

## Název práce: SKELET A ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Osteoporóza a zlomeniny se vyskytují u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) častěji než v běžné populaci. Osteoporotické zlomeniny, zejména proximálního femuru a obratlů významně zvyšují morbiditu i mortalitu. Zlomeniny jsou u pacientů s RS zvláště závažné, jelikož mají za následek další omezení hybnosti a zhoršení kvality života s prohloubením závislosti postižených osob na dopomoci. Byť je osteoporóze u pacientů s RS věnováno v posledních letech již více pozornosti, tak zatím chybí ověřené preventivní a léčebné postupy. Hlubší poznání patogeneze a rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin u RS umožní i včasnou identifikaci rizikových osob.

V populaci pacientů s RS léčených na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN jsme dokumentovali zvýšený výskyt osteoporózy a snížené denzity kostního minerálu (BMD), a to i ve skupině premenopauzálních žen (8,8 a 59,3%, resp.) a mladších mužů (25% a 62,5%, resp.). V longitudinální studii (474 pacientů, průměrný věk 43±10 let, 73% žen a 27% mužů) jsme prokázali signifikantní vliv hybného deficitu (EDSS ≥ 6, Expanded Disability Status Scale), jak na ztrátu BMD, zejména v oblasti proximálního femuru, tak na výskyt nízkotraumatických zlomenin (roční riziko 3 % při EDSS < 6 a 3,5% při EDSS ≥ 6). Léčba glukokortikoidy (kumulativní dávka) neasociovala s rizikem zlomenin, ale s BMD. Prokázali jsme významný negativní vliv hybného deficitu také na svalovou hmotu. Multivariační analýza u mužů potvrdila, že svalová hmotu dolních končetin je nezávislým prediktorem celotělového obsahu kostního minerálu (TBBMC). U premenopauzálních žen jsme zjistili významný vztah mezi celotělovou svalovou hmotou a celotělovou BMD a TBBMC. Výsledky práce upozornily na vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D, který může přispívat ke snížení svalové síly a zvyšovat riziko pádů. Těžký nedostatek (25OHD < 10 ng/ml) byl zjištěn u 8,2 % pacientek a středně těžký nedostatek (10-30 ng/ml) u 70 % pacientek (vs. 2,5% a 50,7 % zdravých žen, resp.).

Prokázali jsme, že hybný deficit u RS významně zasahuje do procesu kostní remodelace. Pacienti s EDSS ≥ 5,5 měli signifikantně vyšší plazmatické koncentrace markeru kostní resorpce βCTX ve srovnání s kontrolní skupinou. Bazální koncentrace βCTX významně korelovaly se ztrátou BMD v proximálním femuru a s EDSS. Sérové koncentrace sklerostinu (osteocyty produkovaný inhibitor Wnt signální dráhy) u pre- i postmenopauzálních žen pozitivně asociovaly s EDSS a negativně s markerem syntézy kostního kolagenu PINP. Významná pozitivní asociace byla nalezena mezi sérovým sklerostinem a markerem kostní resorpce TRAP5b u premenopauzálních žen. Tyto výsledky podporují centrální význam osteocytů v patogenezi osteoporózy u RS.

U pacientů s RS a osteoporózou, kteří byli současně léčeni nízkou dávkou p.o. glukokortikoidů vedla roční léčba teriparatidem (PTH 1-34) k signifikantnímu nárůstu markeru kostní novotvorby PINP v séru a BMD v bederní páteři (nesignifikantní zvýšení BMD v proximálním femuru). Léčba aminobisfosfonátem risedronátem vedla k očekávanému snížení markerů kostní remodelace (βCTX, PINP) a k mírnějšímu nárůstu BMD v páteři ve srovnání s teriparatidem. Změna BMD v proximálním femuru byla u pacientů léčených risedronátem významně negativně ovlivněna hybným deficitem. Vzhledem ke ztrátě kostní i svalové hmoty, zejména v oblasti dolních končetin bude vhodné v dalších studiích posuzovat interakce farmakologické léčby s dalšími postupy zaměřenými na posílení svalové hmoty a síly. Vyhodnocení stavu skeletu a rizika zlomenin by mělo být nedílnou součástí plánu péče o pacienty s RS. Výsledky naší práce ukázaly, že osteoporotické zlomeniny vznikají již u mladších mužů a u premenopauzálních žen, což zdůrazňuje význam včasné identifikace rizikových pacientů a zavedení vhodných preventivních opatření.

Tři nejcitovanější publikace se vztahem k tématu přednášky:

Týblová M, Kalinčík T, Zikán V, Havrdová E. Impaired ambulation and steroid therapy impact negatively on bone health in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2015, 22:624-632. IF=3,956

Zikán V, Týblová M, Raška I Jr, Havrdová E, Luchavová M, Michalská D, Kuběna AA. Bone mineral density and body composition in men with multiple sclerosis chronically treated with low-dose glucocorticoids, *Physiol Res*, 2012, 61:405-417. IF=1,531

Štěpán JJ, Havrdová E, Týblová M, Horáková D, Tichá V, Nováková I, Zikán V. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids, *Clin Chim Acta*, 2004, 348:147-54. IF= 1,961