7): 874-875. IF 2,778

Uher, T., E. Havrdova, et al., 2017. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? Mult Scler **23**(2): 242-252. IF 4.671

Uher, T., D. Horakova, et al., 2014. MRI correlates of disability progression in patients with CIS over 48 months. Neuroimage Clin **6**: 312-319.

Uher, T., D. Horakova, et al. 2015. Early magnetic resonance imaging predictors of clinical progression after 48 months in clinically isolated syndrome patients treated with intramuscular interferon beta-1a. Eur J Neurol **22**(7): 1113-1123. IF 3.956

Uher, T., D. Horakova, et al., 2016. Increased albumin quotient (QAlb) in patients after first clinical event suggestive of multiple sclerosis is associated with development of brain atrophy and greater disability 48 months later Mult Scler **22**(6): 770-781. IF 4.671

Uher, T., M. Vaneckova, et al., 2017. Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis. Mult Scler **23**(1): 51-61. IF 4.671

Varosanec, M., T. Uher, et al., 2015. Longitudinal Mixed-Effect Model Analysis of the Association between Global and Tissue-Specific Brain Atrophy and Lesion Accumulation in Patients with Clinically Isolated Syndrome. AJNR Am J Neuroradiol **36**(8): 1457-1464. IF 3.124

Weinstock-Guttman, B., D. Horakova, et al., 2013. Interactions of serum cholesterol with anti-herpesvirus responses affect disease progression in clinically isolated syndromes. J Neuroimmunol **263**(1-2): 121-127. IF 2.786

Weinstock-Guttman, B., R. Zivadinov, et al., 2013. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon-beta treated patients following the first demyelinating event. J Neurol Neurosurg Psychiatry **84**(11): 1186-1191. IF 5.58

Zivadinov, R., T. Uher, et al., 2016. A serial 10-year follow-up study of brain atrophy and disability progression in RRMS patients. Mult Scler **22**(13): 1709-1718. IF 4.671

2) bez IF

---