

mgr Beata Chełstowska

**Ocena markerów stanu odżywienia i parametrów
lipidowych u pacjentów z chorobą neuronu
ruchowego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

Promotor pomocniczy: dr n. biol. Beata Gajewska

Katedra i Zakład Biochemii we współpracy z Kliniką Neurologii WUM



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk
Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2021

Streszczenie

Choroba neuronu ruchowego (MND)/stwardnienie boczne zanikowe (SLA) jest śmiertelnym schorzeniem zwyrodnieniowym ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, prowadzącym do porażenia czterokończynowego, anartrii i afagii. Postępujące trudności w polykaniu, zaburzenia depresyjne i zwiększone zapotrzebowanie na energię prowadzą do niedożywienia, które wynika także z zaburzeń samego metabolizmu związków odżywczych, w tym metabolizmu glukozy i lipidów. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują, że niedożywienie jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w SLA, a odpowiednio wcześniej wdrożona interwencja żywieniowa może poprawić jakość i komfort życia pacjenta, a nawet nieznacznie wydłużyć czas przeżycia. Przeważające w ramach rozprawy doktorskiej publikacje (prace oryginalne) stanowią pierwszą, szczegółową analizę biochemicznych i klinicznych parametrów stanu odżywienia oraz największą analizę zaburzeń lipidowych u chorych na SLA w Polsce.

Celem pierwszej pracy była analiza użyteczności oznaczania w surowicy stężenia albuminy (ALB), prealbuminy (PALB), transferryny (TRNF) i kreatyniny (CREA) do oceny stanu odżywienia chorych na SLA (n=203). Dodatkowo biorąc pod uwagę, że część z w/w parametrów jest białkami ostrej fazy dokonano analizy parametrów zapalnych: białka C-reaktywnego, odczynu opadania krwinek czerwonych, liczby białych krwinek, liczby limfocytów oraz stężenia fibrynogenu. Wszystkie wyniki skorelowano z parametrami klinicznymi i demograficznymi.

Wykazano, że stężenie oznaczonych markerów u zdecydowanej większości pacjentów było poniżej zakresu wartości referencyjnych. Stężenia CREA, PALB i ALB korelowały ze stanem funkcjonalnym chorych, wyrażonym za pomocą skali ALSFRS-R, co potwierdza ich przydatność do monitorowania progresji choroby. TRNF i PALB korelowały również z nasileniem dysfagii. Wykazano że u większości pacjentów badane parametry stanu odżywienia były obniżone niezależnie od BMI. Badane wskaźniki biochemiczne mogą więc wskazywać na niedożywienie jeszcze przed spadkiem BMI. W przedstawionym badaniu CREA korelowała z BMI, a PALB i TRNF ściśle odzwierciedlały niedożywienie w badanej grupie chorych. Fakt, że badane parametry biochemiczne nie tylko korelowały ze stopniem dysfagii, ale były wyraźnie obniżone u pacjentów bezpośrednio po założeniu gastrostomii, potwierdza ich kliniczną użyteczność w rozpoznawaniu niedożywienia. Zasadność oznaczania badanych

parametrów u chorych na SLA dodatkowo potwierdza brak korelacji z wiekiem, płcią i początkiem choroby (opuszkowy/kończynowy), co jest dowodem na to, że są niezależnymi markerami stanu odżywienia w tej grupie chorych.

W drugiej pracy dokonano wieloparametrowej analizy częstości występowania i rodzaju zaburzeń lipidowych w dużej grupie (n=650) dobrze scharakteryzowanych klinicznie pacjentów z SLA, a wyniki porównano z wynikami pacjentów (n=365) dobranych pod względem płci i wieku, hospitalizowanych w tym samym okresie z powodu dyskopatii.

Stwierdzono znacznie wyższe stężenie wszystkich analizowanych parametrów lipidowych (z wyjątkiem cholesterolu we frakcji HDL) u chorych z SLA w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, wykazano zależność pomiędzy parametrami lipidowymi i klinicznymi. Stężenie triacylogliceroli (TAG) i wartość stosunku cholesterolu LDL/HDL korelowały z BMI, natomiast stężenie LDL/HDL i cholesterolu całkowitego (TCh) - z czasem trwania choroby.

U pacjentów z cechami niewydolności oddechowej, czyli z obniżoną natężoną pojemnością życiową (FVC), wskaźnik progresji choroby był wyższy niż u pacjentów z prawidłową funkcją oddechową. W grupie tej stężenie TAG było istotnie niższe w porównaniu do osób bez niewydolności oddechowej.

Stosując najnowszą klasyfikację zaburzeń lipidowych [73,74] przeprowadzono analizę aterogennej roli zaburzeń lipidowych w badanej populacji. Wykazano, że dyslipidemia występuje istotnie częściej u pacjentów z SLA w porównaniu do grupy kontrolnej. Najczęstszym zaburzeniem jest hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana, natomiast dyslipidemia aterogenna oraz hipertriglicerydemia występuje bardzo rzadko. Nie stwierdzono istotnych różnic demograficznych i klinicznych pomiędzy całą badaną grupą pacjentów z SLA a chorymi z i bez dyslipidemii.

Aby wyjaśnić czy obserwowane zmiany parametrów lipidowych są odpowiedzią metaboliczną na proces neurodegeneracyjny, czy też zaburzeniami niezależnymi od tego procesu, przeanalizowano współwystępowanie chorób metabolicznych w badanej populacji chorych. Jedynie ok. 30% pacjentów z SLA miało schorzenia metaboliczne, które były bezpośrednio lub pośrednio związane z metabolizmem lipidów. Wśród pacjentów z SLA bez współistniejących chorób metabolicznych, aż 63% osób miało zaburzenia lipidowe, istotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Wskazuje to na niezależne występowanie zaburzeń lipidowych od chorób metabolicznych w przebiegu stwardnienia bocznego zanikowego.

Analizowane parametry lipidowe u chorych na SLA korelowały z BMI i czasem trwania choroby, lecz nie ze wskaźnikami jej progresji. Zwiększone stężenie TAG u pacjentów z lepszą czynnością oddechową i w łagodniejszym fenotypie choroby może wskazywać na ochronny wpływ tych związków na przebieg choroby.

Podsumowując, opisane w rozprawie badania wskazały na istnienie łatwo dostępnego panelu wskaźników biochemicznych użytecznego w ocenie stanu odżywienia u pacjentów z SLA oraz scharakteryzowały typ zaburzeń lipidowych i częstość ich występowania w tej grupie pacjentów. Dodatkowo wykazały, że występowanie dyslipidemii jest najprawdopodobniej wynikiem toczącego się procesu neurozwyrodnieniowego, gdyż nie wynika bezpośrednio z współistniejących chorób związanych z metabolizmem lipidów.

Beata Chęstowska

Milena Górecka

Beata Górecka