

Lek. Katarzyna Kępczyńska

**Metabolizm kostny i stężenie witaminy D**

**u chorych na stwardnienie rozsiane**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Beata Zakrzewska - Pniewska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Monika Wieliczko

**Katedra i Klinika Neurologii**

**Warszawski Uniwersytet Medyczny**



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

## STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą, zapalną, nabytą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, w której dochodzi do wielogniskowego (rozsianego) uszkodzenia (demielinizacji i rozpadu aksonów) tkanki nerwowej. Na przestrzeni ostatnich lat rośnie zainteresowanie badaczy zagadnieniem stanu zdrowia kości u chorych na stwardnienie rozsiane. Szczególnie szeroko dyskutowany jest związek między SM a osteoporozą i witaminą D. Wykazano, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają wysokie ryzyko osteoporozy, głównie za sprawą ograniczeń w stylu życia (unieruchomienie w domu, niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne), czy leczenia glikokortykosteroidami. Rozkład występowania SM na świecie koreluje z ekspozycją na promieniowanie słoneczne i z ilością syntetyzowanej przez organizm witaminy D. Dotychczas przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że stężenie witaminy D u chorych ze stwardnieniem rozsianym jest znacznie niższe niż u osób zdrowych, a jej niski poziom wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na SM. Witamina D ma prawdopodobnie również wpływ na sprawność ruchową osoby chorej na SM.

Głównymi celami niniejszej pracy były:

1. Analiza stanu zdrowia kości u chorych na stwardnienie rozsiane w populacji polskiej
2. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych SM i stosowanego leczenia na stan zdrowia kości
3. Analiza stężenia witaminy D i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych na stwardnienie rozsiane
4. Ocena zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a wybranymi parametrami demograficznymi i klinicznymi: płcią, czasem trwania choroby, stopniem niepełnosprawności (EDSS), rodzajem stosowanej immunoterapii oraz stopniem zaburzeń metabolizmu kostnego

Badanie miało charakter retrospektywny i opierało się jedynie na ocenie skutków zaburzeń metabolizmu kostnego przy pomocy badania densytometrycznego (DXA) badając gęstość kości (BMD) bliższego końca kości udowej oraz kręgów lędźwiowych. W interpretacji badania densytometrycznego analizowano wskaźniki punktowe Z (ang. Z-score) i T (ang. T-

score). Wartość wskaźnika T-score  $-2,5$  i mniej oznacza osteoporozę, zakres od  $-1$  do  $-2,5$  – osteopenię. Wartość od  $-1$  i więcej oznacza normę. Ryzyko zagrożenia osteoporozą oceniano na podstawie odpowiedzi udzielanych na pytania zawarte w przygotowanej do tego celu ankiecie (kwestionariusz ryzyka osteoporozy). Grupa badana liczyła 72 chorych z klinicznie pewnym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (52 kobiety i 20 mężczyzn). Wśród zakwalifikowanych chorych, 42 pacjentów było z rzutowo - ustępującą postacią SM (RRMS), 22 osoby z rzutowo- postępującą postacią SM (RPMS), 8 osób z wtórnie - postępującą postacią SM (SPMS). W zależności od ciężkości przebiegu choroby pacjenci leczeni byli immunomodulująco bądź immunosupresyjnie. Pod uwagę brano także stosowaną kortykosteroidoterapię (Solu-Medrol w dawce 1000 mg we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni) celem leczenia rzutu SM w ostatnim roku trwania choroby. W grupie 72 pacjentów 24 chorych leczonych było immunomodulująco (16 otrzymywało interferon beta, 8 otrzymywało octan glatirameru). Większość chorych leczona była immunosupresyjnie (32 chorych otrzymywało leczenie mitoksantronem, 5 otrzymywało cyklofosfamid). Pozostałych 11 pacjentów pozostawało bez immunoterapii. W pobranej od chorych surowicy krwi oznaczono poszczególne parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej: stężenie witaminy D3 metabolit 25(OH), pełny jonogram, ocena funkcji przytarczyc, tarczycy oraz parametry nerkowe. Za prawidłowy poziom witaminy D uznano wartości 30 – 80 ng/ml. Za niewielki niedobór uznano stężenie 20 – 30 ng/ml, niedobór znacznego stopnia stężenie 10 – 20 ng/ml, zaś poziom  $<10$  ng/ml definiowano jako głęboki deficyt.

Analiza zebranych danych pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków:

1. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają wysokie ryzyko występowania osteopenii i osteoporozy. Wykazano osteopenię u 29 pacjentów (40,3%), osteoporozę u 11 pacjentów (15,3%), pozostałe 32 osoby miały prawidłowy wynik badania densytometrycznego (DXA). U żadnego z badanych chorych nie opisano złamań patologicznych.
2. Parametry densytometryczne są powiązane ze stopniem niepełnosprawności. W miarę narastania niepełnosprawności pogarszał się stan zdrowia kości poprzez zmniejszanie wartości T-score ocenianej ilościowo w badaniu densytometrycznym (DXA) szyjki kości udowej oraz kręgosłupa lędźwiowego. Czas trwania choroby negatywnie wpływał na badane parametry densytometryczne (niska gęstość mineralna kości). U chorych leczonych immunosupresyjnie stwierdzono pogorszenie parametrów densytometrycznych (wskaźnik T-score oraz jak należało się spodziewać także BMD) w zakresie szyjki kości udowej. Nie wykazano, by krótkotrwała kortykosteroidoterapia stosowana w trakcie rzutu

istotnie wpływała na gęstość kości.

3. Chorzy na stwardnienie rozsiane mają niskie stężenie witaminy D w surowicy krwi. Średnie stężenie witaminy D wyniosło 17,32 ng/ml przy zalecanej normie populacyjnej 30-80 ng/ml. Pozostałe oceniane parametry gospodarki wapniowo – fosforanowej (jonogram, parametry oceniające czynność tarczycy, przytarczyc oraz pracy nerek) były prawidłowe.
4. Stężenie witaminy D jest powiązane ze stopniem niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. Poziom witaminy D znamienne obniżał się wraz ze wzrostem niepełnosprawności. Różny czas trwania choroby nie wpływał znacząco na poziom witaminy D w surowicy krwi. Obserwowano natomiast istotny związek pomiędzy stężeniem witaminy D a postacią choroby. Średnie stężenie witaminy D u chorych z postacią RRMS było wyższe niż u chorych RPMS. Najniższy poziom witaminy D odnotowano u chorych z wtórnie postępującą postacią SM (SPMS). Rodzaj stosowanego leczenia istotnie wpływał na stężenie witaminy D. Obserwowano niższe stężenia witaminy D u chorych leczonych immunosupresyjnie w porównaniu do grupy leczonej immunomodulująco. Głęboki niedobór witaminy D tj. (<10 ng/ml) obserwowano tylko wśród chorych leczonych immunosupresyjnie.

Dr hab. nauk med.  
BEATA ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA  
Specjalista neurolog  
6064420

Malleo. Releò

6172584

Dr n. med.  
Monika Wieliczko  
specjalista chorób wewnętrznych  
NEFROLOG

Katarzyna Kępczyńska  
specjalista neurolog  
2313502

Kępczyńska Katarzyna