

SOUBORNÝ REFERÁT

Muskuloskeletální zdraví u dětí s cystickou fibrózou

Musculoskeletal health in children with cystic fibrosis

Kvido Malaska, Ondřej Souček

Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a FN
v Motole, Praha

SOUHRN

Malaska K, Souček O. Muskuloskeletální zdraví u dětí s cystickou fibrózou

Cystická fibróza (CF) je geneticky podmíněné onemocnění, které vede k postižení především plic a slinivky břišní, ale také řady dalších orgánových systémů včetně kostí a kosterní svaloviny. Osteoporóza, tedy snížená denzita kostního minerálu a současně zvýšený výskyt zlomenin, se u jedinců s CF vyskytuje až ve 28 % a má komplexní etiologii. Je častější u nemocných s vyšším věkem, podvýživou, těžšími klinickými projevy a zhoršenými plicními funkcemi. Tyto faktory vedou také ke snížené svalové síle respiračních i kosterních svalů a k nedostatečným sérovým koncentracím 25-hydroxyvitaminu D (25-OHD), ukazatele zásob vitaminu D v těle a jednoho z hlavních regulátorů kostního metabolismu. Substituce cholekalciferolem vede ke zvýšení 25-OHD jen u části jedinců s CF. Moderní léčba modulatory CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) kanálu vede ke zlepšení plicních funkcí a nutričního stavu a podle několika recentních pilotních studií má také pravděpodobně pozitivní vliv na denzitu kostního minerálu a sérové koncentrace 25-OHD. Nové randomizované kontrolované studie ověří efekt substituce vitaminu D na denzitu kostního minerálu a koncentrace 25-OHD a objasní vliv CFTR modulatorů na muskuloskeletální komplikace CF.

Klíčová slova: cystická fibróza, denzita kostního minerálu, 25-hydroxyvitamin D, svalová síla, modulatory CFTR kanálu, děti

SUMMARY

Malaska K, Souček O. Muskuloskeletální zdraví u dětí s cystickou fibrózou

Cystic fibrosis (CF) is a genetically determined disease that primarily affects lungs and pancreas, but also a number of other organ systems, including bones and skeletal muscles. Osteoporosis, i.e. reduced bone mineral density, together with an increased incidence of fractures, occurs in up to 28 % of individuals with CF and has a complex etiology. Osteoporosis is more common in older individuals, individuals with malnutrition, more severe clinical manifestations and impaired lung functions. Some of these factors also cause reduced muscle strength of respiratory and skeletal muscles and insufficient serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD), an indicator of vitamin D reserves in the body and one of the main regulators of bone metabolism. Substitution with cholecalciferol increases the concentration of 25-OHD only in some individuals with CF. Modern treatment with CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) modulators leads to improvement of lung functions and nutritional status and, according to several recent pilot studies, probably has a positive effect on bone density and serum 25-OHD concentrations. New randomized controlled trials will verify the effect of vitamin D substitution on bone density and 25-OHD concentrations and clarify the effect of CFTR modulators on musculoskeletal complications.

Key words: cystic fibrosis, bone mineral density, 25-hydroxyvitamin D, muscle strength, CFTR modulators, children

Korespondující autor:

MUDr. Kvido Malaska
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
kvido.malaska@fnmotol.cz

ÚVOD

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivní geneticky podmíněné onemocnění, které postihuje 1 z 6536 nově narozených dětí v ČR.⁽¹⁾ Molekulární podstatou onemocnění jsou patogenní varianty genu s názvem cystic fibrosis

transmembrane conductance regulator (CFTR), které vedou k absenci nebo nesprávné funkci CFTR proteinu. Ten tvoří transportní kanál pro chloridové ionty (odtud název chloridový kanál) v buněčné membráně epitelálních buněk v dýchacích cestách, vedlejších nosních dutinách, slinivce

břišní, střevních, žlučových cestách, vas deferens a potních kanálích.⁽²⁾ Onemocnění tedy postihuje primárně respirační, gastrointestinální a pohlavní orgánový systém, ale nepřímou také další systémy včetně muskuloskeletálního.⁽³⁾ Zatímco v roce 1938, kdy bylo onemocnění poprvé popsáno, umíralo 70 % jedinců s CF během prvního roku života,⁽⁴⁾ je dnes díky včasnému zachytu a komplexní multioborové zdravotní péči očekávaná délka života těchto jedinců zhruba 50 let.⁽⁵⁾ To s sebou nese nové výzvy v podobě komplikací, které se dříve nestihly plně projevit nebo byly zastíněny jinými, závažnějšími zdravotními obtížemi. Do této skupiny patří i muskuloskeletální poruchy asociované s CF.

ZLOMENINY A DENZITA KOSTNÍHO MINERÁLU U DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

Na postižení skeletu u chronických onemocnění většinou upozorní zvýšený výskyt zlomenin anebo snížená denzita kostního minerálu (bone mineral density, BMD), která se se zlomeninami významně asociuje. V metaanalýze 12 průřezových studií mladých dospělých zahrnující 1055 jedinců s průměrným věkem 28 let byla průměrná prevalence vertebrálních zlomenin, které se běžně u zdravých jedinců nevyskytují, 14 %.⁽⁶⁾ Ve stejné studii bylo snížené BMD T-skóre (počet standardních odchylek mezi BMD daného pacienta a mladého zdravého jedince stejného pohlaví) pod $-2,5$ u 24 % jedinců. Studie denzity kostního minerálu u dětí však ukazují diskrepantní výsledky. V dosud největší prospektivní observační studii měla skupina 68 dětí s CF v průměru starých 10 let s dobrým stavem výživy a bez akutní respirační exacerbace stejné hodnoty BMD na bederní páteři (LS BMD) jako skupina 68 párovaných zdravých kontrol stejného věku.⁽⁷⁾ Také metaanalýza šesti longitudinálních studií hodnotících vývoj BMD celkem u 123 dětí a adolescentů s CF a 26 longitudinálních studií u zdravých dětí a adolescentů ukázala, že se tyto skupiny signifikantně nelišily (95% CI pro rozdíl v Z-skóre (počet standardních odchylek mezi BMD daného pacienta a jedince stejného věku a pohlaví) LS BMD $-0,16$ až $0,41$).⁽⁸⁾ Jiné studie naopak udávají snížené BMD u dětí s CF.^(9,10) Například v retrospektivní analýze 202 dětí s CF, do které byly zařazeny všechny děti s dostupným vyšetřením duální rentgenovou absorptometrií (dual energy X-ray absorptiometry, DXA), tj. starší 15 let nebo mladší s podezřením na osteoporózu, mělo sníženou denzitu kostního minerálu (tj. Z-skóre BMD $\leq -2,0$) 16 % jedinců.⁽⁹⁾ V další retrospektivní studii 114 dětí s normálním stavem výživy a v průměru normálními plicními funkcemi (FEV1% = 89 ± 10 %) byla proporce účastníků se sníženým LS BMD 28 %, a to i ve věkové skupině pod 6 let.⁽¹⁰⁾ Jednoznačně zvýšený výskyt vertebrálních zlomenin tedy není dle uvedených studií u dětí konzistentně doprovázen nízkým BMD bederní páteře stanoveným pomocí DXA. Metoda je zatížena nepřesností vycházející ze stanovení denzity trojrozměrného obrátle z dvourozměrného rentgenového snímku. Jedinci malého věku budou mít BMD falešně podhodnocené, naopak bude nadhodnocené u jedinců vysokých. U dětí a adolescentů je nutno korelovat naměřenou hodnotu Z-skóre vůči jejich výšce.

Kostní denzitometry využívající principu počítačové tomografie, např. periferní kvantitativní počítačová tomografie (peripheral quantitative computed tomography, pQCT), stanoví skutečnou volumetrickou denzitu (vBMD), protože zobrazí kost (typicky radius nebo tibii) ve všech třech rozměrech. Kromě stanovení vBMD zvláště v trámčité a kortikální kosti umí pQCT využít i informaci o rozložení kostní tkáně kolem podélné osy dlouhé kosti, a tak vypočítat různé indexy kostní pevnosti. V současnosti je toto vyšetření primárně výzkumnou metodou, na pracovišti s klinickými zkušenostmi ho však lze použít k diagnostice snížené denzity kostního minerálu.⁽¹¹⁾ V průřezové studii 97 dětí a mladých dospělých s CF (věk 8–21 let) s mírným plicním postižením (FEV1% = 84 ± 20 %) byla zjištěna snížená kortikální, svalová a tuková plocha na průřezovém skenu diafýzou tibie, u dívek navíc snížení celkové a trabekulární vBMD na distální metafýze tibie, v porovnání se 199 zdravými kontrolami.⁽¹²⁾ Jiná studie ukázala, že zatímco parametry měřené pomocí pQCT u 16 prepubertálních dětí s CF nebyly horší než u zdravých kontrol, u 37 pubertálních dětí byla snížená plocha kosterního svalstva na skenu diafýzou tibie a u pubertálních dívek také snížená celková plocha kosti a indexy kostní pevnosti na diafýze i metafýze tibie.⁽¹³⁾ Důvody výraznějšího postižení skeletu u dívek v porovnání s chlapci nejsou zatím známy. Studie využívající pQCT však poukazují na možnou příčinu úbytku kostní tkáně u dětí s CF, konkrétně nižší mechanické zatěžování kostí z důvodu úbytku kosterního svalstva, který koreluje se svalovou silou.

Faktory ovlivňující denzitu kostního minerálu u dětí s cystickou fibrózou

Na denzitu kostního minerálu u dětí s CF má vliv celá řada různých faktorů. Dle prospektivní studie 40 dětských a dospělých jedinců s CF byly nejvýznamnějšími prediktory LS BMD (Z-skóre $-1,0 \pm 1,3$) i BMD v kyčli (Z-skóre $-1,4 \pm 1,0$) věk a klinické skóre tíže CF.⁽¹⁴⁾ Spolu s normálními pQCT kostními parametry před pubertou a jejich snížením v pubertě⁽¹³⁾ a zvyšující se prevalencí sníženého BMD s věkem je zřejmé, že narůstající věk je jedním z hlavních prediktorů skeletálního postižení u CF. Dalším významným faktorem je stav výživy. V retrospektivní studii 114 dětí byla beztuková tělesná hmotnost měřená pomocí celotělové DXA jediným faktorem signifikantně pozitivně asociovaným s BMD.⁽¹⁰⁾ I v dalších retrospektivních i longitudinálních studiích bylo BMD Z-skóre pozitivně asociováno s BMI Z-skóre dětí s CF.^(15–17) Podvýživa, která provází závažné nebo neoptimálně léčené případy CF, je tedy rizikovým faktorem pro snížené BMD. Obstrukční porucha plicní ventilace je dalším rizikovým faktorem snížené denzity kostního minerálu u dětí s CF. U 100 dětí a adolescentů v retrospektivní studii pozitivně korelovala s BMD kromě BMI také hodnota FEV1 ($r = 0,41$). I další retrospektivní studie u dětí popsaly signifikantní asociaci mezi BMD Z-skóre a FEV1 Z-skóre.^(9,15) Jiné studie zkoumaly vliv závažnosti onemocnění, k jejímuž určení slouží kompozitní klinické skóre dle Shwachmana-Kulczyckého (SK skóre).⁽¹⁸⁾ Toto skóre bylo v prospektivní studii 40 dětí s CF spolu s věkem nejvýznamnějším prediktorem BMD.⁽¹⁴⁾

V jiné, retrospektivní analýze 100 dětí a adolescentů s CF mělo právě SK skóre a BMI větší vliv na BMD než např. plicní funkce nebo kvalita života hodnocená dotazníkem.⁽¹⁶⁾ Se snížením BMD byl v retrospektivní studii se 191 dětmi asociovaný zvýšený počet hospitalizací.⁽¹⁵⁾ Z výše zmíněných studií vyplývá, že BMD u CF závisí kromě věku na tíži onemocnění a že konkrétně podvýživa, závažná obstrukce dýchacích cest či opakované hospitalizace predikují nízké BMD. Lze z toho také dovodit, že účinná prevence a terapie těchto projevů CF by měla eliminovat skeletální komplikace CF.

VITAMIN D U DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

Vitamin D je hormon podporující absorpci kalcia přijatého ve stravě ze střevního lumen a zpětné vychytávání kalcia z primární moče v ledvinách, čímž zajišťuje stálou kalcemii.⁽¹⁹⁾ Dostatek vitaminu D v těle se standardně zjišťuje stanovením sérového 25-hydroxyvitaminu D (25-OHD). Americká Endokrinologická společnost stanovuje hranici deficitu 25-OHD < 50 nmol/l a hranici dostatku > 75 nmol/l, rozmezí 50–75 nmol/l je pak označováno jako insuficience.⁽²⁰⁾ Zatímco americká Nadace cystické fibrózy (The Cystic Fibrosis Foundation, CFF) tato kritéria přejímá,⁽²¹⁾ Evropská společnost cystické fibrózy (The European Cystic Fibrosis Society, ECFS) doporučuje udržovat minimální koncentraci 25-OHD nad 50 nmol/l.⁽²²⁾ Za horní referenční mez je považována koncentrace 25-OHD 250 nmol/l, jejíž překročení vede k riziku rozvoje hyperkalcemie.⁽²³⁾

Nízké sérové koncentrace 25-OHD jsou častým nálezem u dětských i dospělých pacientů s CF.⁽²¹⁾ Míra insuficience u dětí se uvádí v rozmezí 22 %⁽²⁴⁾ až 95 %⁽²⁵⁾. V multicentrické longitudinální studii 144 dětí s CF sledovaných od zachycení v novorozeneckém screeningu do šesti let věku byla průměrná prevalence insuficience 25-OHD 22 %.⁽²⁴⁾ 36 % ze 142 dětí v retrospektivní studii mělo deficit 25-OHD,⁽²⁶⁾ v jiné retrospektivní studii se 148 dětmi mladšími 12 let byl deficit přítomen u 7 % a insuficience u 36 %.⁽²⁷⁾ Variabilní výsledky ve studiích jsou dány pravděpodobně rozdíly ve studovaných populacích, množstvím přijímaného vitaminu D, ročním obdobím nebo použitým analytickým kitem.⁽²⁴⁾

Dle doporučení ECFS z roku 2012 je preferováno podávání vitaminu D₃ v dávkách 400 až 2000 IU/den kojencům, 800 až 4000 IU/den dětem 1–10 let a 800 až 10000 IU/den starším deseti let.⁽²⁸⁾ Jedná se však pouze o konsenzuální doporučení založené především na studiích dospělých jedinců a také jedinců bez CF, sami autoři uvádějí nízkou důkazní sílu. Problémem je nejasný vztah mezi dávkami vitaminu D a sérovými koncentracemi 25-OHD u jedinců s CF. Metaanalýza 8 randomizovaných kontrolovaných studií u dětí a dospělých, které porovnávaly vliv zvýšených dávek (většinou o 1600–5000 IU/den navíc oproti běžné substituci) a placebo (tj. běžná substituce, cca 400–1800 IU/den), ukázala signifikantní nárůst 25-OHD v intervenční skupině (vážený průměrný rozdíl +33 nmol/l).⁽²⁹⁾ U 190 dětí a adolescentů s CF v retrospektivní longitudinální studii byl popsán signifikantní vztah mezi celkovým příjmem vitaminu D a koncentrací 25-OHD, za každých přijatých 100 IU vzrostla

koncentrace 25-OHD v průměru o 2 nmol/l.⁽³⁰⁾ V multicentrické retrospektivní studii 250 dětí a dospělých jedinců s CF, s cílem porovnat starší a nová doporučení ohledně suplementace vitaminu D, měla skupina dostávající nižší dávky podle doporučení z roku 2002 (průměrně 1084 IU/den) signifikantně nižší hladiny 25-OHD než skupina dostávající dávky vyšší podle doporučení z roku 2012 a 2016 (průměrně 1509 IU/den), tj. 68,5 vs. 76,5 nmol/l ($p = 0,038$). Prevalence insuficience 25-OHD v první skupině byla signifikantně vyšší (65 %), v druhé skupině však i přes vyšší dávky bylo 48 % jedinců insuficientních.⁽³¹⁾ V longitudinální studii 49 dětí a 41 dospělých s cílem zhodnotit efektivitu doporučení z roku 2012 došlo rok po zavedení nových doporučení k nárůstu počtu suficientních jedinců o 8 % a poklesu počtu deficitních jedinců o 23 %, přesto však 23 % jedinců zůstalo deficitních a 47 % insuficientních.⁽³²⁾ Vysoké substituční dávky tedy vedou ke zvýšení sérových koncentrací 25-OHD, avšak u značné části jedinců s CF zůstávají koncentrace nedostatečné.

Faktory ovlivňující tělesné zásoby vitaminu D u dětí s cystickou fibrózou

Sérové koncentrace 25-OHD u dětí s CF ovlivňuje řada různých faktorů. Děti měly v retrospektivní studii 271 dětských a 326 dospělých jedinců s CF signifikantně vyšší koncentrace 25-OHD než dospělí (78 ± 28 nmol/l vs. 70 ± 34 nmol/l, $p < 0,01$).⁽³³⁾ V další retrospektivní studii 130 dětí s CF došlo k nárůstu insuficience a deficiencie 25-OHD s věkem.⁽³⁴⁾ V nejmladší věkové skupině (6 až 10 let) byly 4 % deficitní a 11 % insuficientních, mezi dětmi staršími 15 až 18 let bylo deficitních 14 % a 27 % insuficientních. Tyto studie prokazují, že výskyt snížených koncentrací 25-OHD stoupá s věkem jedinců s CF.

Kromě věku byla popsána i souvislost s tělesnou hmotností, u 190 dětí a adolescentů v retrospektivní longitudinální studii znamenal každý kilogram tělesné hmotnosti navíc snížení sérových hladin 25-OHD o 0,8 nmol/l.⁽³⁰⁾ Může se však jednat o bias (hmotnost u dětí přirozeně roste s věkem).

Dalším faktorem je stav exokrinní složky pankreatu. U 144 dětí mladších šesti let v multicentrické longitudinální studii byla insuficience 25-OHD 2× vyšší u pankreaticky insuficientních než u suficientních (23 % vs. 11 %, $p = 0,031$).⁽²⁴⁾ U 556 dětí v retrospektivní studii byly snížené koncentrace 25-OHD asociované s pankreatickou insuficiencí (69 ± 28 nmol/l vs. 82 ± 26 nmol/l, $p < 0,01$, u pankreaticky insuficientních, resp. suficientních). Koncentraci 25-OHD < 50 nmol/l mělo 61 pankreaticky insuficientních jedinců, ale pouze 2 suficientní.⁽³⁵⁾ Retrospektivní studie 326 dospělých a 271 dětí ukázala, že pankreaticky suficientní jedinci mají signifikantně vyšší koncentrace 25-OHD než jedinci insuficientní (83 ± 36 nmol/l vs. 72 ± 31 nmol/l, $p = 0,019$).⁽³³⁾ Tyto studie prokazují, že je pankreatická insuficience rizikovým faktorem pro vznik nedostatku 25-OHD. Opačné výsledky ukázala retrospektivní studie 148 dětí mladších 12 let, kde pankreaticky suficientní jedinci měli vyšší míru nedostatečnosti 25-OHD než pankreaticky insuficientní (50 vs. 41 %, $p = 0,37$). Tento nález je pravděpodobně způsoben nedostatečnou substitucí vitaminu D u pankreaticky

suficientních jedinců, pouze 21% z nich mělo pravidelnou substituci vitaminů, zatímco insuficientní jedinci měli substituci vitaminem D v 97% případů.⁽²⁷⁾

Intenzita slunečního záření je známým významným regulátorem sérové koncentrace 25-OHD. Koncentrace 25-OHD v retrospektivní studii 556 dětí byly signifikantně vyšší v letech než v zimních měsících (81 ± 23 nmol/l vs. 68 ± 27 nmol/l, $p < 0,01$),⁽³⁵⁾ v retrospektivní studii 271 dětských a 326 dospělých jedinců s CF byly koncentrace 25-OHD měřené od května do září signifikantně vyšší než od října do dubna (82 ± 33 nmol/l vs. 69 ± 30 nmol/l, $p < 0,01$).⁽³³⁾ Podobně u 144 dětí do šesti let věku v longitudinální multicentrické studii byly koncentrace 25-OHD významně závislé na ročním období, ve kterém se měřilo (červen–srpen 98 ± 27 nmol/l, prosinec–únor 88 ± 25 nmol/l, $p = 0,005$).⁽²⁴⁾

Některé studie zkoumaly spojitost mezi sérovou koncentrací 25-OHD a plicními funkcemi. U 236 dětí a adolescentů v longitudinální studii byly koncentrace 25-OHD nad 50 nmol/l asociované s vyšší hodnotou FEV1,⁽³⁶⁾ což bylo pozorováno i v retrospektivní studii 271 dětských a 326 dospělých jedinců s CF.⁽³³⁾ V jiné retrospektivní studii 148 dětí mladších 12 let nebyl signifikantní rozdíl v FEV1 mezi 25-OHD suficientními a insuficientními jedinci,⁽²⁷⁾ jednalo se však o malé děti s dobrým stavem výživy s normálními plicními funkcemi. Retrospektivní studie 53 dětí, adolescentů a mladých dospělých do 22 let věku našla významnou korelaci s plicními exacerbacemi, insuficientní a deficitní jedinci prodělali 83% z celkového počtu exacerbací.⁽³⁷⁾ V další retrospektivní studii 130 dětí měla skupina 25-OHD deficitních jedinců 3× častěji plicní exacerbace než skupina jedinců insuficientních a suficientních.⁽³⁴⁾ Nedostatek vitaminu D u dětí s CF tedy narůstá s věkem, je častější u dětí s pankreatickou insuficiencí, v zimních měsících a u jedinců s horšími plicními funkcemi či četnými exacerbacemi.

SPOJITOST MEZI KONCENTRACÍ 25-OHD A BMD U DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

Vztah mezi koncentracemi 25-OHD a BMD u dětí s CF hodnotilo pouze menší množství studií, jejichž výsledky nejsou jednoznačné. V retrospektivní studii 103 adolescentů a dospělých jedinců s CF bylo nízké 25-OHD signifikantním nezávislým prediktorem sníženého BMD.⁽³⁸⁾ Iniciální koncentrace 25-OHD byla určujícím faktorem iniciální kostní hmoty v oblasti bederní páteře (LS BMC Z-skóre) u 100 dětí v retrospektivní longitudinální studii.⁽³⁹⁾ Naopak v multicentrické průřezové studii 37 dětí, z nichž 89% mělo koncentrace 25-OHD pod 75 nmol/l, nebyla nalezena korelace mezi BMD Z-skóre a koncentrací 25-OHD.⁽⁴⁰⁾ Ani v další retrospektivní, resp. prospektivní studii zkoumající vliv různých faktorů na denzitu kostního minerálu u dětí s CF nebyl popsán signifikantní vztah mezi 25-OHD a BMD.^(14,16) Z dosavadních studií nelze stanovit, zda vyšší sérové koncentrace 25-OHD mají pozitivní vliv na denzitu kostního minerálu u dětí s CF, či nikoliv.

SVALOVÁ SÍLA U DĚTÍ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

U dospělých jedinců s CF byl popsán úbytek svalové hmoty i snížení svalové síly kosterního svalstva. Metaanalýza 11 studií dospělých jedinců s CF ukázala signifikantně nižší objem stehenního svalu (standardizovaný průměrný rozdíl – SMD = 0,57; 95% CI 0,23–0,91; $p = 0,0011$) a sníženou sílu stisku ruky (SMD = 0,89; 95% CI 0,29–1,48; $p = 0,0034$) oproti zdravým kontrolám.⁽⁴¹⁾ Studie provedené u dětí ukázaly podobné výsledky, v průřezové studii 25 dětí od 6 do 14 let s mírnou plicní obstrukcí (průměrné FEV1 = 68% náležité hodnoty) mělo 80% z nich sníženou sílu čtyřhlavého svalu měřenou digitálním dynamometrem a 33% sníženou sílu stisku ruky.⁽⁴²⁾ Devatenáct dětí a mladých dospělých (věk 7–25 let) s dobrými plicními funkcemi (průměrné FEV1 86%) mělo v průřezové studii signifikantně snížený objem čtyřhlavého stehenního svalu a svalové síly ramenních abduktorů oproti zdravým kontrolám.⁽⁴³⁾ Obdobné výsledky ukázala i průřezová studie 20 dětí s CF, které měly v porovnání se zdravými kontrolami signifikantně sníženou sílu svalů horní a dolní končetiny měřenou digitálním dynamometrem.⁽⁴⁴⁾ Snížený objem kosterních svalů a snížená svalová síla je tedy častým nálezem u dětí s CF.

Faktory ovlivňující svalovou sílu u dětí s cystickou fibrózou

Faktory, které u dětí s CF ovlivňují svalovou sílu, nebyly doposud extenzivně studovány. V pilotní longitudinální studii 23 dětí nebyla nalezena signifikantní asociace mezi Z-skóre síly stisku ruky a BMI Z-skóre ($p = 0,89$) ani FEV1 ($p = 0,34$).⁽⁴⁵⁾ Naopak v průřezové studii 25 dětí a adolescentů hodnotící vztah mezi svalovou silou, plicními funkcemi a tělesnou kompozicí byla síla čtyřhlavého stehenního svalu signifikantní pozitivně asociována se vzdáleností ušlou při testu chůzí ($p < 0,05$), beztukovou tělesnou hmotou ($p < 0,05$) i BMI ($p < 0,05$).⁽⁴²⁾ V jiné průřezové studii mělo 40% jedinců ze 186 dětí a adolescentů starých 6–21 let sílu stisku ruky pod desátým percentilem. Percentil síly stisku ruky byl pozitivně asociován s percentilem BMI a FEV1 – jedinci s BMI nad padesátým percentilem byli signifikantně silnější než jedinci pod padesátým percentilem, což platilo pro všechny věkové skupiny.⁽⁴⁶⁾ V longitudinální studii 75 dětí s CF hodnotící změny síly stisku ruky v čase byla iniciální hodnota Z-skóre pro sílu stisku ruky signifikantně nižší u dětí, které měly deficit 25-OHD ($p = 0,02$).⁽⁴⁷⁾ V observační studii 25 dětí s CF a 147 zdravých kontrol se u dětí s CF pokles svalové plochy a denzity měřený pomocí pQCT a parametrů měřených mechanickou plošinou zaznamenávající změnu tíhového napětí rozvíjel postupně, bez ohledu na hmotnost, výšku a tělesné velikosti a stadiu puberty.⁽⁴⁸⁾ Svalová síla tedy u dětí s CF, podobně jako denzita kostního minerálu, souvisí s tělesnou kompozicí, plicními funkcemi, narůstajícím věkem a zřejmě také s koncentracemi 25-OHD.

SPOJITOST MEZI SVALOVOU SÍLOU A BMD U DĚTÍ CYSTICKOU FIBRÓZOU

Spojitosť mezi svalovou sílou a BMD u dětí s CF nebyla dosud předmětem zkoumání téměř žádných studií. Existuje pouze jedna prospektivní studie 40 dětí s CF zkoumající vliv různých faktorů na densitu kostního minerálu, ve které byla popsána pozitivní korelace mezi BMD a silou stisku ruky ($p < 0,001$).⁽¹⁴⁾ Odlišení primární kostní poruchy od sekundárního postižení v důsledku snížené svalové síly u jedinců s CF bude vhodné ověřit na větším souboru dětí, s pomocí modernějších technik. Objasnění mechanismu skeletálního postižení může pomoci v cílené prevenci či terapii muskuloskeletálních komplikací CF.

VLIV CFTR MODULÁTORŮ NA KOSTNÍ METABOLISMUS

Modulátory CFTR proteinu jsou moderní léky, které zvyšují produkci či funkci poškozeného CFTR kanálu v buněčné membráně.⁽⁴⁹⁾ Více studiemi bylo prokázáno, že CFTR modulátory zlepšují plicní funkce pacientů s CF a celkovou kvalitou jejich života.⁽⁵⁰⁾ Studií zkoumajících vliv CFTR modulátorů na svalovou sílu a BMD je však v současnosti jen několik. V pilotní studii došlo u 9 dětí a dospělých s CF (průměrný věk $18,6 \pm 4,7$ let) po 3 měsících užívání kombinovaného preparátu Trikafta (elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor) k nárůstu BMD v kyčli o $0,08 \text{ g/cm}^2$ ($p = 0,017$) a nárůstu BMD páteře o $0,06 \text{ g/cm}^2$ ($p = 0,025$), zatímco u 9 jedinců s CF bez léčby modulátory, kteří sloužili jako kontroly, se BMD významně nezměnilo.⁽⁵¹⁾ Současně došlo ke zlepšení výkonnosti, významně narostla vzdálenost ušlá při šestiminutovém testu chůzí (o $51,8 \text{ m}$, $p = 0,046$), došlo také ke zvýšení hmotnosti (v průměru o $2,5 \text{ kg}$; nárůst BMI o $0,9 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,05$). U 7 dospělých jedinců s CF s mutací p.Gly551Asp, léčených 1–3 roky ivakaftorem, došlo k významnému zvýšení Z-skóre LS BMD u 5 z nich (zlepšení o $> 0,2$), u jednoho došlo k normalizaci Z-skóre z $-2,5$ na $0,0$ během 12 měsíců, dva jedinci zůstali stabilní (tj. změna v Z-skóre BMD byla $\leq 0,2$). Žádný z nich neprodělal během sledování zlomeninu.⁽⁵²⁾ Zdá se, že CFTR modulátory mají také pozitivní vliv na sérové koncentrace 25-OHD. U 26 dětských a dospělých jedinců s CF dostávajících kombinovaný preparát Trikafta po dobu jednoho roku byl průměrný vzestup 25-OHD o $12,5 \text{ nmol/l}$.⁽⁵³⁾ Tyto poznatky svědčí pro to, že CFTR modulátory zřejmě mohou pozitivně ovlivnit stav kostí, svalů a koncentrace

Tab. 1: Prediktory kostní density, sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D a svalové síly u dětí s cystickou fibrózou

	BMD	25-OHD	svalová síla
věk	↓	↓	↓
stav výživy (BMI)	↑	↑	↑
plicní funkce (FEV1)	↑	↑	↑
klinický stav*	↑	?	?
pankreatická insuficience	?	↓	?
sluneční záření	?	↑	?

BMD – hustota kostního minerálu (bone mineral density), 25-OHD – 25-hydroxyvitamin D, * kompozitní klinické skóre dle Shwachmana–Kulczyckého, ↓ = nepřímá úměra, ↑ = přímá úměra, ? – vztah není jednoznačný nebo není známý

25-OHD u jedinců s CF a tím zamezit vzniku komplikací v podobě zlomenin a snížené svalové síly. Je však potřeba dalších studií s větším počtem účastníků k potvrzení příznivého efektu této moderní léčby. Vzhledem k etickým aspektům nepodání této relativně dostupné nejmodernější léčby budou studie muset probíhat jako longitudinální observační, kde si jedinci budou sami sobě kontrolou, nebo bude kontrolní skupinu představovat historická kohorta pacientů.

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

I přes komplexní přístup a moderní léčbu zůstává snížení BMD, svalové síly i insuficience 25-OHD problémem vyskytujícím se u nezanedbatelné části dětí s CF. Na výskytu těchto komplikací se podílí kombinace celé řady faktorů. Jedná se zejména o vyšší věk, zhoršený stav výživy, snížené plicní funkce nebo závažnější projevy onemocnění. Muskuloskeletální komplikace i insuficience 25-OHD se však vyskytují i u jedinců v dobrém klinickém stavu, bez závažného plicního postižení. Na základě dosavadních povětšinou observačních studií jedinců s CF i zdravých kontrol je všemi významnými odbornými společnostmi zabývajícími se CF doporučena substituce cholekalciferolem, a to poměrně vysokými dávkami v závislosti na individuální terapeutické odpovědi. K ověření adekvátních efektivních dávek cholekalciferolu vedoucích k normalizaci sérových koncentrací 25-OHD, density kostního minerálu a svalové síly je nezbytné provést cílené kontrolované randomizované intervenční studie na dostatečném počtu účastníků reprezentujících běžnou populaci jedinců s CF. |

LITERATURA

- David J, Chrastina P, Pešková K, Kožich V. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019; 27(2): 153–159.
- Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care* 2020; 65: 233–251.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888–1896.

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344–399.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry – Annual Data Report 2021.
- Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 1–7.

7. **Mora Vallelano J, Delgado Pecellín C, Delgado Pecellín I, et al.** Evaluation of bone metabolism in children with cystic fibrosis. *Bone* 2021; 147: 115929.
8. **Ubago-Guisado E, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, et al.** Bone health in children and youth with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of matched cohort studies. *J Pediatr* 2019; 215: 178–186.e16.
9. **Smith N, Lim A, Yap M, et al.** Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis—a retrospective study. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 1558–1564.
10. **Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, et al.** Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 951–957.
11. **Adult Official Positions of the ISCD 2023** <https://iscd.org/official-positions-2023/>
12. **Kelly A, Schall J, Stallings VA, Zemel BS.** Trabecular and cortical bone deficits are present in children and adolescents with cystic fibrosis. *Bone* 2016; 90: 7–14.
13. **Brookes DSK, Briody JN, Munns CF, et al.** Cystic fibrosis-related bone disease in children: Examination of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) data. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 668–677.
14. **Gur M, Bar-Yoseph R, Diab G, et al.** Understanding the interplay between factors that influence bone mineral density in CF. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2667–2673.
15. **Atlas G, Yap M, Lim A, et al.** The clinical features that contribute to poor bone health in young Australians living with cystic fibrosis: A recommendation for BMD screening. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 2014–2022.
16. **Sands D, Mielus M, Umławska W, et al.** Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv Med Sci* 2015; 60: 315–320.
17. **Sharma S, Jaksic M, Fenwick S, et al.** Accrual of bone mass in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1734–1739.
18. **Stollar F, Adde FV, Cunha MT, et al.** Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics* 2011; 66: 979–983.
19. **Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al.** Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394–415.
20. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
21. **Daley T, Hughan K, Rayas M, et al.** Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019; 18 Suppl 2: S66–S73.
22. **Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al.** ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35: 557–577.
23. **Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T.** Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2022; 37: 1074–1087.
24. **Lai HJ, Chin LH, Murali S, et al.** Vitamins A, D, E status as related to supplementation and lung disease markers in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57: 935–944.
25. **Grey V, Atkinson S, Drury D, et al.** Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122: 1014–1020.
26. **Thursfield RM, Naderi K, Leaver N, et al.** Children with cystic fibrosis demonstrate no respiratory immunological, infective or physiological, consequences of vitamin D deficiency. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 657–665.
27. **Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C.** Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 205–210.
28. **Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al.** An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1082–1093.
29. **Juhász MF, Varannai O, Németh D, et al.** Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 729–736.
30. **Timmers NKLM, Stellato RK, van der Ent CK, et al.** Vitamin D intake, serum 25-hydroxy vitamin D and pulmonary function in paediatric patients with cystic fibrosis: a longitudinal approach. *Br J Nutr* 2019; 121: 195–201.
31. **Mangas-Sánchez C, Garriga-García M, Serrano-Nieto MJ, et al.** Vitamin D status in pediatric and young adult cystic fibrosis patients. Are the new recommendations effective? *Nutrients* 2021; 13. doi:10.3390/nu13124413
32. **Abu-Fraiha Y, Elyashar-Earon H, Shoseyov D, et al.** Increasing vitamin D serum levels is associated with reduced pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68: 110–115.
33. **Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, et al.** Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 497–506.
34. **McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, et al.** Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 198–204.
35. **Rana M, Wong-See D, Katz T, et al.** Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2014; 67: 605–608.
36. **Loukou I, Moustaki M, Sardeli O, et al.** Association of vitamin D status with lung function measurements in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1375–1380.
37. **Vanstone MB, Egan ME, Zhang JH, Carpenter TO.** Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 441–446.
38. **Sheikh S, Gemma S, Patel A.** Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 180–185.
39. **Chirita-Emandi A, Shepherd S, Kyriakou A, et al.** A retrospective analysis of longitudinal changes in bone mineral content in cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 807–814.
40. **Bravo MP, Balboa P, Torrejón C, et al.** Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. *Nutr Hosp* 2018; 35: 789–795.
41. **Wu K, Mendes PL, Sykes J, et al.** Limb muscle size and contractile function in adults with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros* 2021; 20: e53–e62.
42. **Cardoso J, Scalco J, Mucha F, et al.** Relationship between peripheral muscle strength, exercise capacity and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis. *Physiother Theory Pract* 2022; 38: 3010–3017.
43. **Arikan H, Yatar I, Calik-Kutukcu E, et al.** A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil* 2015; 45: 147–156.
44. **Ozipek M, Arikan H, Calik-Kutukcu E, et al.** Deviations of body functions and structure, activity limitations, and participation restrictions of the International Classification of Functioning, Disability, and Health model in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1207–1216.
45. **Gibson HT, McDonald CM, Derrick JW, et al.** Evaluating changes in handgrip strength in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Nutr Clin Pract* 2018; 33: 261–267.
46. **Bouma SF, Iwanicki C, McCaffery H, Nasr SZ.** The association of grip strength, body mass index, and lung function in youth with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2020; 35: 1110–1118.
47. **Bellini SG, Chapman P, Szendre K, et al.** Changes in handgrip strength in children with cystic fibrosis compared to children without cystic fibrosis. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 42: 206–211.
48. **Ireland A, Riddell A, Colombo A, et al.** Development of musculoskeletal deficits in children with cystic fibrosis in later childhood. *Bone* 2023; 170: 116657.
49. **Putman MS, Greenblatt LB, Bruce M, et al.** The effects of ivacaftor on bone density and microarchitecture in children and adults with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1248–e1261.
50. **Bailey J, Rozga M, McDonald CM, et al.** Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet* 2021; 121: 1364–1378.e2.
51. **Gur M, Bar-Yoseph R, Hanna M, et al.** Effect of Trikafta on bone density, body composition and exercise capacity in CF: A pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 577–584.
52. **Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, et al.** Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros* 2016; 15: e67–e69.
53. **Wright BA, Ketchen NK, Rasmussen LN, et al.** Impact of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on vitamin D absorption in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57: 655–657.