

Riziko osteoporózy a zlomenin u pacientů s roztroušenou sklerózou

V. ZIKÁN

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

SOUHRN

Zikán V.: Riziko osteoporózy a zlomenin u pacientů s roztroušenou sklerózou

Ženy i muži s roztroušenou sklerózou (RS) mají zvýšené riziko vzniku osteoporózy a zlomenin. Hlavním faktorem, který vede k úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku zlomenin, je u nemocných s RS motorický deficit. Z dalších vlivů se může uplatňovat deficit vitamínu D, léčba glukokortikoidy a/nebo antidepresivy a pravděpodobně také vlastní onemocnění RS. Osteoporotické zlomeniny významně přispívají k nemocnosti i úmrtnosti a dále prohlubují závislost nemocných s RS. Posouzení stavu skeletu včetně měření BMD nepochybně patří do plánu péče o nemocné s RS. Opatření pro prevenci a léčbu osteoporózy u nemocných s RS nejsou v současné době součástí žádných doporučených postupů. Práce navrhuje pracovní postup pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s RS.

Klíčová slova: osteoporóza, riziko zlomenin, roztroušená skleróza, doporučené postupy

SUMMARY

Zikán V.: The risk of osteoporosis and fractures in patients with multiple sclerosis

Both women and men with multiple sclerosis (MS) are at increased risk of developing osteoporosis and fractures. The principal factor resulting in low bone mass and increased fracture risk in MS is immobility. The vitamin D deficiency, treatment with glucocorticoids and / or antidepressants and probably also own disease MS may contribute to development of osteoporosis. Osteoporosis-related fractures cause increased morbidity and mortality and add to the burden of having MS. Therefore, bone health assessment including bone mineral density measurement should be a part of the integral management of persons with MS. There are currently no guidelines how to best prevent and treat osteoporosis in patients with MS. The work proposes an algorithm for the screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with MS.

Keywords: osteoporosis, fracture risk, multiple sclerosis, clinical guidelines

Osteologický bulletin 2012;17(2):50–58

Adresa: MUDr. Vít Zikán, Ph.D., III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2, e-mail: vit.zikan@vfn.cz

Došlo do redakce: 9. 1. 2012

Přijato k tisku: 19. 6. 2012

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, v jehož patogenезi se uplatňují jak autoimunitní děje, tak následná neurodegenerace. Tři hlavní průběhy onemocnění jsou: relabující/remitentní RS, sekundárně progresivní RS a primárně progresivní RS. Přibližně 65 % pacientů s relaps-remitentní formou RS vstoupí do sekundárně progresivní fáze, zatímco přibližně u 20 % je průběh onemocnění progresivní od začátku [1]. Incidence RS se udává 3 až 7 osob na 100 000 obyvatel a prevalence mezi 100–120 osobami na 100 000 obyvatel [2]. Klinická symptomatologie je u pacientů s RS velmi rozmanitá: poruchy 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 re-

modelaci s následným rozvojem osteoporózy a zlomenin [3]. Osteoporóza a zlomeniny se vyskytují u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [4–11]. Stav skeletu ale není u pacientů s RS v současné době rutinně vyšetřován a prevence osteoporózy u této rizikové skupiny osob postrádá jednotný přístup [12,13]. Zlomeniny jsou přitom u pacientů s RS zvláště závažné, jelikož mají za následek další zhoršení mobility i kvality života a dále prohlubují závislost postižených osob na dopomoci. Práce podává stručný přehled hlavních patogenetických mechanismů úbytku kostní hmoty a rizika zlomenin u pacientů s RS a navrhuje algoritmus, jak v péči o tyto nemocné postupovat v klinické praxi.

Epidemiologie osteoporózy a zlomenin u pacientů s RS

Osteoporóza a zlomeniny se vyskytují u pacientů s RS častěji než ve zdravé populaci [4–11]. U pacientů s RS ubý-

vá kostní denzita (BMD), jak v oblasti bederní páteře, tak v proximálním femuru, kde je úbytek BMD nejvýraznější [6–9,13,14]. Populační i případové studie svědčí o vyšší incidenci osteoporotických fraktur u osob s RS [4,5,8–11]. Retrospektivní kohortová studie, která hodnotila údaje z databáze britských praktických lékařů (UK General Practice Research Database) v letech 1996–2007, zjistila, že pacienti s RS mají téměř 3krát vyšší riziko zlomenin kyčle ve srovnání s kontrolní skupinou osob bez RS (HR = 2,79; 95% CI: 1,83–4,26) [11]. Riziko všech osteoporotických zlomenin bylo zvýšeno 1,4krát (HR = 1,35; 95% CI: 1,13–1,62) a u pacientů, kteří v posledním půlroce užívali p.o. nebo i.v. GK bylo riziko zlomenin zvýšeno 1,9krát (HR = 1,85; 95% CI: 1,14–2,98). Rovněž užívání antidepresiv v posledních 6 měsících vedlo ke zvýšení rizika zlomenin přibližně 1,8krát (HR = 1,79; 95% CI: 1,37–2,35) [11]. Téměř 2krát vyšší riziko zlomenin kyčle u pacientů s RS (adj. HR: 1,9, 95% CI: 1,1–3,4) dokumentovali Bazelier a spol. také v populační kohortové studii v dánské populaci (Danis National Health Register a Danish MS Register) [15]. Navíc zde bylo zjištěno, že pacienti s vyšším stupněm disability s EDSS ≥ 6 měli 2,6krát vyšší riziko osteoporotické zlomeniny ve srovnání s pacienty s EDSS ≤ 3 (adj. OR: 2,6; 95% CI: 1,0–6,6); (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [15]. Podobně i průřezová studie autorů Marrie a spol. zjistila spojitost mezi rostoucím stupněm motorického deficitu a výskytem zlomenin u nemocných s RS [14]. Prevalence zlomenin obratlů, kyčle nebo zápěstí byla po 13 letech 11,2 % u pacientů s lehkým stupněm motorického postižení ($\sim$ EDSS ≤ 3), 17,1 % u pacientů se středně těžkým motorickým deficitem ($\sim$ EDSS 4–5,5) a 20,3 % u pacientů s těžkým motorickým deficitem ($\sim$ EDSS ≥ 6).

Patofyziologie osteoporózy a zlomenin u pacientů s RS

Kvalita a množství kostní hmoty u dospělých osob závisí na věku, genetické dispozici a dalších převážně modifikovatelných faktorech, jako jsou fyzická aktivita, tělesná váha, výživa, hormonální stav nebo toxické vlivy prostředí. U dospělých pacientů s RS přispívá k rozvoji sekundární osteoporózy zejména progredující porucha hybnosti [10,14], ale pravděpodobně se uplatňují i další vlivy: nedostatek vitamínu D [6,16], dlouhodobá léčba glukokortikoidy (GK), deficit sexagenů a další faktory [13,17]. K vyšší prevalenci zlomenin u pacientů s RS přispívá i zvýšené riziko pádů v důsledku poruchy rovnováhy a ztráty svalové síly [18–20].

Motorický deficit a snížená fyzická aktivita

Při imobilizaci dochází k poruše funkce osteocytů a dochází k jejich zvýšené apoptóze. Osteocyty představují 95 % všech kostních buněk a jejich síť tvoří významný homeostatický systém skeletu, který citlivě vnímá změny mechanického zatížení skeletu („mechanosenzory kosti“) a reguluje kostní hmoty (detekce mikropoškození) a reguluje kostní remodelaci [21]. Imobilizací indukovaná apoptóza osteocytů stimuluje osteoklastogenezi a kostní resorpci [22] a dlouhodobě vede k útlumu kostní novotvorby [23–25]. Na molekulární úrovni bylo zjištěno, že imobilizace je spojena s up-

regulací genu Sost v osteocytech, se zvýšenou produkcí sklerostinu (produkt Sost genu) [25]. Sklerostin je zodpovědný za inhibici signální dráhy Wnt/beta-catenin, která je nezbytná pro novotvorbu kosti. V experimentálních studiích bylo zjištěno, že myši s deficitem sklerostinu (Sost $-/-$) byly odolné proti úbytku kostní hmoty vyvolané imobilizací [25]. Naopak podání sklerostinu neutralizačních protilátek v experimentálním modelu imobilizace navodilo dramatické zvýšení kostní novotvorby a snížení osteoresorpce [26]. Waldorff a spol. ukázali, že osteocyty nemusejí správně pracovat při reparaci drobných poškození skeletu v případě, že skeletu chybí fyziologická mechanická zátěž [27].

Větší ztráta BMD v proximálním femuru u pacientů s RS 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. S tímto typem úbytku BMD se setkáváme také u pacientů s centrální míšní lézí [28,29] nebo u pacientů po cévní mozkové příhodě [30], kdy ztráta BMD je větší na parietické straně těla. Pro hodnocení motorického deficitu, zejména schopnosti chůze se u pacientů s RS standardně užívá tzv. Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu invalidity (disability) (EDSS, Expanded Disability Status Scale) [31]. U EDSS $< 3,5$ není omezení v chůzi a hodnocení je hlavně neurologický deficit, EDSS od 4 do 5,5 je definováno jako chůze bez asistence, ale s limitací vzdálenosti, kterou pacient ujde bez odpočinku na 100–500 m, přičemž EDSS 4 je omezení na vzdálenost 500 m a u EDSS 5,5 na vzdálenost 100 m. Pacienti s hodnotami EDSS 6,0 potřebují jednostrannou oporu a délka chůze je alespoň 100 m a při EDSS 6,5 je nutná bilaterální opora a délka chůze je alespoň 20 m. Nemocní s EDSS ≥ 7 nejsou schopni samostatné chůze (pouze přesunu z lůžka na vozík). Bylo zjištěno, že EDSS negativně koreluje s BMD, zejména v oblasti proximálního femuru [6–9,32–35]. U pacientů s dobrou fyzickou aktivitou s nízkým EDSS skóre ($< 3,5$) bývá BMD v normě [33], i když některé recentní práce dokumentovaly významný úbytek BMD i u pacientů s minimálním motorickým deficitem [17].

Fyzická inaktivita a rovněž dlouhodobá léčba GK může ovlivňovat i tělesné složení, zejména svalovou hmotu, 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 beztlakovou (svalovou) tělesnou hmotou a BMD, zejména u imobilních pacientů s výrazným motorickým deficitem (EDSS $\geq 7,0$), ale nikoli u chodících nemocných s lehčím motorickým postižením [36–39].

Nedostatek vitamínu D

Významu vitamínu D u pacientů s RS je v poslední době věnována velká pozornost, zejména z hlediska jeho extraskeletálních účinků. Snížené koncentrace vitamínu D mohou být častější u pacientů s vyšším stupněm motorického deficitu vzhledem k nízké expozici slunečnímu záření. Rovněž intolerance tepla, únava a svalová slabost u pacientů s RS přispívá k větší ochraně pacientů před slunečním zářením. I když u nemocných s RS byly opakovaně zjištěny

nízké koncentrace vitamínu D [6,9,16,33,35,40], řada studií nenalezla žádný statisticky významný rozdíl v koncentracích 25-hydroxyvitamínu D v séru mezi nemocnými s RS a zdravými kontrolami [8, 41–43]. Ozgocmen a spol. a také Terzi a spol. zjistili významné snížení koncentrací 25-hydroxyvitamínu D v séru u pacientů s RS oproti kontrolní skupině [33,35], zatímco Kragt a spol. zjistili u pacientů s RS snížené hladiny v létě, ale nikoliv v zimě [43]. Bylo zaznamenáno také snížení koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v séru při akutních exacerbacích RS [44]. Z hlediska kostního metabolismu, zatím nebyla zaznamenána žádná korelace mezi 25-hydroxyvitamínem D a BMD u pacientů s RS, i když počty pacientů ve studiích byly malé, a studie se také lišily geografickou oblastí [45]. Jedna australská studie zjistila silnou negativní korelaci mezi stupněm disability (EDSS skóre) a hladinami 25-hydroxyvitamínu D [16]. Naopak, v holandské studii nebyl nalezen žádný vztah mezi EDSS a hladinami 25-hydroxyvitamínu D v létě nebo v zimě [43]. Dosavadní studie ale zatím nepotvrdily kauzalitu mezi nedostatkem vitamínu D a etiopatogenezí RS [46]. Nízké sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D přispívají, jak k rozvoji sekundární hyperparatyreózy, tak ke zhoršení metabolismu svalové hmoty a k vyššímu riziku pádů.

Pády

Pády jsou u pacientů s RS časté [47–49] a jejich frekvence je pravděpodobně vyšší než u osob starších 65 let v populaci bez RS, z nichž přibližně 30 % padá alespoň 1x ročně [50]. Pacienti s vyšším stupněm motorického deficitu padají častěji. Ve studii Marrie a spol. referovalo alespoň 1 pád za poslední rok 41,6 % pacientů s lehkým stupněm disability, 66,4 % pacientů se středním stupněm disability a 62,1 % pacientů s těžkým stupněm motorického deficitu [14]. Nejvyšší riziko pádů je tedy u pacientů, kteří jsou ještě mobilní, ale k chůzi již potřebují jednostrannou nebo oboustrannou oporu (EDSS 6–6,5).

Iatrogenní vlivy

Glukokortikoidy

U pacientů s RS je časté užití pulzní léčby GK po dobu 3–5 dní v době akutní exacerbace („ataky“) onemocnění. Naopak dlouhodobá léčba GK již v současné době, kdy jsou dostupné další imunomodulační léky, nepatří ke standardní léčbě u většiny pacientů s RS. Publikované prospektivní studie, ve kterých pacienti s RS dostávali opakovaně i.v. pulsy methylprednisolonu, neprokázaly významný úbytek BMD během 6 nebo 12 měsíců léčby [51,52]. 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 [51]. Pouze dvě průřezové studie poukázaly na možnou souvislost mezi úbytkem kostní hmoty a léčbou GK [33,36]. Formica a spol. zjistili deficit celotělového obsahu kostního minerálu u pacientů s RS s těžkým motorickým deficitem, což autoři vysvětlovali současně zjištěním úbytku svalové hmoty, jelikož doba trvání léčby GK významně korelovala s množstvím svalové hmoty [36]. Bylo zjištěno, že u pacientů s RS

s nižším stupněm motorického postižení léčených kontinuálně nízkými dávkami prednisolonu po dobu 6,2 roku (průměrná dávka prednisolonu 7,3 mg/den) neměla léčba GK (trvání léčby, denní nebo kumulativní dávka GK) významný vliv na BMD [53]. Ozgocmen a spol. zjistili, že kumulativní dávka GK (zjištěna odhadem z anamnézy pacientů) významně negativně korelovala s BMD v oblasti velkého trochanteru, ale už nikoliv s BMD v krčku stehenní kosti nebo v bederní páteři [33]. 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 neužívají [54]. Přitom již nízké dávky prednisolonu (mezi 2,5–5 mg/den) jsou v epidemiologických studiích spojovány se zvýšeným rizikem zlomenin [55]. Samotné měření BMD totiž nehodnotí kvalitu kosti, kterou GK významně porušují.

Antidepresiva

Bylo zjištěno, že užívání antidepresiv s vysokou afinitou k 5-HTT (5hydroxytryptamin reuptake transportér) je spojeno s vyšším rizikem osteoporotických fraktur ve srovnání s užíváním antidepresiv se střední nebo nízkou afinitou k 5-HTT [62]. BMD byla nižší u nemocných, kteří užívali selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ale nikoliv mezi uživateli jiných antidepresiv [63,64]. In vivo studie ukázaly, že 5-HTT může snížit kvalitu i množství kostní hmoty [65]. 5-HTT se nachází v osteoblastech, osteoklastech i osteocytech a inhibice 5-HTT pomocí SSRI (fluoxetinhydrochlorid) měla anti-osteoblastické účinky u potkanů [65]. Další výzkum je třeba k potvrzení tohoto zjištění s ohledem na rozšířené užití SSRI u lidí.

Další vlivy

Imunitní systém, cytokiny

V etiopatogenezi RS i osteoporózy mají významnou úlohu i imunitní buňky a cytokiny [61,62]. Zánětlivá a autoimunitní onemocnění, vedoucí k aktivaci T-lymfocytů, mohou porušovat kostní homeostázu a stimulovat osteoresorpci. Aktivované T-lymfocyty exprimují prozánětlivé cytokiny, především tumor nekrotizující faktor α , které dále stimulují expresi RANK ligandu (receptor aktivující nukleární faktor kappa B ligand) v kostním mikroprostředí. Samotné aktivované T-lymfocyty rovněž produkují RANKL [63]. Lymfocyty ale mohou produkovat také cytokiny s inhibičními účinky na osteoklasty a osteoklastogenezi, patří mezi ně IL-4, IL-10, IL-13 a INF- γ . Osteoblasty produkují i další polypeptid, osteoprotegerin (OPG), který je vazebným receptorem pro RANKL, a blokuje tak vazbu RANKL-RANK na preosteoklastech a osteoklastech. Systém RANKL/RANK/OPG je klíčový pro regulaci kostní remodelace, kdy vyšší poměr RANKL/OPG stimuluje osteoresorpci a vede k úbytku kostní hmoty. U pacientů s RS zatím nebyl význam T-lymfocytů ve vztahu RANKL/OPG systému a regulaci kostní remodelace detailně zkoumán. V menších studiích byly zjištěny vyšší sérové koncentrace RANKL ale i OPG u pacientů s RS ve srovnání se zdravými osoba-

mi [64]. Z dalších cytokinů byl zkoumán např. osteopontin [65–67]. Význam osteopontinu a dalších cytokinů ve vztahu ke kostnímu systému ale vyžaduje další studium.

Rizikové faktory a diagnostika osteoporózy u pacientů s RS

Roztroušená skleróza, podobně jako jiné chronické choroby, přispívá k rozvoji sekundární osteoporózy. Vyhodnocení stavu skeletu a rizika zlomenin by mělo být nedílnou součástí plánu péče pro pacienty s RS, a to zejména u žen po menopauze a u mužů starších 50 let věku, ale i u mladších pacientů při vyšším stupni motorického postižení (při EDSS ≥ 6), anebo v případě dlouhodobé léčby GK (v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce, při pulzní léčbě GK při častém opakování pulzů). Klinické rizikové faktory osteoporózy a zlomenin se zaměřením na pacienty s RS jsou uvedeny v *tabulce 1*. Návrh algoritmu pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s RS znázorňuje *graf 1*. Návrh vychází ze současných doporučených postupů pro postmenopauzální ženy a muže ve věku od 40 do 90 let. Z hlediska pacientů s RS je algoritmus doplněn o hodnocení stavu disability pomocí EDSS a zdůrazněno je rovněž zhodnocení stavu zásobenosti vitamínem D, jehož nedostatek je zvláště u imobilních pacientů s RS velmi častý. V další části textu je navržený postup dále diskutován.

Za velmi praktické se ukazuje hodnocení stavu disability pomocí EDSS skóre, jelikož je hodnocena zejména schopnost chůze, jejíž omezení je samo o sobě významným rizikovým faktorem zlomenin. Hodnota EDSS = 6 je považována za praktický práh (cutoff) při posuzování stavu disability, jelikož tato hodnota je ve většině případů spojena s nevratnou progresí motorického postižení [68,69]. Při EDSS ≥ 6 významně klesá BMD v proximálním femuru a zvyšuje se riziko pádů i zlomenin [70,71]. EDSS ≥ 6 někteří autoři proto považují za práh, kdy je indikováno vyšetření BMD [72].

Velmi důležité pro rozhodování o prognóze a léčbě pacienta je identifikace předchozích zlomenin po nepříměně malém úrazu (low trauma fractures). Za typické osteoporotické zlomeniny jsou považovány zlomeniny distálního úseku předloktí, zlomeniny humeru, obratlů Th a L páteře, žebra a proximálního úseku femuru. U pacientů s RS jsou častěji popisovány i zlomeniny tibie nebo pánve. Prodělaná osteoporotická zlomenina je ukazatel poškozené kvality kosti a velmi významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Mnoho ze zlomenin zaznamenaných u pacientů s RS je způsobeno minimálním traumatem, např. po pádu z výšky stojícího člověka. Některé z nich jsou prakticky atraumatické, např. zlomenina žebra po prudším otočení nebo při kašli, zlomeniny obratlů po zvednutí těžšího břemene, nebo zlomeniny pánve nebo femuru u imobilních pacientů bez zjevné vyvolávající příčiny. Pozornost bychom měli zaměřit zejména na zlomeniny obratlů, které mohou být zpočátku i lehkého stupně s minimální symptomatikou (až 50 % zlomenin obratlů), a mohou tak uniknout pozornosti. Zlomeniny obratlů se vyskytují až u 30–50 % pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni GK [73].

U postmenopauzálních žen a u mužů ve věku 40–90 let je vhodné k individuálnímu posouzení desetiletého absolutního rizika zlomenin využít algoritmus FRAX [74], zejména v primární péči, pokud nemáme k dispozici densitometrické vyšetření (DXA). FRAX je algoritmus (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), který hodnotí individuální desetileté riziko hlavních osteoporotických zlomenin (kyčle, klinické zlomeniny obratlů, humeru a zápěstí) a desetileté riziko zlomenin kyčle. FRAX hodnotí věk, pohlaví, BMI a další validované klinické rizikové faktory zlomenin s nebo bez hodnocení BMD. Roztroušená skleróza je chronické onemocnění, které vede k sekundární osteoporóze. V algoritmu FRAX[®] proto nemocným s RS můžeme přiřadit kategorii "sekundární příčiny osteoporózy", pokud nezadáme současně hodnotu BMD. V případě, že do výpočtu FRAX zadáme současně i hodnotu BMD, tak kategorie sekundární osteoporóza nemá žádný další vliv na vypočtené riziko. FRAX[®] totiž předpokládá, že riziko zlomenin je v případě sekundární osteoporózy zprostředkované prostřednictvím snížení BMD. Onemocnění RS není t.č. přiřazeno riziko, které by bylo nezávislé na BMD. FRAX[®] u pacientů s RS také nehodnotí stupeň imobility a zvýšené riziko pádů, tedy ve skutečnosti u nemocných s RS podhodnocuje riziko zlomenin. U pacientů léčených dlouhodobě GK by mohl FRAX přispět k lepší identifikaci rizikových pacientů, avšak FRAX nerozlišuje dávkování GK a rovněž není jasné, jakým způsobem bychom měli hodnotit vliv pulzní léčby GK, která se u pacientů s RS užívá nejčastěji. U premenopauzálních žen a u mužů mladších 40 let nelze algoritmus FRAX využít. Riziko zlomenin je u mladších osob obecně nižší ve srovnání s postmenopauzálními ženami a muži nad 50 let věku. Rozhodnutí o zahájení preventivních nebo léčebných opatření tedy v tomto případě zůstává na klinickém rozhodnutí. Z validovaných rizikových faktorů zlomenin je nepochybně nejsilnějším rizikovým faktorem již prodělaná osteoporotická zlomenina. Mezi další významné rizikové faktory patří imobilizace (EDSS ≥ 6), dlouhodobá léčba GK nebo anti-depresivy, rodinná anamnéza osteoporózy a nízký BMI. K rozhodnutí o zahájení léčby může přispět i rychlost úbytku BMD (viz monitorování BMD).

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Standardní metodou pro diagnostiku osteoporózy je měření BMD pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA, Dual-energy X-ray absorptiometry) v oblasti bederní páteře a proximálního femuru. DXA umožňuje diagnostikovat nízkou BMD a včas upřesnit riziko zlomeniny (ještě před vznikem zlomeniny). Jelikož BMD nehodnotí kvalitu kosti, je vhodné posuzovat BMD společně s klinickými rizikovými faktory, které vypovídají nepřímě o kvalitě kosti. Provedení rentgenového snímku páteře bychom měli zvažovat u všech pacientů s lokalizovanou bolestí v zádech, nebo v případě snížení tělesné výšky o více než 3 cm. Pro posouzení přítomnosti zlomenin obratlů lze s výhodou užít také boční projekci páteře v rozsahu T4 až L4 pomocí DXA (tzv. VFA, vertebral fracture assessment). Byť je rozlišovací schopnost DXA významně omezená ve srovnání se standardním rentgenovým snímkem páteře, výhodou

je nízká radiační expozice a provedení vyšetření v jedné době společně s měřením BMD.

Diferenciálně diagnostické vyšetření je třeba provést u všech pacientů s nálezem nízké BMD a/nebo nízkozátěžové zlomeniny, a vyloučit tak možné sekundární příčiny úbytku BMD a/nebo jiné metabolické nebo nádorové onemocnění. Postup u pacientů s RS se v zásadě neliší od doporučených postupů pro primární a sekundární osteoporózu. U nemocných s RS je důležité neopomenout i vyšetření 25-hydroxyvitaminu D (vyloučit nedostatek vitamínu D), případně pohlavních hormonů při podezření na hypogonadismus. V indikovaných případech jsou dostupná i serologická vyšetření při podezření na celiakii nebo genetické vyšetření při laktóze intoleranci. Biochemických markerů kostní remodelace lze užít k monitorování antiresorpční i osteoanabolické léčby osteoporózy, případně mohou diferenciálně diagnosticky upozornit na nadměrný útlum kostní remodelace při léčbě GK nebo na jiná metabolická nebo nádorová onemocnění skeletu.

Monitorování stavu skeletu u pacientů s RS

U pacientů s RS zatím nebyly doporučeny žádné postupy pro dlouhodobé sledování stavu skeletu. Zdali zástupné ukazatele sledování stavu skeletu – BMD a biochemické markery kostní remodelace lze užít i pro sledování stavu skele-

tu a monitorování účinnosti léčby u pacientů s RS zatím nebylo ověřeno v žádné prospektivní studii. Zatím tedy lze u léčených pacientů doporučit monitorování BMD a kostních markerů s vědomím určitých odlišností. U pacientů s postmenopauzální nebo involuční osteoporózou je doporučeno monitorovat změny BMD po 1–2 letech, případně v delších intervalech a změny biochemických markerů kostní remodelace po 6–12 měsících, zejména na počátku léčby. Významné zhoršení nebo zlepšení těchto ukazatelů je nutné posuzovat se znalostí tzv. nejmenší významné změny (LSC, Least Significant Change pro 95% hladinu spolehlivosti) stanovené pro danou metodu měření a dané pracoviště. Toto doporučení lze aplikovat i u pacientů s RS, v klinické praxi je ale třeba vzít v úvahu, že variabilita a rychlost změn BMD i kostních markerů může být odlišná ve srovnání s postmenopauzální nebo involuční osteoporózou. Výsledek je proto nutné vždy posuzovat v klinickém kontextu; např. výsledek měření kostního markeru bude významně ovlivněn p.o. nebo pulzní léčbou GK, také bude odlišná rychlost úbytku BMD v kyčli a v páteři u pacientů s vyšším stupněm EDSS. Samotný pokles BMD v kyčli tedy nemusí vypovídat o selhání účinnosti léku, ale o silném vlivu imobilizace na oblast kyčle. Z dalších faktorů mohou odpověď skeletu na léčbu modulovat nedostatek vitamínu D a vápníku s rozvojem sekundární hyperparatyreózy. Také vznik nové zlomeniny nemusí znamenat selhání účinnosti léčby, ale každá nízkotraumatická zlomenina je vždy ukazatelem výrazného porušení kvality kosti (je vyšší individuální riziko zlomenin), tedy může vést ke změně léčby nebo zahájení léčby bez ohledu na hodnotu BMD. Vždy se ale vyžaduje podrobné ověření etiologie. Pokud se BMD významně nehorší (změna není větší než LSC), biochemické markery zůstávají v referenčním rozmezí a pacient neprodělal novou zlomeninu, je velmi pravděpodobné, že zvolená léčba je účinná. V případě signifikantního zhoršení BMD v páteři, zvláště pokud nedojde ani k průkaznému snížení markeru kostní resorpce při antiresorpční léčbě a pacient případně prodělal i nízkotraumatickou zlomeninu, můžeme pochybovat o účinnosti zvolené léčby a zvažujeme její změnu. V případě poklesu BMD v oblasti kyčle, ale nikoliv páteře a současném významném snížení markeru kostní remodelace je pravděpodobné, že se nejedná o selhání účinnosti léčby, ale o vliv imobilizace na BMD v kyčli. Změny BMD a kostních markerů je tedy nutné vždy posuzovat individuálně v klinickém kontextu a případnou změnu léčby zvážit až po posouzení dalších příčin úbytku BMD. Vždy je vhodné posuzovat compliance pacienta (nepravidelné nebo nesprávné užívání léků, vápníku a vitamínu D).

Prevence a léčba osteoporózy

Možnosti prevence a léčby osteoporózy u pacientů s RS zahrnují jak obecná doporučení, která se týkají životního stylu, zejména omezení špatných návyků (nikotinu, nadměrného příjmu alkoholu), přiměřené fyzické aktivity a rehabilitace a optimalizace stavu vitamínu D, tak specializované cvičební programy a farmakologickou léčbu pro pacienty s vysokým rizikem zlomenin.

Tabulka 1

Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin se zdůrazněním rizikových faktorů u nemocných s RS

• Dědičná dispozice osteoporózy
• Zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu
• Věk nad 50 let
• Menopauza, amenorea trvající déle než 1 rok, hypogonadismus
• Časté pády, poruchy rovnováhy, snížení svalové síly
• Fyzická inaktivita (chůze denně < 4 hodiny)
• Motorický deficit, zejména chůze s oporou (EDSS ≥ 6) nebo neschopnost vstát ze židle bez dopomoci rukou
• Nízká tělesná hmotnost (< 58 kg, BMI < 19 kg/m ²)
• Dlouhodobá léčba glukokortikoidy (v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší 3 měsíce, při pulzní léčbě GK při častějším opakování pulzů).
• Dlouhodobá léčba antidepresivy (zejména typu SSRI)
• Chronická antikonvulzivní léčba, chronická léčba blokátory protonové pumpy
• Nedostatek vitamínu D, nízký příjem vápníku
• Nikotinismus, nadměrný příjem alkoholu
• Jiná chronická onemocnění a jiné příčiny sekundární osteoporózy

Preventivní opatření

U pacientů s RS je významně omezen pohyb. Osteocyty, které registrují mechanické zatížení skeletu, nedostávají dostatečnou stimulaci a kost se nedostatečně obnovuje a rychleji ubývá. Úbytek svalové hmoty, ztráta svalové síly a poruchy rovnováhy vedou k častým pádům. Proto je důležité u pacientů s RS primárně se snažit zajistit přiměřenou fyzickou aktivitu, a to jednak cvičením, které zatěžuje skelet a stimuluje osteocyty a osteoblasty k novotvorbě kostní hmoty, a jednak cvičením, které pomáhá upravit svalovou koordinaci, a snižuje tak riziko pádů. Pravidelné cvičení zlepšuje u pacientů s RS kvalitu života, přispívá k odstranění únavy a depresivní symptomatiky a také snižuje strach z pádu [75–77]. Krátkodobé programy cvičení ukázaly objektivní zlepšení svalové síly dolních končetin a prodloužila se vzdálenost, kterou pacienti ujdou [76]. Recentní metaanalýza prokázala, že pravidelný cvičební trénink u pacientů s RS vede ke zlepšení mobility chůze [78]. U pacientů s RS zatím chybí dlouhodobé studie, které by hodnotily současně i kostní hmotu, zejména v oblasti proximálního femuru a riziko zlomenin a pádů. Předchozí studie u mladých i starších lidí bez RS dokumentovaly, že pravidelná fyzická zátěž může snížit riziko pádů [79], zvýšit množství svalové hmoty a zlepšit BMD v oblasti krčku femuru [80].

U všech osob je nezbytné zajistit přiměřený příjem vápníku a bílkovin v potravě, dostatečné zásobení vitamínem D a vyloučení toxických vlivů (nikotinismus, nadměrný příjem alkoholu).

Substituce vápníkem

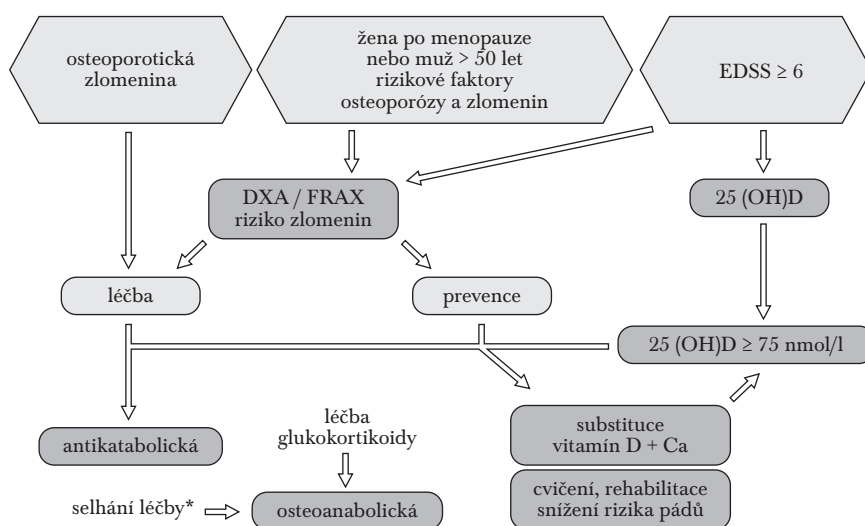
Doporučený denní příjem vápníku (1 000 mg u premenopauzálních žen a u mužů do 70 let věku a 1 200 mg u postmenopauzálních žen a mužů nad 70 let věku) je vhodné zajistit u všech osob s RS. U pacientů s RS se může navíc uplatňovat i snížená střevní absorpce vápníku při nedostatku vitamínu D a pohlavních hormonů a také léčba glukokortikoidy. Snížený příjem vápníku nebo jeho nedostatečné vstřebávání vede k poklesu koncentrace vápníku v séru a stimulaci sekrece parathormonu. Sekundární hyperparatyreóza stimuluje kostní resorpci a ubývá kostní hmota, zejména v oblasti kortikální kosti. Opatrnost, případně omezení příjmu vápníku je nezbytné v některých případech hyperkalciurie a také při těžké imobilizaci, zvláště pokud se vyskytují další vlivy, které stimulují osteoresorpci (např. vyšší kostní obrát při deficitu sexagenů, nadměrný příjem vitamínu D).

Substituce vitamínem D

Doporučený denní příjem vitamínu D 800–1 000 IU denně není v běž-

né potravě v ČR zajištěn, většina vitamínu D se tvoří v kůži pod vlivem UV-B záření. Snížené koncentrace vitamínu D jsou u pacientů s RS častější, zejména u pacientů s vyšším stupněm motorického deficitu vzhledem k nízké expozici slunečnímu záření. Rovněž intolerance tepla, únavy a svalová slabost u pacientů s RS přispívá pravděpodobně k jejich větší ochraně před slunečním zářením. Doporučený denní příjem u pacientů s RS 800–1 000 IU denně je vhodné zajistit u všech pacientů s RS celoročně. Cílem suplementace vitamínem D je dosáhnout koncentrace 25-hydroxyvitaminu D nad 50 nmol/l, optimálně až 75–80 nmol/l. Vyšší substituční dávka 2 000 až 4 000 IU denně může být potřebná k normalizaci sérových koncentrací 25-hydroxyvitaminu D u pacientů léčených dlouhodobě GK a v zimních měsících. Denní příjem až 4 000 IU vitamínu D se považuje za bezpečný u většiny populace s výjimkou nemocných s urolitiázou a při vyšší střevní absorpci vápníku (např. při sarkoidóze). Měření koncentrací 25-hydroxyvitaminu D se doporučuje zejména u pacientů s vyšším stupněm motorického deficitu u nemocných léčených GK. Pro suplementaci vitamínem D je preferován cholekalciferol (vitamín D₃) před ergokalciferolem (vitamín D₂) vzhledem k jeho delšímu poločasu. Vitamín D se uplatňuje nejen v prevenci sekundární hyperparatyreózy, ale má také přímé účinky na kostní buňky a je nezbytný pro činnost svalových buněk. Úprava myopatie, navozené hypovitaminózou D se proto uplatňuje snížením rizika pádů. V poslední době jsou hodně diskutované i extraskeletální výhody vitamínu D ve vztahu k průběhu a aktivitě RS, ale zatím chybí prospektivní studie, které by prokázaly, že vyšší koncentrace 25-hy-

Graf 1
Algoritmus pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou



Vysvětlivky: EDDS: Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale) [30]; DXA: dvouenergieová rentgenová absorpciometrie (Dual-energy X-ray Absorptiometry); FRAX: algoritmus pro výpočet individuálního rizika zlomeniny [74]; 25-OHD: 25-hydroxyvitamin D; * Selhání léčby: signifikantní snížení BMD, případně nedostatečná odpověď kostního markeru na léčbu a nová osteoporotická zlomenina (podrobněji v podkapitole Monitorování stavu skeletu a léčby).

droxyvitaminu D ($> 75\text{--}80\text{ nmol/l}$) mají tyto příznivé extraskelální účinky.

Substituční léčbu estrogeny u žen a testosteronem u mužů je vhodné zvážit u všech osob s jejich deficitem, alespoň v období reprodukčního věku (osoby mladší 50 let).

Farmakologická léčba osteoporózy u pacientů s RS

Cílem farmakologické intervence je prevence zlomenin. Většina léčiv je ale primárně určena pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy a průkaz jejich účinnosti v randomizovaných klinických studiích u pacientů s RS chybí. Přesto můžeme z hlediska patogeneze osteoporózy u pacientů s RS očekávat, že tyto léky budou alespoň částečně účinné i u nemocných s RS.

Antikatabolická léčba u pacientů s RS

Aminobisfosfonáty jsou nejčastěji užívanými léky v léčbě postmenopauzální osteoporózy i u různých typů sekundární osteoporózy. Byť chybí prospektivní studie s užitím aminobisfosfonátů u pacientů s RS, řada studií svědčí pro účinnost aminobisfosfonátů při osteoporóze spojené s imobilizací [81–83]. Aminobisfosfonáty zpomalují remodelaci kosti a snižují imobilizací-indukovanou hyperkalcemii. Zvýšené hladiny vápníku při imobilizaci snižují sekreci parathormonu (PTH) a produkci $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, tedy léčba aminobisfosfonáty potlačením osteoresorpce s poklesem kalcemie zvyšuje nepřímou i střevní absorpci vápníku. Nevýhodou dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty, zvláště u mladších pacientů s RS, je riziko snížení kostního obratu na úroveň nedostatečnou pro podporu normální kostní remodelace a zvýšená akumulace mikropoškození kosti. Jelikož zatím neznáme důsledky dlouhodobé léčby aminobisfosfonáty na kvalitu kosti, jsou zejména u mladších žen a mužů doporučovány aminobisfosfonáty s menší účinností z hlediska potlačení aktivační frekvence (např. risedronát), nebo s delším intervalem mezi aplikacemi, např. zoledronát, který se podává jednou za rok [81]. Aminobisfosfonáty se dlouhodobě akumulují ve skeletu a také pronikají skrze placentární bariéru, je tedy nutná opatrnost u žen před menopauzou, které mohou otěhotnět. K možným častějším vedlejším účinkům léčby aminobisfosfonáty patří iritace horní části zažívacího traktu. S ohledem na častější dysfagie horního typu u pacientů s RS lze s výhodou užít i.v. formy aminobisfosfonátů – ibandronát nebo zoledronát.

Raloxifen je další možností léčby u žen po menopauze, u kterých rychle ubývá trámčitá kost, a je vyšší riziko zlomenin obratlů. I když je tato léčba na rozdíl od aminobisfosfonátů bez gastrointestinálních nežádoucích účinků, zvýšené riziko trombózy vylučuje tento preparát u žen s RS a s vyšším stupněm invalidity. Antiresorpční parenterální terapie denosumabem je novou možností léčby i u pacientů s RS, zejména při nesnášenlivosti nebo kontraindikaci aminobisfosfonátů. Žádné klinické studie s denosumabem, ale u pacientů s RS zatím nebyly publikovány, a tak chybí informace nejen s ohledem na účinnost, ale i na bezpečnost této léčby u pacientů s RS.

Osteoanabolická léčba

Nevýhodou antiresorpční léčby, zejména u pacientů, kteří dlouhodobě užívají GK, je další snížení kostního obratu na úroveň, která může být nedostatečná pro podporu normální obnovy kosti. U pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni GK je proto vhodné užití osteoanabolické léčby, jako je rekombinantní lidský N-terminální parathormon (rhPTH 1–34, teriparatid). Teriparatid je silný osteoanabolický lék, který tlumí apoptózu osteoblastů i osteocytů a stimuluje kostní novotvorbu. Léčba teriparatidem tak může přímo kompenzovat hlavní patogenetický mechanismus glukokortikoidy indukované osteoporózy, útlum kostní novotvorby, a tato léčba je tedy účinnější než léčba aminobisfosfonáty [84]. Také při osteoporóze z inaktivity u pacientů s vyšším stupněm motorického postižení dochází k apoptóze osteocytů a k útlumu kostní novotvorby a léčba PTH bude pravděpodobně účinná [85]. V této souvislosti jsou velmi slibné výsledky studií s protilátkou proti sklerostinu. Sklerostin ve zvýšené míře uvolňuje osteocyty, pokud skelet není dostatečně zatěžován a jeho nadbytek přispívá k útlumu kostní novotvorby. Experimentální práce ukazují, že podávání sklerostin neutralizačních protilátek u imobilizovaných krys vede k dramatickému zvýšení novotvorby kosti a rovněž ke snížení osteoresorpce s navýšením objemu trámčité i kortikální kosti [26].

Závěr

Stav skeletu není u pacientů s RS v současné době rutinně vyšetřován a prevence osteoporózy a zlomenin u této rizikové skupiny osob postrádá jednotný přístup. Roztroušená skleróza přitom významně přispívá k rozvoji sekundární osteoporózy a zlomenin, které jsou u pacientů s RS zvláště závažné, jelikož mají za následek další snížení mobility i kvality života a dále prohlubují závislost postižených osob na dopomoci. Vyhodnocení stavu skeletu a rizika zlomenin by mělo být nedílnou součástí plánu péče o pacienty s RS, a to zejména u žen po menopauze a u mužů starších 50 let věku, ale i u mladších pacientů při vyšším stupni motorického postižení (při EDSS $\geq 6,0$), anebo v případě dlouhodobé léčby GK.

Zvláštní prioritou je najít způsob, jak začlenit stupeň imobility hodnocený pomocí EDSS skóre a riziko pádů do algoritmu výpočtu rizika zlomenin. Navržený algoritmus pro screening, prevenci a léčbu osteoporózy je pracovní a vyžaduje další rozpracování a ověření v rámci prospektivních studií. Pro pacienty s RS je klíčové udržení svalové síly a koordinace, tedy výzkum v této oblasti by se měl zabývat hledáním vhodných typů cvičení pro stimulaci svalových i kostních buněk a hodnocením interakcí mezi fyzickou inaktivitou, cvičením, kostní hmotou a farmakoterapií s cílem předejít rozvoji osteoporózy a zlomeninám a zvýšit účinnost nákladné farmakologické léčby. Nové farmakologické přístupy v léčbě osteoporózy, např. protilátky proti sklerostinu naznačují vysokou účinnost i pro imobilní pacienty s RS.

Poděkování: Tato práce byla podpořena IGA MZČR NS č. 10564-3.

Literatura

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–1517.
- Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:182–191.
- Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: the important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:128–135.
- Sibley WA, Bamford CR, Clark K et al. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:584–589.
- Troiano RA, Jotkowitz A, Cook SD et al. Rate and types of fractures in corticosteroid-treated multiple sclerosis patients. *Neurology* 1992;42:1389–1391.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687–1692.
- Cosman F, Nieves J, Herbert J et al. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994;9:1097–1105.
- Cosman F, Nieves J, Komar L et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51:1161–1165.
- Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:170–175.
- Logan WC jr, Sloane R, Lyles KW et al. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:237–243.
- Bazelier MT, van Staa T, Uitendhaag BM et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res* 2011;26:2271–2279.
- Kampman MT, Eriksen EF, Holmøy T. Multiple sclerosis, a cause of secondary osteoporosis? What is the evidence and what are the clinical implications? *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;191:44–49.
- Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1031–1043.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1394–1398.
- Bazelier MT, Bentzen J, Vestergaard P et al. The risk of fracture in incident multiple sclerosis patients: The Danish National Health Registers. *Mult Scler* 2012; [v tisku]
- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581–590.
- Moen SM, Celius EG, Sandvik L et al. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77:151–157.
- Nilsagard Y, Lundholm C, Denison E et al. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil* 2009;23:259–269.
- Peterson EW, Cho CC, von Koch L et al. Injurious falls among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1031–1037.
- 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;87:1274–1279.
- Rocheffort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int* 2010;21:1457–1469.
- Aguirre JJ, Plotkin LI, Stewart SA et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006;21:605–615.
- Shigematsu T, Miyamoto A, Mukai C et al. Changes in bone and calcium metabolism with space flight. *Osteoporos Int* 1997;7 Suppl 3:S63–67.
- Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8 Suppl 2:95–103.
- Lin C, Jiang X, Dai Z et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009;10:1651–1661.
- Tian X, Jee WS, Li X et al. Sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. *Bone* 2011;48:197–201.
- Waldorff EI, Christenson KB, Cooney LA et al. Microdamage repair and remodeling requires mechanical loading. *J Bone Miner Res* 2010;25:734–745.
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006;17:180–192.
- Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM et al. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:263–272.
- Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T et al. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000;11:381–387.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–1452.
- Schwid SR, Goodman AD, Edward PJ et al. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:753–757.
- Ozgoemen S, Bulut S, Ilhan N et al. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309–313.
- Hotermans C, Dive D, Rinkin et al. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;257:410–418.
- Terzi T, Terzi M, Tander B et al. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17:1260–1264.
- Formica CA, Cosman F, Nieves J et al. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997;61:129–133.
- Lambert CP, Lee AR, Evans WJ. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1559–1561.
- Mojtahedi MC, Snook EM, Motl RW et al. Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:851–861.
- Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom* 2011;14:465–470.
- Hiremath GS, Cettomai D, Baynes M et al. Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:735–740.
- Barnes MS, Bonham MP, Robson PJ et al. Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. *Mult Scler* 2007;13:670–672.
- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266–271.
- Kragt J, van AB, Killestein J, Dijkstra C et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9–15.
- Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:1146–1160.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–1438.
- Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: Ross CA, Taylor AL, Yaktine AL, Del Valle HB (eds) National Academies Press, Washington, DC, 2010; 1132.
- Cattaneo D, DeNuzzo C, Fascia T et al. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:864–867.
- Kirby RL, Ackroyd-Stolarz SA, Brown MG et al. Wheelchair-related accidents caused by tips and falls among noninstitutionalised users of manually propelled wheelchairs in Nova Scotia. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;73:319–330.
- Williams P, Frank A, Crawford CM et al. Unrecongised femoral fractures in patients with paraplegia due to multiple sclerosis. *Br Med J* 1984;189:501.
- Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988;17:365–372.
- Dovio A, Perazzolo L, Osella G 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;89:4923–4928.
- Bergh FT, Kumpfel T, Schumann E 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.
- Stepan JJ, Havrdova E, Tyblova M 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 (5):147–154.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–3229.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383–1389.
- Altıntaş A, Saruhan-Direskeneli G, Benbir G et al. The role of osteopontin: a shared pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis and osteoporosis? *J Neurol Sci* 2009;276:41–44.
- Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47:604–609.
- Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240–1245.
- Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246–1251.
- Warden SJ, Robling AG, Haney EM et al. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone* 2010;46:4–12.
- Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2009;9:440–447.
- Yuan FL, Li X, Lu WG et al. Regulatory T cells as a potent target for controlling bone loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;402:173–176.
- Ehrhardt GR, Hijikata A, Kitamura H et al. Discriminating gene expression profiles of memory B cell subpopulations. *J Exp Med* 2008;205:1807–1817.
- Kurban S, Akpinar Z, Mehmetoglu I. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:431–432.

65. Qin C, Baba O, Butler WT. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:126–136.
66. Börnsen L, Khademi M, Olsson T et al. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17:32–42.
67. Comabella M, Pericot I, Goertsches R et al. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005;158:231–239.
68. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–1438.
69. Leray E, Yaouanq J, Le PE et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–1913.
70. Nilsagard Y, Lundholm C, Denison E et al. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil* 2009;23:259–269.
71. Cattaneo D, DeNuzzo C, Fascia T et al. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:864–867.
72. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16: 1031–1043.
73. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62–70.
74. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H et al. FRAX(®) with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2011;90:1–13.
75. Kakt BD, Nacir B, Genc H et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89:446–457.
76. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1478–1484.
77. Stroud NM, Minahan CL. The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:68.
78. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:108–116.
79. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention 1. *Age Ageing* 2006; 35(Suppl 2):ii37–ii41.
80. Ryan AS, Ivey FM, Hurlbut DE et al. Regional bone mineral density after resistive training in young and older men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14: 16–23.
81. Bubbear JS, Gall A, Middleton FR et al. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2011; 22:271–279.
82. Zehnder Y, Risi S, Michel D et al. Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1067–1074.
83. Yang Li C, Majeska RJ, Laudier DM et al. High-dose risedronate treatment partially preserves cancellous bone mass and microarchitecture during long-term disuse. *Bone* 2005;37:287–295.
84. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60: 3346–3355.
85. Turner RT, Evans GL, Lotinun S et al. Dose-response effects of intermittent PTH on cancellous bone in hindlimb unloaded rats. *J Bone Miner Res* 2007;22:64–71.