

Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou

I. RAŠKA JR.¹, M. TÝBLOVÁ², M. RAŠKOVÁ¹, D. MICHALSKÁ¹, E. HAVRDOVÁ², V. ZIKÁN¹

¹3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze,

²Neurologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Raška I. Jr., Týblová M., Rašková M., Michalská D., Havrdová E., Zikán V.: **Omezená schopnost chůze významně přispívá k úbytku kostní denzity v proximálním femuru u premenopauzálních i postmenopauzálních žen s roztroušenou sklerózou**

Cílem práce bylo posoudit změny kostní denzity (BMD) a markerů kostní remodelace (KM) ve vztahu k polymorfismům VDR genu (Bsm-I a Fok-I), motorickému deficitu a léčbě glukokortikoidy (GK) u pacientek s roztroušenou sklerózou (RS) bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a s osteoporózou léčených risedronátem. Do longitudinálního sledování bylo zařazeno celkem 165 pacientek s RS bez zjištěné osteoporózy a 34 pacientek s nově diagnostikovanou osteoporózou, u kterých byla zahájena léčba risedronátem. EDSS (Expanded Disability Status Scale) skóre bylo u všech pacientek $\leq 6,5$. U žen suplementovaných vitamínem D jsme nezaznamenali statisticky významné změny markerů KM (po 12 měsících) ani změny BMD (po 2 letech). U pacientek s osteoporózou léčených risedronátem jsme prokázali statisticky významné zvýšení BMD v oblasti bederní páteře ($p < 0,001$) a rovněž signifikantní pokles sledovaných KM ($p < 0,001$). V celém sledovaném souboru ani v jednotlivých skupinách jsme nezjistili asociaci mezi polymorfismy VDR genu a hodnocenými parametry kostního metabolismu. Vstupní BMD v oblasti celkového proximálního femuru i její změny po 2 letech ale významně negativně asociovaly s EDSS skóre, jak u žen bez osteoporózy, tak u léčených pacientek s osteoporózou.

Závěr: Omezená schopnost chůze u pacientek s RS významně přispívá k úbytku BMD v celkovém proximálním femuru, jak u pacientek suplementovaných vitamínem D, tak u pacientek s osteoporózou léčených navíc risedronátem. Polymorfismy VDR genu, hladina 25-OH vitamínu D ani léčba nízkou dávkou GK neměly významný vliv na změnu BMD po 2 letech sledování.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, osteoporóza, polymorfismus genu receptoru pro vitamín D, glukokortikoidy, chůze

SUMMARY

Raška I. Jr., Týblová M., Rašková M., Michalská D., Havrdová E., Zikán V.: **Limited walking ability significantly contributes to a loss of bone mineral density in the proximal femur in premenopausal and postmenopausal women with multiple sclerosis**

The aim of the study was to assess changes in bone mineral density (BMD) in relation to VDR gene polymorphisms (Bsm-I and Fok-I), motor deficit and glucocorticoid treatment in multiple sclerosis (MS) patients without osteoporosis supplemented with vitamin D and calcium and MS patients with osteoporosis treated with risedronate. A total of 165 women treated with low-dose glucocorticoids without osteoporosis and 34 patients with newly diagnosed osteoporosis and newly treated with risedronate were included in this longitudinal study. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was less than 6.5 in all patients. After 2-year observation, women supplemented with vitamin D and calcium did not show any significant changes in BMD or markers of bone remodeling. Patients treated with risedronate showed statistically significant increases in BMD in the lumbar spine ($p < 0.001$) and reduction in bone remodeling markers ($p < 0.001$). In either the entire studied sample or within each group, there was no association between VDR gene polymorphisms and parameters of bone metabolism (initial BM and BMD and their changes after 12- and 24-month follow-up, respectively). Initial BMD and its changes after 24 months in the total proximal femur were significantly negatively associated with EDSS score in each studied group.

Conclusion: Limited walking ability in patients with MS significantly contributes to the loss of BMD in the total hip in patients supplemented with calcium and vitamin D and also in patients with osteoporosis treated with risedronate. VDR gene polymorphisms, 25-OH vitamin D levels or low-dose glucocorticoid treatment had no significant effect on changes in BMD after 2-year follow-up.

Keywords: multiple sclerosis, osteoporosis, polymorphism vitamin D receptor gene, glucocorticoids, motor deficit

Osteologický bulletin 2012;17(4):128–135

Adresa: MUDr. Ivan Raška, Ph.D., 3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: ivan.raska@vfn.cz

Došlo do redakce: 18. 5. 2012

Přijato k tisku: 20. 12. 2012

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), v jehož patogenezi se uplatňuje jednak autoimunitní zánět, jednak následná neurodegenerace. Vznikají tak rozmanité klinické příznaky, např. porucha zraku, rovnováhy a sfinkterů, kognitivní deficit, poruchy čítí a hybnosti s postupným rozvojem poruchy chůze a imobilizace [1]. Osteoporóza se vyskytuje u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [2–7]. 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 [8]. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze se u pacientů s RS standardně užívá Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [9]. Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [6,10–13]. Na rozvoji osteoporózy se u pacientů s RS může podílet také nedostatek vitamínu D [14], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK) [15], deficit estrogenů a další faktory [14,16]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [17,18]. Nedostatek

vitamínu D je u pacientů s RS častý [4,14] a vede k němu zejména snížená expozice slunečnímu záření, ke které u pacientů s RS přispívá také snížená mobilita a intolerance tepla. K poruše metabolismu vitamínu D může u pacientů s RS přispívat také léčba GK. Vitamin D má u pacientů s RS význam také proto, že ovlivňuje svalovou tkáň a imunitní systém. Řada studií u jiných populací (bez RS) zjistila vztahy mezi polymorfismy genu pro VDR a střední absorpci vápníku [19], BMD [20], geometrií kosti [21], kostní remodelací [22], i když publikované výsledky asociačních studií nebyly vždy pozitivní [23]. Některé studie dokumentovaly vztahy mezi polymorfismy genu receptoru pro vitamin D (VDR) a svalovou silou nebo tělesným složením [24]. U pacientů s RS Smolders a spol. demonstrovali roli Fok-I VDR polymorfismu v metabolismu vitamínu D [25]. Byla zjištěna také asociace mezi stupněm motorického postižení u pacientů s RS a polymorfismy VDR [26]. Význam polymorfismů VDR genu ve vztahu ke změnám BMD nebo KM zatím nebyl u pacientů s RS podrobněji studován. Sioka a spol. neprokázali asociaci polymorfismu VDR (Taq-I a Bsm-I) s BMD [27]. Cílem práce bylo prospektivně zhodnotit změny BMD a KM u pacientek s RS: a) u premenopauzálních a postmenopauzálních žen bez osteoporózy su-

Tabulka 1
Základní charakteristika souboru pacientek s roztroušenou sklerózou (RS)

	Ženy před menopauzou bez osteoporózy	Ženy po menopauze bez osteoporózy	Ženy s osteoporózou léčené risedronátem	Statistická významnost
N	92	73	34	
Věk (roky)	37,8 ± 7,6	51,9 ± 10,3	51,9 ± 8,6 ^a	< 0,05
Výška (m)	1,65 ± 0,05	1,65 ± 0,06	1,64 ± 0,08	ns
Váha (kg)	62,4 ± 11,2	67,4 ± 10,3	66,1 ± 13,8	ns
BMI (kg/m ²)	22,6 ± 4,0	24,9 ± 3,9	24,5 ± 4,5	ns
BMD LS (g/cm ²)	0,878 ± 0,113	0,874 ± 0,110	0,763 ± 0,08*, ^a	< 0,05
BMD LS (T-skóre)	-1,5 ± 1,1	-1,6 ± 1,0	-2,6 ± 0,6*, ^a	< 0,05
BMD TF (g/cm ²)	0,805 ± 0,130	0,785 ± 0,125	0,702 ± 0,09*, ^a	< 0,05
BMD TF (T-skóre)	-1,2 ± 1,1	-1,2 ± 0,9	-2,0 ± 0,7*, ^a	< 0,05
BMD FN (g/cm ²)	0,678 ± 0,115	0,646 ± 0,1	0,562 ± 0,09*, ^a	< 0,05
BMD FN (T-skóre)	-1,6 ± 1,1	-1,8 ± 0,9	-2,6 ± 0,7*, ^a	< 0,05
S-25 (OH) D (ng/ml)	26,3 ± 12,8	25,1 ± 13,7	23,9 ± 8,9	ns
S-CTX (ng/l)	242,8 ± 116	345,9 ± 202	387,1 ± 180,5 ^a	< 0,05
S-PINP (ug/l)	44,7 ± 28,6	56,8 ± 41,6	46,7 ± 18,6	ns
Trvání RS (roky)	13,3 ± 6,4	16,3 ± 7,4	17,3 ± 7,6 ^a	< 0,05
EDSS skóre	3,4 ± 1,6	4,8 ± 1,5	4,9 ± 1,8 ^a	< 0,05
Trvání léčby GK (roky)	8,0 ± 4,6	9,8 ± 6,1	9,5 ± 5,9	ns
Kumulativní dávka GK (g)	18,4 ± 12,7	23,2 ± 20,5	23,5 ± 17,6	ns

Statistická významnost (ANOVA s korekcí pro vícenásobné porovnávání); *) léčené risedronátem vs. postmenopauzální ženy ^a) léčené risedronátem vs. ženy před menopauzou

plementovaných vitamínem D a b) u postmenopauzálních žen s osteoporózou, léčených vitamínem D a risedronátem, a posoudit vliv polymorfismu VDR genu (Bsm I a Fok I), omezené schopnosti chůze (EDSS skóre) a léčby GK.

Metody

V rámci preventivního programu bylo vyšetřeno celkem 356 ambulantních pacientek s RS, které jsou dlouhodobě sledovány v Centru pro léčbu roztroušené sklerózy Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. Do longitudinálního sledování jsme zařadili celkem 165 pacientek s RS bez osteoporózy (92 premenopauzálních a 73 postmenopauzálních) a 34 postmenopauzálních pacientek s osteoporózou, jejichž EDSS skóre bylo $\leq 6,5$. Všechny pacientky byly dlouhodobě léčeny nízkou perorální (p.o.) dávkou GK a současně zajištěny preventivní dávkou vitamínu D (800–2 000). U všech pacientek byla navíc podávána pulzní léčba GK v suprafyziologických dávkách v případě akutní exacerbace onemocnění (intravenózně 1 g methylprednisolonu 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). U pacientek, u kterých byla zjištěna osteoporóza a které splňovaly klinické indikace pro léčbu p.o. aminobisfosfonáty, jsme zahájili antiresorpční léčbu risedronátem v dávce 35 mg týdně společně s vitamínem D 1 000–2 000 IU denně a přípravkem kalcia (500 mg denně). Pacientky s RS, u kterých nebyla zjištěna osteoporóza, byly suplementovány vitamínem D v dávce 1 000–2 000 IU denně, eventuálně kalcie (500 mg denně) v případě nižšího příjmu vápníku v běžné stravě, např. při nesnášenlivosti mléčných výrobků. Od všech osob zařazených do studie byla získána anamnéza zaměřená na rizikové faktory osteoporózy a zlomenin včetně zhodnocení

příjmu vápníku. Všechny pacientky byly indoevropského původu. Do studie nebyly zařazeny pacientky s RS, u nichž bylo zjištěno jiné chronické onemocnění nebo léčba ovlivňující kostní metabolismus, jako jsou aminobisfosfonáty, raloxifen, stroncium ranelát, deriváty parathormonu, fluorid nebo thiazidová diuretika. 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).

Klinické vyšetření

Neurologické vyšetření

Objektivní neurologický nálezný byl hodnocen pomocí Kurtzkeho rozšířené stupnice stavu disability (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [4]. U EDSS $< 3,5$ 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 jednostrannou nebo bilaterální oporu. Nemocné s EDSS ≥ 7 , které nejsou schopny samostatné chůze, nebyly zařazeny do studie.

Antropometrické měření

Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena pomocí kalibrované digitální váhy u všech účastníků bez bot a v lehkém spodním oblečení.

Genotypizace Fok-I a Bsm-I polymorfismu VDR

Všechny molekulárně genetické analýzy byly provedeny v laboratořích III. Interní kliniky I. LF UK a VFN v Praze. Genotypizace Fok-I (rs2228570) a Bsm-I (rs1544410) byla provedena v souladu s pokyny výrobce (Applied Biosystems) pomocí TaqMan SNP genotyping Assay, což je předem navržená směs neoznačených primerů polymerázové řetězové reakce (PCR) a TaqMan značené VIC či FAM sondy (minor groove binding, MGB). Všechny TaqMan SNP genotypizační eseje využívají za stejných teplotních podmínek TaqMan Universal PCR MasterMix, který obsahuje DNA polymerázu, dNTP a další předem definované komponenty. Všechny analýzy byly provedeny na přístroji Real Time PCR Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System. Fok-I T/C genotypizace byla provedena pomocí real time PCR, kdy jedna sonda značená VIC sondou detekuje alelu A a další sonda značená FAM detekuje alelu G. Podobně je tomu u Bsm-I polymorfismu, kde genotypizaci se detekuje VIC značenou sondou alela G

Tabulka 2
Srovnání polymorfismů Bsm-I (G > A) a Fok-I (T > C) VDR genu mezi skupinami pacientek s RS

	Premenopauzální ženy bez osteoporózy (92)	Postmenopauzální ženy bez osteoporózy (73)	Ženy s osteoporózou léčené risedronátem (34)
Fok-I (T > C)			
Genotyp			
TT	25,0 % (23)	10 % (7)	14,7 % (5)
TC	45,7 % (42)	51,4 % (36)	55,9 % (19)
CC	29,3 % (27)	38,6 % (27)	29,4 % (10)
Bsm-I (G > A)			
Genotyp			
GG	38,7 % (36)	34,3 % (24)	35,3 % (12)
GA	61,3 % (57)	65,7 % (46)	64,7 % (22)
AA	0	0	0

a pomocí FAM značené sondy se detekuje alela A. Real Time PCR byla provedena s reakčním objemem 25 ul. Teplotní podmínky Real Time PCR byly následující: počáteční denaturace 95 °C po dobu 10 min, 40 cyklů 96 °C po dobu 15 sec (denaturace) a 60 °C po dobu 1 min (navázání a extenze). Každý vzorek DNA byl analyzován dvakrát včetně negativních kontrol.

Biochemické analýzy

Rutinní biochemické analýzy byly provedeny s čerstvými vzorky krve, další poměrné části byly uloženy až do analýzy při teplotě -70 °C. Sérové koncentrace biochemických KM – markeru kostní resorpce: C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (β CTX) a markeru kostní novotvorby: N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP), byly měřeny pomocí elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy na automatickém analyzátoru (Analyzátor Cobas, Roche Diagnostics, Německo). Odběr krve pro stanovení kostních markerů byl proveden vždy ráno nalačno (mezi 7–10 hod.), a to vstupně a po 12 měsících od zahájení sledování. Sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (25-OH vitaminu D) byly stanoveny pomocí automatického analyzátoru LIAISON® pro celkový 25-OH vitamin D (25-OH vitamin D Total, DiaSorin Inc, MN, USA). Sérové koncentrace 25-OH vitaminu D byly považovány za nedostatečné v pásmu těžkého nedostatku při koncentracích < 10 ng/ml, za středně nedostatečné v pásmu mezi 10 až 30 ng/ml a za normální při koncentracích > 30 ng/ml.

Kostní denzitometrie

BMD byla měřena celotělově v oblasti bederní páteře (L1-L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru a v distální 1/3 radia dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA; denzitometr QDR 4500, Hologic Inc, Waltham, MA, USA, software v. APEX 3.0). Pacientky 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 %.

Statistické zpracování dat

Pro srovnání skupin podle genotypů byla užita analýza ANOVA (one-way analysis of variance). Multivariační model (Multivariate GLM, General Linear Model) byl využit pro ověření vztahů mezi polymorfismy VDR (společně s dalšími parametry – věk, BMI, EDSS skóre, doba trvání onemocnění, doba trvání léčby GK a celková kumulativní dávka GK) a změnami BMD a KM. Analýzy byly provedeny pomocí programu PASW pro Windows, v. 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

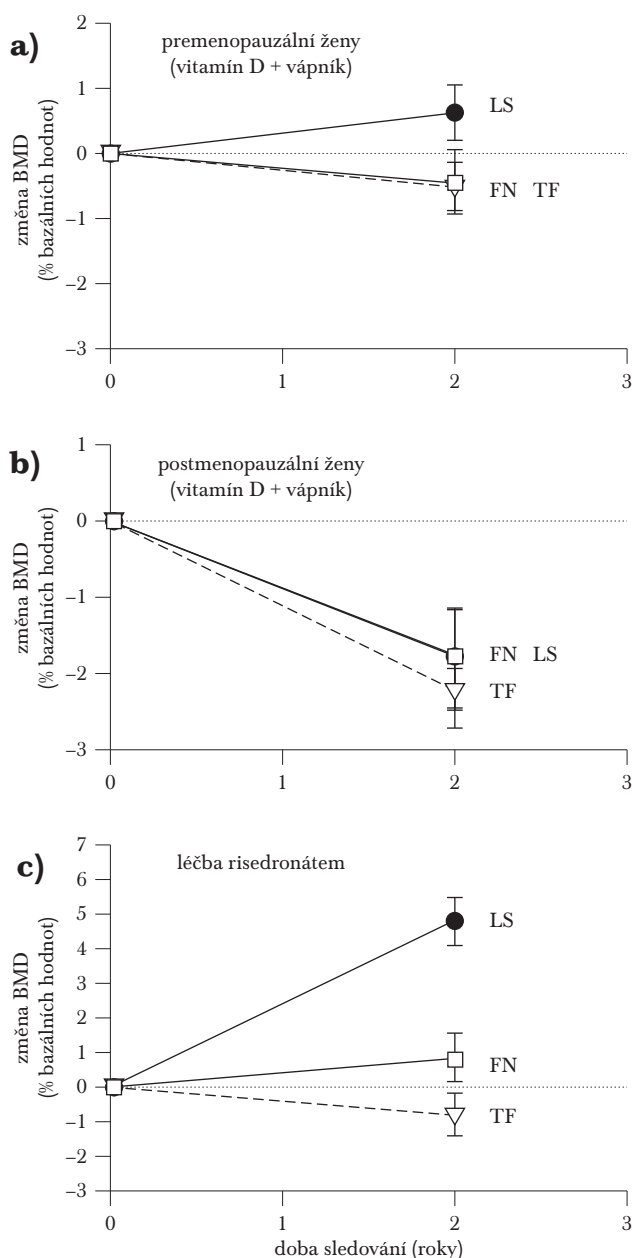
Výsledky

Vstupní popisné charakteristiky pacientek s RS jsou uvedeny v *tabulce 1*. Frekvence jednotlivých genotypů sledovaných polymorfismů Bsm-I a Fok-I VDR genu jsou uvedeny v *tabulce 2*. Do longitudinálního sledování bylo zařazeno celkem 165 žen (92 premenopauzálních a 73 postmenopauzálních) a 34 pacientek s nově diagnostikovanou osteoporó-

zou, které splňovaly podmínky studie a souhlasily se zařazením do projektu. Compliance k preventivním opatřením a k léčbě byla sledována v 6 měsíčních intervalech. Dvouleté sledování nedokončilo 12 žen bez osteoporózy (11 premenopauzálních a 1 postmenopauzální), u kterých nebylo provedeno kontrolní denzitometrické vyšetření po 2 letech (z důvodu noncompliance) a 1 žena léčená risedronátem (z důvodu gastrointestinální intolerance risedronátu).

Graf 1

Průměrná změna kostní denzity (BMD) $\pm$ SE v oblasti bederní páteře (LS), celkového proximálního femuru (TF) a krčku femuru (FN) u premenopauzálních (a) a postmenopauzálních pacientek s RS (b) a po 2 letech suplementace vitaminem D a vápníkem a u RS pacientek s osteoporózou léčených 2 roky risedronátem (c)



Statistické zpracování longitudinálních výsledků bylo provedeno u 153 pacientek bez osteoporózy a u 33 pacientek s osteoporózou léčených risedronátem.

U pacientek bez osteoporózy suplementovaných samotným vitamínem D a vápníkem jsme nezaznamenali statisticky významné změny denzity kostního minerálu (BMD) po 2 letech sledování (graf 1a, b), ani statisticky významné změny sledovaných KM (CTX, PINP) po roce sledování (graf 2a, b), i když u postmenopauzálních žen byl naznačen

nesignifikanční trend v poklesu BMD ve všech sledovaných oblastech a rovněž nesignifikanční vzestup KM. U pacientek s osteoporózou léčených risedronátem jsme zaznamenali statisticky významný pokles KM po 12 měsících léčby (pro CTX $-52,8 \pm 2,8$ %; pro PINP $-48,6 \pm 28,9$; $p < 0,001$ pro oba KM) (graf 2c) a signifikantní zvýšení BMD v oblasti bederní páteře po 2 letech léčby ($+4,8 \pm 3,6$ %; $p < 0,001$) (graf 1c). V oblasti krčku a celkovém proximálním femuru nebyly změny BMD statisticky významné ($-0,7 \pm 3,5$ % pro celkový proximální femur a $+0,8 \pm 3,8$ % pro krček femuru) (graf 1c).

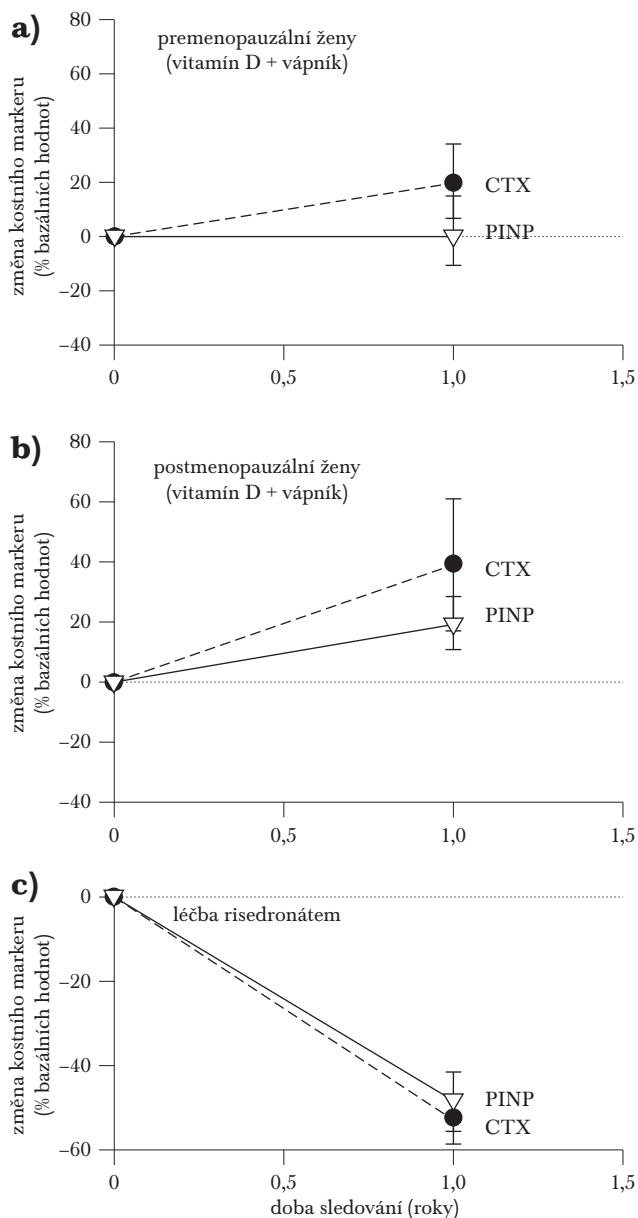
Výsledky ale ukázaly výraznou interindividuální variabilitu změn BMD i KM u pacientek léčených risedronátem i u pacientek suplementovaných samotným vitamínem D a vápníkem. Průměrné změny (± 1 směrodatná odchylka) BMD ve všech měřených úsecích skeletu jsou znázorněny v tabulce 3 a pro oblast celkového proximálního femuru i graficky (graf 3a, 4a, 5a). V následné analýze byly zkoumány možné vlivy, které přispívají k této interindividuální variabilitě. Ve sledovaném souboru jsme zjistili závažný nedostatek vitamínu D (25-OH vitamínu D < 10 ng/ml) u 8,7 % premenopauzálních žen, u 9,6 % postmenopauzálních žen a u 11,7 % pacientek s osteoporózou. Středně těžký nedostatek vitamínu D (10–30 ng/ml) byl zjištěn u 62 % premenopauzálních žen, 58,6 % postmenopauzálních žen a u 61,8 % pacientek s osteoporózou. Neprokázali jsme žádnou asociaci mezi vstupní koncentrací 25-OH vitamínu D nebo polymorfismy VDR genu se vstupními hodnotami BMD a KM nebo s jejich změnami. Z ostatních sledovaných parametrů (věk, BMI, EDSS, doba RS, doba léčby GK a kumulativní dávka GK) pouze EDSS skóre významně negativně asociovalo se změnami BMD v celkovém proximálním femuru nebo v krčku femuru po 2 letech sledování, jak u pacientek bez osteoporózy suplementovaných pouze vitamínem D (graf 3b, 4b), tak u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem (graf 5b).

Diskuze

U pacientek bez osteoporózy suplementovaných samotným vitamínem D nebo v kombinaci s vápníkem jsme nezaznamenali statisticky významné změny BMD po 2 letech sledování, ani statisticky významné změny sledovaných KM (β CTX, PINP) po roce sledování. Naproti tomu léčba risedronátem u pacientek s osteoporózou vedla k významnému poklesu KM a k vzestupu BMD v oblasti bederní páteře ($+4,8 \pm 3,6$ %), bez signifikantních změn v oblasti proximálního femuru. Tyto výsledky svědčí pro příznivý účinek antiresorpční léčby risedronátem na metabolicky aktivnější trabekulární kost bederní páteře u pacientek s RS dlouhodobě léčených nízkou dávkou GK. Signifikanční pokles KM (β CTX i PINP) svědčí pro zpomalení remodelačního cyklu, kdy se může plněji uplatnit sekundární mineralizace kosti. I když při léčbě risedronátem útlum kostní resorpce provází i útlum kostní novotvorby, pokles markeru syntézy kostního kolagenu PINP byl u všech našich pacientů v pásmu premenopauzálních hodnot. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi hodnotícími vliv risedronátu u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou [28] a podporují příznivé působení risedronátu i u pacientek s RS.

Graf 2

Průměrná změna biochemických markerů kostní remodelace $\pm$ SE, C-terminálního telopeptidu kolagenu I (CTX) a N-terminálního propeptidu prokolagenu I (PINP), u premenopauzálních (a) a postmenopauzálních pacientek s RS (b) a po 2 letech suplementace vitamínem D a vápníkem a u RS pacientek s osteoporózou léčených 2 roky risedronátem (c)

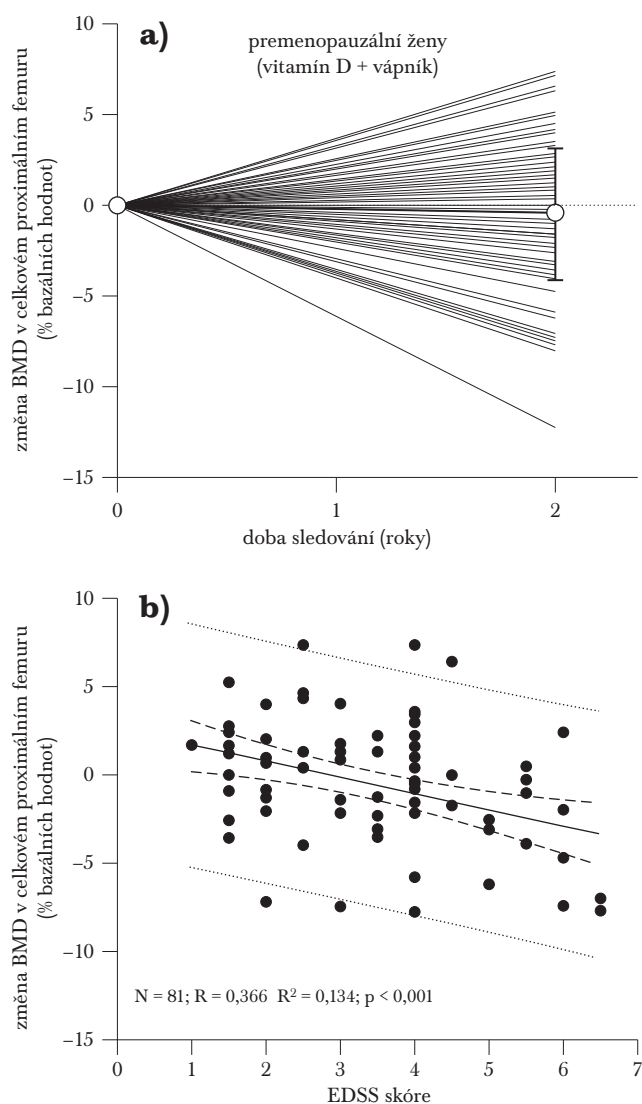


Výsledky prokázaly výraznou interindividuální variabilitu změn BMD i KM u pacientek bez osteoporózy i u léčených pacientek s osteoporózou. Ze sledovaných klinických a laboratorních parametrů (věk, BMI, polymorfismy VDR genu, 25-OH vitamin D, EDSS, doba RS, doba léčby GK nebo kumulativní dávka GK) pouze EDSS skóre významně negativně asociovalo s úbytkem BMD v oblasti celkového proximálního femuru i krčku femuru, jak u pacientek bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a vápníkem, tak u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem. Mezi změnou BMD v oblasti bederní páteře a EDSS jsme žádnou asociaci nezjistili. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi, které dokumentovaly významnou negativní korelaci mezi stupněm EDSS skóre a celotělovým

množstvím kostního minerálu (BMC) [13] nebo BMD v oblasti proximálního femuru [6,10–13]. K lokalizovanému úbytku BMD v oblasti proximálního femuru dochází také 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 ve vztahu k EDSS velmi pravděpodobně 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. Omezení chůze u pacientek s RS je tedy velmi významným faktorem, který přispívá k úbytku BMD v oblasti proximálního femuru, a to již u mladých premenopauzálních žen. Meta-analýza hodnotící vliv chůze na BMD u postmenopauzálních žen s osteoporózou v populaci

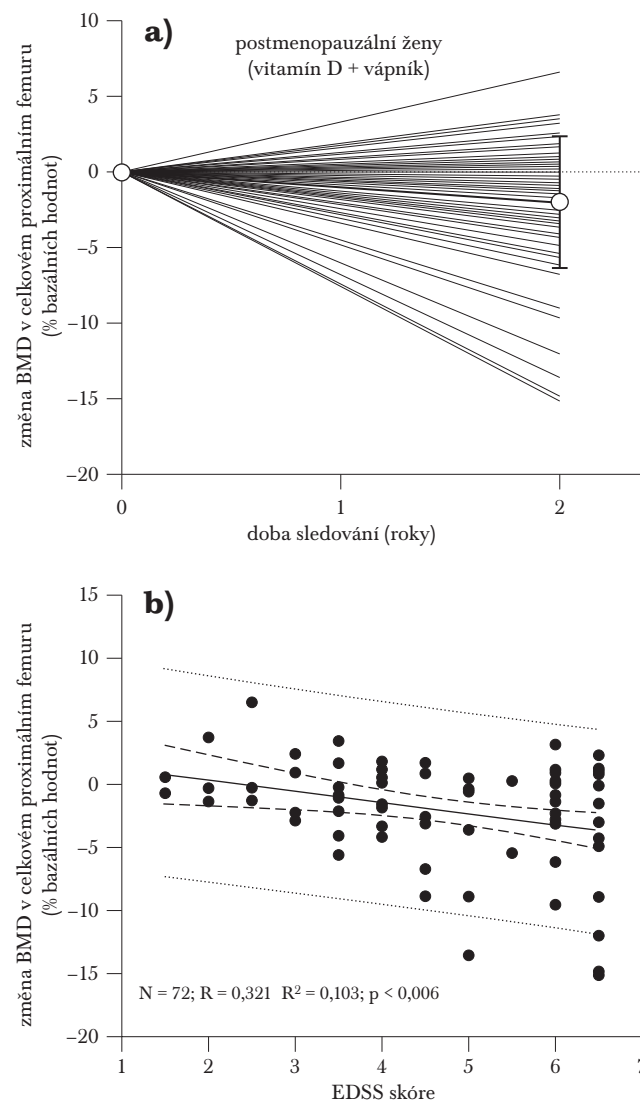
Graf 3

Změny kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru u jednotlivých premenopauzálních žen s RS bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a vápníkem (a) a vztah mezi změnami BMD v proximálním femuru a EDSS skóre (b)



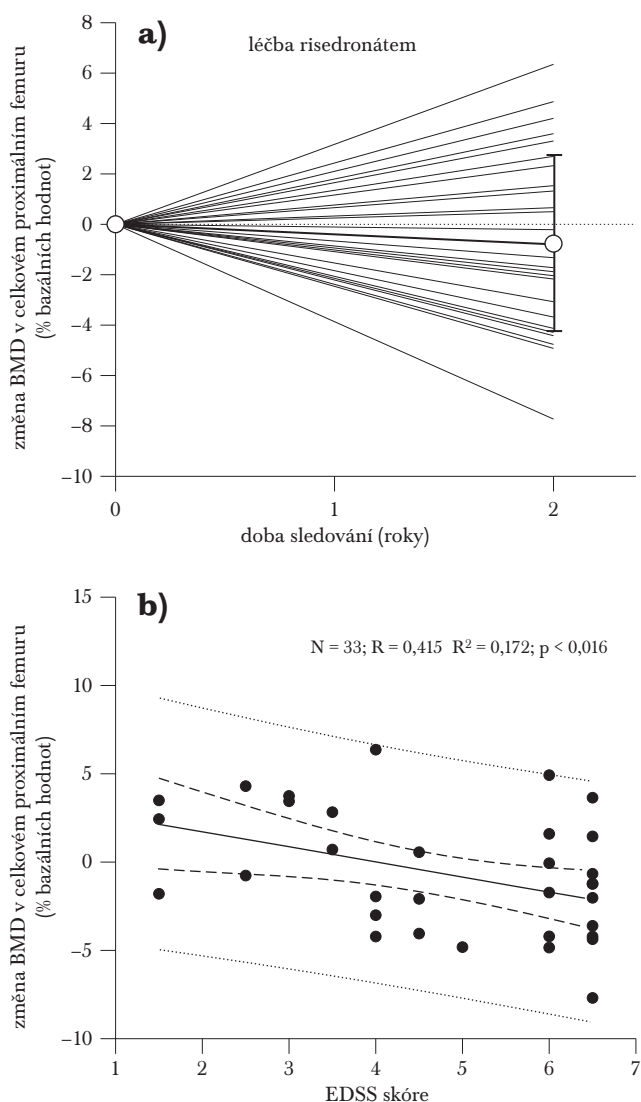
Graf 4

Změny kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru u jednotlivých postmenopauzálních žen s RS bez osteoporózy suplementovaných vitamínem D a vápníkem (a) a vztah mezi změnami BMD v proximálním femuru a EDSS skóre (b)



Graf 5

Změny kostní denzity (BMD) v celkovém proximálním femuru u jednotlivých RS pacientů s osteoporózou léčených 2 roky risedronátem (a) a vztah mezi změnami BMD v proximálním femuru a EDSS skóre (b)



Tabulka 3

Průměrná změna ± 1 SD kostní denzity (BMD) v oblasti bederní páteře (LS), celkového proximálního femuru (TF) a krčku femuru (FN) po 2 letech sledování u pacientek s RS bez osteoporózy a u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem

	Premenopauzální ženy	Postmenopauzální ženy	Pacienti léčení risedronátem
N	81	72	33
Změna LS %			
průměr $\pm$ SD	+0,6 $\pm$ 4,2	-2,0 $\pm$ 4,37	+4,8 $\pm$ 3,6
Změna TF %			
průměr $\pm$ SD	-0,5 $\pm$ 3,7	-2,2 $\pm$ 4,4	-0,8 $\pm$ 3,5
Změna FN %			
průměr $\pm$ SD	-0,4 $\pm$ 4,7	-1,8 $\pm$ 5,5	0,9 $\pm$ 3,8

bez RS prokázala signifikantní vliv na BMD v oblasti krčku femuru [32]. Předchozí studie u populací bez RS také dokumentovaly, že pravidelná fyzická zátěž může zvýšit množství svalové hmoty a zlepšit BMD v oblasti krčku femuru u mladých i u starších lidí [33]. Krátkodobé cvičební programy u pacientů s RS vedly ke zlepšení svalové hmoty a chůze [34,35], ale zatím nebyly současně studovány i účinky cvičení na BMD. V našem souboru jsme neprokázali vliv polymorfismu VDR na změnu BMD nebo KM u pacientek bez osteoporózy nebo s osteoporózou léčených risedronátem. Výsledky naší pilotní studie zatím nelze srovnat s jinými podobnými studiemi u pacientů s RS. V populacích bez RS ale bylo zjištěno, že polymorfismus VDR genu (Bsm-I) může významně modulovat odpověď BMD a markerů kostní remodelace na samotný příjem vápníku [19,36], na suplementaci vápníkem a vitamínem D [37] nebo na antiresorpční léčbu raloxifenem nebo alendronátem [38–39]. Naše studie má ale řadu limitací, kdy se kromě malého počtu pacientů v jednotlivých skupinách mohou uplatňovat i další faktory. Ve sledovaném souboru jsme zjistili vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D a pacientky s deficitem vitamínu D nebyly ze studie vyřazeny. Těžký nedostatek vitamínu D (25-OH vitamínu D < 10 ng/ml) byl zjištěn u 9,1 % pacientek bez osteoporózy a u 11,7 % pacientek s osteoporózou; středně těžký nedostatek (10–30 ng/ml) u 60 % pacientek bez osteoporózy a u 61,8 % pacientek s osteoporózou. Tyto výsledky jsou v souladu s odhadovanou prevalencí nedostatku vitamínu D, jak v obecné populaci, která se podle různých průzkumů pohybuje mezi 50–80 % [40,41], tak u pacientů s RS [42]. Větší populační studie u pacientů s RS ale zatím v ČR nebyly publikovány. V našem souboru jsme ale neprokázali žádný vztah mezi vstupními koncentracemi 25-OH vitamínu a BMD nebo jejími změnami.

Závěr

V této práci jsme prokázali, že omezená schopnost chůze u mobilních pacientek s RS (EDSS $\leq 6,5$) významně přispívá k úbytku BMD v oblasti celkového proximálního femuru a v krčku femuru jak u premenopauzálních a postmenopauzálních žen bez osteoporózy, tak u pacientek s osteoporózou léčených risedronátem. Dvouletá léčba risedronátem vedla k signifikantnímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře, ale nikoliv v oblasti proximálního femuru, kde jsme nezaznamenali statisticky významné změny BMD. Je zřejmé, že pro optimální léčbu pacientů s poruchou chůze je vhodná kombinace antiresorpční léčby a cvičení se zaměřením na rehabilitaci chůze a svalů dolních končetin. Polymorfismy VDR genu ani léčba GK v našem souboru pacientek neměly významný vliv na změnu BMD po 2 letech sledování. Vysoká prevalence nedostatku vitamínu D ale svědčí pro to, že deficit vitamínu D se může uplatňovat v patogenezi osteoporózy

u pacientů s RS, i když v našem souboru pacientek jsme nezjistili vztah mezi vstupní hladinou 25-OH vitamínem D a BMD nebo KM. Větší longitudinální studie jsou nezbytné pro ověření účinnosti suplementace vitamínem D a antiresorpční léčby ve vztahu k polymorfismům VDR genu. V populaci pacientů s RS bude ale vždy nezbytné zvažovat poruchu mobility, která významným způsobem zvyšuje heterogenitu odpovědi BMD na léčebná nebo preventivní opatření.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11335-6/2010.

Literatura

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–1517.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ozgoemren 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.
- Havrdová E, Týblová M, Štěpán J, Horáková D, Tichá V, Nováková I, Zelená L, Zikán V, Hlášenská J. Výskyt osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou v závislosti na míře kortikoterapie a stupni hybného postižení. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2004;67(100(4):234–240.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–1452.
- 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.
- 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.
- Ozgoemren 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.
- Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk 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.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(17):1394–1398.
- 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.
- Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Nordsetten L, Eriksen EF, Holmøy T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77(2):151–157.
- Nilsagard 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.
- 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.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3657–3661.
- Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, Egan KS, Sambrook PN, Muhs JM, Eisman JA. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995;10(6):991–996.
- Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, van Schoor NM, van Leeuwen JP, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1491–1501.
- Tokita A, Matsumoto H, Morrison NA, Tawa T, Miura Y et al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1003–1009.
- Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandt ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL, Lips P, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Reeve J, Reid DM, Amedei A, Bassiti A, Bustamante M, Husted LB, Diez-Perez A, Dobnig H, Dunning AM, Enjuanes A, Fahrleitner-Pammer A, Fang Y, Karczmawicz E, Kruk M, van Leeuwen JP, Mavilia C, van Meurs JB, Mangion J, McGuigan FE, Pols HA, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor NM, Scollen S, Sherlock RE, Ioannidis JP; APOSS Investigators; EPOS Investigators; EPOLOS Investigators; FAMOS Investigators; LASA Investigators; Rotterdam Study Investigators; GENOMOS Study. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006;145(4):255–264.
- Grundberg E, Brändström H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(3):323–328.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;15:207(1–2):117–121.
- Mamutse G, Woolmore J, Pye E, Partridge J, Boggild M, Young C, Fryer A, Hoban PR, Rukin N, Aldersea J, Strange RC, Hawkins CP. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with reduced disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(9):1280–1283.
- Sioka C, Papakonstantinou S, Markoula S, Gkartziou F, Georgiou A, Georgiou I, Pelidou SH, Kyritsis AP, Fotopoulos A. Vitamin D receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in northwest Greece. *J Negat Results Biomed* 2011; 10:3.
- Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Ma KM. Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2008;19(3):357–364.
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006;17(2):180–192.
- 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.
- Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsaard 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.
- Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008;43(3):521–531.
- Ryan AS, Ivey FM, Hurlbut DE, Martel GF, Lemmer JT, Sorkin 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.
- 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.
- Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neuro Rehabil Neural Repair* 2009;23(2):108–116.
- Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordoz J, Schaefer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PW, Eisman JA, Holick MF. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1997;12(7):1049–1057.
- Michaëlsson K, Wolk A, Jacobsson A, Kindmark A, Grundberg E, Stiger F, Mallmin H, Ljunghall S, Melhus H. The positive effect of dietary vitamin D intake on bone mineral density in men is modulated by the polyadenosine repeat polymorphism of the vitamin D receptor. *Bone* 2006;39(6):1343–1351.
- Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V. Raloxifene administration in post-menopausal women with osteoporosis: effect of different BsmI vitamin D receptor genotypes. *Hum Reprod* 2003;18(1):192–198.
- Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V. Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with BsmI vitamin D receptor genotypes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(3):365–371.
- 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.
- 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.
- Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13192.