

Snížená denzita kostního minerálu u žen s roztroušenou sklerózou

Reduced Bone Mineral Density in Women with Multiple Sclerosis

Souhrn

Cíl: Cílem studie bylo porovnat kostní denzitu (BMD) a svalovou hmotu mezi ženami s roztroušenou sklerózou (RS) a kontrolní skupinou a posoudit vliv motorického postižení, svalové hmoty a/nebo léčby glukokortikoidy (GK) na BMD. **Metody:** Měření kostní a svalové hmoty bylo provedeno pomocí dvouenergie 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. **Výsledky:** Ve srovnání s kontrolní skupinou měly pacientky významně nižší celotělový obsah kostního minerálu a BMD ve všech měřených oblastech skeletu s výjimkou distální 1/3 radia. Osteopenie byla zjištěna u 59,3 % a osteoporóza u 8,8 % žen před menopauzou. U pacientek 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 pouze u premenopauzálních žen. Rovněž léčba GK predikovala pokles BMD v bederní páteři u žen před menopauzou. **Závěr:** U premenopauzálních žen s RS je celotělová svalová hmota významným predikčním faktorem BMD osového skeletu i celotělové BMD. Ověření protektivního vlivu svalové hmoty na BMD a objasnění významu systémových faktorů (např. nedostatku vitamínu D nebo estrogenů), které modulují vztah mezi kostní a svalovou tkání, vyžaduje další prospektivní studie.

Abstract

Aim: The aim of this study was to compare the bone mineral density (BMD) and muscle mass in women with multiple sclerosis (MS) in an outpatient setting and control subjects, and to examine the effect of motor disability, muscle mass and/or glucocorticoids (GC) use on BMD. **Methods:** Body composition and BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry in 250 MS women (153 premenopausal and 97 postmenopausal women) with EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 6.5 treated in an outpatient setting and in 193 controls. **Results:** Compared to controls, patients had significantly lower values for total body bone mineral content and BMD at all measured sites except for the distal radius. 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. **Conclusion:** The total body muscle mass was an important predictive factor for the total body BMD and the lumbar spine BMD in premenopausal women with MS. Further prospective studies are required to verify the protective effect of muscle mass on BMD in patients with MS and to assess the role of systemic factors modulating the bone-muscle relationship (e.g. vitamin D or estrogen deficiency).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Týblová¹, V. Zikán²,
M. Luchavová², E. Havrdová¹,
I. Raška jr², D. Michalská²,
A. A. Kuběna³**

¹ Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové



MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 1

128 08 Praha 2

e-mail: vit.zikan@vfn.cz

Přijato k recenzi: 2. 1. 2012

Přijato do tisku: 17. 5. 2012

Klíčová slova

tělesné složení – kostní denzita – roztroušená skleróza – glukokortikoidy

Key words

body composition – bone mineral density – multiple sclerosis – glucocorticoids

Děkujeme paní Janě Křenkové a Markétě Urbánkové za vynikající technickou podporu.

Tato práce byla podpořena IGA MZČR NS č. 10564-3 a MSMT 0021620806.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), v jehož patogenезi se uplatňuje jak autoimunitní zánět vedoucí k demyelinizaci, tak neurodegenerace. Vznikají rozmanité klinické příznaky, např. porucha zraku, rovnováhy a sfinkterů, kognitivní deficit, poruchy čítí a hybnosti s postupným rozvojem poruchy chůze a imobilizace [1]. Omezená schopnost pohybu vede ke ztrátě svalové síly a hmoty, snižuje mechanické zatížení skeletu a navozuje nerovnováhu v kostní remodelaci s následným rozvojem osteoporózy a zlomenin [2]. Osteoporóza se vyskytuje u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [3–9]. Progredující porucha hybnosti je pravděpodobně hlavní faktor ovlivňující denzitu kostního minerálu (BMD) a riziko fraktur u pacientů s RS [10,11]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [12–14]. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze, se u pacientů s RS standardně užívá Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [15]. Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [6,8,16–19]. Kromě motorického deficitu a snížení denní fyzické aktivity může k úbytku BMD přispívat i nedostatek vitamínu D [20], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK) [17,21], deficit estrogenů [22] a další faktory [23]. Fyzická inaktivita a dlouho-

dobá léčba GK může ovlivňovat i tělesné složení, zvláště svaly, 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 [21,24–26]. Vliv svalové hmoty na skelet zatím nebyl u pacientů s RS dostatečně objasněn a chybí studie, které by hodnotily vliv menopauzy a/nebo dlouhodobé léčby GK na kostní a svalovou tkáň u žen s RS. Cílem práce bylo porovnat kostní a svalovou hmotu mezi ženami s RS a zdravými kontrolami a objasnit vzájemné vztahy mezi BMD, svalovou hmotou, podávanými GK a motorickým postižením u žen s RS před menopauzou a po ní.

Metodika

Do studie bylo zařazeno celkem 250 pacientek s RS (153 premenopauzálních a 97 postmenopauzálních) s EDSS skóre $\leq 6,5$ a 193 kontrolních zdravých žen (131 premenopauzálních a 62 postmenopauzálních). Pacientky byly vybrány z databáze Centra pro léčbu roztroušené sklerózy Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. 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. Obě skupiny byly indo-

evropského původu. Popisné charakteristiky pacientek s RS a zdravých kontrol jsou uvedeny v tab. 1.

Klinické vyšetření

Pacientky byly neurologicky vyšetřeny a tento objektivní nález byl hodnocen Kurtzkeho EDSS. Do studie byly zařazeny ženy se zachovalou schopností chůze, jejich EDSS skóre tedy bylo $\leq 6,5$ (průměr $4,4 \pm 1,8$). U EDSS $\leq 3,5$ není omezení v chůzi a hodnocen je hlavně neurologický deficit, EDSS od 4 do 5,5 je definováno jako chůze bez asistence, ale s limitací vzdálenosti na 100–500 m, přičemž EDSS 4 je omezení na vzdálenost 500 m a maximální délka chůze u EDSS 5,5 je 100 m. Pacienti s hodnotami EDSS 6,0 a 6,5 potřebují oporu jednostrannou (při EDSS 6,0 a délka chůze je alespoň 100 m) nebo bilaterální (při EDSS 6,5 a délka chůze je alespoň 20 m). Nemocné s EDSS ≥ 7 , které nejsou schopny samostatné chůze, nebyly do studie zařazeny. Všechny pacientky byly dlouhodobě léčeny nízkou perorální (p.o.) dávkou GK. U všech pacientek byla navíc podávána pulzní léčba GK v suprafyziologických dávkách v případě akutní exacerbace onemocnění (intravenózně 1 g metylprednizolonu denně po dobu 3–5 dnů, případně s navazující p.o. léčbou vyššími dávkami GK v sestupné dávce po dobu 3–4 týdnů v závislosti na závažnosti exacerbace). Vylučovacím kritériem pro pacientky i kontrolní skupinu žen bylo jiné chronické onemocnění než RS s vlivem na kostní metabolismus nebo již dříve zjištěná osteoporóza a užívání léků ovliv-

Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientek s roztroušenou sklerózou (RS) a kontrolní skupiny zdravých žen.

Parametr	Zdravé ženy před menopauzou (n = 131)	Ženy s RS před menopauzou (n = 153)	Zdravé ženy po menopauze (n = 62)	Ženy s RS po menopauze (n = 97)
věk (roky)	42,1 \pm 7,4	39,3 \pm 7,9*	55,2 \pm 5,8	53,6 \pm 5,6
roky po menopauze	–	–	8,1 \pm 5,6	6,0 \pm 4,2
výška (m)	1,66 \pm 0,07	1,66 \pm 0,06	1,64 \pm 0,07	1,64 \pm 0,05
váha (kg)	66,3 \pm 8,5	65,3 \pm 11,9	68,1 \pm 8,9	66,7 \pm 9,9
BMI (kg/m ²)	24,0 \pm 2,7	23,5 \pm 4,4	25,4 \pm 2,9	24,6 \pm 3,6
trvání choroby (roky)	–	11,3 \pm 6,5	–	19,9 \pm 9,4*
doba užívání GK (roky)	–	6,9 \pm 4,3	–	10,6 \pm 5,8*
průměrná denní dávka GK (mg)	–	4,9 \pm 1,6	–	5,7 \pm 2,4*
kumulativní dávka GK (g)	–	12,7 \pm 8,8	–	23,0 \pm 16,2*
EDSS skóre	–	3,4 \pm 1,6	–	5,4 \pm 1,2*
současný nikotinismus	27	24	17	15

Statistická významnost (t-test, pacienti vs kontrolní skupina) *p < 0,05, BMI – Body Mass Index, GK – glukokortikoidy; EDSS – Expanded Disability Status Scale

ňujících kostní metabolismus (s výjimkou GK u pacientek s RS a substituční dávky cholekalciferolu do 2 000 IU denně), jako jsou aminobisfosfonáty, raloxifen, stroncium ranelát, deriváty parathormonu, fluorid nebo tiazidová diuretika. Pacientky nebo kontrolní osoby s nikotinismem či s pozitivní rodinnou anamnézou z hlediska výskytu osteoporózy v 1. linii příbuzných nebyly ze studie vyloučeny. Zařazení do studie bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Studie byla schválena etickou komisí VFN v Praze a je v souladu s právními předpisy a etickými zásadami pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů podle Světové lékařské asociace (Helsinské deklarace).

Antropometrické měření

Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena po-

mocí kalibrované digitální váhy bez bot a v lehkém spodním oblečení.

Kostní denzitometrie

Denzita kostního minerálu (BMD, Bone Mineral Density) byla měřena celotělově a v oblasti bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru a v distální 1/3 radia pomocí dvouenergií rentgenové absorpciometrie (DXA; denzitometr QDR 4500, Hologic Inc, Waltham, MA, USA, software v. APEX 3,0). Pacientky i kontrolní skupina byly měřeny na stejném denzitometru. Krátkodobá přesnost měření in vivo bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru, celotělové BMD a distální 1/3 radia byla 0,7 %, 0,9 %, 1,9 %, 1,2 % a 2,1 %. Dlouhodobá přesnost měření in vitro byla 0,32 %. Celotělový obsah kostního minerálu (BMC, Bone Mineral Content) a další parametry tě-

lesného složení byly odečteny z celotělového měření. Variační koeficienty tukové a svalové hmoty byly 1,9 % a 2,6 %. Referenční databáze NHANES III byla použita pro výpočet T skóre [27]. Podle kritérií stanovených Světovou zdravotnickou organizací byla diagnostikována osteopenie v případech, že BMD bederní páteře nebo proximálního femuru (celkový proximální femur nebo krček femuru) byla snížena v rozmezí mezi -1 až $-2,5$ směrodatné odchylky ($-2,5 > T \text{ skóre} < -1,0$) proti průměru u mladé zdravé populace. Osteoporóza byla diagnostikována v případě snížení BMD alespoň o 2,5 směrodatné odchylky ($T \text{ skóre} \leq -2,5$) proti průměru u mladé zdravé populace. Databáze NHANES III byla použita také k výpočtu Z skóre celkového proximálního femuru. Například, Z skóre -1 znamená, že hodnota BMD proximálního femuru je snížena o jednu směrodatnou odchylku proti

Tab. 2. Výsledky srovnání sledovaných parametrů kostní a svalové tkáně mezi nemocnými s roztroušenou sklerózou (RS) a kontrolní skupinou zdravých žen před menopauzou a po menopauze.

Parametr	Zdravé ženy před menopauzou (n = 131)	Ženy s RS před menopauzou (n = 153)	Zdravé ženy po menopauze (n = 62)	Ženy s RS po menopauze (n = 97)
celotělový BMC (g)	2 356,5 ± 356,9	2 083,9 ± 296,4**	2 119,6 ± 332,7	1 974,8 ± 283,5**
BMD :				
bederní páteř (g/cm ²)	0,972 ± 0,121	0,938 ± 0,116***	0,904 ± 0,140	0,883 ± 0,121
bederní páteř (T skóre)	-0,5 ± 1,1	-1,0 ± 1,2**	-1,4 ± 1,2	-1,5 ± 1,1
bederní páteř (Z skóre)	-0,1 ± 1,1	-0,7 ± 1,1***	-0,3 ± 1,3	-0,5 ± 1,1*
celkový femur (g/cm ²)	0,889 ± 0,143	0,845 ± 0,140**	0,863 ± 0,182	0,807 ± 0,150 *
celkový femur (T skóre)	-0,3 ± 1,2	-0,8 ± 1,1***	-0,8 ± 1,0	-1,2 ± 1,0**
celkový femur (Z skóre)	0,1 ± 1,1	-0,6 ± 1,1***	-0,1 ± 1,1	-0,6 ± 1,0***
krček femuru (g/cm ²)	0,734 ± 0,122	0,708 ± 0,119 *	0,708 ± 0,148	0,662 ± 0,142*
krček femuru (T skóre)	-0,9 ± 1,2	-1,2 ± 1,1**	-1,4 ± 1,0	-1,8 ± 1,0**
krček femuru (Z skóre)	-0,5 ± 1,2	-0,9 ± 1,3**	-0,4 ± 1,0	-0,8 ± 1,0**
radius 1/3 (g/cm ²)	0,694 ± 0,056	0,696 ± 0,080	0,641 ± 0,081	0,667 ± 0,080
radius 1/3 (T skóre)	-0,1 ± 1,0	-0,1 ± 0,7	-1,0 ± 1,3	-0,4 ± 1,3
radius 1/3 (Z skóre)	0,5 ± 1,0	0,3 ± 0,8	0,1 ± 1,3	0,5 ± 1,3
celotělová (g/cm ²)	1,179 ± 0,111	1,060 ± 0,134**	1,088 ± 0,116	1,025 ± 0,098**
celotělová (T skóre)	1,0 ± 1,3	-0,5 ± 1,1***	-0,3 ± 1,5	-1,0 ± 1,2**
celotělová (Z skóre)	0,8 ± 1,1	-0,3 ± 0,9***	0,0 ± 1,2	-0,3 ± 1,0**
Tuková tkáň:				
celotělový tuk. tkáň/výška ²	8,9 ± 2,3	8,7 ± 3,0	9,6 ± 2,4	9,8 ± 2,7
trup tuk. tkáň (kg)	11,1 ± 3,9	10,5 ± 4,8	12,3 ± 3,9	12,1 ± 4,5
dolní končetiny tuk. tkáň/výška ²	4,3 ± 0,6	3,5 ± 1,1**	3,5 ± 1,0	3,7 ± 1,1
trup/dolní končetiny tuk. tkáň	1,19 ± 0,4	1,09 ± 0,4	1,38 ± 0,6	1,22 ± 0,4
Beztuková (svalová) tkáň:				
celotělová sval. tkáň/výška ²	16,0 ± 1,8	14,1 ± 1,6**	16,6 ± 1,6	14,3 ± 1,5**
dolní končetiny sval. tkáň/výška ²	5,17 ± 0,7	4,8 ± 0,8**	5,4 ± 0,7	4,7 ± 0,6**

Statistická významnost (t-test, pacienti vs kontrolní skupina) ***p < 0,001; **p < 0,01; *p < 0,05, BMC – Bone Mineral Content; BMD – Bone Mineral Density

Tab. 3. Měřené biochemické parametry kostního metabolismu u pacientek s roztroušenou sklerózou (RS) a u kontrolní skupiny zdravých žen.

Parametr	Zdravé ženy před menopauzou	Ženy s RS před menopauzou	Zdravé ženy po menopauze	Ženy s RS po menopauze
S-25 OH D (ng/ml)	32,6 ± 12,1 (35)	24,6 ± 11,7* (55)	31,5 ± 11,6 (40)	23,9 ± 11,1* (55)
P-iPTH (pmol/l)	–	4,4 ± 1,4 (27)	–	4,0 ± 1,4 (29)
S-βCTX (ng/l)	234,6 ± 97,3 (35)	266,1 ± 123,3 (55)	486,4 ± 204,3 (40)#	426,7 ± 234,8 (55)#
S-PINP (ug/l)	42,3 ± 15,1 (35)	44,5 ± 14,9 (55)	52,7 ± 19,7 (40)#	56,8 ± 21,6 (55)#

Statistická významnost (t-test, pacienti vs kontrolní skupina *p < 0,05; Postmenopauzální vs premenopauzální #p < 0,05). V závorce je uveden počet pacientů, u kterých bylo provedeno měření. S-25 OH D – 25 hydroxyvitamin D v séru; P-iPTH – intaktní parathormon v plazmě; S-βCTX – C-terminální telopeptid kolagenu typu I (βCrossLaps) v séru; S-PINP – N-terminální propeptid prokolagenu I v séru

průměru u stejně starých zdravých osob stejného pohlaví.

Laboratorní vyšetření

V podskupině pacientek s osteoporózou nebo s osteopenií a u části zdravých žen byly stanoveny koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25-OH vitaminu D) v séru pomocí automatického analyzátoru LIAISON® (25-OH Vitamin D Total assay, DiaSorin Inc., USA). Za normální koncentrace 25-OH vitaminu D byly považovány hodnoty > 30 ng/ml. Koncentrace 25-OH vitaminu D < 10 ng/ml byly hodnoceny jako těžký nedostatek vitaminu D a koncentrace mezi 10 a 30 ng/ml jako středně těžký nedostatek. Koncentrace intaktního parathormonu v plazmě (iPTH)

a koncentrace biochemických ukazatelů kostní remodelace v séru – C terminálního telopeptidu kolagenu typu I (βCTX) a N terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) – byly stanoveny na automatickém analyzátoru pomocí imunanalýzy založené na elektrochemiluminiscenci (analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo). Odběry byly provedeny vždy nalačno (mezi 7. a 10. hod ranní) a v letních měsících (červen až říjen).

Statistické zpracování dat

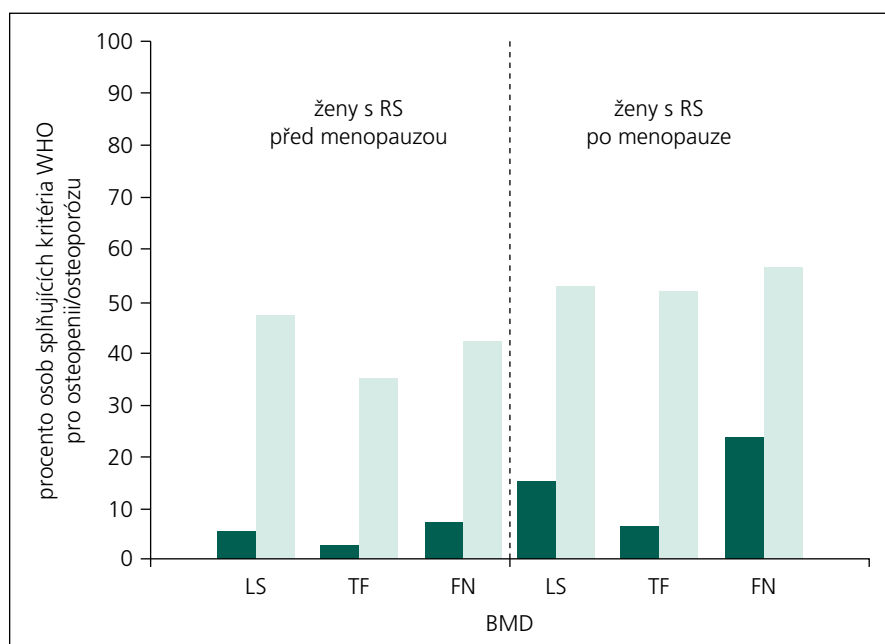
Případné rozdíly mezi pacienty a kontrolní skupinou v distribuci základních vstupních parametrů (věk, výška, hmotnost, BMI) jsme otestovali s pomocí Kolmogorov-Smirnov testu. Multivariační model

(Multivariate GLM, General Linear Model) s bootstrap modifikací byl užít pro ověření vztahů mezi BMD, BMC a svalovou hmotou a dalšími sledovanými parametry. V modelu jsme nejprve u všech žen (pacientky i kontrolní skupina) zhodnotili vztahy mezi indexem tělesné hmotnosti (BMI) a množstvím beztukové (svalové) tělesné hmoty (jak celotělové, tak v oblasti obou dolních končetin) a sledovanými kostními parametry. Zvláště jsme také hodnotili samotné neurologické parametry u pacientek s RS ve vztahu ke kostní hmotě (věk, EDSS skóre, doba trvání onemocnění, doba trvání léčby GK, denní dávka GK a celková kumulativní dávka GK). Do finálního modelu (Multivariate GLM s bootstrap modifikací) byly zahrnuty parametry, které byly signifikantní v předchozích modelech ve vztahu ke kostní hmotě. Pro odhad podílu vysvětlené variability byla užita GLM s vyhodnocením závislosti mezi sledovanými parametry podle Cohena (η^2) [28]. Podle této konvence znamená práh $\eta^2 > 0,137$ silný efekt, práh v rozmezí $0,137 > \eta^2 > 0,0588$ střední efekt a práh v rozmezí $0,0588 > \eta^2 > 0,0099$ slabý efekt. Veškeré analýzy byly provedeny pomocí programu PASW pro Windows, v. 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Autoři prohlašují, že studie na lidských subjektech popsaná v manu skriptu byla provedena v souladu s etickými standardy příslušné komise (institucionální a národní) odpovědné za provádění klinických studií a Helsinskou deklarací z roku 1975, revidovanou v r. 2000.

Výsledky

Základní charakteristiky pacientek a kontrolní skupiny u premenopauzálních a postmenopauzálních žen jsou uve-



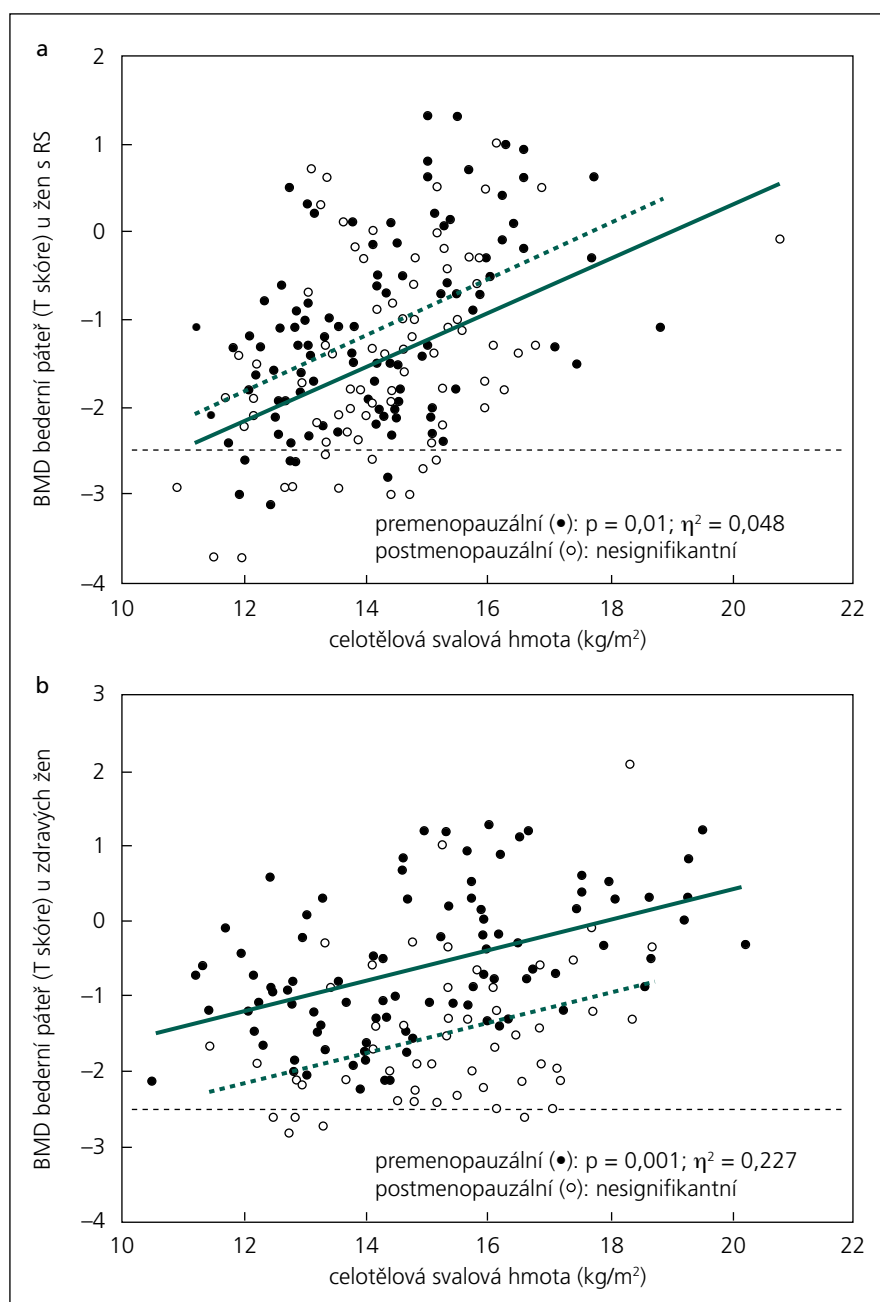
Graf 1. Procentuální zastoupení žen s RS (před menopauzou a po menopauze) splňujících kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) pro osteopenii (světlé sloupce) a pro osteoporózu (tmavé sloupce).

deny v tab. 1. Do studie jsme zařadili 250 pacientek (153 premenopauzálních a 97 postmenopauzálních žen) s EDDS skóre $\leq 6,5$ a 193 zdravých kontrol (131 premenopauzálních a 62 postmenopauzálních žen). Ve srovnání s kontrolní skupinou byla skupina premenopauzálních pacientek mladší (o 2,8 roku), ale skupiny se významně nelišily ve výšce, hmotnosti nebo BMI (tab. 1). Sledované parametry tělesného složení, BMD a rozdíly mezi skupinami jsou uvedeny v tab. 2. Průměrné koncentrace sledovaných biochemických parametrů zachycuje tab. 3.

Celotělový obsah kostního minerálu a BMD

Celotělová kostní denzita (BMD vyjádřená v g/cm^2 a pomocí T- a Z skóre) i celotělový obsah kostního minerálu (BMC v g) byly u pacientek s RS významně nižší ve srovnání s kontrolní skupinou žen (tab. 2). Ve srovnání s kontrolní skupinou jsme zjistili statisticky významně sníženou BMD v bederní páteři u premenopauzálních ($p < 0,05$), ale nikoliv u postmenopauzálních žen (při hodnocení absolutních hodnot BMD) (tab. 2). BMD v celkovém proximálním femuru byla snížena u premenopauzálních i postmenopauzálních žen ($p < 0,05$) a v krčku femuru jen u premenopauzálních žen ($p < 0,05$). Kostní denzita v oblasti 1/3 radia se statisticky významně nelišila od kontrolní skupiny ani u premenopauzálních, ani u postmenopauzálních žen (tab. 2). Při hodnocení BMD pacientek s RS podle T skóre v oblasti bederní páteře (L1–L4) a proximálního femuru byla zjištěna osteoporóza (T skóre $\leq -2,5$) u 12 (8,8 %) premenopauzálních a u 28 (29,5 %) postmenopauzálních pacientek. Osteopenie ($-2,5 < \text{T skóre} < -1$) byla zjištěna u 80 (59,3%) premenopauzálních a u 54 (56,8%) postmenopauzálních pacientek. Srovnání obou skupin pacientek podle T skóre znázorňuje graf 1.

Osteoporotické zlomeniny byly zjištěny u pěti premenopauzálních pacientek (dvě prodělaly zlomeninu obratlového těla, jedna zlomeninu humeru, jedna zlomeninu zápěstí a jedna opakované fraktury žeber) a u 14 postmenopauzálních pacientek (osm z nich prodělalo zlomeninu obratlového těla, dvě fraktury humeru, dvě zlomeniny zápěstí, jedna opakované zlomeniny žeber a jedna frakturu krčku femuru). U většiny pacientek s prodělanou



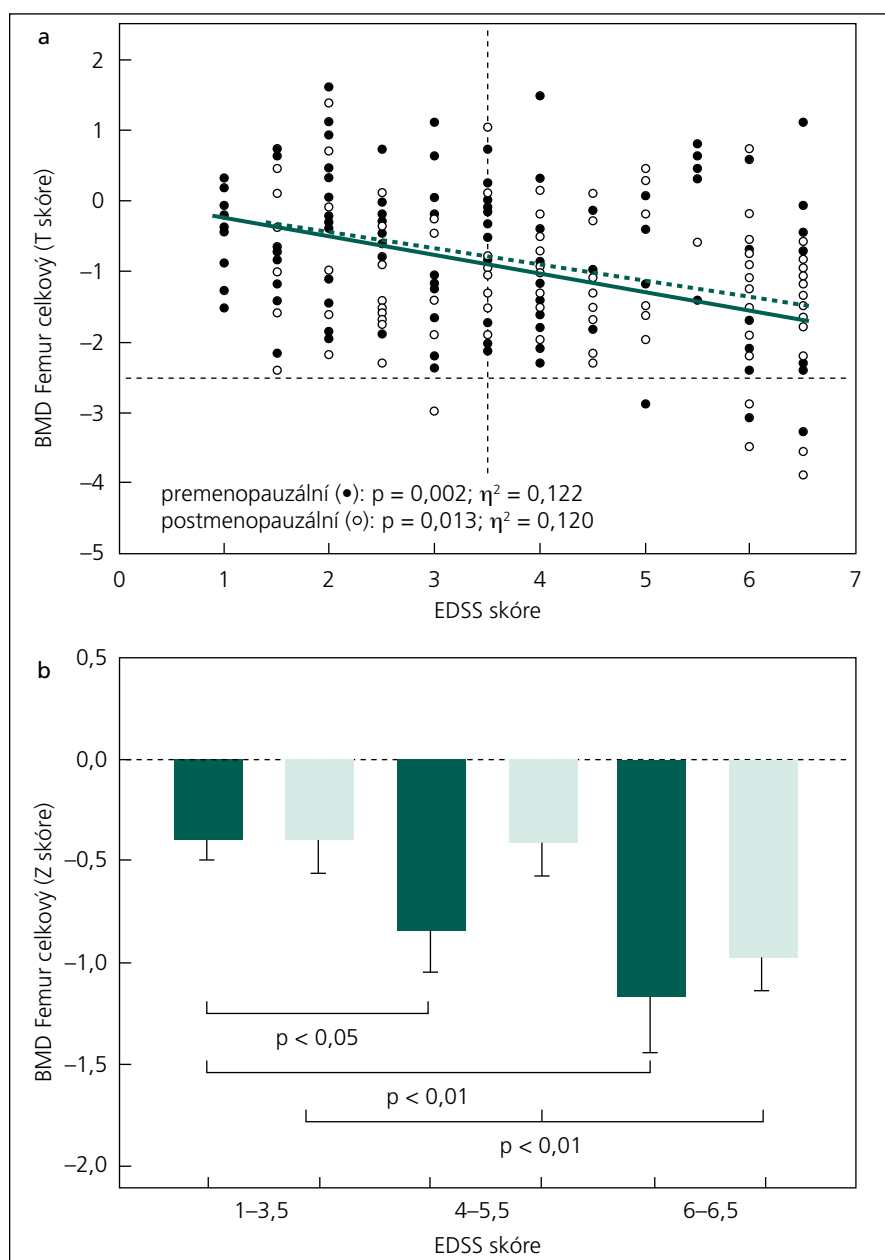
Graf 2. Vztah mezi celotělovou svalovou (beztukovou) hmotou a BMD v bederní páteři u pacientek s RS (a) a u zdravých kontrol (b). Prázdné body označují ženy po menopauze, plné body ženy před menopauzou.

osteoporotickou zlomeninou (devět postmenopauzálních a tři premenopauzální) byla BMD v pásmu osteoporózy, u pěti postmenopauzálních a dvou premenopauzálních pacientek byla zjištěna osteopenie.

Parametry tělesného složení (body composition)

Pacientky s RS měly ve srovnání s kontrolní skupinou významně snížené množství beztukové tělesné hmoty,

a to jak celotělově (u premenopauzálních $1,9 \pm 0,2 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p < 0,01$; u postmenopauzálních $2,3 \pm 0,1 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p < 0,01$), tak v oblasti dolních končetin (u premenopauzálních $0,37 \pm 0,1 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p < 0,01$; u postmenopauzálních $0,7 \pm 0,1 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p < 0,01$) (tab. 2). U premenopauzálních žen jsme nezjistili významné rozdíly mezi RS a kontrolní skupinou v celkovém množství tukové tkáně vyjádřené v absolutních hodnotách (kg/m^2)



Graf 3a, b) Vztah mezi BMD v oblasti celkového proximálního femuru (T skóre) a EDSS skóre (graf 3a) (statistická významnost a η^2 – multivariate GLM) a srovnání BMD v oblasti celkového proximálního femuru (Z skóre, průměr \pm SEM) podle EDSS skóre u pacientek s RS (graf 3b) (statistická významnost – ANOVA). Prázdné body nebo sloupce označují pacientky po menopauze, plné body nebo sloupce pacientky před menopauzou.

nebo jako poměr tuku v oblasti trupu a končetin (trup/dolní končetiny). Množství tukové tkáně v oblasti dolních končetin (kg/m^2) bylo ale nižší u premenopauzálních žen s RS (tab. 2).

Vzájemné vztahy mezi kostní tkání a tělesným složením

Při hodnocení (multivariate GLM s bootstrap modifikací) samotných parametrů

tělesného složení spolu s BMI u pacientů i u kontrolní skupiny jsme zjistili významnou pozitivní asociaci mezi BMI a celotělovým BMC, celotělovou BMD a BMD v oblasti bederní páteře. U pacientek s RS jsme zjistili významnou pozitivní asociaci mezi celotělovým množstvím svalové hmoty a celotělovým BMC, celotělovou BMD a regionální BMD v bederní páteři a v celkovém proximálním femuru. U kon-

trolní skupiny byla zjištěna významná asociace mezi celotělovým množstvím svalové hmoty a BMD v bederní páteři. BMD v oblasti celkového proximálního femuru a také celotělový BMC na rozdíl od pacientů s RS pozitivně asociovaly se svalovou hmotou v oblasti dolních končetin. Hodnocení samotných neurologických parametrů u pacientek s RS ve vztahu ke kostní hmotě ukázalo významné negativní asociace mezi EDSS skóre a BMD ve všech měřených oblastech a celotělovým BMC u premenopauzálních žen, ale nikoliv u postmenopauzálních žen. U premenopauzálních žen jsme zjistili negativní asociaci mezi kumulativní dávkou GK a BMD v bederní páteři a v krčku femuru. U žen po menopauze celková doba léčby GK negativně asociovala s BMD v bederní páteři.

Do konečného modelu (multivariate GLM s bootstrap modifikací) u pacientek s RS bylo zahrnuto celkem sedm parametrů, které byly významné v jednotlivých regresních modelech ve vztahu ke kostní hmotě: věk, BMI, svalová hmoty (celotělová a v oblasti dolních končetin), EDSS skóre, doba léčby GK a kumulativní dávka GK. BMI predikoval celotělovou BMD v celé skupině pacientek ($p = 0,036$; $\eta^2 = 0,053$), ale nikoliv celotělový BMC nebo regionální BMD. Celotělová svalová hmoty predikovala jak celotělový BMC ($p = 0,014$; $\eta^2 = 0,050$), tak celotělovou BMD ($p = 0,005$; $\eta^2 = 0,047$) a rovněž BMD v bederní páteři ($p = 0,011$; $\eta^2 = 0,048$) u premenopauzálních pacientek, ale nikoliv u postmenopauzálních. Vztahy mezi celotělovou svalovou hmotou a BMD v bederní páteři u zdravých žen a u žen s RS před menopauzou a po menopauze znázorňuje graf 2.

Kurtzkeho EDSS skóre negativně asociovalo s BMD v oblasti celkového proximálního femuru u premenopauzálních ($p = 0,002$) i u postmenopauzálních žen ($p = 0,013$; $\eta^2 = 0,121$) a v oblasti krčku femuru pouze u postmenopauzálních žen ($p = 0,011$; $\eta^2 = 0,068$). Vztahy mezi BMD (T- a Z skóre) a EDSS jsou zakresleny v grafu 3 pro oblast celkového proximálního femuru (graf 3a, b) a krčku femuru (graf 3c, d).

Kumulativní dávka GK negativně asociovala s BMD u premenopauzálních žen v bederní páteři ($p = 0,037$) a v oblasti krčku femuru ($p = 0,031$), ale prediktivní výpověď byla slabá ($\eta^2 = 0,021$). Vztah mezi BMD v páteři a kumulativní dávkou GK znázorňuje graf 4.

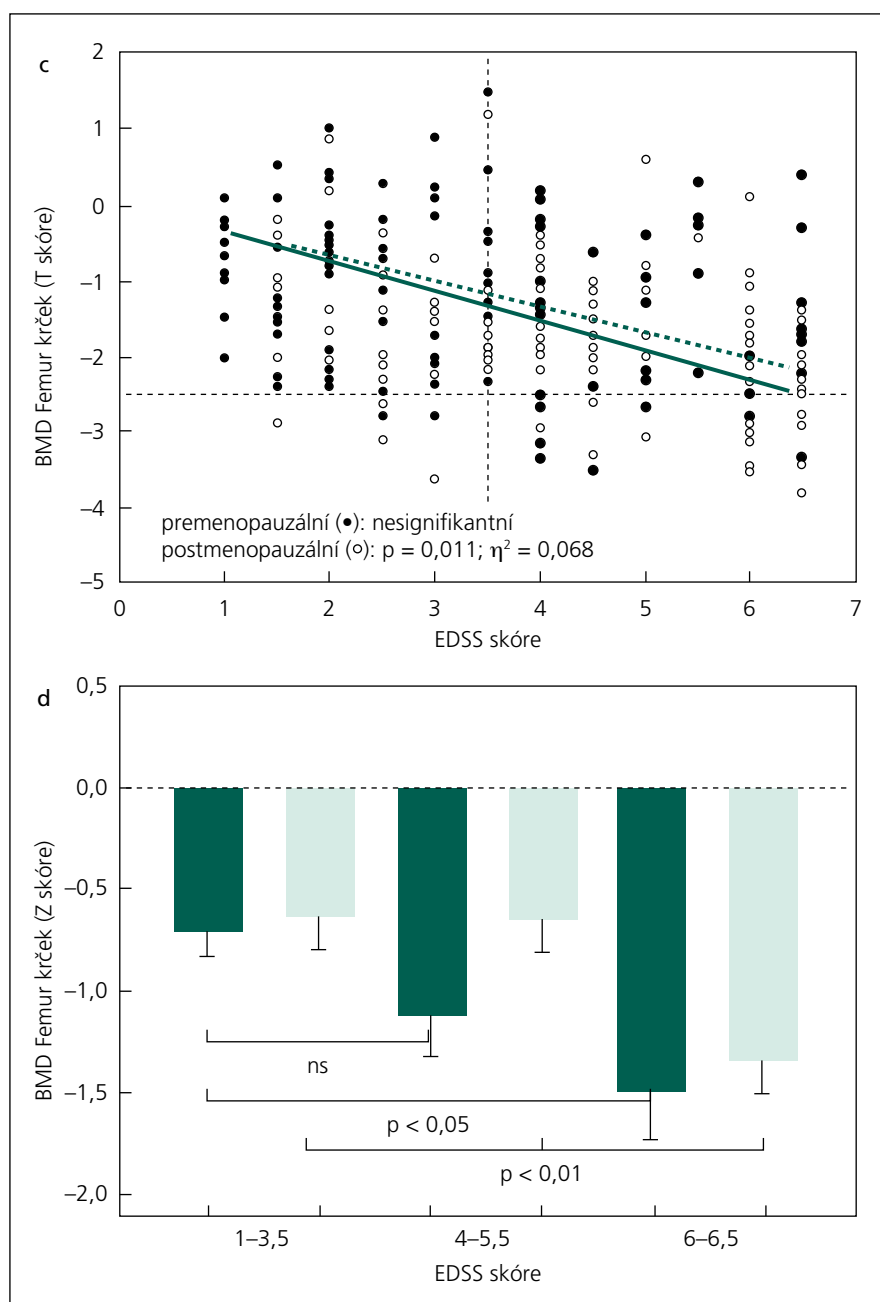
Laboratorní parametry

Koncentrace biochemických markerů kostní remodelace a 25-OH vitamínu D byly zhodnoceny v podskupině 110 pacientek (44 % pacientek) s osteoporózou nebo s osteopenií a u 75 zdravých žen (38,9 % žen) (tab. 3). Biochemické markery kostní remodelace β CTX i PINP se významně nelišily mezi pacientkami a zdravými ženami, ale významně vyšší koncentrace β CTX i PINP jsme zaznamenali u žen po menopauze, jak u pacientek s RS, tak u kontrolní skupiny žen (tab. 3). U pacientek s RS jsme potvrdili signifikantní pozitivní korelaci mezi PINP a β CTX ($r^2 = 0,559$; $p < 0,001$), ale nezjistili jsme žádný vztah k hladinám 25-OH vitamínu D, iPTH nebo hodnotám BMD. Nedostatek vitamínu D byl zjištěn v pásmu těžkého nedostatku (< 10 ng/ml) u 8,2 % pacientek (u 5 premenopauzálních a 4 postmenopauzálních) a v pásmu středně těžkého nedostatku (10–30 ng/ml) u 70 % pacientek (u 39 premenopauzálních a 38 postmenopauzálních). U zdravých žen jsme těžký nedostatek vitamínu D zjistili u 2,5 % postmenopauzálních žen (1 ze 40) a středně těžký nedostatek u 57,5 % postmenopauzálních žen (23 ze 40 žen) a u 42,9 % premenopauzálních žen (15 z 35 žen). U pacientek s RS jsme potvrdili signifikantní negativní korelaci mezi 25-OH vitamínem D a iPTH ($r^2 = 0,188$; $p < 0,001$). Nebyly zjištěny žádné vztahy mezi měřeními laboratorními ukazateli a BMD nebo parametry tělesného složení.

Diskuze

Výsledky studie u populace českých pacientek s RS svědčí o významně snížené BMD ve srovnání se zdravými ženami. I ve skupině relativně mladých premenopauzálních žen (průměrný věk $39,3 \pm 7,9$ let; průměrné EDSS $3,4 \pm 1,6$) byla zjištěna osteopenie u 59,3 % a osteoporóza u 8,8 % pacientek. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, které dokumentovaly sníženou BMD zejména v oblasti proximálního femuru i u chodících pacientů s RS [19,23,25,45], byť nižší BMD nebyla zjištěna ve všech studiích, které hodnotily pacienty převážně s nižším stupněm motorického postižení [20,25].

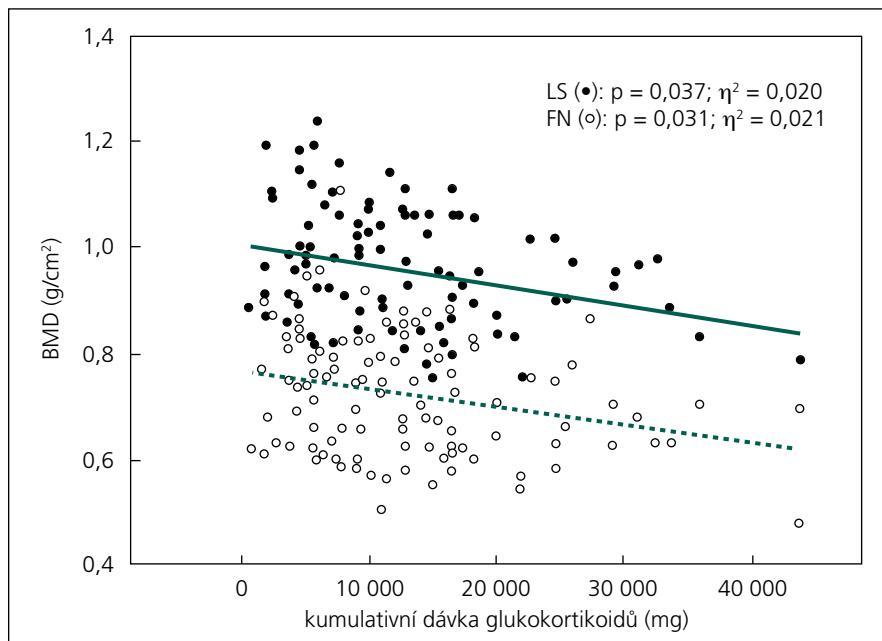
Potvrdili jsme, že Kurtzkeho EDSS skóre významně predikovalo BMD v oblasti celkového proximálního femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen



Graf 3 c, d) Vztah mezi BMD v oblasti krčku femuru (T skóre) a EDSS skóre (graf 3c) (statistická významnost a η^2 – multivariate GLM) a srovnání BMD v oblasti krčku femuru (Z skóre, průměr \pm SEM) podle EDSS skóre u pacientek s RS (graf 3d) (statistická významnost – ANOVA). Prázdné body nebo sloupce označují pacientky po menopauze, plné body nebo sloupce pacientky před menopauzou.

s RS. BMD v oblasti celkového proximálního femuru i krčku femuru klesala v závislosti na rostoucím stupni motorického postižení, kdy významný pokles BMD byl zřejmý již u pacientů s EDSS skóre v rozmezí mezi 3,5 a 5,5 ve srovnání s pacienty s EDSS $\leq 3,5$, tedy s těmi, kteří ve vzdálenosti, kterou ujdou, nejsou výrazně

omezeni (graf 3b, d). Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, jež dokumentovaly významnou negativní korelaci mezi EDSS a celotělovým množstvím kostního minerálu (BMC) [21] nebo BMD v oblasti proximálního femuru [8,17–19]. K lokalizovanému úbytku BMD v oblasti proximálního femuru dochází také



Graf 4. Vztah mezi BMD (Bone Mineral Density v g/cm^2) v bederní páteři (LS, plné body) a v krčku femuru (FN, prázdné body) a kumulativní dávkou glukokortikoidů (v mg) u premenopauzálních žen s RS.

u pacientů s centrální míšní lézí [29,30] nebo u pacientů po cévní mozkové příhodě [31]. Větší ztráta BMD v proximálním femuru než v oblasti osového skeletu odpovídá nižšímu zatížení dolních končetin na rozdíl od páteře, na kterou působí relativně větší síly při pohybech trupem a horními končetinami i u méně pohyblivých pacientů. V soulase s tímto typem ztráty BMD jsme u pacientek s RS neznamenali úbytek BMD v distálním úseku předloktí (1/3 radia) ve srovnání s kontrolní skupinou. EDDS skóre v multivariačním modelu rovněž nevysvětlilo ztrátu BMD v oblasti bederní páteře a celotělové BMD.

Novým poznatkem naší studie bylo zjištění, že k úbytku BMD u premenopauzálních žen s RS přispívá významně také tělesné složení, resp. ztráta beztukové (svalové) tělesné hmoty. U premenopauzálních pacientek, ale nikoliv u postmenopauzálních, jsme prokázali signifikantní pozitivní asociaci mezi celotělovým množstvím svalové hmoty a BMD v oblasti bederní páteře, celotělovou BMD a celotělovým BMC. Autoři Formica et al již dříve dokumentovali významnou pozitivní asociaci mezi celotělovým množstvím svalové hmoty a celotělovým BMC, ale na rozdíl od naší práce pouze u pacientek s EDDS $\geq 7,0$, nikoliv u mobilních žen s nižším

EDSS skóre [21]. Významný vztah mezi celotělovou svalovou hmotou a BMC v oblasti proximálního femuru dokumentovali u menšího souboru 29 pacientek s RS Mojtabedi et al [25]. 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 lehkým stupněm motorického postižení. Také Sioka et al, kteří dokumentovali úbytek svalové hmoty dolních končetin u ambulantních žen s RS s lehkým stupněm motorického postižení (průměrné EDDS 2,3), nezjistili žádný vztah mezi svalovou hmotou dolních končetin a kostní hmotou [26].

Odlišný vztah mezi kostní a svalovou hmotou u premenopauzálních žen ve srovnání s postmenopauzálními ženami by mohl být způsoben některými systémovými faktory, např. deficitem estrogenů. Na buněčné úrovni mechanický stimul aktivuje estrogení receptory alfa ($\text{ER}\alpha$), které jsou klíčové pro regulaci kostní remodelace a udržení integrity skeletu. Bylo zjištěno, že snížení počtu receptorů $\text{ER}\alpha$ po menopauze významně

snižuje schopnost skeletu indukovat osteoanabolickou odpověď po mechanické zátěži [32]. Tyto poznatky jsou v souladu s rozdílným působením cvičení na skelet u starších žen ve srovnání s mladšími ženami. Také silnější asociace mezi svalovou a kostní hmotou u mužů ve srovnání s ženami po menopauze svědčí o významu pohlavních hormonů v modulaci vnímavosti skeletu vůči zatížení [33]. Nedostatek estrogenů tedy přispívá k rychlejšímu úbytku BMD u žen po menopauze nejen urychlením resorpce kosti, ale také snížením citlivosti skeletu k biomechanické zátěži. Jelikož jsme nehodnotili koncentrace estradiolu, nemůžeme vyloučit, že se nižší koncentrace estradiolu neuplatňují i u některých žen před menopauzou. Wei et al dokumentovali nízké hladiny estradiolu až u 25 % pacientek s RS před menopauzou [22]. Vztah mezi kostní a svalovou hmotou mohou u pacientů s RS modulovat i další faktory, např. léčba GK, která má na obě tyto tkáně katabolické účinky [34,35] nebo deficit vitamínu D. Také samotná svalová hmota nepůsobí na skelet pouze biomechanicky [36], ale i produkcí růstových faktorů [37,38]. Objasnění vlivu systémových faktorů, které modulují vztahy mezi kostní a svalovou hmotou, zvláště u pacientů s motorickým deficitem, vyžaduje další studie.

Potvrdili jsme, že k úbytku BMD u premenopauzálních žen s RS přispívá také dlouhodobá léčba GK. Kumulativní dávka GK u žen před menopauzou významně negativně asociovala s BMD v bederní páteři a v krčku femuru, byť prediktivní odpověď byla slabá ($\eta^2 = 0,021$). U žen po menopauze jsme žádnou asociaci mezi užíváním GK a BMD nezjistili. Je pravděpodobné, že nedostatek estrogenů 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. Negativní působení GK na skelet také významně moduluje svalová hmota. Bylo zjištěno, že u pacientů s RS s nižším stupněm motorického postižení léčených kontinuálně nízkými dávkami prednizolonu po dobu 6,2 roku (průměr dávka prednizolonu 7,3 mg/den) neměla léčba GK (trváním léčby, denní nebo kumulativní dávka GK) významný vliv na BMD [39]. U pacientů s vyšším stupněm motorického postižení ale léčba GK pravděpodobně přispívá k úbytku

svalové i kostní hmoty [21]. Z dostupných studií vyplývá, že kontinuální dlouhodobá léčba GK má větší negativní důsledky pro skelet než intermitentní léčba vysokými dávkami GK, jež se u pacientů s RS užívá v léčbě akutních exacerbací onemocnění. Publikované prospektivní studie, ve kterých pacienti s RS dostávali opakovaně i.v. pulzy metylprednizolonu, neprokázaly významný úbytek BMD během 6 nebo 12 měsíců léčby [40,41]. Také u pacientů s revmatoidní artritidou neměla pulzní léčba metylprednizolonem (celkem 76 dní) během 12 měsíců s kumulativní dávkou 18,9 g signifikantní vliv na BMD, zatímco u pacientů, kteří užívali perorální denní metylprednizolon s kumulativní dávkou 3,06 g, byla prokázána významná ztráta BMD v bederní páteři i v proximálním femuru [42]. Byť pulzní léčba GK hluboce potlačuje kostní novotvorbu a zvyšuje přechodně kostní resorpci, tak po ukončení i.v. léčby GK dochází k významnému vzestupu ukazatelů kostní novotvorby, což svědčí pro reparační osteoanabolický účinek [40]. Absence negativních účinků pulzní léčby GK na BMD ale nemusí znamenat nižší riziko zlomenin, jelikož zlomeniny se vyskytují u dlouhodobých uživatelů GK ve vyšším pásmu BMD než u pacientů, kteří GK neuvžívají [43]. Přitom již nízké dávky prednizolonu (mezi 2,5–5 mg/den) jsou v epidemiologických studiích spojovány se zvýšeným rizikem zlomenin [44]. Samotné měření BMD totiž nehodnotí kvalitu kosti, kterou GK významně porušují. V našem souboru jsme osteoporotické zlomeniny zaznamenali celkem u 19 pacientek s RS (u 14 postmenopauzálních a 5 premenopauzálních), z toho u 7 pacientek byla BMD v pásmu osteopenie a u 12 pacientek v pásmu osteoporózy. U pacientů s RS by posouzení zlomenin mělo být součástí rutinního vyšetření, jelikož prodělaná osteoporotická zlomenina (zlomenina po nepřiměřeně malé zátěži, např. po pádu z výšky stojícího člověka) je ukazatelem porušené kvality kosti a významným rizikovým faktorem dalších fraktur, který nezávisí na hodnotě BMD.

Stav kostní hmoty mohou u pacientek s RS významně ovlivňovat i další faktory, jež jsme v naší práci nehodnotili. K časnému úbytku BMD nejen v proximálním femuru, ale i v bederní páteři přispívají u pacientů s RS i jiné faktory [45], o čemž svědčí i recentní výsledky autorů

Moen et al, kteří zjistili vyšší výskyt osteopenie i u pacientů s minimálním motorickým postižením (medián EDSS 1,0) [23]. Kromě již zmíněného deficitu estrogenů může být významný také nedostatek vitamínu D, který společně s nižším příjmem vápníku vede k rozvoji sekundární hyperparatyreózy. Deficit vitamínu D zhoršuje i metabolismus svalové hmoty a přispívá k vyššímu riziku pádů. Ve sledovaném souboru jsme zhodnotili koncentrace 25-OH vitamínu D v podskupině pacientů s osteoporózou nebo s osteopenií (celkem u 110 pacientů) a u 75 zdravých žen. Těžký nedostatek vitamínu D (25-OH vitamínu D < 10 ng/ml) byl zjištěn u 8,2 % pacientek (ve srovnání s 2,5 % zdravých žen) a středně těžký nedostatek (10–30 ng/ml) u 70 % pacientek (ve srovnání s 50,7 % zdravých žen). Tyto výsledky jsou v souladu s odhadovanou prevalencí nedostatku vitamínu D jak u obecné populace, která se podle různých průzkumů pohybuje mezi 50 a 80 % [46,47], tak u pacientů s RS [48]. Větší populační studie u pacientů s RS ale zatím v ČR nebyly publikovány. Definice nedostatku vitamínu D při koncentraci 25-OH vitamínu D < 30 ng/ml je v souladu se současným doporučením Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF), která definuje optimální koncentraci 25-OH vitamínu D pro snížení rizika pádů a zlomenin nad 30 ng/ml. Naše výsledky potvrdily významnou negativní korelaci mezi koncentracemi 25-OH vitamínu D a iPTH i u premenopauzálních pacientek s RS. Je tedy pravděpodobné, že sekundární hyperparatyreóza může přispívat k časnému úbytku BMD i u mladších osob s RS, byť jsme v našem souboru nezjistili žádný vztah mezi koncentrací 25-OH vitamínu D nebo iPTH a BMD. Naše výsledky neopravňují vzhledem k průřezovému charakteru studie k doporučení pro suplementaci vitamínem D u všech pacientů s RS, ale upozorňují na velmi častý nedostatek vitamínu D u této rizikové populace a zdůrazňují potřebu větších prospektivních studií, které by sledovaly účinnost a bezpečnost suplementace vitamínem D.

Mezi nedostatky naší práce patří kromě již zmiňovaného průřezového charakteru studie také nepřítomnost laboratorních parametrů hodnotících hormonální stav pacientů, zejména deficit estradiolu. Další omezení studie je dané retrospektivním výběrem pacientů do kontrolní skupiny,

kdy nelze vyloučit bias při výběru pacientů. Studie ale svým počtem vyšetřených pacientů přesahuje většinu dosud publikovaných prací a upozorňuje na problematiku osteoporózy u pacientů s RS a potřebu longitudinálního sledování stavu skeletu u této rizikové populace. Některé limitace naší práce vyplývají i z metodiky měření svalové a kostní tkáně pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA). Výsledky DXA jsou vztaženy na plochu vyšetřované oblasti (g/cm^2), nikoli na objem vyšetřované tkáně (g/cm^3). Je tedy pravděpodobné, že přesnější metodiky, např. CT nebo MR, by mohly lépe zachytit i regionální rozdíly v úbytku svalové a kostní hmoty. Výhodou DXA je ale velmi nízká radiační zátěž pro pacienta a vysoká reprodukovatelnost a přesnost měření. Další prospektivní studie jsou nezbytné pro ověření DXA metodiky pro sledování změn tělesného složení během intervenčních preventivních nebo léčebných programů. U pacientů s lehčím stupněm motorického deficitu by zajímavé výsledky mohlo přinést i přesnější měření svalové síly dolních končetin (nejen orientační hodnocení v rámci EDSS).

Stav skeletu není u pacientů s RS v současné době rutinně vyšetřován a RS není zvažována jako rizikový faktor v současných doporučených postupech pro prevenci a léčbu osteoporózy. Včasná prevence úbytku BMD u pacientů s RS přitom může zabránit rozvoji osteoporózy a zlomeninám, které jsou u pacientů s RS zvláště závažné, jelikož mají za následek další snížení mobility a kvality života a dále prohlubují závislost postižených osob na dopomoci. Výsledky naší práce u českých pacientek s RS prokázaly významný úbytek kostní i svalové hmoty již u premenopauzálních žen ve srovnání se zdravými ženami. Studie potvrdila, že progresivní ztráta motorické aktivity patří mezi hlavní rizikové faktory úbytku kostní hmoty, zejména v oblasti proximálního femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s RS. Výsledky studie také ukázaly vysoký podíl nedostatku vitamínu D u pacientek i u zdravých kontrol, který může přispívat k úbytku BMD a ztrátě svalové síly. Prokázali jsme, že u premenopauzálních žen je významným predikčním faktorem BMD i celotělová svalová hmota. Ztráta svalové hmoty u premenopauzálních žen s RS (ale nikoliv u postmenopauzálních žen) významně asociovala s úbyt-

kem celotělového BMC a celotělové BMD a rovněž se ztrátou BMD v bederní páteři. Zjištění, že svalová hmota je nezávislý predikční faktor 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. 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 [49]. Krátkodobé cvičební programy u pacientů s RS vedly ke zlepšení svalové hmoty a chůze [50,51], ale zatím nebyly současně studovány i účinky cvičení na BMD. Ověření protektivního vlivu svalové hmoty na BMD u pacientů s RS a rovněž objasnění významu systémových faktorů např. nedostatku vitamínu D, který přispívá také ke ztrátě svalové síly, nebo estrogenů, jež modulují vztah mezi kostní a svalovou tkání, vyžaduje další prospektivní studie.

Literatura

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502–1517.
2. Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10(2): 128–135.
3. Sibley WA, Bamford CR, Clark K, Smith MS, Laguna JF. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(7): 584–589.
4. Troiano RA, Jotkowitz A, Cook SD, Bansil S, Zito G. Rate and types of fractures in corticosteroid-treated multiple sclerosis patients. *Neurology* 1992; 42(7): 1389–1391.
5. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44(9): 1687–1692.
6. Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994; 9(7): 1097–1105.
7. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998; 51(4): 1161–1165.
8. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(2): 170–175.
9. Logan WC jr, Sloane R, Lyles KW, Goldstein B, Hoenig HM. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(2): 237–243.
10. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(17):1394–1398.
11. Havrdová E, Týblová M, Štěpán J, Horáková D, Tichá V, Nováková I et al. Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení. *Cesk Slov Neurol N* 2004; 67/100(4): 234–240.
12. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil* 2009; 23(3): 259–269.
13. Peterson EW, Cho CC, von Koch L, Finlayson ML. Injurious falls among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(6): 1031–1037.
14. Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(9): 1274–1279.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–1452.
16. Schwid SR, Goodman AD, Edward PJ, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53(8): 753–757.
17. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(4): 309–313.
18. Hotermans C, Dive D, Rinkin, Leroy M, Malaise M, Moonen G et al. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: ii126 Abstract.
19. Terzi T, Terzi M, Tander B, Cantürk F, Onar M. 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.
20. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007; 254(5): 581–590.
21. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(2): 129–133.
22. Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120(Pt 6): 1067–1076.
23. Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmøy T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 77(2): 151–157.
24. Lambert CP, Lee Archer R, Evans WJ. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83(11): 1559–1561.
25. Mojtahedi MC, Snook EM, Motl RW, Evans EM. Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. *J Rehabil Res Dev* 2008; 45(6): 851–861.
26. Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Papakostantinou S, Pelidou SH, Kyritsis AP et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom* 2011; 14(4): 465–470.
27. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11(3): 192–202.
28. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1988.
29. Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006; 17(2): 180–192.
30. Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16(3): 263–272.
31. Jørgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 381–387.
32. Lee KC, Lanyon LE. Mechanical loading influences bone mass through estrogen receptor alpha. *Exerc Sport Sci Rev* 2004; 32(2): 64–68.
33. Taaffe DR, Cauley JA, Danielson M, Nevitt MC, Lang TF, Bauer DC et al. Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and bone mineral density in healthy elders: the health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res* 2001; 16(7): 1343–1352.
34. Marone JR, Falduto MT, Essig DA, Hickson RC. Effects of glucocorticoids and endurance training on cytochrome oxidase expression in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1994; 77(4): 1685–1690.
35. Lobo MJ, Remesar X, Alemany M. Effect of chronic intravenous injection of steroid hormones on body weight and composition of female rats. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 29(2): 349–358.
36. Schwarz P. Physical activity and bone strength. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14: 1.
37. Lemmey AB, Glassford J, Flick-Smith HC, Holly JM, Pell JM. Differential regulation of tissue insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-3, IGF-I and IGF type 1 receptor mRNA levels, and serum IGF-I and IGFBP concentrations by growth hormone and IGF-I. *J Endocrinol* 1997; 154(2): 319–328.
38. Karasik D, Kiel DP. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone* 2010; 46(5): 1226–1237.
39. Stepan JJ, Havrdova E, Tyblová M, Horáková D, Tichá V, Nováková I et al. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. *Clin Chim Acta* 2004; 348(1–2): 147–154.
40. Dovoia A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E et al. 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* 2004; 89(10): 4923–4928.
41. Then Bergh F, Kumpfel T, Schumann E, Held U, Schwan M, Blazevic M et al. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis – reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurol* 2006; 6: 19.
42. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G et al. Effects of high dose 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; 31(6): 1083–1087.
43. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3224–3229.
44. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(12): 1383–1389.
45. Steffensen LH, Mellgren SI, Kampman MT. Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. *J Neurol* 2010; 257(3): 410–418.
46. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3215–3224.
47. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 626–632.
48. Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13192.
49. Ryan AS, Ivey FM, Hurlbut DE, Martel GF, Lemmer JT, Sorokin JD et al. Regional bone mineral density after resistive training in young and older men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14(1): 16–23.
50. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(18): 1478–1484.
51. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23(2): 108–116.