

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Neurovědy



MUDr. Michaela Týblová

**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)**

Závěrečná disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Konzultant: MUDr. Tomáš Kalinčík, PhD

V Praze, 2017

OBSAH	2
PODĚKOVÁNÍ	4
PROHLÁŠENÍ	5
ABSTRAKT	6
ABSTRACT	7
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	8
ÚVOD	10
1 Roztroušená skleróza	10
1.1 Epidemiologie. Enviromentální a genetické faktory	10
1.2 Imunopatogeneze	12
1.3 Průběh onemocnění a klinický obraz	13
1.4 Diagnostika	15
1.5 Terapie DMT	17
1.6 Symptomatická léčba	18
2 Charakteristika kosti	19
2.1 Kostní remodelace	19
2.2 Kostní metabolismus	20
2.3 Denzita kostního minerálu, definice osteoporózy	21
2.4 Typy osteoporózy	22
2.5 Vyšetření	23
2.6 Základní léčba	24
3. Souvislost mezi diagnózou RS a osteoporózou	25
CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	27
1.1 Úvod první práce	27

1.2 Pacienti a metody	28
1.3 Výsledky	28
2.1 Úvod druhé práce	30
2.2 Pacienti a metody	30
2.3 Výsledky	31
3.1 Úvod třetí práce	32
3.2 Pacienti a metody	32
3.3 Výsledky	32
4.1 Úvod čtvrté práce	33
4.2 Pacienti a metody	34
4.3 Výsledky	34
5.1 Úvod páté práce	35
5.2 Pacienti a metody	36
5.3 Výsledky	36
DISKUZE	37
ZÁVĚRY	44
POUŽITÁ LITERATURA	45
SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	52
IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM	55
PŘÍLOHY	56

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala řadě mých kolegů z Neurologické kliniky v Praze, bez jejich pomoci by tato práce nevznikla. V první řadě mé díky patří prof. MUDr. Evě Kubala Havrdové, CSc., mé školitelce, která mne vedla po celou dobu studia, ale také mi umožnila být součástí týmu na pracovišti, jež zcela odpovídá nejmodernějším vědeckým poznatkům.

Velmi děkuji mému koškoliteli MUDr. Tomáši Kalinčíkovi, PhD., který má velkou zásluhu na analýze a statistickém zpracování dat.

A velký dík patří také MUDr. Vítovi Zikánovi, PhD a jeho kolektivu III. Interní kliniky 1. LF UK v Praze, se kterými už roky úzce spolupracujeme.

Vědecká práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR 6780-3 a IGA MZČR NS č- 10564-3 a MSMT 0021620806.

Velmi děkuji také své rodině a svému příteli za podporu a trpělivost, zejména v posledních dnech psaní této práce.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12.6.2017

MUDr. Michaela Týblová

Podpis

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 známé 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 β CTX (C-terminální 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- β 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 β 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 β 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

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

RS	- roztroušená skleróza
MS	- multiple sclerosis
BMD	- Bone Mineral Density (denzita kostního minerálu)
EDSS	- Expanded Disability Status Scale
BMI	- Body Mass Index
GK	- glukokortikoidy
GC	- glucocorticoids
DMT	- disease modifying treatment
CNS	- centrální nervový systém
HLA	- Human Leukocyte Antigens
GWAS	- genome wide association studie
SNP	- single nukleotid polymorfism
EBV	- Epstein-Barr virus
RR-RS	- relaps-remitentní RS
RP-RS	- relaps-progredující RS
SP-RS	- sekundárně- progredující RS
PP-RS	- primárně- progredující RS
CIS	- clinically isolated syndrome
RIS	- radiologically isolated syndrome
INF	- interferon
MRI	- magnetic resonance imaging
FLAIR	- attenuated inversion recovery
Gd	- gadolinium
IgG	- imunoglobulin G
EP	- evokované potenciály
VEP	- visual evoked potentials
SSEP	- somatosenzory evoked potentials
OCT	- optická koherentní tomografie
GIT	- gastrointestinální trakt
TNF	- tumor necrotizující factor
TGF	- tumor growth factor
IL1	- interleukin 1

NMO - Neuromyelitis Optica
WHO - World Health Organization
OP - osteoporóza
SLE - Systémový Lupus Erythematosus
BMI - Body Mass Index
PTH - Parathormon
TSH - Thyroidní stimulační hormon
S- β CTX - C-terminální telopeptid kolagenu typu I
S-NTX - N-terminální telopeptid kolagenu typu I
PINP -N- terminální propetid prokolagenu typu I
HRT - hormone replacement therapy (hormonální substituční léčba)
SERM - selektivní modulátory estrogenních receptorů
RANKL - ligand pro receptor aktivující nukleární faktor κ B
OPG - osteoprotegerin
VDR - vitamin D receptor
DXA - dvouenergiiová rentgenová absorpciometrie
CT - Computer Tomography
TBBMC - total body bone mineral kontent (celotělový obsah kostního materiálu)
BMU - Bone Multicelular Unit (kostní mnohobuněčné jednotky)
25OHD - 25-hydroxyvitamin D

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. 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.

Česká republika patří mezi země s vysokým výskytem této choroby, v současné době se u nás pohybuje prevalence kolem 160/100 000 obyvatel (Havrdová E. et al., 2013).

1.1 Epidemiologie. Enviromentální a genetické faktory

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 (myelin) a k poruše autotolerance. (Havrdová E. et al., 2013).

Epidemiologická data byla sbírána v celém průběhu 20. století ať už na podkladě údajů o souborech pacientů v rámci nemocnic, ale i na podkladě registrů. (Compston A., 1997).

Jednou z význačných osobností byl J. Kurtzke, který mimo jiné také rozdělil země podle četnosti výskytu na oblasti s vysokým, středně vysokým a nízkým rizikem vzniku RS (Compston A., 1997, Kurtzke J.F., 1993). Mezi země s vysokým rizikem byla zařazena severní část Evropy, USA a Kanady, jižní Austrálie a Nový Zéland. Vychází se z gradientu od rovníku na sever na severní polokouli a na jih na jižní polokouli, evidentně ale méně postižené byly země Asie a Afriky. Nejvíce vnímavá je indoevropská rasa, nejméně obyvatelé Afriky.

Zeměpisná šířka byla podstatným, ale nebyla jediným ukazatelem, proto se epidemiologické studie zabývaly vlivem přesídlování jedinců z míst vysokého výskytu do jiného zeměpisného pásma a v jakém věku se tak stalo (Gale C.R., Martyn C.N., 1995). A naopak zda dochází ke změně prevalence RS v oblastech s vysokým rizikem u dalších generací imigrantů z Asie, Afriky (Elian M. et al., 1990) nebo třeba Japonska (Detels R. et al., 1977)

To, že nepochybně záleží na genetické výbavě vyplývalo z pozorování, že existují rodiny s větším počtem nemocných s RS. Nejvyšší riziko je u druhého z jednovaječných dvojčat a to kolem 30% (Ebers G.C. et al., 1986) u dvojvaječných dvojčat a příbuzných v první linii je to

ale již kolem 3-5% (Kantarci O., Wingerchuk D., 2006, Hansen T. et al., 2005) a nezvýšené riziko u adoptovaných dětí (Weinshenker B.G., 1996). Dále byly sledované skupiny obyvatel (etnik) s vyšší prevalencí, ať už se jednalo o indoevropskou populaci ze severní Evropy, která přesídlila mimo svou původní oblast a nese s sebou riziko vyššího výskytu RS (Poser C.M., 1994) a nebo vyšší prevalence například u obyvatel Sardinie na jihu Itálie oproti severní části země. (Rosati G., 1994).

To, že i pro jednovaječná dvojčata hrozí jen třetinové riziko vzniku RS za prvé svědčí pro polygenní typ dědičnosti a také se otvírala otázka vlivu zevních faktorů. Vzhledem k severo-jížnímu gradientu a vyššímu výskytu v mírném pásmu se vždy očekával vliv nedostatku vitamínu D formou slunečního záření a zvažoval se také vliv virů a bakterií související s touto zeměpisnou šířkou.

Zásadní význam pro riziko vývoje RS je přisuzován genům HLA systému na chromozomu 6 (Jersild C. et al., 1973). Jedná se o HLA-DR a HLA-DQ geny, nejznámější je alela HLA-DRB1*1501, její význam pravděpodobně souvisí s antigen prezentující funkcí.

Předpokládá se, že i jednotlivé geny a jejich kombinace se mohou vzájemně ovlivňovat.

V rámci této polygenní dědičnosti se nejedná jen o vliv na vznik onemocnění, ale i na průběh a odpověď na léčbu.

Na podkladě celogenomových asociačních studií (Genome-wide association studies – GWASs) byly prozkoumány další geny a jejich variace (SNPs – single nukleotid polymorfism), které by se mohly podílet na autoimunitních reakcích v organismu. Již u zmiňované populace na Sardinii byly nalezeny HLA-DR3 a HLA-DR4 alely. Mezi další geny související s RS patří také geny kódující receptor T-lymfocytů (T-cell receptor - TCR), gen pro interleukin-2 a interleukin 7 (Hafler D.A. et al., 2007) a další.

Ze zevních faktorů se předpokládá vliv virů, hlavně EBV (Ramagopalan S.V. et al., 2009, Pohl D., 2009, Handel, A.E., 2010) kouření (Kantarci O., Wingerchuk D., 2006, Handel A.E. et al., 2010) a nedostatku vitamínu D (Ramagopalan S.V. et al., 2009, Smolders J. et al., 2008).

Protilátky proti EBV (Epstein-Barr virus) jsou přítomny téměř u všech pacientů s RS, pravděpodobná je souvislost s postižením B lymfocytů virem a poté aktivace CD8+lymfocytů. Navíc existují práce které popisují zvýšené riziko rozvoje RS u pacientů s DRB1*1501 alelou a zároveň přítomnosti EBV protilátek (De Jager P.L. et al., 2008, Simon K.C. et al., 2010).

V případě vitamínu D se dá očekávat jeho interakce s některými geny (Wang T.T. et al, 2005). Přímý vztah je prokázán mezi vitamínem D a promotorovou oblastí genu HLA-DRB1*1501. Předpokládá se, že nedostatek vitamínu D v prenatálním období by mohl způsobit, to že některé autoreaktivní T-lymfocyty uniknou delecii v thymu v rámci nedostatečné prezentace struktur HLA. (Ramagopalan S.V. et al., 2009, Havrdová E. et al., 2013)

1.2 Imunopatogeneze

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 hematoencefalickou bariéru, reakce na cílový antigen a rozvoj zánětu (v plakách bývají přítomné CD8 + T cytotoxické buňky, Th17 CD B lymfocyty, makrofágy, prozánětlivé cytokiny- IL12, IL6, INF gamma, TNF – tumor nekrotizující faktor, TGF – tumor growth faktor).

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). I vzhledem k prokázané heterogenitě onemocnění a efektu léků cílených na B lymfocyty dochází k prolomení autotolerance (Sospedra M., Martin R., 2005) kombinovanou aktivací nejen specifické (adaptivní) imunitní odpovědi (T a B lymfocyty), ale i vrozené imunity zastoupené dendritickými buňkami jako antigen prezentujícími buňkami, makrofágy a mikroglíí.

Roztroušená skleróza je heterogenní onemocnění a zvažují se minimálně 4 základní imunopatologické typy onemocnění (Lucchinetti C. et al., 2000).

U vzorce I dominuje přítomnost cytotoxických T lymfocytů a makrofágů v place a dochází k demyelinizaci a ke ztrátám oligodendrocytů, ale axony bývají relativně zachovány.

Poškození CNS vzniká na podkladě působení toxických produktů makrofágů, mikroglie a cytotoxických T lymfocytů. Na počátku nemoci může docházet k remyelinizaci. Vzorec II je definován jako demyelinizace zprostředkovaná protilátkami. Histologicky je prokázána přítomnost B lymfocytů, plazmocytů, protilátek a i komplementu. Bývá přítomný edém, dochází i ke ztrátám axonů, ale také jsou v place přítomny prekurzory oligodendrocytů a je přítomna remyelinizaci. Vzorce III a IV jsou méně časté. Vzorec III je charakterizován jako distální oligodendrogliepatie a apoptóza. Dochází k selektivním postižení myelinu distálně, je znám u ischemického postižení a pravděpodobnou příčinou je akutní zánět nebo edém. U

vzorci IV je popisováno těžké postižení oligodendrocytů a nedochází k demyelinizaci, lze očekávat těžší průběh choroby a genetickou dispozici (Havrdová E. et al., 2013)

1.3 Průběh onemocnění a klinický obraz

Vedle rozvoje zánětlivě demyelinizačních ložisek v různých oblastech bílé hmoty CNS dochází i k degenerativním dějům přímým poškozením axonů a oligodendrocytů. Dle převažujícího patofyziologického mechanismu se liší průběh a charakter nemoci. Hlavně na míře axonální ztráty záleží, kdy dojde k postupnému vyčerpání rezerv CNS a k rozvoji neurologických příznaků, ty pak vedou k disabilitě pacienta ještě v produktivním věku. Jak už název tohoto onemocnění napovídá, typickým rysem nemoci je vývoj příznaků v čase a prostoru.

Podle klinického průběhu se používalo základní dělení na 4 typy choroby. (Lublin F. D., Reingold S.C., 1996). Podle tohoto rozdělení demyelinizační onemocnění nejčastěji (v 80% případů) začíná jako relaps-remitentní forma RS (RR-RS). V tomto případě dochází k relapsům (atakám) onemocnění, které se střídají s následnými klinickými remisemi, ať už s úplnou úpravou stavu a nebo s částečným zlepšením, přičemž ataka je definována jako akutní zhoršení dosavadních nebo objevení se nových neurologických příznaků delší jak 24 hodin, bez projevů akutního infektu. Malé procento pacientů (cca 10%) začíná jako primárně progresivní RS (PP-RS), kdy dochází k postupně narůstajícímu neurologickému deficitu. Nejzávažnějším typem je relaps-progredující RS (RP-RS), u které dochází k nárůstu závažného neurologického deficitu i mezi atakami. U RR-RS a RP-RS ve valné většině případů dojde časem k vymizení relapsů a na podkladě vyčerpání funkčních rezerv CNS nastupuje sekundární (chronická) progresse (SP-RS).

V letech 2013 – 2014 došlo na podkladě podrobného klinického zkoumání, posouzení MRI nálezů a biomarkerů k revizi základní klasifikace klinických “fenotypů“. Dochází k rozdělení na aktivní a progredující RS. 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), který byl zařazen nově a jedná se o první příznak nemoci, který má charakter demyelinizačního zánětu, ale nesplňuje kritérium diseminace v čase a v prostoru.

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

Dále je v rámci této práce zmiňován pojem RIS (radiologically isolated syndrome), který není řazen mezi základní fenotypy, ale je definován jako asymptomatický náhodný nálezn na MRI mozku a míchy podezřelý z demyelinizačního onemocnění typu RS.

Podle závažnosti byl také definován pojem benigní RS, kdy pacient je více jak 15 let bez neurologického deficitu a maligní RS, kdy dochází k velmi rychlému rozvoji těžkého postižení.

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 čítí, 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, 7,0 znamená upoutání na vozík, 8,5 na lůžko a 10 je smrt z důsledku RS.

Základní charakteristika EDSS je definována takto:

- 0 Zcela normální nálezn.
- 1-1.5 Drobné neurologické poruchy jako jsou vyšší reflexy, lehce snížená ladička maximálně na 2 končetinách, imperativní mikce, lehce nepřesná taxe. Můžeme ji také definovat jako poruchu neurologické funkce bez subjektivních příznaků.
- 2 - 3.5 Postižení jednotlivých funkčních systémů, chůze je bez omezení.
- 4 Ujde 500 m a více.
- 4,5 Ujde do 300 m.
- 5. Ujde okolo 200 m.
- 5,5. Maximální vzdálenost chůze je 100 m.
- 6,0. Jednostranná asistence nebo chůze bez opory maximálně do 20-100m.
- 6,5. Chůze do 20 m nebo oboustranná opora.

- 7,0.-8,0. Úplná ztráta schopnosti chůze, pacient je upoután na invalidní vozík
- 8,5.-9,5. Celý den na lůžku.
- 10. Smrt v důsledku RS.

1.4 Diagnostika

Pro stanovení diagnózy byla a je důležitá diseminace neurologických příznaků v čase a prostoru. Základním paraklinickým vyšetřením je magnetická rezonance (MRI) mozku a míchy. Mezi další pomocné metodiky patří vyšetření mozkomíšního moku, dále evokované potenciály a OCT (optická koherentní tomografie).

V rámci rutinní praxe se používají sekvence T2W a FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), což je vlastně T2W s potlačením signálu likvoru, která lépe zobrazí zánětlivá ložiska. Typická pro RS jsou vícečetná, hyperintenzní ložiska (známky postižení bílé hmoty), lokalizovaná především juxtakortikálně, podél postranních komor, v mozковém kmeni a mozečku a v oblasti míchy. Velmi důležitá jsou vždy opakovaná sledování v čase.

Význam mají i T1W sekvence, které slouží k detekování tzv. černých děr – ložisek s velkou ztátou axonů a dále při použití kontrastní látky – gadolinia (Gd) jsme schopni sledovat aktivitu choroby (gadolinem se sytí aktivní léze). Minimálně jednou je vhodné provést vyšetření krční a hrudní míchy. Typická pro roztroušenou sklerózu jsou ložiska nepřesahující dvě obratlová těla, bývají uložena excentricky, nejčastěji v krčním úseku míchy. (Havrdová E. et al., 2013). Ke stanovení definitivní diagnózy se používají McDonaldova kritéria z roku 2010 (Polman Ch. et al., 2011). Poprvé popsal základní příznaky typické pro RS již v roce 1868 J.M. Charcot. Před zavedením MRI do klinické praxe byla dlouho platná Poserova kritéria (Poser C.M. et al., 1983), kde diagnóza byla stanovena buď jako jistá nebo pravděpodobná. Jistá byla potvrzena dvěma atakami postihujícími různé oblasti CNS a diagnóza mohla být podpořena likvorologickým a elektrofyziologickým vyšetřením.

Poté, co se magnetická rezonance stala stěžejním vyšetřením pro stanovení diagnózy, bylo nutné vytvořit nová kritéria. Poprvé základní MRI parametry definoval Paty v roce 1988 a po dalších revizích (Fazekas F. et al. 1988, Barkhof F. et al., 1997 a Tintore M. et al., 2000) byla vytvořena McDonaldova kritéria. Například Barkhof v roce 1997 navrhl 4 základní podmínky, z toho 3 musely být splněny pro dg RS: přítomnost 1 gadolinium enhancujícího ložiska nebo 9 T2W lézí, alespoň 3 supratentoriální, 1 infratentoriální a 1 juxtakortikální ložisko. Tento a Tintore předchozí návrh základních MRI parametrů byly použity jako základ k vytvoření tzv. McDonaldových diagnostických kritérií z roku 2001. (McDonald W. I. et al., 2001).

Tato kritéria zachovala původní možnost diagnostiky na podkladě 2 různých klinických příznaků, ale další průkazy diseminace v čase a prostoru byly již charakterizované nálezem nových ložisek na kontrolní MRI a přítomností ložisek ve více oblastech mozku. A také potvrzovala diagnózu na podkladě rezonančních kritérií po první atace. Kritéria z roku 2001 také používala jako jedno z možných kritérií pozitivní nález v mozkomíšním moku nebo na zrakových evokovaných potenciálech (VEP- Visual Evoked Potentials).

K další aktualizaci došlo v roce 2005 (Polman C. et al., 2005), ale definitivní verze McDonaldových kritérií byla vydána v roce 2010 (Polman C. et al., 2011).

Zásadní změnou bylo potvrzení diseminace v čase na podkladě jednoho MRI snímku a to při souběžně detekované T2W lézi a asymptomatickém Gd enhancujícím ložisku v T1W obrazech. Diseminaci v prostoru potvrzuje přítomnost ložisek nejméně ve dvou ze čtyř typických lokalizací: periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální a míšní. Tato revize již nezahrnuje výsledky vyšetření mozkomíšního moku jako jedno z možných kritérií (kromě diagnózy primárně progresivní RS), ale doporučuje velkou obezřetnost při stanovení diagnózy RS, pokud je výsledek negativní. (Havrdová et al., 2013). I nadále zůstává možnost potvrdit RS na podkladě dvou odlišných neurologických příznaků, ale jak se správně vyjadřují ve svém review (Gafson A. et al., 2012), je těžké nalézt statečného neurologa, který by stanovil diagnózu jen na podkladě kliniky, bez provedení MRI, evokovaných potenciálů a likvoru. Vyšetření mozkomíšního moku tedy není dnes nezbytně nutné k definitivnímu potvrzení diagnózy. Hodnotíme cytologický nález, kde by v typickém obraze měla být prokázána přítomnost zvýšeného množství mononukleárních buněk (10-100/3), případně i s přítomností plazmatických buněk. Dále se také stanovují hladiny IgG v likvoru a intrathekální syntéza IgG, může být porušena i hematoencefalická bariéra. Hlavním diagnostickým kritériem je u více než 95 % pacientů likvorologický průkaz alespoň 2 oligoklonálních páسů v alkalické oblasti vyšetřovaného spektra pH, které nemají korelát v séru.

Dalšími pomocnými metodikami jsou evokované potenciály (EP), zejména zrakové (VEP – visual evoked potentials) a SSEP (somatosenzorické). které měly význam v minulosti hlavně při potvrzení diseminace příznaků v prostoru, tzn. že u pacienta s jednou jasnou klinickou atakou, například sensorimotorickou, vedl pozitivní nález VEP (bez retrobulbární neuritidy v anamnéze) k potvrzení diagnózy.

V současné době tato metodika není v rámci McDonaldových kritérií používána, ale evokované potenciály se nadále užívají při diferenciálně diagnostické rozvaze a při posouzení progresu neurologického deficitu (zejména VEP při protrahované retrobulbární neuritidě).

Typickým patofyziologickým nálezem je demyelinizační léze se zpomalením rychlosti vedení

signálů, eventuelně snížení amplitudy odpovědi. Do běžné klinické praxe je zavedena i optická koherentní tomografie (OCT). Zatímco po proběhlé optické neuritidě u RS dochází typicky k úbytku nervových vláken v temporálním kvadrantu, u neuromyelitis optica (NMO) jsou atrofií postiženy všechny kvadranty sítnice. (Havrdová E. et al., 2013).

1.5 Terapie DMT

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), i proto je důležité zahájit léčbu co nejdříve, abychom snížili aktivitu choroby a tím zabránili nevratným axonálním ztrátám.

Disease Modifying Treatment (DMT) je léčba ovlivňující průběh choroby ve smyslu snížení počtu atak v čase a nových ložisek na magnetické rezonanci. Tato léčba může pozitivně ovlivnit riziko neurologického deficitu v čase. 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 $\alpha\beta 1$ integrinu - natalizumab, fingolimod, fumarát a monoklonální protilátku antiCD52 – alemtuzumab, které jsou indikovány u pacientů, kde nebylo dostatečně úspěšné zavedení léků první volby, tzn. u pacientů proběhly další relapsy na léčích 1. volby.

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. Při nedostatečném účinku kortikosteroidů a riziku výrazného reziduálního deficitu lze provést sérii 5 až 7 plazmaferéz (Havrdová E. et al., 2013, Bevan C., Gelfand J. M., 2015).

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.

Kortikosteroidy a cytostatika mají samozřejmě i v současné době nezanedbatelné místo v terapii mnoha autoimunitních onemocnění, problematické je ale široké spektrum nežádoucích účinků. Základními komplikacemi podávání kortikoidů jsou diabetes mellitus, vředová choroba gastroduodenální, katarakta, glaukom, hluboká žilní trombóza a kardioembolizační komplikace, myopatie a právě osteoporóza. Z cytostatik se u RS používá methotrexat, azathioprin, cyclophosphamid, cyklosporin, jejichž dlouhodobé užívání může vést k poškození jater, útlumu kostní dřeně, poruše menstruačního cyklu, a některé dokonce mají vliv i na kvalitu kostí. Tento nežádoucí účinek je znám zejména u methotrexatu. Vedle chronické léčby byly orální kortikoidy podávány jako tzv. taper v sestupné dávce po intravenózní léčbě kortikoidy nebo při lehkých, hlavně senzitivních atakách. Široké uplatnění mají vedle perorálních i intravenózně podávaná cytostatika, která se používají zejména při navýšení terapie u těžké ataky a při progresi onemocnění. Podávají se ve vysokých dávkách, užívá se hlavně 1g cyclophosphamidu nebo mitoxantron 10-20 mg v typických schématech, většinou s 1 g methylprednisolonu.

1.6 Symptomatická léčba

V klinické praxi se vedle léčby samotného autoimunitního onemocnění zabýváme i dalšími přidruženými symptomy, riziky nebo chorobami, které tuto nemoc provází. Z neurologických příznaků se jedná hlavně o urologickou a gastrointestinální (GIT) problematiku, anxiózně-depresivní syndrom, poruchy spánku, únavu, léčbu spasticity a třesu, bolesti a parestézií. Důležitá je také pomoc s výběrem pomůcek (hole, chodítka, vozík, zařízení bytu) a zajištění lepších sociálních podmínek při nárůstu neurologického deficitu. Dále jsou pravidelně sledovány některé nežádoucí účinky léků, jako je sledování rizik pro kardioembolizační příhody, prevence a léčba dyspepsií, kontrola funkce jater, ledvin a krevního obrazu, některé typy onkologického screeningu jako mamografie, RTG srdce a plic, cystoskopie v rámci onkologického screeningu při dlouhodobé léčbě cytostatiky atd. A právě tak i kostní denzita patří k standardním parametrům, které jsou u pacientů sledovány.

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).

Stavba kosti je dána geneticky (Pocock N.A. et al., 1987, Smith D.M. et al., 1973), ale asi z 20-30% záleží na životním stylu, tzn. na nutrici, nadužívání nikotinu a alkoholu, dostatku pohybu a dalších faktorech. Genetická výbava vytváří podklad pro stavbu skeletu, kvalitu kolagenního vaziva, ale i tukové tkáně, která se podílí na tvorbě pohlavních hormonů. Stav kosti je ale podmíněn i množstvím a odpovídavostí receptorů pro různé hormony ve tkáních, například pro pohlavní hormony, kortikoidy nebo pro vitamín D. (Štěpán J.J., 1997, Sioka Ch. et al., 2009, Smolders J., 2009).

2.1 Kostní remodelace

Mezi 25.-30. rokem věku je dokončen vývoj kosti a člověk je v tomto okamžiku vybaven maximálním množstvím kostní hmoty. (Štěpán J.J., 1997, Broulík P., 2002, Heaney R.P. et al., 2000, Clarke B., 2008). Ale po celý život trvá remodelace skeletu, tzn. že probíhá opakovaná náhrada staré kosti novou kostní hmotou a reparace mikrotraumat.

Remodelace kosti je zajištěna rovnováhou mezi funkcí osteoklastů zajišťujících resorpci kosti a činností osteoblastů potřebných k novotvorbě kosti. Tento proces se odehrává na mikroskopické úrovni v tzv. kostních mnohobuněčných jednotkách (BMU – bone multicellular unit). Tento děj má 4 základní fáze a trvá 4-6 měsíců. Nejdříve dojde k náboru, aktivaci a diferenciaci osteoklastů regulovaných pomocí RANKL (ligand pro receptor aktivující nukleární faktor κ B) a osteoprotegerinu, poté ke kostní resorpci, v další fázi dochází k útlumu činnosti a apoptóze osteoklastů, naposledy k aktivaci osteoblastů a produkci kostní matrix, která je následně mineralizována. Část osteoblastů je přeměněna v osteocyty, které jsou jako propojená síť zakotveny v kostní hmotě. Právě při jejich mechanickém podráždění, ať už změnou mechanické zátěže nebo poškozením, dojde opět v čase k aktivaci osteoklastů a zahájení dalšího cyklu kostní remodelace. (Crockett J.C., Rogers M.J., 2011, Tabatabaei-Malazy O. et al., 2017, Clarke B., 2008). Na remodelaci se podílí mnoho lokálních působků a faktorů jako je již zmiňovaný RANKL a osteoprotegerin, sklerostin, IL-6, IL-1, IL-23, TNF,

TGF-beta, IGF-I a II a další. Některé z těchto látek známe i z patogenetického procesu u RS (Altintas A. et al., 2008, Zikan V., 2011, Kurban S. et al., 2008, Weinstock-Guttman B. et al., 2006, Takayanagi H., 2007).

2.2 Kostní metabolismus

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 a inzulín.

Parathormon (PTH) udržuje kalciovou homeostázu. Stimulem pro jeho aktivaci je hypokalcémie. PTH následně zvyšuje produkci aktivované formy vitamínu D kalcitriolu, což podporuje zvýšenou resorpci vápníku ledvinami, střevem a kostí. PTH stimuluje produkci RANKL osteoblasty a osteocyty a tím stimuluje osteoklasty a zvyšuje kostní resorpci.

Kalcitonin inhibuje aktivitu osteoklastů a snižuje hladinu vápníku. Stimulem pro jeho aktivaci je hyperkalcémie. Význam kalcitoninu v regulaci kostního a fosfokalciového metabolismu u lidí ale zatím nebyl objasněn.

Vitamín D reguluje růst kostí a metabolismus minerálů, podílí se i na některých imunomodulačních jevech (Correale J. et al., 2009). Mezi jeho hlavní funkce patří regulace vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě, uvolňování kalcia z kostí do oběhu a v kosti ovlivňuje vývoj osteoklastů a osteoblastů (Clarke B., 2008). Nezanedbatelný je jeho význam pro metabolismus svalové tkáně. Vitamín D vzniká hlavně přeměnou 7- dihydrocholesterolu v kůži působením UV záření, vytváří se cholekalciferol, který se pak v těle dvakrát hydroxyluje. Poprvé v játrech, kde vzniká kalcidiol (25 – hydroxycholelecalciferol), podruhé v ledvinách, kdy vzniká kalcitriol (1, 25-dihydroxycholelecalciferol). Kalcitriol je aktivní formou vitamínu D. Zdrojem vitamínu D je částečně i potrava (vaječné žloutky, ryby) (Solomon A.J., Whitham R.H., 2010, Holick M.F., 2007)

Pro kostní metabolismus mají význam i další hormony, zejména estrogeny, které působí na osteoblasty i osteoklasty (snižují kostní resorpci, ale nevedou k útlumu kostní novotvorby. Hormony štítné žlázy jsou důležité pro osteoblasty i osteoklasty, ale v nadbytku aktivují osteoklasty a zvyšují osteoresorpci. Glukokortikoidy mají více účinků na různých úrovních, jejich nadbytek vede k významnému útlumu kostní remodelace, zejména kostní novotvorby. Inzulín zvyšuje aktivitu osteoblastů. (<http://fbt.cz/>, 2015).

2.3 Denzita kostního minerálu, definice osteoporózy

Osteoporóza (OP), vzniká v důsledku negativní nerovnováhy mezi osteoresorpcí (odbouráváním) a novotvorbou kostí. 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 k zlomeninám.

Tato nemoc bývá dlouho dobu asymptomatická nebo se jen občas může projevit bolestmi v zádech a pacienta „neobtěžuje“. 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. Osteoporotické fraktury vznikají často při minimálním traumatu, u zlomeniny obratlů se dokonce může jednat jen o prudký pohyb nebo rotaci nebo rychlé zvednutí předmětu.

Mezi typické osteoporotické zlomeniny patří zlomeniny v oblasti distálního úseku předloktí, proximálního konce humeru, zlomeniny obratlů a proximální části femuru. Nejčastěji dochází ke kompresivním zlomeninám obratlů, které jsou mnohdy náhodným nálezem při rentgenovém vyšetření. Udává se, že jen 1/3 těchto zlomenin je symptomatických (Wasnich R.D., 1996).

Snížená hodnota kostní denzity (BMD) je důležitým faktorem pro vznik fraktury. Nezáleží ale jen na hustotě kosti, ale i na její mikroarchitektuře, na kvalitě kostní matrix a na kostním obratu. U pacientů, kteří již v minulosti osteoporotickou frakturu prodělali, je významně vyšší riziko další zlomeniny (Wasnich R.D., 1996, Klotzbuecher C.M. et al., 2000, Lindsay R. et al., 2001), nejvyšší je v prvním roce po prodělané zlomenině (Lindsay R. et al., 2001).

Fraktura krčku femuru u matky zdvojnásobuje riziko zlomeniny u dcery. (Cummings S.R. et al., 1995).

Nejnámější škála, která je užívána k odhadu pravděpodobnosti rizika zlomeniny v dalších 10ti letech je FRAX (fracture risk assesment), kdy se vypočítává pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny při vyhodnocení validovaných klinických rizikových faktorů: věku, pohlaví, výšky a váhy, předchozí zlomeniny v anamnéze osobní ale i rodinné, kouření, příjmu alkoholu, kortikoidů, přítomnosti revmatoidní artritidy nebo jiného důvodu sekundární osteoporózy a k tomu se zároveň vyhodnocuje BMD v proximálním femuru (Kanis J.A. et al., 2007).

2.4 Typy osteoporózy

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 (senilní) osteoporóza, která postihuje ženy a muže a vzniká na podkladě nerovnováhy mezi resorpcí a novotvorbou kosti ve smyslu zpomalení kostní novotvorby. S věkem se ale přidávají další faktory, které vedou k úbytku kostní hmoty, např. se snižuje střevní absorpce vápníku střevem, je častější nedostatek vitamínu D a při sníženém příjmu kalcia se následně rozvíjí tzv. sekundární hyperparathyreóza. U populace nad 50 let se vyskytuje toto onemocnění u 15% mužů a 33% žen, u populace nad 70 let trpí osteoporózou již 39% mužů a 47 % žen. (Štěpán, J.J. et al., 1998, Feng X., McDonald J.M., 2011).

I u mladších osob se může vyskytovat tzv. idiopatická osteoporóza.

Sekundární osteoporóza vzniká z různých příčin, například z důvodů dlouhodobé, 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 jako je amyotrofická laterální skleróza, cévní mozkové příhody, míšní poranění, roztroušená skleróza a Parkinsonova nemoc.

Na vzniku osteoporózy se mohou podílet i různé léky jako jsou glukokortikoidy, cytostatika (methotrexate a cyklosporin), antiepileptika, ale i antidepresiva (Zikán V., 2011).

Mechanismy narušení rovnováhy kostní remodelace a tím vzniku osteoporózy se odvíjí od příčiny vzniku.

Jak již bylo zmíněno, například estrogen za normálních podmínek snižuje osteoresorpci a podporuje novotvorbu tím, že blokuje tvorbu cytokinů (IL1, IL6 a TNF), které ovlivňují vývoj osteoklastů z prekurzorů, stimulují činnost osteoklastů a snižují jejich apoptózu, a stimuluje produkci růstových faktorů v osteoblastech (Štěpán J.J., 1997, Feng X., McDonald J.M., 2011). Při jeho poklesu dojde k navýšení zejména osteoresorpce.

Kouření snižuje hladinu estrogenu, mění metabolismus jater, včetně metabolismu vitamínu D, zvyšuje hladinu toxických látek v těle, které interferují se vstřebáváním kalcia (Cornuz J. et al., 1999).

Alkohol může zhoršovat vstřebávání kalcia a dalších potřebných látek z potravy a většina alkoholiků trpí i malnutricí (Štěpán J.J., 1997). Nízký BMI má také negativní vliv na kostní hmotu.

Snížená pohybová aktivita vede k vystupňované osteoresorpci a útlumu kostní novotvorby (Feng X., McDonald J.M., 2011). Sníženou stimulací mechanoreceptorů na osteocytární síti dochází k útlumu kostní novotvorby a ke zvýšení kostní resorpce. Osteocyty při imobilizaci zvyšují produkci sklerostinu (inhibitor kostní novotvorby) a RANKL (stimulace resorpce). Glukokortikoidy hlavně tlumí novotvorbu kosti, ale obecně působí na kost na různých úrovních a mají tedy jak přímý, tak nepřímý efekt na kost. Přímě ovlivňují funkci **osteoblastů**, osteocytů i osteoklastů. U osteoblastů tlumí jejich vývoj, diferenciaci a funkce, také indukují apoptózu osteocytů a osteoblastů (snížením osteokalcinu, IGF-I, blokováním efektu TGF beta a prostaglandinů), dále potencují činnost osteoklastů a tím akcentují osteoresorpci (zvýšením exprese RANKL a snížením exprese osteoprotegerinu) (Swanson C. et al., 2006). GK inhibují absorpci kalcia ve střevě a tubulární reabsorpci kalcia v ledvinách, tyto mechanismy vedou k negativní bilanci vápníku a k rozvoji sekundární hyperparathyreózy. GK vedou také k potlačení pohlavních hormonů a inhibici jejich osteoanabolické činnosti (Canalis E. et al., 2007, Reid I. R., 1998, Canalis E., 1996). Mohou způsobit myopatii a tím k dalšímu omezení hybnosti. Terapie kortikoidy i v nízké perorální dávce (≥ 5 mg prednisonu denně) významně zvyšuje riziko zlomenin (Van Staa T.P. et al., 2000).

2.5 Vyšetření

Základním standardním vyšetřením pro diagnostiku osteoporózy je dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA). Jako pomocné se používají i další zobrazovací metody (rentgen, CT nebo MRI, scintigrafie skeletu nebo kostní biopsie), které slouží zejména k ověření přítomnosti zlomenin obratlů a k vyloučení jiných metabolických nebo nádorových onemocnění.

Pomocí DXA hodnotíme oblast bederní páteře (L1-L4), celkového proximálního femoru a krčku kosti stehenní, distálního konce radia, a také celotělově. Výsledky jsou udávány v g/cm² a v jednotkách T-skóre, které vyjadřuje velikost směrodatné odchylky (SD) od

hodnot zdravých mladých kontrol nebo Z-skóre, tzn. směrodatná odchylka naměřené BMD od průměru pro daný věk a pohlaví, které používáme u premenopauzálních žen a mladších mužů. Osteoporóza je stanovena jako úbytek kostního materiálu s T-skóre o - 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. I přes předpokládané vyšší hodnoty kostní denzity nejsou u mužů specifické prahové hodnoty definovány a používají se standardně referenční hodnoty platné pro ženy (Štěpán J.J., 1997).

Z celotělového denzitometrického vyšetření lze získat parametry tělesného složení (body composition), a to informace o celotělovém obsahu kostního minerálu (bone mineral content - TBBMC) a o svalové (lean mass) a tukové tkáni (fat mass) celotělově a nebo v jednotlivých oblastech zájmu.

V rámci diferenciálně diagnostického vyšetření je vhodné provést i základní laboratorní vyšetření (kreatinin, jaterní testy, kalcium, sedimentaci (FW), krevní obraz, ELFO bílkovin, fosfát, TSH (thyroidní stimulační hormon) a kalciiurii.

Při podrobnějším vyšetření ve specializovaném centru se ještě doplňuje měření koncentrace 25-hydroxyvitaminu D, dále parathormon (PTH), estrogen, testosteron a clearance kreatinu. (Štěpán J.J., 1997). A také lze detekovat speciální markery kostní remodelace, které jsou důležité k posouzení dynamiky metabolismu kostí: S-PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I), osteokalcin a kostní izoenzym ALP jsou specifické pro osteoblasty. Dále N-terminální telopeptid kolagenu typu – I (NTX), N-terminální telopeptid kolagenu typu – I (β CTX) nebo tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRAP5b), které užíváme jako markery osteoresorpce. (Štěpán J.J., et al., 2004, Moen S.M. et al., 2012, Palička V. et al., 2003).

2.6 Základní léčba osteoporózy

Vyvážený jídelníček a suplementace vitamínem D a kalcíem je základním preventivním opatřením a nezbytnou podmínkou úspěšné terapie. Je také doporučována fyzická aktivita minimálně 30 minut denně, nekouřit a omezit konzumaci alkoholu (Kanis J.A. et al., 2013, Watts N.B. et al., 2010, Tabatabaei-Malazy, O. et al., 2017).

Doporučená denní dávka kalcia pro prevenci osteoporózy je 1000-1200 mg a příjem vitamínu D cholekalciferolu 800 (20ug)-2000 IU. Doporučovaná dosažená hladina 25hydroxyvitaminu D je alespoň 75 nmol/l.

Z imunologického hlediska jako prevence u autoimunitních onemocnění je doporučováno až 2000-4000 IU vitamínu D3 denně, výsledky jsou ale sporné (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016)

Cílem léčby osteoporózy je navození rovnováhy kostní remodelace, která byla patologickým mechanismem narušena. Terapie je dělena na antiosteoresorpční a osteoanaboličnou. Principem anti-resorpční léčby je inhibice aktivity a/nebo tvorby osteoklastů. Patří sem aminobisfosfonáty, HRT (hormonální substituční léčba, hormone replacement therapy), selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) - raloxifen, protilátka proti RANKL-denosumab. Anaboličká léčba stimuluje funkci osteoblastů a hlavním 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. (Nieves J. et al, 1994, Schwid S.R. et al, 1996, Cosman F. et al., 1998, Tuzun H., et al. 2003, Weinstock-Guttman B. et al., 2004). Tento fakt je vysvětlitelný dvěma výraznými příčinami sekundární osteoporózy - léčbou kortikoidy a sníženou pohybovou aktivitou v rámci neurologického deficitu. Protože však studie u pacientů s CIS (Moen S.M. et al., 2011, 2012), kteří mají minimální hybné a neurologické postižení, prokazují také sníženou BMD oproti zdravým kontrolám, hledají se i další příčiny velkého výskytu snížené kostní denzity u pacientů s RS. Vedle dvou společných rizikových faktorů, což je nedostatek vitamínu D a kouření, se velmi pravděpodobně podílí i jiné faktory, včetně společných imunomodulačních mechanismů.

Ze sekundárních příčin je kromě kortikosteroidů u pacientů s RS zmiňován i vliv methotrexatu a cyklosporinu na kosti. U interferonů beta vycházely výsledky některých studií nejednoznačně (Perez Castrillon J. et al., 2003), ale pravděpodobně tyto léky kostní hmotu výrazně neovlivňují (Shuhaibar M. et al., 2008, Varoglu A.O. et al., 2010, Steffensen L.H. et al, 2010), nebo by dokonce mohly BMD u pacientů s RS ovlivňovat i pozitivně, vzhledem k inhibičnímu vlivu IFN β na OPG a RANKL (Weinstock-Guttman B. et al., 2006, Takayanagi H. et al., 2002). Neexistuje mnoho literatury o účincích další biologické léčby na kost. Naopak u fingolimodu lze očekávat spíše pozitivní vliv na kostní hmotu v důsledku inhibice osteoresorpce (Ishi M., et al., 2009, Yu H. et al., 2015).

Nedostatek vitamínu D nebo chybné zpracování signálu vitamínu D je známým rizikovým faktorem pro vznik RS a také ovlivňuje stavbu kosti. Je známo, že vitamín D působí přes VDR (receptor pro vitamín D) a že existují některé VDR genotypy, které souvisí s rozvojem osteoporózy a roztroušené sklerózy (Sioka C. et al., 2009, Smolders J. et al., 2009). VDR nesou různé typy buněk, včetně makrofágů, dendritických buněk, T a B buněk, a tyto buňky

mohou dokonce produkovat kalcitriol, nebo mohou být vitamínem D aktivovány. (Hayes C.E. et al., 2003, Arnson Y. et al., 2007, Sioka C. et al., 2009)

Je také velmi pravděpodobné, že samotný autoimunitní zánětlivý proces může přispívat k snížení kostní denzity. (Hearn A.P., Silber E., 2010). A to působením některých látek v rámci patogeneze samotného autoimunitního onemocnění. Jedná se například o některé cytokiny - IL-1, IL-6, TNF- α , TGF, osteopontin. (Boling E.P., 2004, Cunnane G., Lane N.E., 2000, Moen S.M. et al., 2012). Signifikantně vyšší hladiny RANKL a OPG byly nalezeny u RS pacientů s EDSS nižším než u zdravých kontrol (Kurban S. et al., 2008). Celý mechanismus a možná vzájemná interakce imunitního systému a kosti je vlastně vysvětlitelná základní funkcí kosti, která je zdrojem hematopoézy a navíc osteoklasty se rekrutují z monocyto-makrofágové linie a osteoblasty z mezenchymových buněk kostní dřeně. Některé působky jsou navíc společné a např. RANKL patří do široké „rodiny“ TNF.

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.

U všech pacientů byla měřena denzita dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (Hologic, USA), a to v oblasti bederní páteře (L1-L4), proximální části femuru, krčku kosti stehenní a u části pacientů v distální třetině rádia a celotělově. Také neurologické vyšetření formou EDSS, propočítání kumulativní dávky kortikoidů (intravenózních, perorálních) a průměrné denní dávkování bylo provedeno ve všech skupinách pacientů.

Jednotlivé cíle, hypotézy, metodika a výsledky jsou přiřazeny k jednotlivým pracím.

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.

Podrobně popsany soubor pacientů, metodika, statistická analýza a výsledky viz. příloha - článek číslo 1.

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 redukovat tubulární reabsorpci vápníku, potlačují sekreci pohlavních hormonů a snižují

aktivitu osteoblastů. Změnami hladiny vápníku se také podílí na stimulaci PTH, což vede k dalšímu snížení kostní denzity a k nárůstu rizika zlomenin.

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. K zhodnocení byla užita Kruskalova Wallisova analýza rozptylu a Spearmanův korelační koeficient.

1.3 Výsledky

V tomto souboru pacientů nebylo zcela typické procentuální zastoupení průběhu choroby. Mezi vyšetřovanými pacienty bylo 42% relaps-remitentních, 50% sekundárně a 8% primárně progresivních. 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). 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 č.1). Celkem 14,5% všech žen a 15,4 % všech mužů prodělalo frakturu v době léčby steroidy. 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. V našem souboru pacientů jsme neprokázali očekávanou souvislost s nikotinismem.

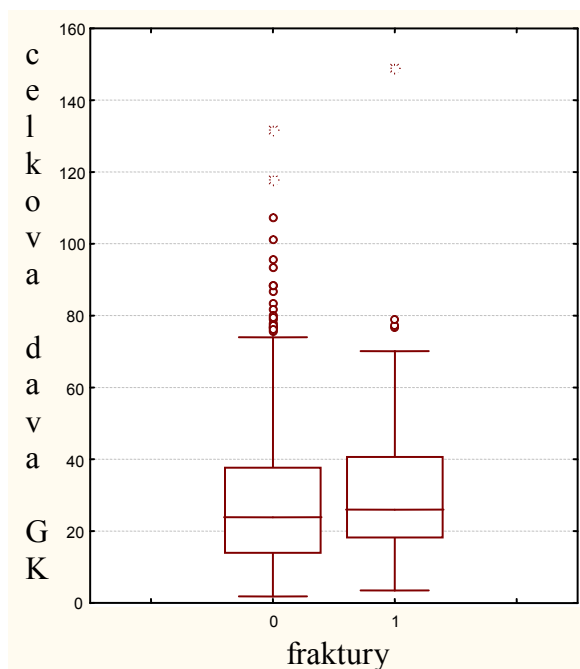
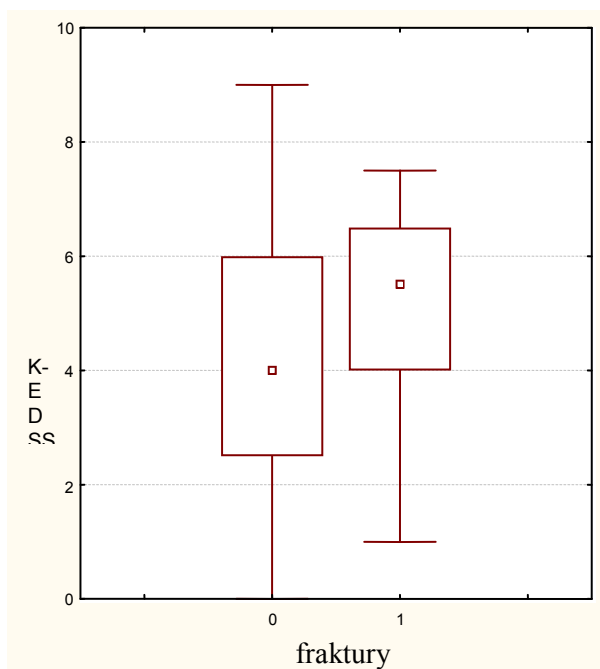
Tab 5.: Střední a maximální hodnota kumulativní dávky a denní dávky kortikoidů v korelaci s BMD

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:

a) Korelace mezi frakturami a hybným deficitem měřeným Kurtzke EDSS

b) 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.

Podrobně popsany soubor pacientů, metodika, statistická analýza a výsledky viz.

Příloha - článek číslo 2.

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, které mohou více ukázat na aktuální změny kostního metabolismu, a tím více predikovat riziko zlomeniny do budoucna. Vedle aktuální informace o stavu kosti má význam i to, že se jedná o celotělový kostní metabolismus a ne o měření jen vybraných částí těla, jak se to děje při denzitometrickém vyšetření. Jak už bylo zmíněno v prvním článku, působení kortikosteroidů je komplexní děj. Působí negativně na osteoblasty a osteocyty, snižuje hladiny estrogenu a tím snižuje novotvorbu kostí, která může být dokumentovaná sníženou koncentrací markerů osteoblastické aktivity – osteokalcinu a PINP (N-terminální propetid prokolagenu typu I). KS ale ovlivňují i činnost osteoklastů, navíc snížená pohybová aktivita zvyšuje osteoresorpci. Akcelerovaná osteoresorpce může být charakterizovaná zvýšenou koncentrací rozpadových produktů kolagenu v séru a moči deoxypyridinoline, NTX nebo β CTX.

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). Denzitometrie byla měřena na začátku a poté po 1 a 2 letech. Odběry byly prováděny po 6 měsících na lačno ráno. Byla vyšetřena hladina PINP, beta CTX, osteokalcinu. Rozdíly mezi oběma skupinami byly srovnávány pomocí ANOVA, statistická analýza byla provedena pomocí Sigma Stat, statistický software verze 3.0 (Jandel, San Rafael, USA)

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 $5,6 \pm 1,3$. Vedle vyššího EDSS u pacientů s osteoporózou oproti pacientům s normální kostní denzitou bylo ještě patrné, že muži měli v době vyšetření za sebou delší dobu nemoci, vyšší dávku podaných kortikosteroidů kumulativně i v denní dávce, a vyšším EDSS (viz. tabulka 1). Byla prokázána pozitivní korelace mezi markery kostní remodelace, jejich hodnoty i u EDSS $\leq 5,5$ jsou vyšší než v kontrolní skupině, ale jen hodnoty markeru osteoresorpce β CTX korelovaly s EDSS 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, navíc pacienti už na podkladě předchozích znalostí byli vyzýváni k pravidelné fyzické aktivitě, k pravidelnému příjmu vitamínu D a kalcia, a také jsme se snažili snížit chronickou denní dávku KS. Opět nás především zajímaly souvislosti mezi BMD, neurologickým deficitem a glukokortikoidy s tím, že se opět očekával silnější vliv hybného deficitu oproti glukokortikoidům. (Havrdová E. et al., 2004). Navíc jsme ale hodnotili i výskyt nízkotraumatických fraktur.

Podrobně popsany soubor pacientů, metodika, statistická analýza a výsledky viz. příloha - článek číslo 3.

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., 2012, 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. Riziko zlomeniny dle dostupných prací závisí na kumulativní a i na průměrné dávce kortikoidů. Existují práce, které udávají, že při dávce nad 7,5 mg prednisonu denně je riziko zlomeniny v oblasti páteře 2,6 x vyšší než při dávkách do 7,5 mg a riziko zlomeniny kyčle je dokonce 5,2 x vyšší (Van Staa T.P. et al, 2000, Manolagas S.C., et al., 2000). A stejně tak pacienti s EDSS ≥ 6 mají 2,6 x vyšší riziko zlomenin ve srovnání s pacienty s EDSS $\leq 3,5$ (Marrie R.A., et al., 2009).

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. Většina z nich (63 %) byla v době zařazení do studie relaps-remitujících, další 4 % mělo primárně a 34 % sekundárně progresivní průběh RS. I nadále zůstávalo 98 % pacientů nadále na nízkých dávkách kortikoidů. V rámci základních údajů bylo opět vyhodnoceno EDSS, kumulativní dávka KS, průměrná denní dávka kortikoidů, BMI, průměrná doba nemoci, dále z anamnézy byly získány údaje o předešlé medikaci, kouření a zlomeninách způsobených malým poraněním (nízkotraumatické zlomeniny). BMD (v g/cm²) byla vyšetřena denzitometricky v oblasti bederní páteře, proximální části stehenní kosti a krčku kosti stehenní a bylo hodnoceno T-skóre a Z-skóre. T-skóre bylo použito v základních informacích o pacientech. Z-skóre pro účely statistické analýzy, v rámci které byl použit program Statistica 10 a R (R Development Core Team).

3.3 Výsledky

Průměrný věk při zahájení studie byl 43 ± 10 let, trvání nemoci 12 ± 8 let, průměrná doba sledování byla $5 \pm 2,5$ roku. Jen pro zajímavost při prvním dotazníkovém šetření přiznalo kouření nebo pravidelný příjem alkoholu v roce 2004 16 % pacientů, v tomto druhém souboru již 56 % respondérů. Tabulka 1 (viz. příložený článek č. 3) ukazuje výsledky kostní

denzity krčku a proximálního konce kosti stehenní a bederní páteře. Ve všech třech měřených oblastech byla kostní denzita nižší oproti zdravé populaci.

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. V průběhu let došlo k většímu poklesu v oblasti kosti stehenní, včetně krčku. Byla prokázána negativní asociace mezi EDSS ≥ 6 , kumulativní dávkou kortikoidů a Z-skóre ve všech měřených oblastech. U pacientů s EDSS < 6 interakce mezi Kurtzke EDSS a kumulativní dávkou kortikoidů nebyla statisticky signifikantní ($p > 0,3$) s výjimkou bederní páteře, kde byl více vyjádřen efekt kumulativní dávky kortikoidů ($p = 0,02$). 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. Riziko zlomeniny bylo zvýšené u pacientek po menopauze ($p = 10^{-14}$) nebo ve vyšším věku ($p = 0,008$) a s EDSS nad 6 (0,002), ale nezvyšovalo se s kumulativní dávkou KS ($p = 0,09$).

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 glukokortikoidy (GK) na BMD.

Podrobně popsany soubor pacientů, metodika, statistická analýza a výsledky viz příloha - článek číslo 4.

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). Neurologický deficit navíc na podkladě poruchy rovnováhy a parézy navyšuje riziko pádů a tím se podílí na nárůstu prevalence zlomenin u pacientů s RS.

Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke J.F., 1983) negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru (Schwid, S.R. et al., 1996, Zorzon M. et al., 2005, Nieves J. et al., 1994, Weinstock- Guttman B. et al., 2004), to je také dááno do souvislosti se snížením mechanické zátěže v oblasti krčku stehenního při omezení chůze. Také kortikoterapie může ovlivňovat tělesné složení, zejména svalů, a tak dále přispívat k úbytku kostní hmoty. Studie, které hodnotily tělesné složení u pacientů s RS ve srovnání se zdravými osobami, dokumentovaly významnou asociaci mezi beztukovou (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.

Kontrolní skupina žen byla vybrána z preventivních programů v Osteocentru VFN v Praze. Od všech osob zařazených do studie byla získána anamnéza zaměřená na rizikové faktory osteoporózy a zlomenin. Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena pomocí kalibrované digitální váhy u všech účastníků bez bot a v lehkém spodním oblečení. 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. Za normální koncentrace byly považovány hodnoty vyšší než 30 ng/ml. Dále byl vyšetřen parathormon, beta CTX a PINP. Veškeré analýzy byly provedeny pomocí programu PASW pro Windows, v. 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

4.3 Výsledky

Osteopenie byla zjištěna u 59,3 % a osteoporóza u 8,8 % žen před menopauzou. Zlomeninu prodělalo 5 premenopauzálních a 14 postmenopauzálních žen, z toho 7 (5 postmenopauzálních a 2 premenopauzální) bylo v pásmu osteopenie, žádná s normálním BMD. 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. Rovněž léčba kortikoidy predikovala pokles BMD v bederní páteři u žen před menopauzou a i u žen s RS po menopauze celková doba léčby kortikosteroidů u pacientů negativně korelovala s BMD v bederní páteři.

U 110 pacientek byly provedeny odběry krve. Beta CTX a PINP se významně nelišily mezi pacientkami a zdravými ženami, neměly žádný vztah k hladinám 25OHD a iPTH. 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 popsany 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. Hlavním důvodem je pravděpodobně i fakt, že involuční osteoporóza se vyskytuje u mužů i žen, ale hormonální pokles je u mužů pomalejší a nastupuje o 10-15 let později než u žen, navíc vrcholová kostní hmota (peak bone mass) a svalová hmota je u mužů vyšší. Ženy s RS jsou obecně denzitometricky sledovány častěji než muži s RS a to i přesto, že je prokázáno, že příčiny, které mají vliv na sníženou BMD, jsou obdobné u obou pohlaví. (Stepan J.J. et al., 2004, Weinstock-Guttman B. et al., 2004). Vyšetření tělesného složení (body composition), celotělového kostního minerálu (BMC) a svalové tkáně má jistě svůj přínos. Dle dostupných, již provedených studií byla prokázána významná korelace mezi EDSS a celotělovým množstvím svalové tkáně u žen s výrazným omezením chůze (Formica C.A. et al., 1997, Mojtabedi M.C. et al., 2007), u pacientů bez významného hybného deficitu v posledně jmenované studii nebyly výsledky signifikantní (Sioka C. et al., 2011).

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. Průměrný věk pacientů byl $45,2 \pm 10,2$, průměrná denní dávka kortikoidů $5,0 \pm 2,7$ mg. Celotělový obsah kostního minerálu a další parametry tělesného složení (tuková a svalová hmota) byly odečteny z celotělového měření. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – s EDSS menším než 6 a s EDSS 6 a 6,5. Jejich výsledky byly porovnávány s 54 zdravými, věkově odpovídajícími kontrolami. Srovnání obou skupin bylo prováděno pomocí Kolmogorov-Smirnov testu a veškerá data byla analyzována pomocí PASW, verze 18,0.

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. Toto relativně vysoké zastoupení snížené kostní denzity může být částečně vysvětlitelné poměrem v typech RS, kdy bylo 44 % pacientů s remitentním průběhem, 49 % v sekundární a 7 % v primární progresi. Také ve skupině s EDSS ≥ 6 byli pacienti starší, s větší kumulativní dávkou kortikosteroidů a delší dobou nemoci. Byla prokázána negativní korelace mezi EDSS a TBBMC a BMD opět ve všech oblastech mimo radia. Ale 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 ≥ 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. Je pravděpodobné, že v našem souboru mohou být výsledky ovlivněny alespoň z části tím, že vyšetření BMD bylo indikováno již u selektované skupiny pacientů s RS, která byla vyšetřena v jednom specializovaném centru. Publikované studie, ale jednoznačně dokumentují, že i mladší muži s RS jsou v nezanedbatelném riziku vzniku osteoporózy (Weinstock-Guttman B. et al., 2004, Steffensen L.H. et al., 2009).

Porovnáváme-li jednotlivé podskupiny našich pacientů (Stepan J.J., et al 2004, Zikán V. et al., 2012) je patrné, že u pacientů v sekundární progresi a/nebo s EDSS vyšším než 6 a/nebo na dlouhodobé chronické kortikoterapii, dochází k nárůstu osteopenie a osteoporózy. Bylo ale dokumentováno, že i u pacientů s minimálním neurologickým deficitem a s kratším průběhem onemocnění se nachází snížená BMD (Moen S.M. et al., 2011). Tento vysoký počet pacientů s nízkou BMD je jistě varující. Jen pro informaci osteopenie se u 60 letých mužů vyskytuje asi ve 20 % a osteoporóza pouze v 5 % (Weinstock-Gutman B. et al., 2004, Štěpán J.J. et al., 1998). U žen v období menopauzy (kolem 50-55 let) je výskyt osteoporózy udáván do 10 % a přibližně 15-20 % žen má osteopenii (Štěpán J.J., 2002, Gass M., Dawson-Hughes B., 2006). A pro srovnání, osteopenie by se u premenopauzálních žen měla pohybovat kolem 15 % (Štěpán J.J., 2002, Lewiecki E.M., 2004).

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. RS je chronické autoimunitní onemocnění, které probíhá již od mladého věku a pacienti mají v době menopauzy za sebou již řadu let s touto chorobou. U části pacientů nastupuje po 10-15 letech sekundární progresse s narůstajícím hybným deficitem (Trapp B. D. et al., 1999). Další proměnnou je samotná léčba RS a za dobu nemoci většinou došlo k podání různě velkého množství kortikoidů a další imunosupresivní léčby. Někteří pacienti vykazují také další civilizační významné rizikové faktory jako je abusus alkoholu a nikotinismus. Navíc většina našich pacientů špatně toleruje teplo, takže bývá i snížená expozice slunečnímu záření a dlouhodobý nedostatek vitamínu D je u pacientů s RS velmi častý.

Z rizikových faktorů nás zajímal zejména hybný deficit a léčba GK ve vztahu k BMD a nízkou 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. Většina předchozích studií dokumentovala významný úbytek BMD především u nemocných s EDSS > 6,5, dle našich výsledků ale významný pokles BMD může být zřejmý již u pacientů s EDSS mezi 3,5 a 5,5. Porucha chůze vede k lokalizovanému úbytku BMD zejména v oblasti proximálního femuru. Typickým příkladem jsou pacienti s náhlým vznikem posttraumatické paraparézy dolních končetin (Jiang S.D. et al., 2006, Goemaere S. et al., 1994). Tato lokálně vzniklá ztráta BMD izolovaně v proximálním femuru je dána snížením mechanické zátěže dolních končetin na rozdíl od páteře, na kterou působí relativně větší síly při pohybech trupem a horními končetinami i u méně pohyblivých pacientů.

Při léčbě GK bylo zvýšené riziko osteoporózy prokázáno i u jiných chorob jako je revmatoidní artritida nebo systémový lupus erythematoses (Meng J. et al., 2017, Pereira Rodrigues M..R et al., 2010, Gilboe I.M. et al., 1999). 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. Publikované prospektivní studie, ve kterých pacienti s RS dostávali opakovaně intravenózní pulsy methylprednisolonu, neprokázaly významný úbytek BMD během 6 nebo 12 měsíců léčby (Zorzon M. et al., 2005, Schwid S. R. et al., 1996, Dovic A. et al., 2004). Také u pacientů s revmatoidní artritidou neměla pulzní léčba methylprednisolonem (celkem 76 dní) během 12 měsíců s kumulativní dávkou 18,9 g signifikantní vliv na BMD, zatímco u pacientů, kteří užívali perorální denní methylprednisolon s kumulativní dávkou 3,6 g, byla prokázána významná ztráta BMD v bederní páteři i v proximálním femuru (Frediani B. et al., 2004). Při podání SoluMedrolu v rámci pulzní léčby je navozeno rychlé a hluboké potlačení kostní novotvorby a zvyšuje se přechodně kostní resorpce. Po ukončení intravenózní léčby GK, ale dochází k významnému vzestupu ukazatelů kostní novotvorby, což svědčí pro reparační osteoanabolický účinek (Stepan J.J. et al., 2004). Potvrzuje to fakt, že intravenózní podávání GK v pulsech ovlivňuje kostní hmotu významně méně než chronická perorální kortikoterapie (De Vries F. et al., 2007). Většina našich pacientů (asi 95%) na této léčbě bohužel v době zpracování dat byla, s nástupem nových možností léčby RS se ale situace dramaticky změnila a dlouhodobá perorální léčba GK je již výjimečná. Na druhou stranu ale ani absence negativních účinků pulzní léčby GK na BMD nemusí znamenat nižší riziko zlomenin, jelikož zlomeniny se vyskytují u dlouhodobých uživatelů GK ve vyšším pásmu BMD, než u pacientů, kteří GK neužívají (Van Staa T.P. et al., 2003). Přitom již nízké dávky prednisolonu (mezi 2,5 -5 mg/den) jsou v epidemiologických studiích spojovány se zvýšeným rizikem zlomenin (Van Staa T.P. et al., 2004).

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. Celotělové vyšetření pomocí DXA prokázalo, že k úbytku kostní hmoty u premenopauzálních žen i mužů s RS přispívá významně také tělesné složení, respektive stupeň ztráty svalové (beztukové) tělesné hmoty. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, které dokumentovaly významnou negativní korelaci mezi stupněm EDSS skóre a celotělovým množstvím kostního minerálu (BMC) nebo BMD v oblasti proximálního femuru (Weinstock-Guttman B., 2004, Schwid S.R. et al., 1998, Ozgucmen S., 2005). U mužů byla prokázána signifikantně negativní asociace mezi EDSS a svalovou hmotou, výrazně více ve skupině s EDSS \geq 5.

U premenopauzálních žen, ale nikoliv u postmenopauzálních žen s RS jsme prokázali signifikantní pozitivní asociaci mezi celotělovým množstvím svalové hmoty a BMD v oblasti bederní páteře, celotělovou BMD a celotělovým BMC. U našeho souboru se jednalo o ambulantní pacientky s EDSS < 6, podobné výsledky byly prezentované již dříve, ale na rozdíl od naší práce pouze u pacientek s EDSS $\geq 7,0$, nikoliv u mobilních žen s nižším EDSS. (Formica C.A. et al., 1997) . Významný vztah mezi svalovou hmotou a BMC v oblasti proximálního femuru dokumentovali u menšího souboru 29 pacientek s RS Mojtaehedi et al. (Mojtaehedi M.C. et al., 2008). V naší studii u premenopauzálních žen s RS ztráta BMD v oblasti proximálního femuru významně korelovala se ztrátou svalové hmoty v oblasti dolních končetin ($r = 0,573$; $p < 0,001$). V multivariačním modelu jsme ale nepotvrdili prediktivní hodnotu svalové hmoty dolních končetin ve vztahu k BMD, pravděpodobně proto, že do studie byly zařazeny i pacientky s lehčím stupněm motorického postižení. Ani v dalších studiích nebyl zjištěn žádný vztah mezi svalovou hmotou dolních končetin a kostní hmotou u chodících žen s RS s lehkým stupněm motorického postižení. (Sioka C. et al., 2011, Lambert C.P. et al.,2002).

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. Je možné, že jejich nedostatek po menopauze, který výrazně akceleruje ztrátu BMD zejména v metabolicky aktivnější trámčité kosti, má silnější vliv na BMD v oblasti osového skeletu, než samotná léčba GK. K úbytku BMD u žen po menopauze dochází nejen urychlením resorpce kosti, ale také snížením citlivosti skeletu k biomechanické zátěži. Bylo zjištěno, že snížení počtu receptorů ER α po menopauze významně snižuje schopnost skeletu indukovat osteoanabolickou odpověď po mechanické zátěži (Jorgensen L. et al., 2000). 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. Předchozí studie u populací bez RS dokumentovaly, že pravidelná fyzická zátěž může zvýšit množství svalové hmoty a zlepšit BMD v oblasti krčku femuru u mladých i u starších lidí (Stefensen L.H. et al., 2010).

U pacientů s RS s nižším stupněm motorického postižení léčených kontinuálně nízkými dávkami prednisolonu po dobu 6,2 roku (průměr dávka prednisolonu 7,3 mg/ den) neměla léčba GK (trváním léčby, denní nebo kumulativní dávka GK) významný vliv na BMD (Stepan J.J. et al., 2004).

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. Pacienti s RS mají 2-3x vyšší riziko zlomeniny kyčle (Bazelier M.T. et al., 2011, Marrie R.A. et al., 2009) a 1,4 x vyšší riziko všech osteoporotických zlomenin (Bazelier M.T. et al., 2011). 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.

I přes nepochybný podíl kortikoterapie na vzniku osteoporózy u našich pacientů bylo procento fraktur u našeho souboru nižší (do 15%) než u dalších prací, kde bylo udáváno postižení u 22% pacientů s frakturami ve srovnání s 2% zlomenin u kontrol (Cosman F. et al., 1998). Udává se, že zlomeninu prodělá 30-50% pacientů na chronické kortikoterapii (Angeli A. et al., 2006) a i některé další studie připisují léčbě GK podíl na zvýšeném riziku zlomenin (Troiano, R.A. et al., 1992, Bazelier M.T. et al., 2011). Z našich výsledků vyplývá, že významnější je souvislost incidence fraktur s hybným deficitem. V Dánském registru bylo prokázáno 2,6 x vyšší riziko zlomeniny u pacientů s EDSS ≥ 6 než u méně hybně postižených pacientů (Bazelier M.T. et al., 2012). Nárůst zlomenin při vyšším stupni hybného deficitu nepochybně ovlivňuje i vyšší frekvence pádů. (Moen S.M. et al., 2011)

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. Mnoho studií prokázalo snížené hladiny 25- hydroxyvitaminu D oproti kontrolám (Ozgoemen S. et al., 2005, Nieves J. et al., 1994), ale jen malé množství z nich prokázalo alespoň částečný vliv na BMD (Terzi T. et al., 2009)

Biochemické markery kostní remodelace PINP, β 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 β CTX. V druhé studii se markery kostní remodelace (opět PINP a β CTX) u premenopauzálních žen nelišily od zdravých kontrol, ale pozorovali jsme nárůst koncentrací u žen po menopauze. Ke zvýšené osteoresorpci dochází jak u poulzní léčby GK, tak při motorickém deficitu. Prokázali jsme, že zvýšená osteoresorpce hodnocená pomocí markeru β 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. Kostní markery mají v indikovaných případech význam při hodnocení aktivity onemocnění, monitorování léčby a průkazu rizika osteoporózy, ale jsou jen pomocnou metodou a nelze ji užít pro diagnostiku osteoporózy. Navíc výsledky provedených studií nejsou jednoznačné. U pacientů na počátku nemoci nebyl prokázán signifikantní rozdíl v koncentracích 25OHD a markerů kostní remodelace oproti kontrolní skupině (Moen S.M. et al., 2010).

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. Pacienti na chronické kortikoterapii více jak 3 měsíce (Eastell R. et al., 1998) a s EDSS 6 (Nieves J. et al., 1994, Weinstock-Guttman B. et al., 2004) by měli být vyšetřeni rutinně i v mladém věku, a to i muži. Ke zvážení je rozšíření těchto opatření i na pacienty s EDSS vyšším než 3,5. Je nepochybné, že podrobné osteologické vyšetření musí být provedeno u všech pacientů s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou nebo v případě nálezů nízké BMD v pásmu osteoporózy.

Zatím není jasný konsensus, jak často pacienty sledovat, ale u pacientů s prokázanou osteopenií a dalšími rizikovými faktory je doporučeno vyšetření opakovat po 2 letech.

Standardní místa pro vyšetření DXA jsou bederní páteř (L1-L4) a oblast proximálního femuru (celkový proximální femur a krček femuru). 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. K základním pravidlům řadíme i prevenci pádů s dostatkem fyzické aktivity. Dle studií je prokázán vyšší efekt aktivního metabolitu vitamínu D proti cholekalciferolu (Reginster J.Y. et al., 1999, Saag K.G. et al., 1998), v běžné praxi se ale užívá jen v indikacích specialistů, zejména při renální insuficienci a preskripce neurologů v současné době není možná. Doporučená dávka alfacalcidolu je 1 µg/den. U pacientů s osteoporózou a nutností další léčby přebírá péči o pacienta specializované osteologické pracoviště.

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 odebrání anamnestických údajů, hlavně rodinné anamnézy, návyků a údajů o frakturách v minulosti.

POUŽITÁ LITERATURA

- Altintas, A., G. Saruhan-Direskeneli, et al. (2009). The role of osteopontin: a shared pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis and osteoporosis? *J Neurol Sci* 276(1-2): 41-44.
- Arnson, Y., H. Amital, et al. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 66(9): 1137-1142.
- Barkhof, F., M. Filippi, et al. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120 (Pt 11): 2059-2069.
- 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. van Staa, et al. (2011). The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res* 26(9): 2271-2279.
- 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.
- Bevan, C. and J. M. Gelfand (2015). Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 17(4): 345.
- Bilezikian, J. P. (1999). Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 84(10): 3431-3434.
- Boling, E. P. (2004). Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 26(1): 1-14.
- Broulík P., Příčiny a rizikové faktory osteoporózy. www.pogradmed.cz
- Burgess, E. and M. S. Nanes (2002). Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 14(4): 421-428.
- Canalis, E. (1996). Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10): 3441-3447.
- Canalis, E., G. Mazziotti, et al. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 18(10): 1319-1328.
- Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 Suppl 3: S131-139.
- Compston, A. (1997). Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(6): 553-561.
- 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.
- Cornuz, J., D. Feskanich, et al. (1999). Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 106(3): 311-314.
- Correale, J., M. C. Ysraelit, et al. (2009). Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 132(Pt 5): 1146-1160.
- Cosman, F., D. C. Morgan, et al. (1997). Resistance to bone resorbing effects of PTH in black women. *J Bone Miner Res* 12(6): 958-966.
- Cosman, F., J. Nieves, et al. (1998). Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 51(4): 1161-1165.
- 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.
- Cunnane, G. and N. E. Lane (2000). Steroid-induced osteoporosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 26(2): 311-329, vi-vii.
- De Jager P.L. et al., 2008. Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology* 25,70 (13Pt2):1113-1118.
- De Vries, F., M. Bracke, et al. (2007). Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 56(1): 208-214.
- Detels, R., B. R. Visscher, et al. (1977). Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 105(4): 303-310.
- 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.
- Ebers, G. C., D. E. Bulman, et al. (1986). A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 315(26): 1638-1642.
- Elian, M., S. Nightingale, et al. (1990). Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53(10): 906-911.
- Fazekas, F., H. Offenbacher, et al. (1988). Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38(12): 1822-1825.
- 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.
- Frediani, B., Falsetti, P. Effects of highdose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12 month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1083-7.
- Gafson, A., G. Giovannoni, et al. (2012). The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Mult Scler Relat Disord* 1(1): 9-14.
- Gale, C. R. and C. N. Martyn (1995). Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 47(4-5): 425-448.
- Gass, M. and B. Dawson-Hughes (2006). Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 119(4 Suppl 1): S3-S11.
- Gilboe, I.M., Kvien T.K. et al. (2000) Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 59: 110-115
- Goemaere, S., Van Laere, M. et al. (1994) Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *4(3):138-43*.
- Hafler, D. A., A. Compston, et al. (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 357(9): 851-862.
- Handel, A. E., L. Handunnetthi, et al. (2010). Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 17(9): 1210-1214.
- Hansen, T., A. Skytthe, et al. (2005). Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler* 11(5): 504-510.

- 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.
- Hayes, C. E., F. E. Nashold, et al. (2003). The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 49(2): 277-300.
- Heaney, R. P., S. Abrams, et al. (2000). Peak bone mass. *Osteoporos Int* 11(12): 985-1009.
- Hearn, A. P. and E. Silber (2010). Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16(9): 1031-1043.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3): 266-281.
- 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.
- Ishii, M., J. G. Egen, et al. (2009). Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature* 458(7237): 524-528.
- Jersild, C., B. Dupont, et al. (1973). Histocompatibility-linked immune-response determinants in multiple sclerosis. *Transplant Proc* 5(4): 1791-1796.
- Jiang, S. D., L. S. Jiang, et al. (2006). Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(5): 555-565.
- Jorgensen, L., B. K. Jacobsen, et al. (2000). Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 11(5): 381-387.
- Kanis, J. A., J. D. Adachi, et al. (2013). Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int* 24(11): 2763-2764.
- Kanis, J. A., O. Johnell, et al. (2008). FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19(4): 385-397.
- Kanis, J. A., A. Oden, et al. (2007). The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18(8): 1033-1046.
- Kantarci, O. and D. Wingerchuk (2006). Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 19(3): 248-254.
- Kantarci, O. H., L. F. Barcellos, et al. (2006). Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect. *Neurology* 67(2): 305-310.
- Kipen, Y., R. Buchbinder, et al. (1997). Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol* 24(10): 1922-1929.
- Klotzbuecher, C. M., P. D. Ross, et al. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15(4): 721-739.
- Kurban, S., Z. Akpınar, et al. (2008). Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14(3): 431-432.
- Kurtzke, J. F. (1993). Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 6(4): 382-427.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11): 1444-1452.
- Lambert C.P. et al. (2002). Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Nov;83(11):1559-61.

- Lewiecki, E. M. (2004). Low bone mineral density in premenopausal women. *South Med J* 97(6): 544-550.
- Lindsay, R. (2001). Advances with bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. Introduction. *Osteoporos Int* 12 Suppl 3: S1-2.
- Lindsay, R., S. L. Silverman, et al. (2001). "Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285(3): 320-323.
- Lublin, F. D. and S. C. Reingold (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46(4): 907-911.
- Lublin, F. D., S. C. Reingold, et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3): 278-286.
- Lucchinetti, C., W. Bruck, et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47(6): 707-717.
- Manolagas, S. C. (2000). Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 15(6): 1001-1005.
- Manolagas, S. C. (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21(2): 115-137.
- Meng, J., Li, Y., et al. (2017). Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. May;96(18):e6677. doi: 10.1097/MD.00000000000006677.
- 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.
- Palička, V., Živný, P., Friedecký, B. Některé aspekty regulace metabolismu kostních buněk na molekulární úrovni a genetické aspekty osteoporosy. *Praktická gynekologie*. 6-7. 2003.
- Perez Castrillon, J. L., M. Cano-del Pozo, et al. (2003). [Bone mineral density in patients with multiple sclerosis: the effects of interferon]. *Rev Neurol* 36(10): 901-903.
- Pocock, N., Eisman, J.A., et al. (1987). "Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study." *J Clin Invest* 80(3): 706-710
- Pohl, D. (2009). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 286(1-2): 62-64.
- 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.

- Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria. *Ann Neurol* 58(6): 840-846.
- Poser, C. M. (1994). The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. *Ann Neurol* 36 Suppl 2: S231-243.
- Poser, C. M. (1994). The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 36 Suppl 2: S180-193.
- Ramagopalan, S. V., W. Valdar, et al. (2009). Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology* 32(4): 257-262.
- Reginster, J. Y., Y. Henrotin, et al. (1999). Promising new agents in osteoporosis. *Drugs R D* 1(3): 195-201.
- Reid, I. R. (1998). Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. *J Clin Densitom* 1(1): 65-73.
- Rodrigues Pereira R.M. et al. 2010. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic disease. R
- Rosati, G. (1994). Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 36 Suppl 2: S164-174.
- Rueggsegger, P., T. C. Medici, et al. (1983). Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 25(5): 615-620.
- Saag, K. G., R. Emkey, et al. (1998). Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339(5): 292-299.
- Sato, Y., H. Maruoka, et al. (1997). Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and calcium supplementation. *Stroke* 28(4): 736-739.
- Shuhaibar, M., M. J. McKenna, et al. (2009). Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis. *Ir J Med Sci* 178(1): 43-45.
- Schwid, S. R., A. D. Goodman, et al. (1996). Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 53(8): 753-757.
- Simon, K. C., I. A. van der Mei, et al. (2010). Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology* 74(17): 1365-1371.
- Sinigaglia, L., M. Varenna, et al. (1999). Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 26(6): 1280-1284.
- Sioka, C., A. Fotopoulos, et al. (2011). Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom* 14(4): 465-470.
- Sioka, C., A. P. Kyritsis, et al. (2009). Multiple sclerosis, osteoporosis, and vitamin D. *J Neurol Sci* 287(1-2): 1-6.
- Slade, J. M., C. S. Bickel, et al. (2005). Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 16(3): 263-272.
- Smith, D.M., Nance, W.E., et al. (1973) Genetic factors in determining bone mass. *J.Clin Invest.*52(11):2800-2808
- Smolders, J., J. Damoiseaux, et al. (2008). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 194(1-2): 7-17.
- Smolders, J., E. Peelen, et al. (2009). The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 8(7): 621-626.
- Solomon, A. J. and R. H. Whitham (2010). Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10(5): 389-396.

- Sospedra, M. and R. Martin (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 23: 683-747.
- 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
- Stepan, J.J., Záhora, R. Prevalence osteoporózy v ČR. *Časopis lékařů českých*, 137, 1998
- Swanson, C., M. Lorentzon, et al. (2006). Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. *Endocrinology* 147(7): 3613-3622.
- Tabatabaei-Malazy, O., P. Salari, et al. (2017). New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru* 25(1): 2.
- Takayanagi, H. (2007). Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 7(4): 292-304.
- Takayanagi, H., S. Kim, et al. (2002). RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. *Nature* 416(6882): 744-749.
- Terzi, T. Terzi, M. et al., Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010, 17(10):1260-1264
- Tintore, M., A. Rovira, et al. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(4): 702-706.
- Trapp, B. D., J. Peterson, et al. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338(5): 278-285.
- Troiano, R.A., Jotkowitz, A. et al. (1992) Rate and types of fractures in corticosteroid-treated multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1992 Jul;42(7):1389-91.
- Tuzun, S., A. Altintas, et al. (2003). Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroids. *Mult Scler* 9(6): 600-604.
- Uaratanawong, S., U. Deesomchok, et al. (2004). Four years follow-up of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 87(11): 1374-1379.
- Van der Mei, I. A., A. L. Ponsonby, et al. (2007). Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 254(5): 581-590.
- 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.
- Van Staa, T. P., H. G. Leufkens, et al. (2000). Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15(6): 993-1000.
- Varoglu, A. O., E. Varoglu, et al. (2010). The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J Back Musculoskelet Rehabil* 23(1): 25-29.
- Wasnich, R. D. (1996). Vertebral fracture epidemiology. *Bone* 18(3 Suppl): 179S-183S.
- Watts, N. B., J. P. Bilezikian, et al. (2010). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 16 Suppl 3: 1-37.

- Weinshenker, B. G. (1996). Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 14(2): 291-308.
- Weinstock-Guttman, B., E. Gallagher, et al. (2004). Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10(2): 170-175.
- Weinstock-Guttman, B., J. Hong, et al. (2006). Interferon-beta modulates bone-associated cytokines and osteoclast precursor activity in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 12(5): 541-550.
- Yu, H., B. A. Herbert, et al. (2015). FTY720 inhibited proinflammatory cytokine release and osteoclastogenesis induced by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Lipids Health Dis* 14: 66.
- Tintore, M., A. Rovira, et al. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(4): 702-706.
- Zhang, P., R. Wang, et al. (2016). The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ* 4: e1797.
- 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.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0086484/pdf/PubMedHealth_PMH0086484.pdf

<http://fb.lt.cz/skripta/iv-pohybova-soustava/3-metabolismus-a-remodelace-kostni-tkane/>

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
- Fellows, K., T. Uher, et al., 2015. Protective associations of HDL with blood-brain barrier injury in multiple sclerosis patients. J Lipid Res 56(10): 2010-2018. IF 4.368
- Horakova, D., R. Zivadinov, 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
- Kalincik, T., M. Vaneckova, et al., 2012. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 7(11): e50101.
- 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., R. H. Benedict, et al., 2014. Relationship between gray matter volume and cognitive learning in CIS patients on disease-modifying treatment. *J Neurol Sci* 347(1-2): 229-234. IF 2.262
- Uher, T., J. Blahova-Dusankova, et al., 2014. Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol* 261(9): 1735-1744. IF 3.377
- Uher, T., K. Fellows, et al., 2017. Serum lipid profile changes predict neurodegeneration in interferon-beta1a-treated multiple sclerosis patients. *J Lipid Res* 58(2): 403-411. IF 4.368
- 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., E. Havrdova, et al., 2013. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology* 268(3): 831-841. IF 6.214
- Zivadinov, R., J. Chin, et al., 2014. Humoral responses to herpesviruses are associated with neurodegeneration after a demyelinating event: results from the multi-center set study. *J Neuroimmunol* 273(1-2): 58-64. IF 2.786

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

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

Týblová, Michaela. 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)]. Praha, 2017. ... s., 5 příl. Dizertační práce (Dz.). Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta, Neurologická klinika. Vedoucí práce Havrdová Eva.

PŘÍLOHY

Příloha č. 1 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.

Příloha č. 2 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

Příloha č. 3 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

Příloha č. 4 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.

Příloha č. 5 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.