



Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki



Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej z Pododdziałem Chirurgii Ręki dla Dzieci

**Ocena kliniczna, densytometryczna i laboratoryjna metabolizmu
kości u dzieci z chorobami neuroortopedycznymi skutkującymi
niepełnosprawnością ruchową.**

lek. Wojciech Stelmach

Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Małecki, prof. ICZMP

Promotor Pomocniczy: dr hab. n. med. Izabela Michalus, prof. ICZMP

Łódź, 2026 r.

Spis treści

1. Wstęp.....	
1.1. Definicja.....	7
1.2. Historia.....	8
1.3. Epidemiologia.....	9
1.4. Etiologia.....	11
1.5. Diagnostyka - badania laboratoryjne i densytometryczne.....	13
1.6. Leczenie.....	15
2. Cele pracy i hipotezy badawcze.....	
2.1. Cele pracy.....	19
2.2. Hipotezy badawcze.....	21
3. Materiał.....	
3.1. Kryteria włączenia i wyłączenia.....	20
4. Metody.....	
4.1. Badania densytometryczne.....	22
4.2. Badania laboratoryjne.....	22
4.3. Pomiar masy ciała pacjenta.....	22
4.4. Metodyka badań statystycznych.....	23
4.5. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	23
5. Wyniki badań.....	
5.1. Badanie densytometryczne.....	24
5.2. Badanie densytometryczne- pacjenci chodzący.....	24
5.3. Badanie densytometryczne- pacjenci niechodzący	24
5.4. Witamina D ₃	28
5.5. Badania laboratoryjne- populacja ogólna.....	34
5.6. Badania laboratoryjne- pacjenci chodzący.....	35
5.7. Badania laboratoryjne- pacjenci niechodzący	36

5.8. Pomiar masy ciała i centyl w odniesieniu do wieku i płci pacjenta oraz stężenie albumin – grupa pacjentów chodzących samodzielnie.	37
5.9. Pomiar masy ciała i centyl w odniesieniu do wieku i płci pacjenta oraz stężenie albumin – grupa pacjentów niechodzących.	37
5.10. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych w poszczególnych grupach badanych.	37
5.11. Korelacja badań laboratoryjnych z densytometrią.	39
5.12. Korelacja poziomu wapnia całkowitego w zależności od miesiąca wykonania badania.	43
5.13. Korelacja magnezu w zależności od miesiąca wykonania badania	46
5.14. Korelacja albumin w zależności od miesiąca wykonania badania	48
5.15. Podsumowanie wyników badań laboratoryjnych i wyników badań densytometrycznych.	49
6. Omówienie wyników badań i dyskusja.	
6.1. Omówienie grupy badanej	52
6.2. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów chodzących.	53
6.2.1. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej w populacji pacjentów chodzących.	54
6.2.2. Analiza wyników badania densytometrycznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów chodzących.	55
6.3. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów niechodzących.	56
6.3.1. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej w populacji pacjentów niechodzących.	56
6.3.2. Analiza wyników badania densytometrycznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów niechodzących.	58
6.4. Analiza i omówienie wyników badania poziomu witaminy D ₃ u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi.	60

6.5 Analiza i omówienie wyników badań laboratoryjnych oraz poziomu odżywienia....	65
6.5.1. Analiza wyników badań laboratoryjnych.....	65
6.5.2. Analiza stanu odżywienia.....	67
7. Podsumowanie i wyniki.....	
7.1. Podsumowanie.....	72
7.2. Wnioski.....	74
8 Streszczenie.....	
8.1. Streszczenie w języku polskim.....	75
8.2. Abstract.....	78
Spis Tabel.....	80
Spis Rycin.....	81
Piśmiennictwo.....	82

Chciałbym złożyć podziękowania Panu Profesorowi Krzysztofowi Małeckiemu, Pani Profesor Izabeli Michałus oraz Panu Profesorowi Kryspinowi Niedzielskiemu za nieocenioną pomoc, wsparcie oraz cierpliwość podczas tworzenia rozprawy doktorskiej.

Autor

Wykaz Skrótów

ALP- Fosfataza zasadowa

BKKU- Bliższy koniec kości udowej

BMD- (Bone Mineral Density) gęstość mineralna kości

BMI- (Body mass index) wskaźnik masy ciała

DXA- Dual-Energy X-ray Absorptiometry

FGF23- (Fibroblast Growth Factor) Czynn timer wzrostu fibroblastów

GMFCS- Gross Motor Function Classification System

ISCD- International Society for Clinical Densitometry

MMC- (Myelomeningocele) Przepuklina oponowo-rdzeniowa

MPD- Mózgowe porażenie dziecięce

PEG- (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)- przezskórna endoskopowa gastrostomia

PTH- Parathormon

RANKL- (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand)

SMA- (Spinal Muscular Atrophy) Rdzeniowy zanik mięśni

WHO- (World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

1. Wstęp.

1.1 . Definicja.

Choroby neuroortopedyczne od lat stanowią wyzwanie dla lekarzy ortopedów, neurologów, pediatrów i rehabilitantów. Stanowią także najczęstszą przyczynę niepełnosprawności dzieci. Najcięższymi schorzeniami są: mózgowe porażenie dziecięce (MPD), przepuklina oponowo-rdzeniowa (MMC-Myelomeningocele) czy rdzeniowy zanik mięśni (SMA-Spinal Muscular Atrophy). MPD to zespół objawów spowodowany uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. MMC jest wadą dysraficzną skutkującą ubytkiem struktur kostnych kręgosłupa i powstaniem przepukliny oponowo-rdzeniowej. SMA to choroba genetyczna wywołana mutacją genu SMN1 prowadzącą do degeneracji jąder w rogach przednich rdzenia kręgowego. Wymienione jednostki chorobowe, a także pozostałe z grupy schorzeń nerwowo-mięśniowych częstokroć prowadzą do znaczącej niepełnosprawności ruchowej skutkującej niską masą kostną, osteoporozą i złamaniamiiskoenergetycznymi kości [1].

Osteopenia to stan charakteryzujący się obniżeniem gęstości mineralnej kości. Badaniem obrazowym oceniającym gęstość mineralną kości, a więc potwierdzającym osteopenię jest densytometria. Według ISCD terminu „osteopenia” nie powinno stosować się w odniesieniu do wyników DXA u pacjentów pediatrycznych. U dorosłych wartości T-Score w przedziale -1 do -2,5 świadczą o obniżeniu gęstości mineralnej tkanki kostnej. U pacjentów pediatrycznych są to wartości Z-Score w przedziale -1 do -2.

Osteoporoza jest chorobą metaboliczną kości wiążącą się z zaburzeniami mineralizacji i obniżeniem masy tkanki kostnej. Skutkuje to zmniejszoną wytrzymałością kości i zwiększonym ryzykiem występowania złamańiskoenergetycznych. U dorosłych osteoporozę stwierdza się przy wartościach T-Score równych lub mniejszych niż -2,5 SD w badaniu densytometrycznym. Rozpoznanie osteoporozy zarówno u dorosłych jak i u dzieci i młodzieży nie należy stawiać wyłącznie na podstawie kryteriów densytometrycznych. U dzieci i młodzieży osteoporozę rozpoznajemy w przypadku złamania jednego lub więcej kręgów lub

(przy braku złamań kompresyjnych kręgów), obecności zarówno historii złamań o istotnym znaczeniu klinicznym, jak i wyniku $Z\text{-score BMD} \leq -2,0$. Według kryteriów ISCD klinicznie istotna historia złamań oznacza: 1) co najmniej dwa złamania kości długich przed ukończeniem 10. roku życia; 2) co najmniej trzy złamania kości długich w dowolnym wieku do 19. roku życia.

Jednostkę chorobową dzielimy na osteoporozę pierwotną - pomenopauzalną (typ I), starczą (typ II) lub młodzieńczą, oraz osteoporozę wtórną.

Złamania niskoenergetyczne (patologiczne) występują przy urazie z energią nieadekwatnie niską w stosunku do typowej wytrzymałości danej kości. Lokalizują się one przede wszystkim w dystalnej części kości promieniowej, bliższym końcu kości udowej, odcinku piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa [2].

1.2 . Historia.

Badania nad chorobami nerwowo-mięśniowymi od wielu lat zajmowały świat nauki. Doświadczenie to rozwinęło się na przestrzeni wieków, od wczesnych obserwacji klinicznych do nowoczesnych technik genetycznych.

W XVIII wieku lekarze zaczęli dokumentować przypadki zaburzeń mięśniowych. Jednym z pionierów był Giovanni Battista Morgagni, który wprowadził pojęcie chorób miopatycznych (mięśniowych) i neuropatycznych (nerwowych).

W XIX wieku Jean-Martin Charcot oraz Guillaume Duchenne de Boulogne szczegółowo opisali objawy i przebieg wielu chorób nerwowo-mięśniowych. Duchenne był pionierem w badaniach nad dystrofią mięśniową, nazywaną później dystrofią mięśniową Duchenne’a.

W XX wieku rozwój neurologii i neuropatologii pozwolił na lepsze zrozumienie chorób nerwowo-mięśniowych. Używano mikroskopii oraz analizy histopatologicznej w celu badania zmian w mięśniach i nerwach.

Pojawiły się pierwsze opisy chorób, takich jak rdzeniowy zanik mięśni (SMA) czy miastenia gravis. Badania te umożliwiły rozróżnienie poszczególnych chorób na podstawie ich objawów klinicznych, przebiegu oraz zmian histologicznych.

W latach 60. i 70. XX wieku, dzięki postępom w biologii molekularnej, zaczęto identyfikować konkretne defekty genetyczne odpowiedzialne za choroby nerwowo-mięśniowe. Odkrycie

dystrofiny, białka, którego brak powoduje dystrofię mięśniową Duchenne’a, było przełomem w tej dziedzinie.

Zidentyfikowano również mutacje genetyczne odpowiedzialne za inne choroby, takie jak SMA, dystrofia mięśniowa Beckera czy zespół miotonii.

W XXI wieku rozwój terapii genowych oraz technik edycji genów (np. CRISPR/CAS-Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) otworzył nowe perspektywy w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. Terapie genowe dla SMA stanowią nadzieję na znaczącą poprawę jakości życia pacjentów.

1.3. Epidemiologia.

Spośród chorób nerwowo-mięśniowych najczęstszą jednostką jest przepuklina oponoworrdzeniowa. Występuje ona z częstością 4 na 1000 urodzeń. Nieco rzadziej występuje mózgowie porażenie dziecięce, około 2-3 na 1000 urodzeń, znacznie częściej u noworodków z niską masą urodzeniową, a zwłaszcza u wcześniaków. Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą rzadką występującą z częstotliwością około 10 na 100000 żywych urodzeń. Do oddzielnej grupy często powodującej zaburzenia mineralizacji kości można zaliczyć dystrofię mięśniową Duchenne’a występującą wyłącznie u chłopców z częstością 1/3500 urodzeń.

Osteoporoza wtórna u dzieci jako jeden z typów osteoporozy jest częstszą formą. Towarzyszy ona najczęściej chorobom przewlekłym, zapalnym i nowotworowym.

W mózgowym porażeniu dziecięcym (MPD) incydenty złamańiskoenergetycznych świadczących o osteoporozie wynoszą od 6 do 50 % [3,4]. Jeszcze powszechniejsza jest obniżona masa kostna i osteoporoza występująca przede wszystkim u dzieci i młodych dorosłych niechodzących i niepionizowanych. Najczęściej dotyczy to pacjentów z porażeniem czterokończynowym. Szacuje się, że od 58-97% pacjentów niechodzących ocenionych w skali GMFCS IV-V ma obniżoną gęstość mineralną kości ocenianą badaniem densytometrycznym (Z-score poniżej -2). Jeżeli weźmiemy pod uwagę całą populację pacjentów, zarówno chodzących jak i niechodzących zmniejszona masa i gęstość kości występuje u 30-97% [5,6,7,8,9,10,11]. Dane jasno wskazują na istotny problem i rozpowszechnienie niskiej masy kostnej i osteoporozy u pacjentów chorujących na mózgowie porażenie dziecięce.

W dystrofii mięśniowej Duchenne’a złamaniaiskoenergetyczne kości długich w przebiegu osteoporozy występują z częstotliwością od 25% do ponad 60% chorych. Przyczyną złej jakości tkanki kostnej i wynikającej z tego obniżonej jej wytrzymałości jest nie tylko pogorszenie lokomocji, problemy z chodzeniem i pionizacją, ale także, a może nawet przede wszystkim przewlekła sterydoterapia. [12-16]. Co ciekawe złamania te często są bezobjawowe, zwłaszcza kompresyjne kręgów odcinka lędźwiowego i piersiowego.

W przypadku przepukliny oponowo-rdzeniowej (MMC) ryzyko złamaniaiskoenergetycznego kości długich szacuje się na 20-30%. Co istotne ryzyko złamania u pacjenta chodzącego wynosi ok. 5%, natomiast u pacjenta zależnego od wózka inwalidzkiego może sięgać aż 75%. Według Spina Bifida Association nawet 50% chorych z przepukliną oponowo-rdzeniową ma osteoporozę. Niektóre badania wskazują nawet wyższe wartości sięgające 64%. W przypadku MMC skutkiem braku możliwości chodzenia, pionizacji i obciążania kończyn są niska masa kostna, osteoporoza, a w konsekwencji złamaniaiskoenergetyczne. Podobnie jak w pozostałych jednostkach chorobowych możliwość chodzenia i pionizacji odgrywa pierwszoplanową rolę w podwyższeniu masy kośćca [17-20].

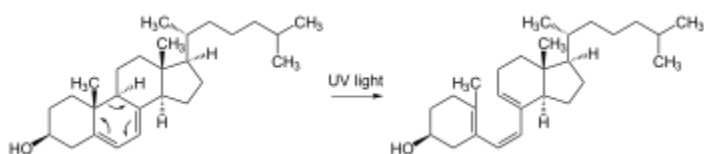
Rdzeniowy zanik mięśni i związana z nim niska masa kostna, osteoporoza wtórna czy złamaniaiskoenergetyczne kości to zagadnienia dotychczas najmniej poznane i najrzadziej opisywane. Do niedawna pacjenci z SMA umierali w wieku dziecięcym co nie pozwalało na rozwój konsekwencji choroby dotyczących metabolizmu kostnego. Wprowadzone w ostatnich latach leczenie genowe znacząco poprawiło rokowania. Jednakże dłużej żyjący pacjenci częstokroć z poważnymi ograniczeniami lokomocji zaczęli rozwijać ciężką, wtórną osteoporozę w wieku późno dziecięcym i młodzieńczym. Statystycznie złamaniaiskoenergetycznego doznaje od 9 do 46% pacjentów z SMA, więcej z cięższymi typami (typ 1 i typ 2). Podobna sytuacja dotyczy obniżonej gęstości kości. W postaciach cięższych występuje u 85-97% chorych. Natomiast w typie łagodniejszym, trzecim oscyluje wokół 40%. [21-31].

1.4. Etiologia.

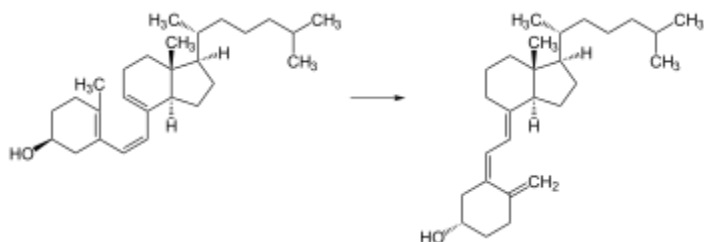
Osteoporoza wtórna oraz osteopenia jako grupa schorzeń, a nie jednostka chorobowa mają różne przyczyny. Zaburzenia metabolizmu kostnego prowadzące do obniżenia masy i gęstości tkanki kostnej mogą mieć podłoże hormonalne, wywołane lekami, przewlekłymi chorobami nerek i układu pokarmowego, zaburzeniami lokomocji (przyczyny mechaniczne) czy niedoborami pokarmowymi (niedobór wapnia i witaminy D₃). W chorobach neuroortopedycznych, które są analizowane w niniejszej dysertacji najważniejsze są przyczyny mechaniczne i niedobory pokarmowe, przede wszystkim niedobry witaminy D₃.

Szkielet człowieka, kości jako tkanka witalna podlega ciągłej przebudowie. Tempo obrotu kostnego, równowaga między kościotworzeniem i kościogubieniem w dużej mierze regulowana jest mechanicznie zgodnie z prawem Delpecha-Wolffa. Mówi ono, że tkanka kostna tworzy się, mineralizuje i przebudowuje wzdłuż wektora działających na nią sił. Oznacza to, że brak takowych sił działających na tkankę kostną powoduje spowolnienie całego procesu, zahamowanie mineralizacji tkanki, a w konsekwencji postępującego zrzesztotnienia kości. To prowadzi kolejno do niskiej masy kostnej, osteoporozy wtórnej i złamańiskoenergetycznych kości długich i/lub złamań kompresyjnych kręgów. Daje nam to odpowiedź, dlaczego pacjenci niechodzący, niepionizowani mają znacząco gorsze wyniki badania densytometrycznego, a także częstsze epizody złamańiskoenergetycznych.

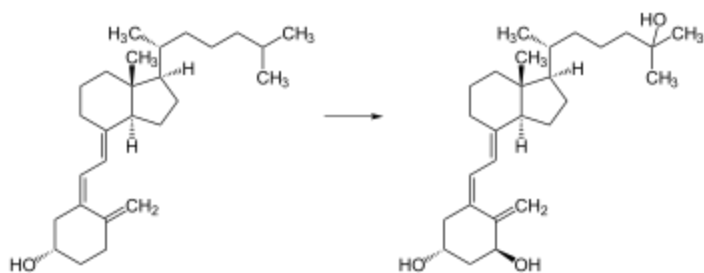
Kolejnym istotnym czynnikiem prowadzącym do zaburzeń metabolizmu kostnego u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi jest niedobór witaminy D₃. Sama witamina produkowana jest w organizmie z 7-dehydrocholesterolu. W skórze pod wpływem promieniowania UV w mechanizmie fotolizy przechodzi w formę pre-witaminy D₃ i witaminy D₃. Następnie transportowana do wątroby ulega hydroksylacji do 25OHD₃ a następnie w nerkach do aktywnej formy 1,25 (OH)₂ D₃ lub nieaktywnej formy 24,25 (OH)₂ D₃. Przemiany biochemiczne zostały przedstawione na rycinie 1, 2 oraz 3 gdzie schematycznie zobrazowano metabolizm witaminy D₃.



Rycina 1. Fotoliza 7- dehydrocholesterolu do pre-witaminy D₃



Rycina 2. Izomeryzacja pre-witaminy D₃ do witaminy D₃



Rycina 3. Hydroksylacja witaminy D₃ do 1,25 (OH)₂ D₃

Rola witaminy D₃ w gospodarce wapniowo-fosforanowej i metabolizmie kostnym jest kluczowa. Celem działania są kości, nerki i jelito cienkie. Razem z dwoma hormonami peptydowymi – czynnikiem wzrostu fibroblastów Fibroblast Growth Factor (FGF23) i parathormonem (PTH) jest odpowiedzialna za regulację zawartości wapnia i fosforanów. W kościach 1,25 (OH)₂ D₃ zwiększa absorpcję wapnia i fosforanów. Wspomaga to mineralizację i osteogenezę kości. Także geny Runx2 regulujące różnicowanie osteoblastów są kontrolowane przez aktywną witaminę D₃. Co ciekawe wspomaga ona także różnicowanie się osteoklastów-komórek kościogubnych poprzez wzrost produkcji RANKL przez osteoblasty i zmniejszenie produkcji osteoprotegeryny. Najprawdopodobniej mechanizm ten pozwala zintensyfikować proces obrotu kostnego niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania kości i szkieletu. W jelitach wzmacnia ona absorpcję wapnia i fosforanów zwiększając ich stężenie we krwi. W

nerkach witamina D₃ oddziałuje na kanaliki dystalne zwiększając resorpcje wapnia i przeciwdziałając nadmiernej utracie z moczem. Wszystkie te mechanizmy stawiają 1,25(OH)₂D₃ w centralnym położeniu regulatora gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kostnego w organizmie człowieka. W szerokości geograficznej w jakiej znajduje się Polska poziom nasłonecznienia, zwłaszcza w miesiącach jesienno-zimowych jest dalece niewystarczający, dlatego też każdy powinien suplementować witaminę D₃ od października do kwietnia. Ta reguła wydaje się jednak nieodpowiednia dla dzieci z niepełnosprawnością ruchową które spędzają zbyt mało czasu na świeżym powietrzu, a co za tym idzie, nie mają wystarczającej ekspozycji na światło słoneczne. Stąd najprawdopodobniej powstaje niedobór witaminy D₃ co obok braku pionizacji stanowi kluczowy czynnik rozwoju niskiej masy kostnej i osteoporozy wtórnej [32-34, 43]

1.5. Diagnostyka - badania laboratoryjne i densytometryczne.

Głównymi narzędziami pozwalającymi lekarzowi ocenić stan kości, ich gęstość i metabolizm są, oprócz podstawowego badania lekarskiego, badania laboratoryjne i densytometryczne.

Badania laboratoryjne mają na celu ocenić gospodarkę wapniowo-fosforanową, oraz markery obrotu kostnego. Najczęściej oceniane są: poziom parathormonu (PTH), aktywność fosfatazy zasadowej (ALP), stężenie osteokalcyny, cross laps, poziom wapnia zjonizowanego Ca²⁺, poziom wapnia całkowitego, poziom sodu Na⁺, poziom fosforanów nieorganicznych, poziom zjonizowanego magnezu Mg²⁺, poziom witaminy D₃, a także poziom albumin.

Badanie densytometryczne DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) to rodzaj badania wykorzystującego promieniowanie rentgenowskie, służące do oceny gęstości mineralnej kości. Po raz pierwszy zastosowana w 1963 roku przez Johna Camerona i Jamesa Sorensona. Następnie w 1987 roku Richard Cameron i Richard Mazzes wprowadzili po raz pierwszy system absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii DXA [29]. Od tego czasu jest

badaniem najważniejszym, określanym jako złoty standard, służący do oceny gęstości i masy kostnej a także diagnostyki i kontroli osteoporozy. Samo badanie trwa około 2-3 minuty i wiąże się z niewielkim, mniejszym niż przy klasycznym RTG klatki piersiowej narażeniem na promieniowanie jonizujące. Po skanowaniu wyniki podlegają obróbce komputerowej. Obliczenia wykonywane są automatycznie na podstawie wprowadzonych danych: wiek, wzrost, waga, płeć, pochodzenie etniczne oraz czynniki ryzyka wpływające na prawidłową interpretację badania [29]. Standardowo ocenie podlegają: bliższy odcinek kości udowej, (u dorosłych) odcinek lędźwiowy kręgosłupa (u dorosłych i dzieci) albo skan całego szkieletu (ang. *total body*) (u dzieci). U pacjentów pediatrycznych oceniana jest wartość Z-Score. Wartości równe lub mniejsze od -2 stanowią dowód na obniżoną gęstość mineralną kości. W przeciwieństwie do pacjentów dorosłych, gdzie używamy wskaźnika T-Score na podstawie samego badania densytometrycznego nie możemy rozpoznać osteoporozy. Dodatkowo musi wystąpić dwukrotne złamanieiskoenergetyczne kości długiej lub złamanie kompresyjne kręgów. U dzieci badanie densytometryczne wykonujemy po epizodzie złamaniaiskoenergetycznego, nawracających złamań, bólu pleców, narastających deformacji kręgosłupa, utracie wzrostu co jest zgodne z rekomendacjami The British Paediatric and Adolescent Bone Group. Densytometria jest nie tylko podstawowym narzędziem diagnostycznym, ale jest również niezbędna w ocenie leczenia czy progresji choroby.

1.6. Leczenie.

Do dzisiaj nie ma klarownych protokołów leczenia niskiej masy kostnej i osteoporozy u pacjentów pediatrycznych z chorobami neuroortopedycznymi. Głównym celem zapobiegania rozwojowi osteoporozy wtórnej jest zbilansowana dieta, aktywny tryb życia adekwatny do stanu pacjenta, a w przypadku pacjentów niechodzących pionizacja i suplementacja witaminy D₃ zgodnie z rekomendacjami. W przypadku braku skuteczności powyższych metod, a w szczególności pojawiania się złamańiskoenergetycznych kości długich czy kompresyjnych złamań kręgów należy rozważyć wdrożenie leczenia antyresorpcyjnego w postaci bisfosfonianów.

Pionizacja, aktywny tryb życia i rehabilitacja to podstawowe sposoby zapobiegania utracie masy kostnej. Doniesienia naukowe dobitnie wskazują na znaczącą różnicę w wynikach densytometrii pomiędzy pacjentami chodzącymi i niechodzącymi (ang. *ambulatory vs non-ambulatory*) [1,3,5]. Pacjenci z większą masą mięśniową i łagodniejszymi postaciami chorób mają znacząco wyższe wartości gęstości mineralnej i masy kostnej. W przypadku pacjentów niechodzących dwugodzinna codzienna pionizacja w znaczny sposób redukuje ryzyko rozwoju osteopenii. Jest to więc podstawowy model postępowania u niepełnosprawnych z chorobami neuroortopedycznymi podkreślany m.in. przez prof. Leanne Ward czy prof. Olivera Semlera na konferencji International Conference on Children's Bone Health w Salzburgu w 2024 r.

Dieta, suplementacja wapnia i witaminy D₃ stanowią ważny aspekt profilaktyki przeciw osteoporozie. Pacjent pediatryczny w przeciwieństwie do dorosłego nie jest świadomy potrzeby zróżnicowanej i pełnowartościowej diety. Co więcej dzieci z MPD często mają refluks żołądkowo-przełykowy, co w połączeniu z lekami zobojętniającymi zmniejsza wchłanianie m.in. wapnia. Udowodniono, że zwłaszcza pacjenci z cięższymi postaciami chorób neuroortopedycznych np. SMA (typ 1 i 2) czy MPD (GMFCS IV i V) powinni suplementować witaminę D₃ przez cały rok, a nie tylko w okresie jesienno-zimowym. W tabeli 1 przedstawiono

zalecane wartości suplementacji witaminy D₃ dla dzieci w populacji polskiej. Warto nadmienić, że pacjenci z chorobami neuroortopedycznymi zwłaszcza z problemami z lokomocją powinni otrzymywać górne wartości dawki witaminy D₃.

Tabela 1. Dawkowanie witaminy D₃ u pacjentów pediatrycznych.

0–6 miesięcy	400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia
6–12 miesięcy	400–600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem
DZIECI (1–10 LAT)*	jeżeli odpowiednia ekspozycja słoneczna nie jest spełniona, 600–1000 IU/dobę**
MŁODZIEŻ (11–18 LAT)*	jeżeli odpowiednia ekspozycja słoneczna nie jest spełniona, 800–2000 IU/dobę**

******- w zależności od masy ciała i spożycia witaminy D w diecie.

<https://www.mp.pl/pacjent/dieta/zasady/62906,witamina-d>

U pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi z niepełnosprawnością powinno się suplementować dawki wyższe niż z zalecanych wytycznych ze względu na słabsze wchłanianie i większe niedobory.

Bisfosfoniany są podstawowymi lekami antyresorpcyjnymi stosowanymi u pacjentów pediatrycznych, od wielu lat są podawane off-label. Działanie tej grupy leków polega na połączeniu się z hydroksyapatytem, minerałem naturalnie występującym w kości. Stabilizuje to i wzmacnia mineralną, nieorganiczną komponentę tkanki kostnej. Dodatkowo bisfosfoniany hamują aktywność osteoklastów oraz kierują je na szlak apoptozy co obniża kościogubienie i resorpcje tkanki kostnej. Do leczenia osteoporozy wtórnej wykorzystuje się bisfosfoniany nitrogenne w formie dożylniej. Najczęściej pamidronian disodowy lub kwas zoledronowy. W przypadku pamidronianu disodowego podaje się najczęściej dawkę 0,5-1mg/kg masy ciała maksymalnie 60 mg w trzech wlewach w następujących po sobie dniach najczęściej 3-4 razy w roku (dawki i częstość zależą od wieku pacjenta). Kwas zoledronowy u dzieci poniżej 5

roku życia podaje się jednorazowo w dawce 0,025mg/kg masy ciała maksymalnie 2mg. Zoledronian u dzieci powyżej 5 roku życia podaje się jednorazowo w dawce 0,05mg/kg masy ciała maksymalnie 4mg. U pacjentów poniżej 5 roku życia podaje się co 3 miesiące, a u starszych co 6 miesięcy (wg NHS- Trust Guideline for the Administration of Bisphosphonate Therapy Disodium Pamidronate or Zoledronic Acid in Children and Young People).

Nadzieje na skuteczne leczenie osteoporozy, także wtórnej u dzieci niosą badania nad przeciwciałami monoklonalnymi inhibitującymi sklerostyne na szlaku WNT/ Beta- katenina. Leki te w przeciwieństwie do bisfosfonianów nie mają działania antyresorpcyjnego a osteogenne pobudzające kościotworzenie. Obecnie dysponujemy takimi lekami jak romosozumab czy setrusumab. W Polsce leki te dostępne są w programach lekowych dla dorosłych oraz badaniach klinicznych w lecznictwie zamkniętym u pacjentów spełniających kryteria włączenia. Nie są zarejestrowane dla dzieci. Ocena ich skuteczności zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych wymagają dalszych badań.

2. Cele pracy i hipotezy badawcze.

2.1. Cele pracy.

Celem badań była kompleksowa ocena stanu kości u dzieci z chorobami neuroortopedycznymi skutkującymi niepełnosprawnością. Ocenie podlegały zarówno badania biochemiczne, gospodarka fosforanowo-wapniowa jak i gęstość mineralna kości w badaniu densytometrycznym. Kompleksowa ocena jakości tkanki kostnej oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci ze schorzeniami neuroortopedycznymi nie została dotychczas dostatecznie przeprowadzona i rozpowszechniona w dostępnej literaturze. Uzasadnieniem przeprowadzenia badania był fakt, że nadal nie opracowano postępowania zapobiegania osteoporozie wtórnej i profilaktyki złamańiskoenergetycznych w badanej grupie chorych. Jest to bardzo istotne, ponieważ leczenie złamań kości długich często wymaga operacji oraz unieruchomienia, które znacznie obciążają stan zdrowia pacjenta. Hospitalizacja i unieruchomienie wykluczają dzieci z planowej, często codziennej rehabilitacji na okres tygodni znacząco obniżając poziom sprawności i jakość życia. Dlatego tak istotne było naukowe oszacowanie problemu osteoporozy wtórnej i opracowanie postępowania leczniczego oraz profilaktyki. Efektem badań było stworzenie panelu oceniającego stan kości, który stosujemy rutynowo u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi. Pozwoliło to także na stworzenie skuteczniejszego postępowania leczniczego w przypadku zdiagnozowania osteoporozy wtórnej.

2.2. Hipotezy badawcze.

- Dzieci z chorobami neuroortopedycznymi, które nie chodzą samodzielnie są znacznie bardziej narażone na rozwój osteoporozy wtórnej.
- Dzieci niechodzące są znacznie bardziej narażone na złamaniaiskoenergetyczne kości długich oraz kompresyjne kręgów.
- Choroba podstawowa i wiążące się z nią zaburzenia odżywiania wpływają na obniżenie jakości tkanki kostnej.
- Towarzyszący MPD refluks żołądkowo-przełykowy oraz stosowane leki zmniejszają wchłanianie wapnia i witaminy D3 z pokarmów powodując niedobory składników.

3. Materiał.

Badaniem kohortowym objętych zostało łącznie 123 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat leczonych w Klinice Ortopedii i Traumatologii, Klinice Neurologii, Poradni Ortopedycznej oraz Neurologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w latach 2021-2024. Badania zostały wykonane podczas hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych dzieci leczonych operacyjnie z powodu deformacji osi długich kończyn, zwichnięć stawów biodrowych, a także leczenia spastyczności toksyną botulinową. Z przebadanych pacjentów 45 stanowiły dziewczęta a 78 chłopcy. Średnia wieku wyniosła 10,3 lat. Wśród 123 pacjentów 96 chorowało na MPD, 3 na SMA, 3 na miopatię, 17 na MMC, 4 na zespoły neurologiczne m.in. zespół Retta czy agenezję ciała modelowatego. W skali Gross Motor Function Classification System wśród pacjentów z MPD 11 pacjentów zostało sklasyfikowanych jako GMFCS I, 32 jako GMFCS II, 11 jako GMFCS III, 22 jako GMFCS IV i 20 jako GMFCS V. Dzieci chodzące (GMFCS I, II, III u pacjentów z MPD) stanowiły jednocześnie grupę kontrolną, a ich wyniki były porównywane z wynikami dzieci niechodzących (GMFCS IV i V u pacjentów z MPD). Ogółem spośród dzieci chodzących samodzielnie lub z pomocą zaopatrzenia zostało przebadanych 66 pacjentów, a niechodzących 57.

3.1. Kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia:

- Wiek pomiędzy 2 a 17 rokiem życia.
- Pacjent z rozpoznaniem choroby neuroortopedycznej: mózgowe porażenie dziecięce, przepuklina oponowo-rdzeniowa, agenezja ciała modelowatego, rdzeniowy zanik mięśni i miopatie.

Kryteria wyłączenia:

- Choroba podstawowa inna niż neuroortopedyczna np. wrodzona łamliwość kości, białaczka
- Steroidoterapia
- Pacjenci podczas terapii bisfosfonianami
- Dzieci poniżej 2 roku życia oraz dorośli

4. Metody.

4.1. Badanie densytometryczne.

W badaniu ocenie podlegało badanie densytometryczne kręgosłupa i bliższego końca kości udowej będące najlepszym wskaźnikiem gęstości kości w tej grupie pacjentów. Projekcja TBLH ze względów technicznych (częste implanty w kościach długich oraz kręgosłupie) nie została stosowana. Badanie pozwoliło to na rzetelną i wystandaryzowaną ocenę masy i gęstości szkieletu w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Każde badanie densytometryczne zostało wykonane na aparacie Horizon A (S/N302766M) co gwarantowało standard wyników i możliwość porównywania ich.

4.2. Badania laboratoryjne.

Wykonano oznaczenia stężenia parathormonu (pg/ml), aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) (U/L), osteokalcyny (ng/ml), cross laps (pg/ml), Ca^{2+} (mmol/L), Ca całkowite (mmol/L), Na^{+} (mmol/L), fosforanów nieorganicznych (mmol/L), Mg^{2+} (mmol/L), wit. D₃ (ng/ml), albumin (g/dl). Oznaczenie dla parathormonu, wapnia, wapnia zjonizowanego, fosforanów i witaminy D₃ pozwoliło na ocenę gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie. Badania sodu i magnezu miały na celu ocenić gospodarkę jonową. Albuminy w korelacji z masą ciała pozwoliły ocenić stan odżywienia pacjenta. Fosfataza zasadowa, osteokalcyna i cross laps jako wskaźniki obrotu kostnego pomogły oszacować stan metabolizmu kostnego. Badanie nie wiązało się z dodatkową interwencją i było wykonywane przy okazji rutynowych badań pobieranych przed leczeniem operacyjnym czy kontroli poziomu witaminy D₃ w Klinice i/lub Poradni Ortopedycznej. Badania laboratoryjne wymagały pobrania 4 ml krwi żyłnej. Wszystkie badania laboratoryjne były wykonywane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej ICZMP.

4.3. Pomiar masy ciała pacjenta.

U każdego pacjenta wykonano pomiar masy ciała, który oceniono na siatkach centylowych w zależności od wieku i płci. (<https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/522272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka>).

4.4 Metodyka badań statystycznych.

Cechy numeryczne zostały przedstawione jako ich ważona średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz wartości kwantylowe od dolnego do górnego. Zmienne kateryczne były opisane za pomocą liczb całkowitych i procentów. Wykonano test Shapiro–Wilk W celem oceny normalności rozkładu. Przeprowadzono test Levene'a, aby zweryfikować jednorodność wariancji. Wieloczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) bez replikacji została przeprowadzona dla numerycznych zmiennych rozkładu normalnego z jednorodnymi wariancjami. Dopasowano uogólnione modele liniowe, w przypadku zmiennych ilościowych o rozkładzie nienormalnym lub heterogenicznymi wariancjami. Dla zmiennych katerycznych zastosowano model regresji logistycznej porządkowej. Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotny. Wszystkie procedury statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

4.5. Zgoda Komisji Bioetycznej.

Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi, Uchwała Nr 112/2022 z dnia 22 listopada 2022 r. Badanie zostało sfinansowane z grantu wewnętrznego Instytutu Centrum zdrowia Matki Polki 3GW/II/2022.

5. Wyniki badań.

5.1 Badanie densytometryczne.

Badanie densytometryczne zostało wykonane u 52 pacjentów. Niska masa kostna ($Z\text{-score} < -2$) została rozpoznana u 33 z 52 przebadanych pacjentów co stanowi 63,4 %. Średnia wartość $Z\text{-score}$ u badanej grupy wynosiła -2,39 dla bliższego końca kości udowej oraz -1,98 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa. U żadnego ocenianego pacjenta nie wystąpiły złamania kręgów ani co najmniej dwa złamaniaiskoenergetyczne kości długich, wobec czego żaden pacjent nie spełnił kryterium rozpoznania osteoporozy pomimo obniżenia gęstości mineralnej kości $Z\text{-score}$ poniżej -2,0.

5.2 Badanie densytometryczne - pacjenci chodzący.

Badanie densytometryczne w tej grupie badawczej zostało wykonane u 23 pacjentów. U 19 z nich wykonano badanie densytometryczne bliższego końca kości udowej. U 20 wykonano densytometrię odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Wśród przebadanych dziewczynki stanowiły 5 a chłopcy 18 pacjentów. Pacjenci z MPD GMFCS I, II, III stanowili grupę 5 osób. Dodatkowo wykonano 6 badań u dzieci z MMC, 1 u pacjenta z SMA oraz 1 u dzieci z chorobami nerwowo-mięśniowymi i genetycznymi.

Spośród przebadanych 12 na 23 (42%) pacjentów miało obniżoną gęstość kości ($Z\text{-score} < -2$) w bliższym końcu kości udowej. Obniżona gęstość mineralna kości ($Z\text{-score} < -2$) odcinka lędźwiowego kręgosłupa wystąpiła u 4 na 23 pacjentów (15 %). Średnia wartość $Z\text{-score}$ u badanej grupy wynosiła -1,45 dla bliższego końca kości udowej oraz -0,56 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

5.3 Badanie densytometryczne - pacjenci niechodzący.

Badania densytometryczne w tej grupie badawczej zostało wykonane u 29 pacjentów. U 15 z nich wykonano badanie densytometryczne bliższego końca kości udowej. U 28 wykonano densytometrię odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Mniejsza liczba badań bliższego końca kości udowej wynikała z problemów technicznych, ruchu pacjenta podczas badania. Wśród

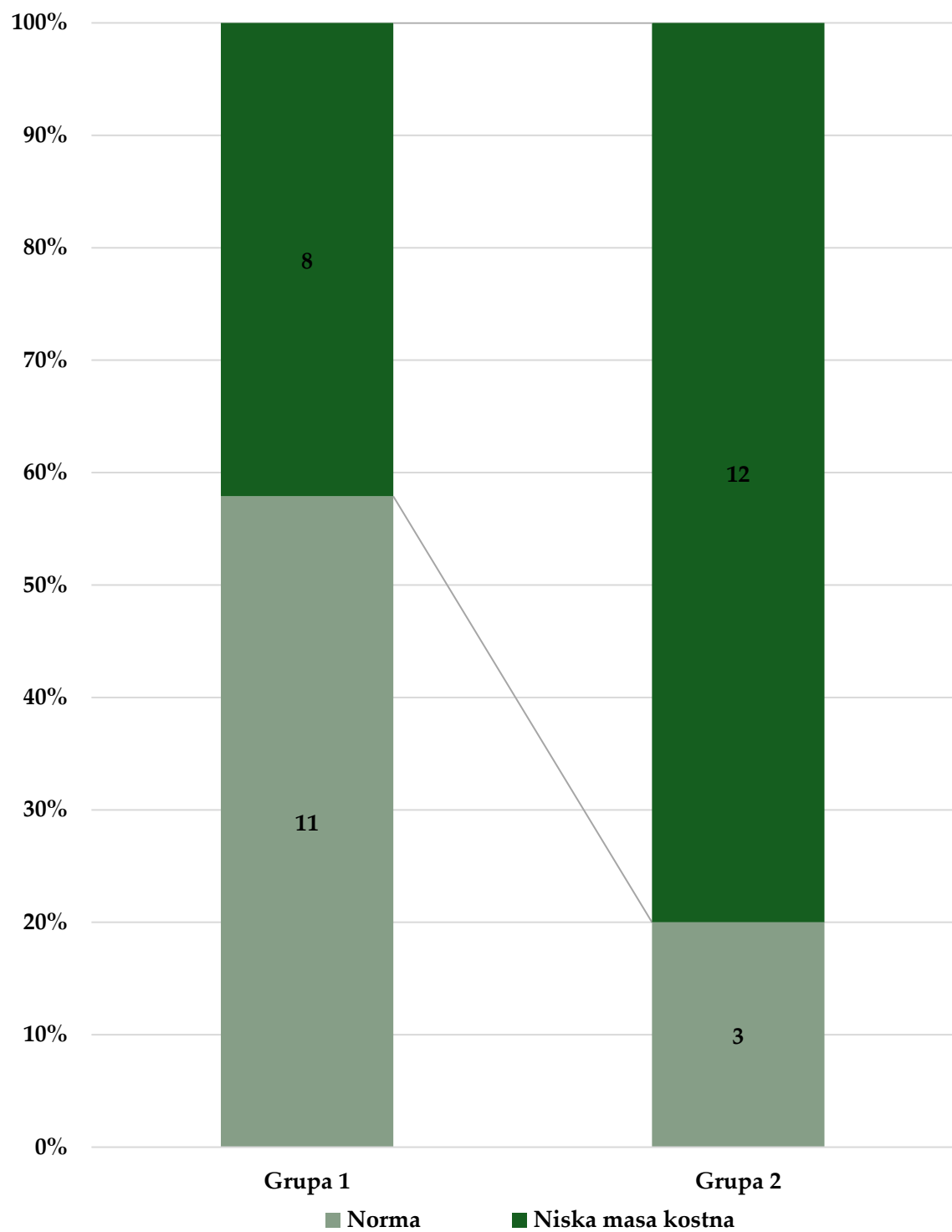
przebadanych dziewczynki stanowiły 14 a chłopcy 15 pacjentów. Pacjenci z MPD GMFCS IV, V stanowili grupę 18 badanych. Przebadano także 7 dzieci z MMC, 2 pacjentów z SMA oraz u 2 dzieci z chorobami nerwowo-mięśniowymi i genetycznymi.

Spośród przebadanych 12 na 15 (80%) pacjentów miało obniżoną gęstość kości (Z-score < -2) w pomiarach obejmujących bliższy koniec kości udowej. W przypadku densytometrii odcinka lędźwiowego kręgosłupa 22 na 28 (78,6%) pacjentów (miało obniżoną gęstość kości (Z-score < -2).

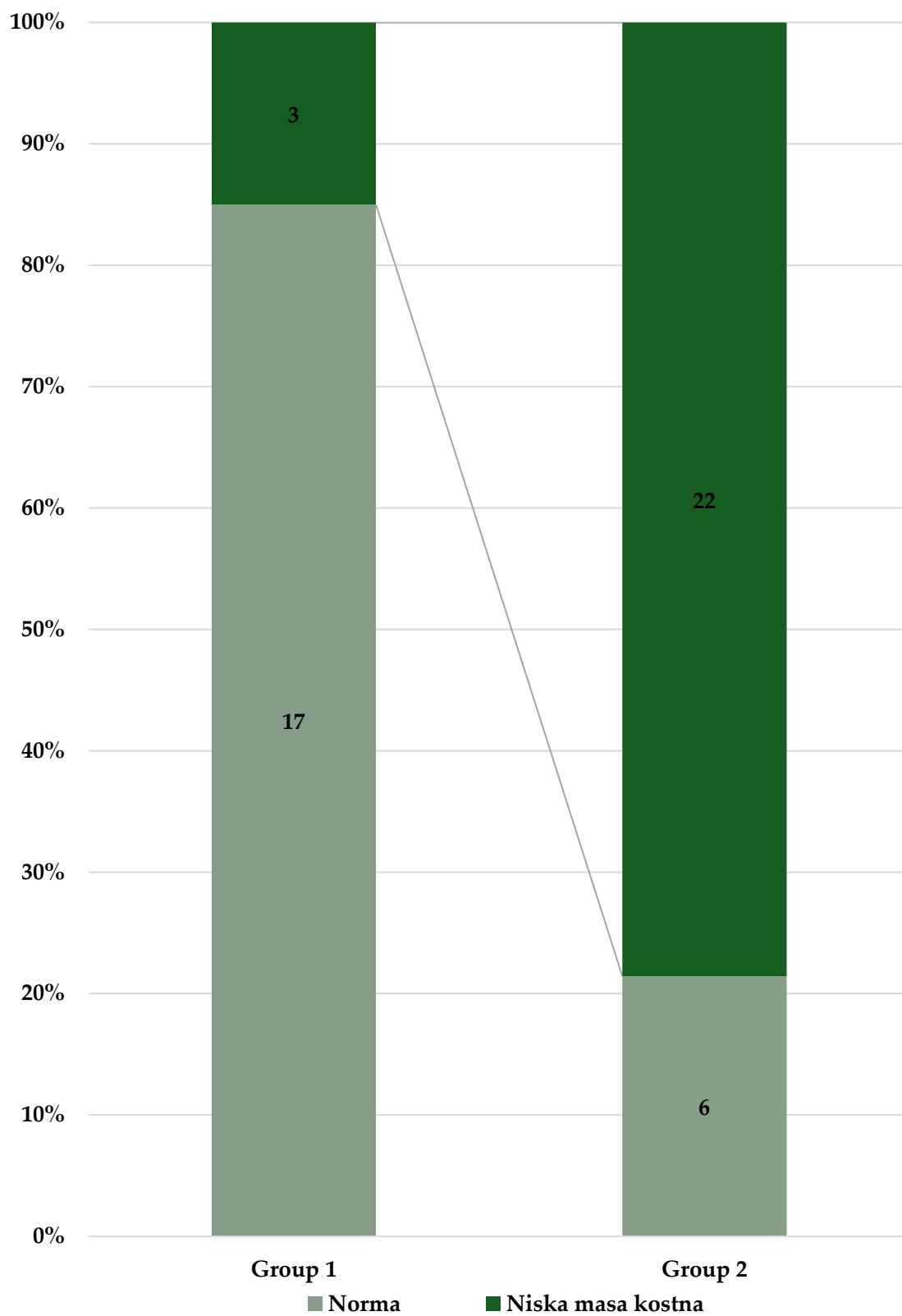
Średnia wartość Z-score u badanej grupy wynosiła -3,36 dla bliższego końca kości udowej oraz -3,16 dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Poniżej na rycinie 4. w sposób graficzny przedstawiono wyniki badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej z podziałem na grupy, pierwsza - pacjenci chodzący, druga - pacjenci niechodzący ($p=0.0177$).

Podobnie na rycinie 5. w sposób graficzny przedstawiono badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa z podziałem na grupy pierwsza - pacjenci chodzący, druga - pacjenci niechodzący Różnice między BMD u obu badanych grup (dzieci chodzące i niechodzące) były istotne statystycznie ($p=0.0002$).



Rycina 4. Badanie densytometryczne bliższego końca kości udowej. Grupa 1- pacjenci chodzący. Grupa 2- pacjenci niechodzący. ($p=0.0177$)



Rycina 5. Badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Grupa 1- pacjenci chodzący. Grupa 2- pacjenci niechodzący. ($p=0.0002$)

5.4 Witamina D₃

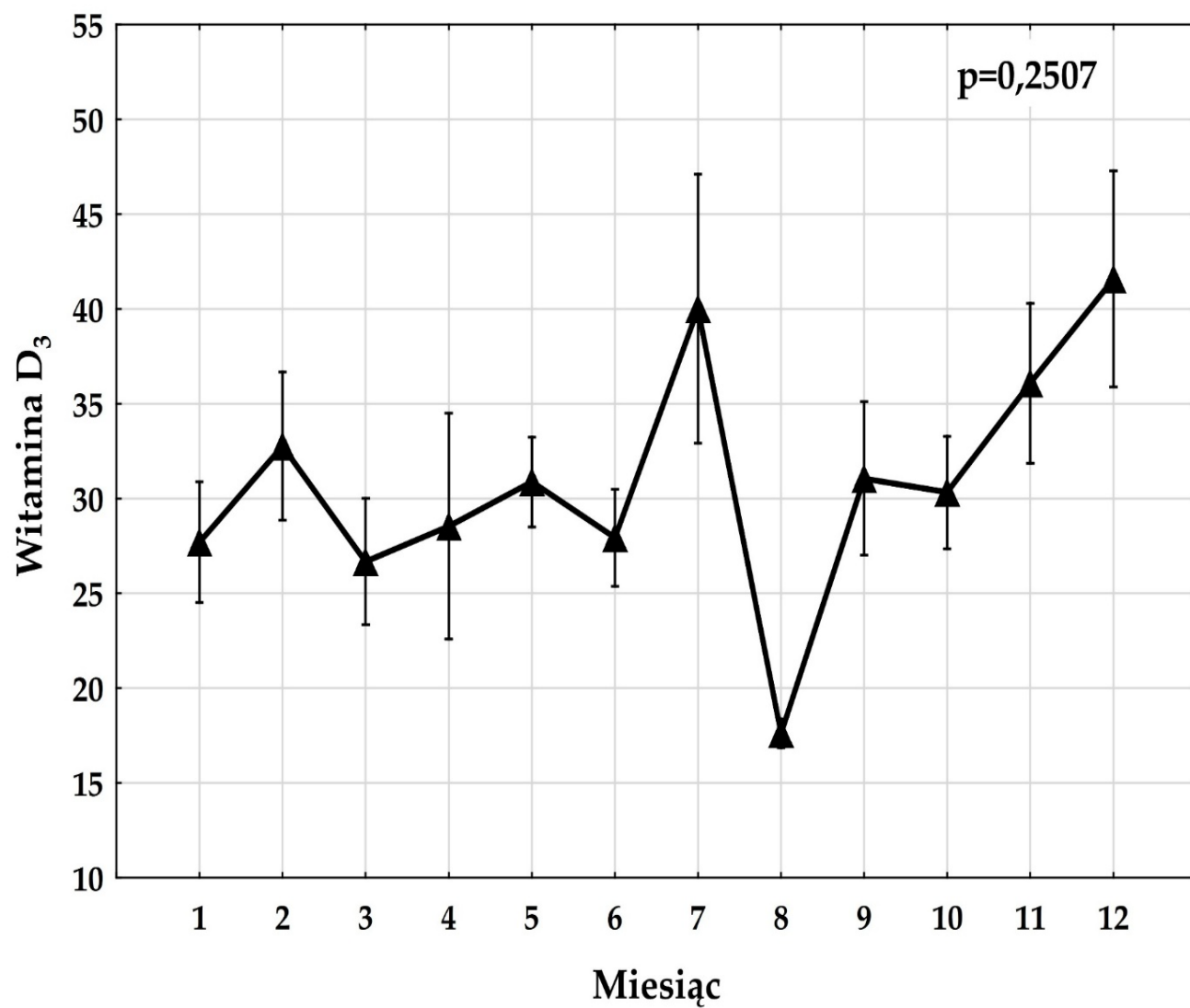
Niniejsza praca jako jedna z nielicznych w Polsce nie tylko przedstawia stężenia witaminy D₃ u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi, ale także pokazuje wyniki korelacji stężenia z miesiącem, w którym wykonano oznaczenie. Niniejsze badanie wykazało, że nie ma istotnych różnic stężenia witaminy D₃ pomiędzy miesiącami zimowymi, wiosennymi, letnimi czy jesiennymi. Brak także tendencji wzrostowych stężenia witaminy rozpoczynającej się w okolicy marca i spadkowej zaczynającej się we wrześniu.

Niski poziom witaminy D₃ w sierpniu wynikał z niewielkiej grupy przebadanych pacjentów z pośród których jeden miał niski poziom witaminy D₃.

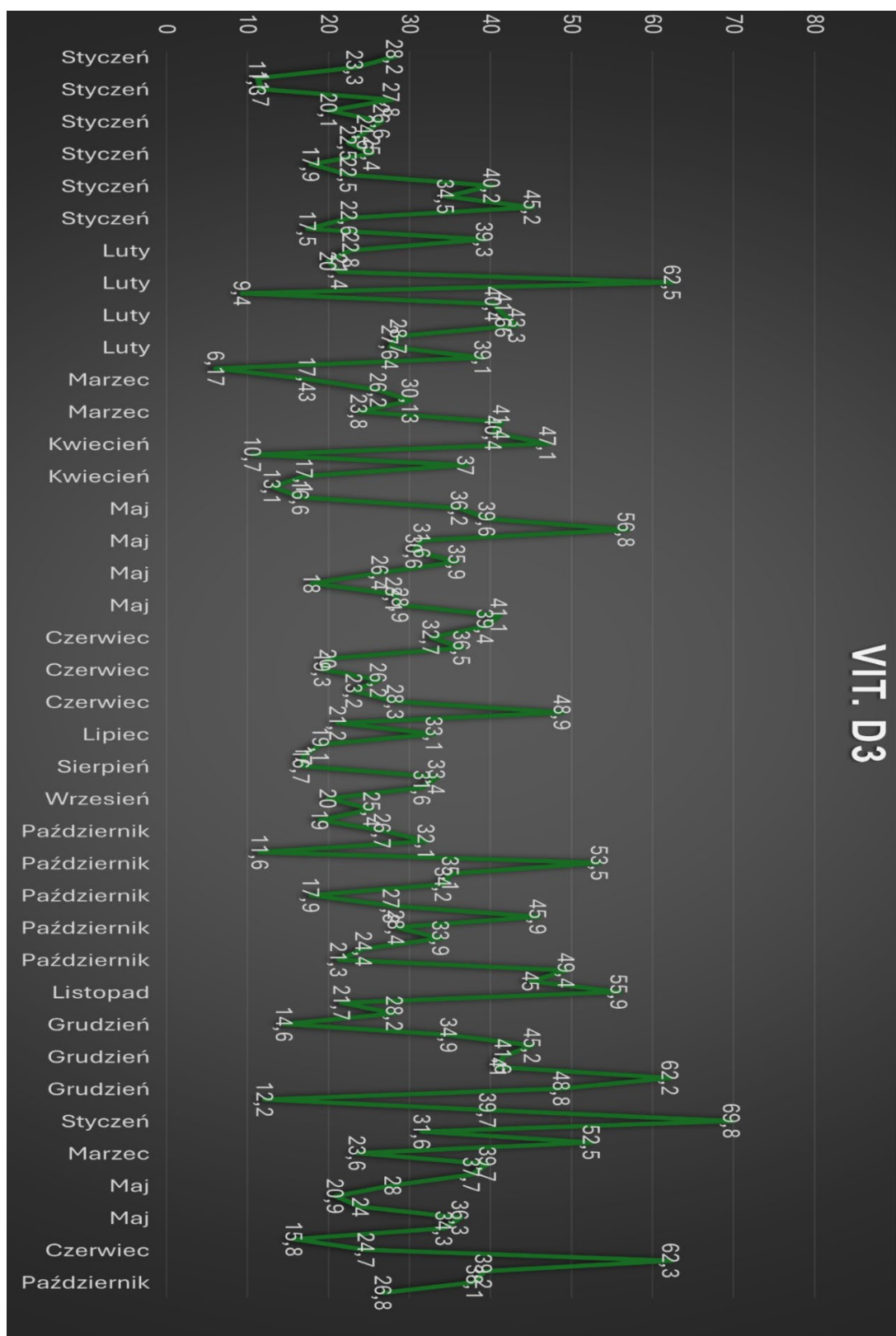
Korelacje między poziomem witaminy D₃ a danym miesiącem roku zostały przedstawione na rycinie 6. oraz 7.

Natomiast na rycinie 8. przedstawiono korelację między witaminą D₃ a stężeniem wapnia. Wykres pokazuje, że zwiększone wyniki dla witaminy D₃ są wprost proporcjonalne do wzrostu stężenia wapnia całkowitego w surowicy przebadanych pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi.

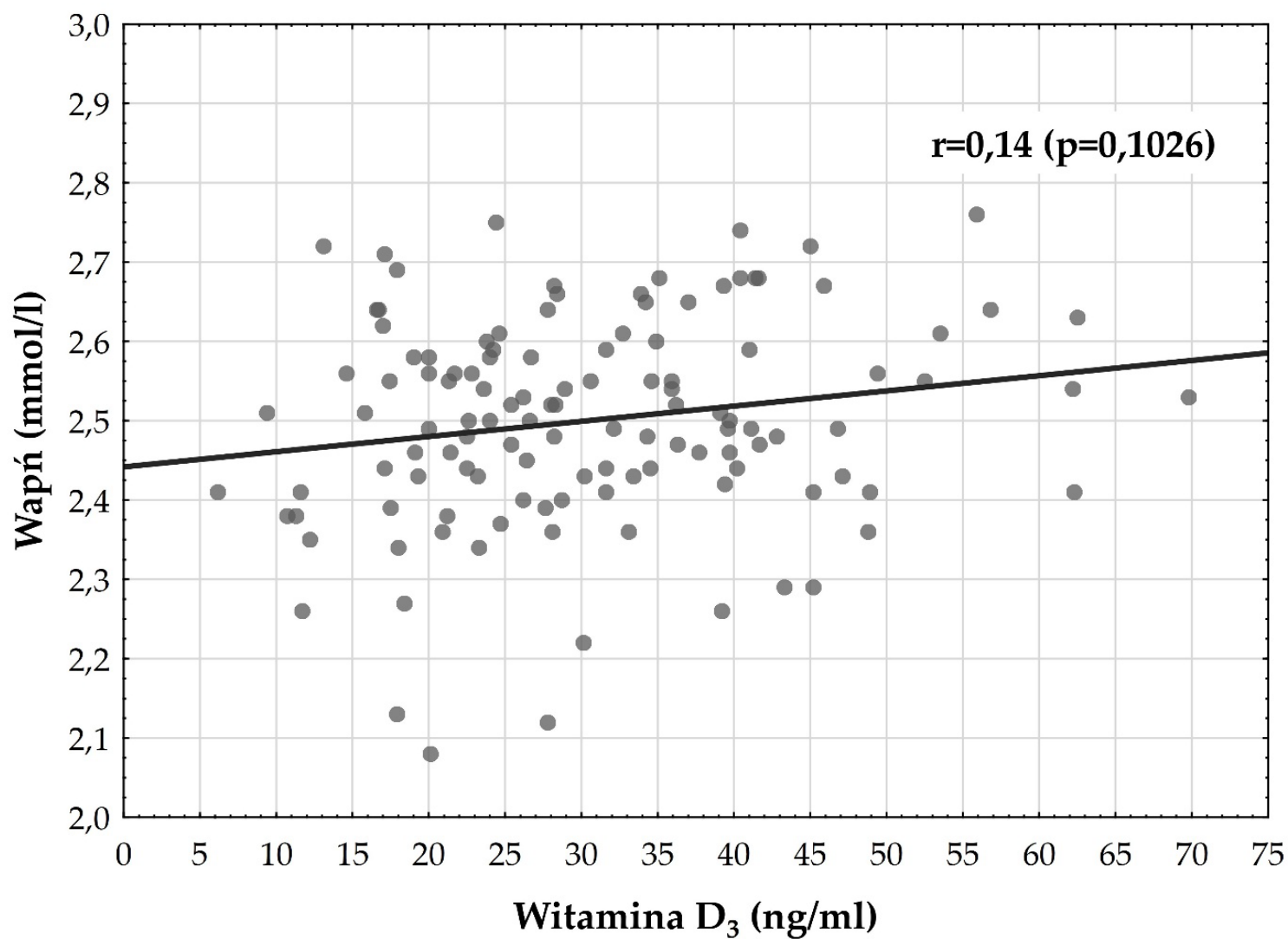
W Tabeli 2 przedstawiano dokładne poziomy witaminy D₃ w zależności od danego miesiąca. Uwzględniono średnią, medianę odchylenie standardowe oraz kwartyle.



Rycina 6. Stężenie witaminy D₃ w korelacji z miesiącem.



Rycina 7. Korelacja miesiąca ze stężeniem witaminy D₃



Rycina 8. Korelacja stężenia wapnia z witaminą D₃.

Tabela 2. Statystyka stężenia witaminy D₃ w zależności od miesiąca.

Miesiąc	Parametr statystyczny *			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>
Styczeń	27,69	13,86	24,60	20,10-34,50
Luty	32,76	14,62	30,15	21,40-41,66
Marzec	26,68	11,53	25,20	20,51-38,05
Kwiecień	28,55	14,59	27,40	16,60-39,70
Maj	30,87	9,49	29,75	25,20-36,05
Czerwiec	27,93	8,49	26,20	20,00-36,50
Lipiec	40,02	15,86	34,60	33,10-48,90
Sierpień	17,60	1,31	17,00	16,70-19,10
Wrzesień	31,06	10,70	31,60	20,00-39,20
Październik	30,32	11,10	30,25	24,40-35,10
Listopad	36,08	14,00	42,80	21,70-46,80
Grudzień	41,58	12,74	41,00	34,90-41,60
ROCZNIE	30,71	12,53	28,30	21,30-39,40

(* *M* – mean – ‘średnia’, *SD* – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, *Me* – median – ‘mediana’, *Q* – quartiles – ‘kwartyle’.)

Średnie stężenie witaminy D₃ w przebadanej populacji wynosiło 30,71 ng/ml, mediana-28,3 mg/ml, SD-12,5. U przebadanych dzieci chodzących samodzielnie średnie stężenie witaminy D₃ w przebadanej populacji wynosiło 32,19 ng/ml, mediana-28,65 mg/ml, SD-12,67. Natomiast u pacjentów, którzy byli niechodzący średnie stężenie witaminy D₃ w przebadanej populacji wynosiło 28,98 ng/ml, mediana- 27,80 ng/ml, SD-12,25. Wśród przebadanych aż 22 pacjentów miało znaczny niedobór witaminy D₃ poniżej 20 ng/ml co stanowiło 17,9% z pośród zbadanych dzieci.

Porównując wyniki populacji chodzącej i niechodzącej możemy zauważyć, że różnice poziomu witaminy D₃ nie różniły się od siebie w znaczący sposób, jednakże w populacji dzieci niechodzących średnia była poniżej zalecanej normy wynoszącej >30ng/ml.

5.5. Badania laboratoryjne- populacja ogólna.

Badania laboratoryjne miały na celu oszacować i porównać u badanych populacji trzy aspekty: gospodarkę wapniowo-fosforanową, jonową oraz wskaźniki metabolizmu kostnego.

Gospodarka wapniowo-fosforanowa.

- Parathormon (PTH), norma - 10 - 65 pg/ml; średnia wartość wynosiła 30,85 pg/ml, a mediana 28,55 pg/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 15,87. U 5 pacjentów (4%) wykryto podwyższoną wartość PTH (>65pg/ml) co związane było z odpowiedzią przystarczyc na niski poziom wapnia i witaminy D₃.
- Wapń całkowity, norma- 2,1 - 2,6 mmol/l; średnia wartość wynosiła 2,5 mmol/l, a mediana 2,5 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,13.
- Wapń zjonizowany, norma 1,2 - 1,4 mmol/l; średnia wartość wynosiła 1,24 mmol/l, a mediana 1,24 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,05. Hipokalcemia została wykryta u 18 pacjentów (14,6%).
- Fosforany, norma- 0,9-1,6 mmol/l; średnia wartość wynosiła 1,52 mmol/l, a mediana 1,56 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,22.

Gospodarka jonowa.

- Sód, norma- 135-145 mmol/l; średnia wartość wynosiła 138,68 mmol/l, a mediana 139 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 2,08.
- Magnez, norma- 0,65- 1,2 mmol/l; średnia wartość wynosiła 0,87 mmol/l, a mediana 0,88 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,08.

Wskaźniki metabolizmu kostnego.

- Fosfataza zasadowa (ALP); średnia wartość wynosiła 175,27 U/l, a mediana 167 U/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 68,37.
- Osteokalcyna; średnia wartość wynosiła 68,34 ng/ml, a mediana 64,60 ng/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 30,37.
- CrossLaps; średnia wartość wynosiła 1217 pg/ml, a mediana 1187,50 pg/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 517.

5.6. Badania laboratoryjne - pacjenci chodzący samodzielnie.

Gospodarka wapniowo-fosforanowa.

- Parathormon (PTH); średnia wartość wynosiła 31,70 pg/ml, a mediana 28,65 pg/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 16,93.
- Wapń całkowity; średnia wartość wynosiła 2,52 mmol/l, a mediana 2,51 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,12.
- Wapń zjonizowany; średnia wartość wynosiła 1,24 mmol/l, a mediana 1,24 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,05.
- Fosforany; średnia wartość wynosiła 1,54 mmol/l, a mediana 1,57 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,21.

Gospodarka jonowa.

- Sód; średnia wartość wynosiła 138,97 mmol/l, a mediana 139 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 1,63.
- Magnez; średnia wartość wynosiła 0,86 mmol/l, a mediana 0,87 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,09.

Wskaźniki metabolizmu kostnego.

- Fosfataza zasadowa (ALP); średnia wartość wynosiła 187,18 U/l, a mediana 176 U/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 72,44.
- Osteokalcyna; średnia wartość wynosiła 74,07 ng/ml, a mediana 70,35 ng/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 31,39.
- CrossLaps; średnia wartość wynosiła 1291 pg/ml, a mediana 1247 pg/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 575.

5.7. Badania laboratoryjne - pacjenci niechodzący.

Gospodarka wapniowo-fosforanowa.

- Parathormon (PTH); średnia wartość wynosiła 29,85 pg/ml, a mediana 28,50 pg/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 14,60.
- Wapń całkowity; średnia wartość wynosiła 2,48 mmol/l, a mediana 2,49 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,14.
- Wapń zjonizowany; średnia wartość wynosiła 1,23 mmol/l, a mediana 1,24 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,04.
- Fosforany; średnia wartość wynosiła 1,50 mmol/l, a mediana 1,53 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,23.

Gospodarka jonowa.

- Sód; średnia wartość wynosiła 138,34 mmol/l, a mediana 138 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 2,47.
- Magnez; średnia wartość wynosiła 0,89 mmol/l, a mediana 0,88 mmol/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,06.

Wskaźniki metabolizmu kostnego.

- Fosfataza zasadowa (ALP); średnia wartość wynosiła 160,98 U/l, a mediana 159 U/l z odchyleniem standardowym wynoszącym 60,75.
- Osteokalcyna; średnia wartość wynosiła 61,56 ng/ml, a mediana 58,35 ng/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 27,89.
- CrossLaps; średnia wartość wynosiła 1129 pg/ml, a mediana 1104 pg/ml z odchyleniem standardowym wynoszącym 428.

5.8. Pomiar masy ciała i centyl w odniesieniu do wieku i płci pacjenta oraz stężenie albumin – grupa pacjentów chodzących samodzielnie.

Wśród przebadanych 63 pacjentów chodzących, masa ciała w korelacji z wiekiem i płcią znajdowała się poniżej 3 centyla u 11 (17,5 %). Średnia wartość stężenia albumin u dzieci chodzących samodzielnie kształtowała się na poziomie 4,59 g/ dl przy normach referencyjnych 3,7-5,6g/dl. Z przebadanych 63 dzieci (12%) miało poziom albumin poniżej normy.

5.9. Pomiar masy ciała i centyl w odniesieniu do wieku i płci pacjenta oraz stężenie albumin – grupa pacjentów niechodzących.

Wśród przebadanych 54 pacjentów niechodzących, masa ciała w korelacji z wiekiem i płcią poniżej 3 centyla została wykryta u 19 chorych, co stanowiło 35,2 % przebadanych pacjentów. Jak wynika z przedstawionych danych, w tej grupie niedobory masy ciała są ponad 2 razy częstsze w porównaniu do grupy dzieci chodzących. Średnie stężenie albumin u dzieci niechodzących było niższe niż w populacji chodzących i wynosiło 4,41 g/dl. Z wyżej wymienionej grupy 7,41% procent dzieci miało stężenie albumin poniżej normy.

5.10. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych w poszczególnych grupach badanych.

W Tabeli 3 przedstawiono porównanie wszystkich parametrów laboratoryjnych u pacjentów pediatrycznych z chorobami neuroortopedycznymi. Różnice w parametrach laboratoryjnych między grupami zaobserwowano w przypadku: fosfatazy zasadowej $p = 0.0318$, osteokalcyny $p = 0.0322$, magnezu $p = 0.0394$ oraz albumin $p = 0.022$. Pozostałe parametry laboratoryjne nie różniły się statystycznie.

Tabela 3. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych uczestników badania według grup.

Parametr laboratoryjny	Grupa	Parametr statystyczny**				P value***
		M	SD	Me	Q1-Q3	
PTH	1	31,70	16,93	28,65	22,83-36,00	0,4080
	2	29,85	14,60	28,50	20,05-35,07	
ALP	1	187,18	72,44	176,00	144,00-226,00	0,0318
	2	160,98	60,75	159,00	113,00-195,00	
Osteokalcyna	1	74,07	31,39	70,35	53,90-87,80	0,0322
	2	61,56	27,89	58,35	42,50-73,70	
CrossLaps	1	1291	575	1247	890-1621	0,2228
	2	1129	428	1104	818-1424	
Wapń	1	2,52	0,12	2,51	2,43-2,61	0,1546
	2	2,48	0,14	2,49	2,41-2,58	
Wapń zjonizowany	1	1,24	0,05	1,24	1,21-1,27	0,3783
	2	1,23	0,04	1,24	1,21-1,27	
Sód	1	138,97	1,63	139,00	138,00-140,00	0,0990
	2	138,34	2,47	138,00	137,00-140,00	
Fosforany	1	1,54	0,21	1,57	1,43-1,71	0,2449
	2	1,50	0,23	1,53	1,33-1,65	
Magnez	1	0,86	0,09	0,87	0,82-0,91	0,0394
	2	0,89	0,06	0,88	0,86-0,92	
Witamina D ₃	1	32,19	12,67	28,65	23,80-39,70	0,1755
	2	28,98	12,25	27,80	19,00-39,10	
Albuminy	1	4,59	0,39	4,70	4,40-4,80	0,0220
	2	4,41	0,48	4,50	4,20-4,80	

(* Grupy: 1. Chodzący (GMFCS I, II, III) 2. Nie chodzący (GMFCS IV, V) ** M – mean – ‘średnia’, SD – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, Me – median – ‘mediana’, Q – quartiles – ‘kwartyle’. *** Kontrolowane dla płci, wieku i BMI.)

5.11. Korelacja badań laboratoryjnych z densytometrią.

Interesującym i wartym omówienia zagadnieniem jest korelacja między wynikami badań laboratoryjnych, a wynikami badania densytometrycznego. Porównanie wyników badań laboratoryjnych i densytometrycznych podzielono w zależności od projekcji na dwa regiony: bliższego końca kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Korelacje badań biochemicznych z wynikiem badania densytometrycznego w projekcji bliższego końca kości udowej

Stężenie parathormonu było nieznacznie wyższe u pacjentów z niską masą kostną, ale mieściło się w granicach normy.

Zmniejszone stężenie fosfatazy zasadowej, osteokalcyny czy CrossLaps u pacjentów z niską masą kostną świadczy o zwolnionym metabolizmie i obrocie kostnym.

Stężenie wapnia całkowitego jest nieznacznie niższe w grupie pacjentów z niską masą kostną. Nie jest istotne statystycznie. Stężenie wapnia zjonizowanego nie różni się w opisywanych grupach, podobnie jak stężenie sodu, fosforanów i magnezu. Różnice w wartościach dla wymienionych badań nie mają wpływu na masę tkanki kostnej pacjentów.

Stężenie witaminy D₃ jest niższe u pacjentów z niską masą kostną. Wpływ witaminy D₃ na tkankę i metabolizm kostny jest dobrze poznany. Obniżona masa kostna u pacjentów z niższymi poziomami witaminy D₃ jest nie tyle skutkiem co korelacją. Ciężiej chore niepionizowane, gorzej odżywione dzieci mają zarówno niższe wartości poziomu witaminy jak i znacząco mniejszą masę i gęstość kości.

Stężenie albumin również jest niższe u pacjentów z obniżoną gęstością kości co przedstawiono w Tabeli 4. Same albuminy nie wpływają w znaczący sposób na metabolizm kostny tak jak np. witamina D₃, wapń czy fosforany. Obniżone wartości w tej grupie chorych wynikają z ogólnego stanu zdrowia pacjentów i są niższe u dzieci z niedoborem masy ciała.

Tabela 4. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych uczestników badania na podstawie wyników densytometrii szyjki kości udowej

Parametr laboratoryjny	Densytometria	M	SD	Me	Q1-Q3	P value
PTH	Norma	27,98	7,70	28,90	21,10-33,50	0,0616
	N.m.kostna	35,93	22,58	30,30	26,40-37,40	
ALP	Norma	198,30	108,21	183,00	131,00-270,00	0,3277
	N.m.kostna	180,36	70,63	164,50	138,00-209,00	
Osteokalcyna	Norma	74,09	33,78	70,00	60,20-90,70	0,0589
	N.m.kostna	60,57	26,74	59,90	36,40-72,30	
CrossLaps	Norma	1330	663	1206	868-1988	0,1967
	N.m.kostna	1100	525	934	639-1560	
Wapń	Norma	2,51	0,07	2,52	2,44-2,55	0,3385
	N.m.kostna	2,46	0,08	2,47	2,43-2,52	
Wapń zjonizowany	Norma	1,24	0,04	1,25	1,23-1,27	0,8639
	N.m.kostna	1,25	0,06	1,25	1,21-1,29	
Sód	Norma	139,00	1,32	139,00	138,00-140,00	0,4187
	N.m.kostna	138,55	2,96	139,00	137,00-141,00	
Fosforany	Norma	1,45	0,24	1,53	1,18-1,62	0,1078
	N.m.kostna	1,51	0,20	1,54	1,42-1,61	
Magnez	Norma	0,89	0,07	0,89	0,85-0,92	0,5991
	N.m.kostna	0,87	0,08	0,88	0,82-0,91	
Witamina D ₃	Norma	32,77	14,21	34,5	17,43-40,20	0,5879
	N.m.kostna	30,17	11,49	28,3	22,60-39,20	
Albuminy	Norma	4,68	0,23	4,70	4,50-4,80	0,4794
	N.m.kostna	4,56	0,28	4,40	4,40-4,80	

(* M – mean – ‘średnia’, SD – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, Me – median – ‘mediana’, Q – quartiles – ‘kwartyle’. ** Kontrolowane dla wieku, płci, BMI i walking+GMFCS.), N.m.kostna- Niska masa kostna.

Korelacje badań biochemicznych z wynikiem badania densytometrycznego w projekcji spine - odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Większość z przebadanych pacjentów miała prawidłowe wartości PTH, co nie wpływało w istotny sposób na masę i gęstość kości.

Podobnie jak w przypadku densytometrii bliższego końca kości udowej markery obrotu kostnego takie jak fosfataza zasadowa (ALP), osteokalcyna i CrossLaps były niższe u pacjentów z niską masą kostną, co może świadczyć o wolniejszym obrocie kostnym. Jednak nie były to różnice istotne statystycznie.

Stężenie wapnia całkowitego jest nieznacznie niższe w grupie pacjentów z obniżoną masą kostną podobnie jak w wypadku wyniku densytometrii bliższego końca kości udowej. Pomiaru dla wapnia zjonizowanego były bardzo zbliżone.

Wyniki dla sodu, fosforanu i magnezu są w obu grupach niemal równe i nie wpływają na wartość badania densytometrycznego.

W tym wypadku stężenie witaminy D₃ było nieco wyższe u pacjentów z niską masą kostną. Różnice były nieistotne statystycznie ($p=0.5879$). Podkreśla to fakt, że to głównie pionizacja oraz ogólny stan pacjenta, a nie pojedyncze czynniki mają wpływ na gęstość i masę tkanki kostnej.

Poziom albumin również jest niższy u pacjentów z obniżoną gęstością kości. Jednak różnice między badanymi grupami nie są istotne statystycznie, co przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych uczestników badania na podstawie wyników densytometrii kręgosłupa.

Parametr laboratoryjny	Densytometria	M	SD	Me	Q1-Q3	P value
PTH	Norma	41,32	25,41	33,00	26,80-46,10	0,0002
	N.m.kostna	24,30	9,09	23,55	19,95-33,20	
ALP	Norma	205,06	91,23	178,50	138,00-270,00	0,0698
	N.m.kostna	162,89	61,32	154,50	111,00-203,00	
Osteokalcyna	Norma	73,77	26,84	70,00	60,20-90,70	0,2894
	N.m.kostna	55,57	22,61	54,20	41,40-70,10	
CrossLaps	Norma	1235	561	1020	818-1633	0,7220
	N.m.kostna	1060	470	968	702-1281	
Wapń	Norma	2,52	0,10	2,53	2,44-2,55	0,0789
	N.m.kostna	2,45	0,12	2,45	2,40-2,53	
Wapń zjonizowany	Norma	1,24	0,04	1,25	1,22-1,27	0,8877
	N.m.kostna	1,24	0,05	1,26	1,21-1,28	
Sód	Norma	138,77	1,75	139,00	138,00-140,00	0,2610
	N.m.kostna	138,26	2,77	138,00	137,00-140,00	
Fosforany	Norma	1,55	0,23	1,57	1,42-1,710	0,4470
	N.m.kostna	1,51	0,26	1,56	1,38-1,66	
Magnez	Norma	0,88	0,09	0,89	0,82-0,93	0,5124
	N.m.kostna	0,88	0,05	0,88	0,86-0,91	
Witamina D ₃	Norma	29,97	12,47	28,90	17,50-36,50	0,0144
	N.m.kostna	33,99	13,80	33,10	24,70-40,20	
Albuminy	Norma	4,67	0,30	4,70	4,50-4,80	0,0683
	N.m.kostna	4,34	0,53	4,50	4,20-4,60	

(* M – mean – ‘średnia’, SD – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, Me – median – ‘mediana’, Q – quartiles – ‘kwartyle’. ** Kontrolowane dla wieku, płci, BMI i walking+GMFCS.) N.m. kostna- Niska masa kostna

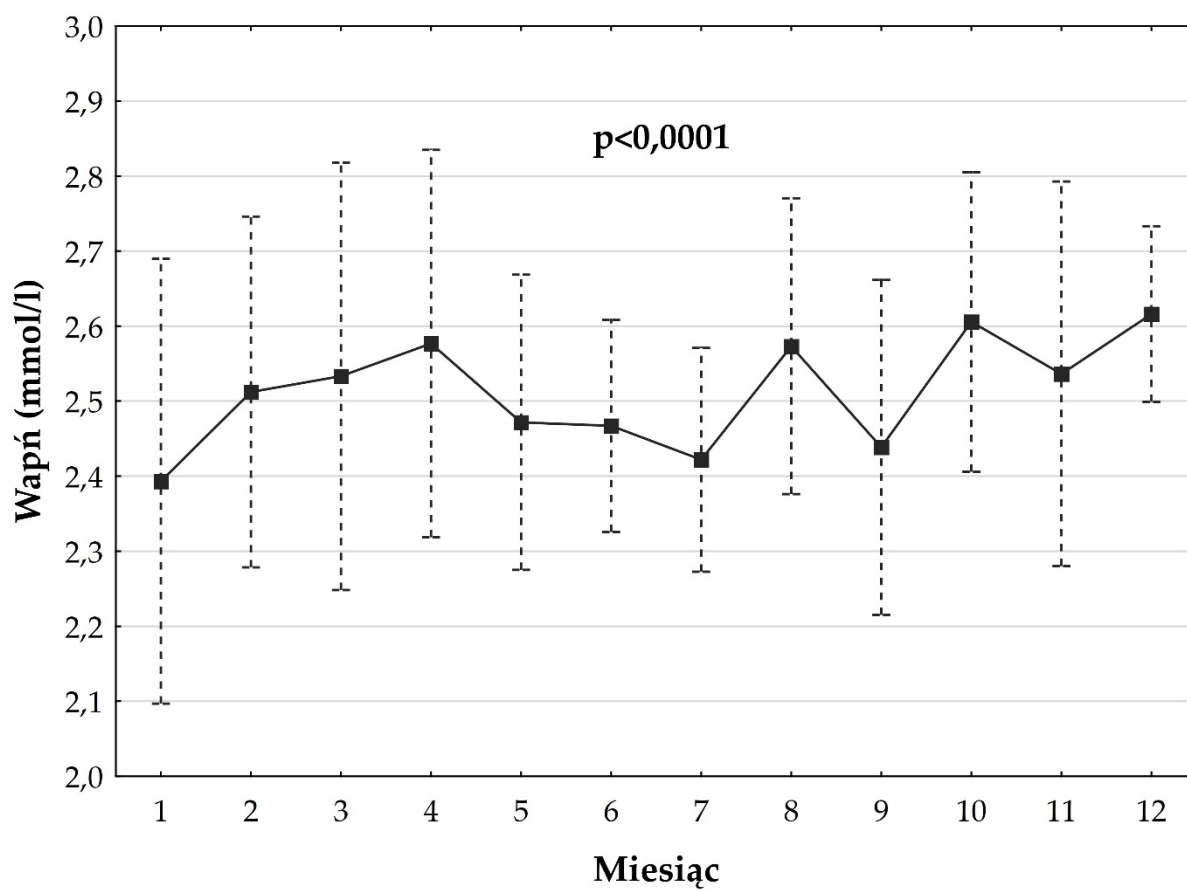
5.12. Korelacja poziomu wapnia całkowitego w zależności od miesiąca wykonania badania.

W wykonanym badaniu zauważono zmiany stężenia wapnia całkowitego między miesiącami u badanych pacjentów ($p < 0,0001$). Jednakże dynamika poziomu różni się między poszczególnymi miesiącami, a nie porami roku. Brak jest tendencji wzrostowej w lato i spadkowej w zimie. Na zmiany poziomu wapnia mają wpływ z reguły czynniki osobnicze takie jak stan odżywienia, poziom witaminy D₃ czy ogólny stan zdrowia pacjenta. Dane przedstawiono w poniższej Tabeli 6. i Rycinie 9.

Tabela 6. Statystyki opisowe dotyczące stężeń wapnia całkowitego (mmol/l) u uczestników badania w okresie jednego roku i miesiąca.

Miesiąc	Parametr statystyczny *			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>
Styczeń	2,39	0,15	2,44	2,34-2,50
Luty	2,51	0,12	2,53	2,40-2,59
Marzec	2,53	0,14	2,55	2,46-2,63
Kwiecień	2,58	0,13	2,57	2,46-2,71
Maj	2,47	0,10	2,49	2,40-2,54
Czerwiec	2,47	0,07	2,46	2,42-2,51
Lipiec	2,42	0,07	2,41	2,38-2,41
Sierpień	2,57	0,10	2,62	2,46-2,64
Wrzesień	2,44	0,11	2,43	2,36-2,56
Październik	2,61	0,10	2,65	2,55-2,67
Listopad	2,54	0,13	2,55	2,48-2,56
Grudzień	2,62	0,06	2,60	2,59-2,67
ROCZNIE	2,50	0,13	2,50	2,42-2,59

(* *M* – mean – ‘średnia’, *SD* – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, *Me* – median – ‘mediana’, *Q* – quartiles – ‘kwartyle’.)



Rycina 9. Korelacja stężenia wapnia całkowitego w stosunku do miesiąca.

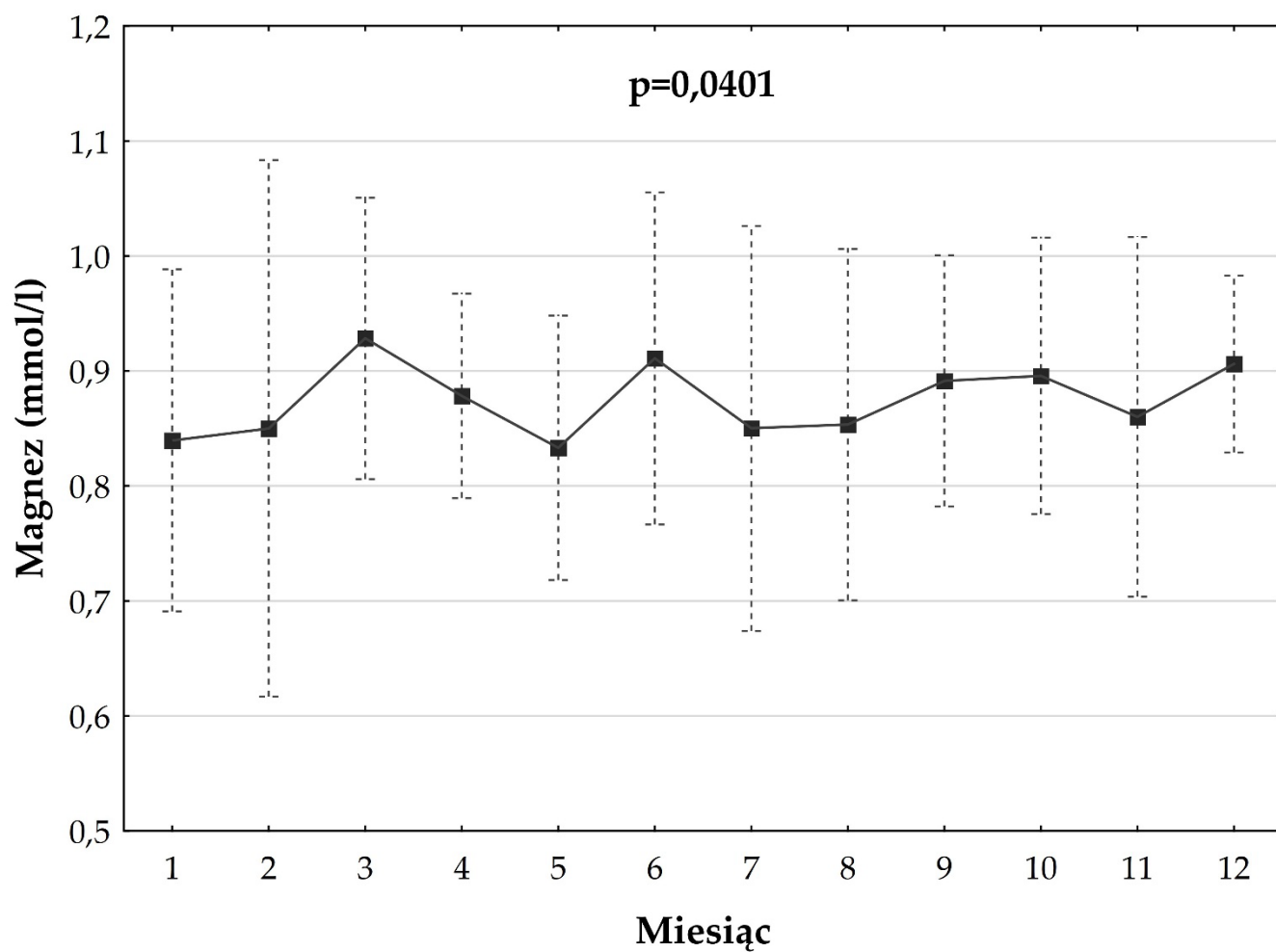
5.13. Korelacja stężenia magnezu w zależności od miesiąca wykonania badania.

Podobnie jak w wypadku wapnia całkowitego także poziom magnezu zmienia się dynamicznie w ciągu 12 miesięcy jednakże bez tendencji wzrostowych w lato i spadkowych w zimie. Przedstawiono to w Tabeli 7 oraz na Rycinie 10.

Tabela 7. Statystyki opisowe dotyczące stężeń magnezu (mmol/l) u uczestników badania w okresie jednego roku i miesiąca.

Miesiąc	Parametr statystyczny *			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>
Styczeń	0,84	0,07	0,86	0,80-0,89
Luty	0,85	0,12	0,87	0,82-0,88
Marzec	0,93	0,06	0,94	0,88-0,98
Kwiecień	0,88	0,04	0,87	0,86-0,89
Maj	0,83	0,06	0,84	0,79-0,88
Czerwiec	0,91	0,07	0,93	0,82-0,95
Lipiec	0,85	0,09	0,87	0,84-0,88
Sierpień	0,85	0,08	0,87	0,77-0,92
Wrzesień	0,89	0,05	0,89	0,86-0,91
Październik	0,90	0,06	0,89	0,87-0,92
Listopad	0,86	0,08	0,89	0,83-0,91
Grudzień	0,91	0,04	0,92	0,91-0,92
ROCZNIE	0,87	0,08	0,88	0,83-0,92

(* *M* – mean – ‘średnia’, *SD* – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, *Me* – median – ‘mediana’, *Q* – quartiles – ‘kwartyle’.)



Rycina 10. Korelacja stężenia magnezu w zależności miesiąca wykonania badania.

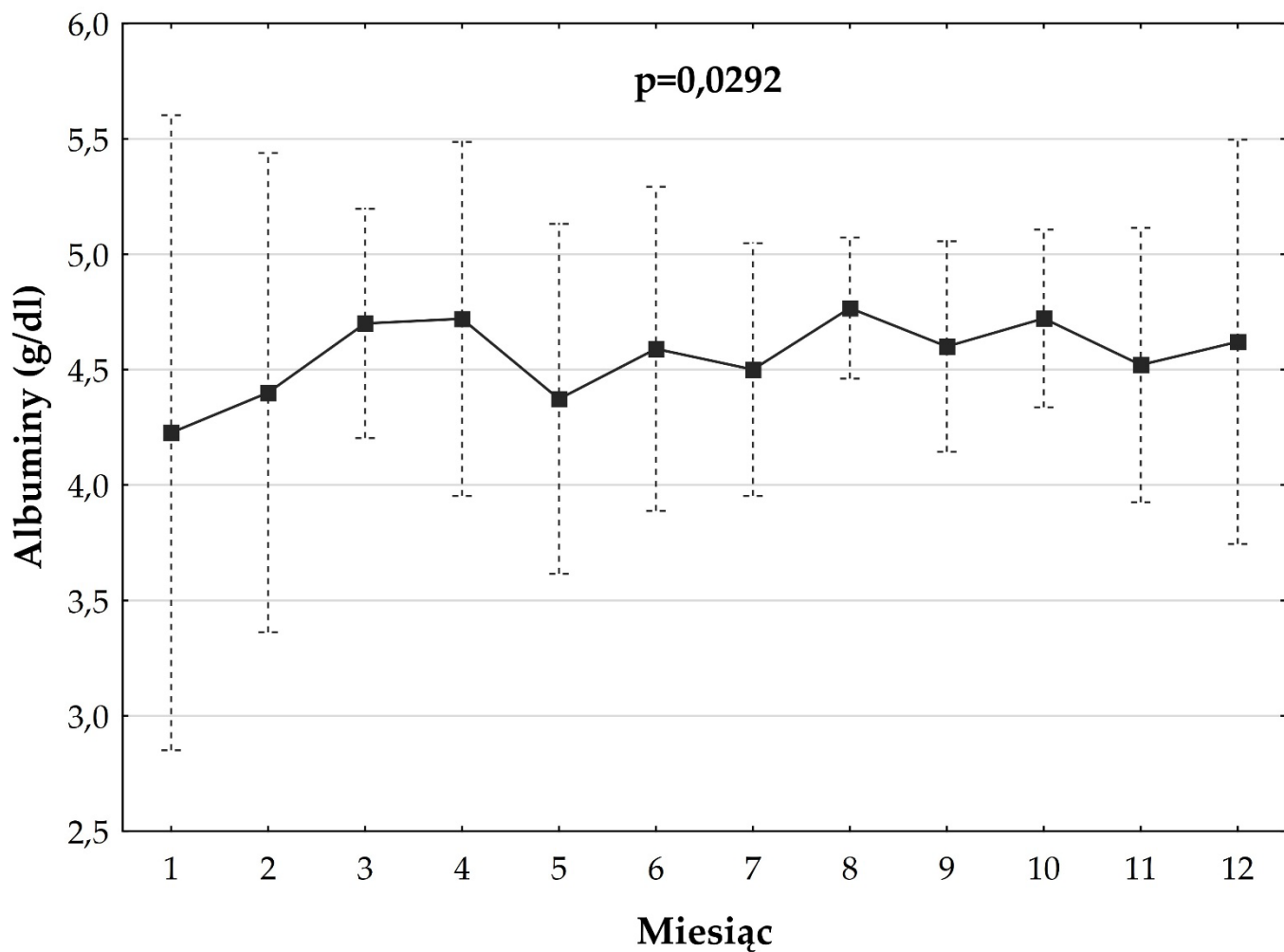
5.14. Korelacja stężenia albumin w zależności od miesiąca wykonania badania.

Stężenie albumin u przebadanych pacjentów przez cały okres roku jest zmienne, ale nie wykazuje sezonowości. Najważniejszymi czynnikami mającymi wpływ na stężenie albumin są: jednostka chorobowa, poziom jej zaawansowania, ogólny stan odżywienia pacjenta, czy odpowiednie leczenie (specjalne diety czy PEG). Poniższe dane zostały przedstawione w Tabeli 8. oraz Rycinie 12.

Tabela 8. Statystyki opisowe dotyczące stężeń albumin (g/dl) u uczestników badania w ciągu jednego roku i miesiąca (p=0,0292)

Miesiąc	Parametr statystyczny *			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>
Styczeń	4,23	0,69	4,40	4,40-4,80
Luty	4,40	0,52	4,45	4,00-4,70
Marzec	4,70	0,25	4,75	4,60-4,85
Kwiecień	4,72	0,38	4,90	4,60-5,00
Maj	4,37	0,38	4,50	4,10-4,60
Czerwiec	4,59	0,35	4,55	4,40-4,80
Lipiec	4,50	0,27	4,50	4,30-4,60
Sierpień	4,77	0,15	4,80	4,60-4,90
Wrzesień	4,60	0,23	4,55	4,40-4,80
Październik	4,72	0,19	4,75	4,60-4,80
Listopad	4,52	0,30	4,60	4,30-4,70
Grudzień	4,62	0,44	4,60	4,20-4,90
ROCZNIE	4,51	0,44	4,60	4,30-4,80

(* *M* – mean – ‘średnia’, *SD* – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, *Me* – median – ‘mediana’, *Q* – quartiles – ‘kwartyle’.)



Rycina 11. Korelacja stężenia albumin z poszczególnymi miesiącami.

5.15. Podsumowanie wyników badań laboratoryjnych i wyników badań densytometrycznych.

Poniżej przedstawiono Tabele 9 oraz 10 podsumowujące wyniki badań laboratoryjnych jak i densytometrycznych u przebadanych 123 pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi.

Tabela 9. Ogólna ocena badanej grupy pacjentów (n = 123).

Cecha	Parametr statystyczny *
	<i>n</i>
Płeć:	
- Dziewczynki	45 (36,6%)
- Chłopcy	78 (63,4%)
Densytometria szyjki kości udowej:	
- Norma	11 (8,9%)
- Niska masa kostna	23 (18,7%)
Densytometria kręgosłupa:	
- Norma	19 (15,5%)
- Niska masa kostna	29 (23,6%)
Choroba podstawowa:	
- Mózgowe porażenie dziecięce	96 (78,1%)
- Przepuklina oponowo-rdzeniowa	17 (13,8%)
- Inna	10 (8,1%)
Gross Motor Function Classification System:	
I.	11 (8,9%)
II.	32 (26%)
III.	11 (8,9%)
IV.	22 (17,9%)
V.	19 (15,5%)
Chodzący	12 (9,8%)
Niechodzący	16 (13%)
Badane grupy:	
1. Chodzący (GMFCS I, II, III)	66 (53,7%)
2. Niechodzący (GMFCS IV, V)	57 (46,3%)
<i>M(SD); Me (Q1-Q3)</i>	
Wiek (lata)	10,25 (4,32); 11 (6-13)
Masa ciała (kg)	31,28 (17,00); 26 (18-43)
Centyl masy ciała	29,51 (32,48); 10 (2-50)

(* Dla zmiennych jakościowych: n – liczba całkowita, % – odsetek. Dla zmiennych liczbowych: M – mean – ‘średnia’, SD – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, Me – median – ‘mediana’, Q – quartiles – ‘kwartyle’. Brakujące dane zostały usunięte parami.)

Tabela 10. Analiza całościowa wyników badań laboratoryjnych uczestników badania.

Parametr laboratoryjny	Parametr statystyczny *			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁-Q₃</i>
PTH (10-65 pg/ml)	30,85	15,87	28,55	21,00-35,85
ALP	175,27	68,37	167,00	129,00-212,00
Osteokalcyna	68,34	30,37	64,60	45,80-82,40
CrossLaps	1217	517	1187,50	859-1513
Wapń (2,1-2,6 mmol/l)	2,50	0,13	2,50	2,42-2,59
Wapń zjonizowany (1,2-1,4 mmol/l)	1,24	0,05	1,24	1,21-1,27
Sód (135-145 mmol/l)	138,68	2,08	139,00	138,00-140,00
Fosforany (0,9-1,6 mmol/l)	1,52	0,22	1,56	1,39-1,67
Magnez (0,6-1,2mmol/l)	0,87	0,08	0,88	0,83-0,92
Witamina D ₃ (30-50 ng/ml)	30,71	12,53	28,30	21,30-39,40
Albuminy (3,5-5,5 g/dl)	4,51	0,44	4,60	4,30-4,80

(* *M* – mean – ‘średnia’, *SD* – standard deviation – ‘odchylenie standardowe’, *Me* – median – ‘mediana’, *Q* – quartiles – ‘kwartyle’.)

6. Omówienie wyników badań i dyskusja.

6.1. Omówienie grupy badanej.

W niniejszej pracy przebadano 123 pacjentów pediatrycznych z rozpoznanymi chorobami neuroortopedycznymi. Przebadani pacjenci zostali podzieleni na dwie główne grupy: 1 grupa pacjentów samodzielnie chodzących lub poruszających się przy pomocy zaopatrzenia ortopedycznego takiego jak chodziki, kule czy ortezy oraz 2 grupa pacjentów niechodzących; siedzących, leżących, okresowo pionizowanych. Do pierwszej grupy zakwalifikowano 66 pacjentów z czego większość stanowiły dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym GMFCS I, II, III (54 badanych pacjentów) a także 7 dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową, 1 pacjent z rdzeniowym zanikiem mięśni 1 z miopatią i 3 z innymi chorobami neurologicznymi. Znaczna grupa przebadanych pacjentów z MPD wiąże się z jej częstością występowania w społeczeństwie 2-3 na 1000 urodzeń oraz częstych hospitalizacjach w toku leczenia, co dało możliwość na przebadanie szczególnie tej grupy pacjentów.

Relatywnie niska liczba przebadanych pacjentów z przepukliną oponowo-rdzeniową wynika z profilu Kliniki, w której przeprowadzono badania, gdzie większość leczonych pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi stanowią dzieci z MPD. Stanowi to pewne ograniczenie w zakresie porównywania wyników stanu kości u dzieci z MPD i MMC w badaniu.

Niewielka grupa pacjentów z SMA wynika z ogólnej mniejszej liczby pacjentów w społeczeństwie polskim, a także dopiero wprowadzanej powszechnie terapii genowej dającej znacząco lepsze rokowania dotyczące przebiegu choroby. W przyszłości wraz z rozwojem opieki i możliwości nowoczesnych terapii liczba pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni ulegnie wzrostowi, zwłaszcza, że ta grupa w sposób znaczny narażona jest na rozwój niskiej masy kości, osteoporozy wtórnej a w konsekwencji złamańiskoenergetycznych.

6.2. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów chodzących.

Badanie densytometryczne jest powszechną i uznaną metodą oceny masy i gęstości mineralnej kości, a także oceny skuteczności zastosowanego leczenia czy szacowania ryzyka wystąpienia złamaniaiskoenergetycznego kości kończyn czy kompresyjnego kręgosłupa. Regularne badanie densytometryczne wykonywane raz na rok zwłaszcza u pacjentów niechodzących pozwala na obiektywną ocenę stanu kośćca, a w razie konieczności wdrożenie leczenia.

Wskaźnik BMD (ang. *Bone Mineral Density*) u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi mierzony Z-Score jest niższy w porównaniu ze zdrową populacją ogólną [2,3]. Badania O'Connell et al. szacujące dane populacyjne 6820 pacjentów w Wielkiej Brytanii wykazały, że osteoporoza u pacjentów z MPD występuje 2 razy częściej niż u pacjentów bez mózgowego porażenia dziecięcego [4].

Potwierdzają to także badania French et al. z USA, gdzie w populacji młodych mężczyzn w wieku od 18-30 lat osteoporoza występowała u 3,6% chorych na MPD i tylko 0,1% w populacji zdrowej [11]. U kobiet w tej samej grupie wiekowej osteoporoza występowała u 3,6% chorych na MPD i 0,1% w populacji zdrowej. Różnice w jakości tkanki kostnej między pacjentami z chorobami neuroortopedycznymi i populacją zdrową wynikają z wielu powodów, takich jak obniżony poziom witaminy D₃, gorszy poziom odżywienia pacjentów, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jednakże najważniejszym czynnikiem pogarszającym stan tkanki kostnej i jej metabolizmu jest obniżona mobilność pacjentów, brak obciążania kończyn i pionizacji. Naturalne siły działające na szkielet człowieka i przebudowa kości wzdłuż wektora zadanej siły zgodnie z prawem Delpecha-Wolffa wydaje się być kluczowa i decydująca o prawidłowym rozwoju kości i układu ruchu pacjenta. To właśnie ta zmienna spośród wielu przebadanych takich jak poziom witaminy D₃, stężenie wapnia całkowitego i zjonizowanego czy fosforanu miała wpływ zarówno na wynik badania densytometrycznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz bliższego końca kości udowej.

6.2.1. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej w populacji pacjentów chodzących.

Wśród 19 przebadanych pacjentów chodzących średni wynik Z-Score z bliższego końca kości udowych wynosił -1,45. Oczywiście wartości te są niższe niż w populacji dzieci zdrowych, wymagają obserwacji i okresowej kontroli, jednak nie wymagają leczenia. Jeśli chodzi o odsetek dzieci chodzących z niską masą kostną dla bliższego końca kości udowej wynosił on 42% przebadanej grupy.

Z badań przeprowadzonych przez Won i Jung na populacji dorosłych z mózgowym porażeniem dziecięcym w Korei Południowej wykazano, że średni Z-Score szyjki kości udowej w populacji chodzącej wynosi -0,46, a odsetek pacjentów z obniżoną masą kostną wynosił 8% [5]. Podobnie jak w naszym badaniu większość pacjentów z MPD (GMFCS I, II, III) miało prawidłowy, choć niski wynik badania densytometrycznego szyjki kości udowej.

W badaniu Finbråten et al., w którym oceniono densytometrię dalszego odcinka kości udowej w populacji chodzącej Z-Score wynosił -1,6 [2]. Był on więc bardzo zbliżony do wyniku niniejszego badania, także mieszczący się zakresie obniżonej gęstości mineralnej w danej populacji.

W badaniu Marciniak et al. przeprowadzonym na populacji młodych dorosłych i dorosłych z MPD (GMFCS II i III) z USA średni Z-Score dla bliższego końca kości udowej wynosił -0,89 [7].

Kolejne badanie wykonane przez Nurković na populacji pediatrycznej wykazało średni Z-Score z bliższego końca kości udowej na poziomie -1,85 [3]. Było więc nieco niższe od wyników niniejszej analizy.

Wszystkie analizowane badania pokazują prawidłowe wartości badania densytometrycznego bliższego lub dalszego odcinka kości udowej w populacji pacjentów chodzących. Podkreśla to kluczową rolę lokomocji i pionizacji u chorych z chorobami neuroortopedycznymi w zachowaniu prawidłowej masy jak i gęstości kości udowej. Ma to kluczową rolę w prewencji złamańiskoenergetycznych, patologicznych często lokalizujących się w szyjce kości udowej lub szczególnie u dzieciiskoenergetycznych złamań nadkłykciowych kości udowych.

6.2.2. Analiza wyników badania densytometrycznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów chodzących.

U przebadanych 20 pacjentów chodzących (GMFCS I, I i III) średni wynik BMD wyniósł w Z- Score -0,56. Jedynie troje dzieci (15%) z przebadanej grupy miało niską masę kostną (Z- Score < -2).

Podobnie w badaniu Finbråten et al. Z-Score odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji dzieci chodzących wynosił -0,8 [2]. Wynik więc był bardzo zbliżony do przebadanej populacji w Polsce.

Badania południowo-koreańskie chodzącej populacji pacjentów dorosłych przeprowadzone przez Won i Jung wynosiły w Z-Score -0,39 [5]. W przypadku dwóch z trzynastu przebadanych pacjentów stwierdzono Z-Score poniżej -2, co stanowi wynik niemal identyczny z wynikami omawianej pracy doktorskiej.

W badaniu wykonanym przez Marciniak et al. wyniki densytometrii odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów chodzących Z-Score wynosiły -1,56 [7]. Były więc niższe od wyżej przywołanych badań.

Badanie Nurković ponownie dotyczące wyłącznie populacji pediatrycznej przedstawia wynik Z-Score densytometrii lędźwiowego odcinka kręgosłupa na poziomie -1,8 [3]. Wynik jest istotnie niższy od omawianych wyników dysertacji. Mieści się on jednak nadal w granicach normy.

Ostatnie badanie, w którym szacowano densytometrię odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji dzieci w wieku między 4 a 15 rokiem życia z MPD zostało przeprowadzone w Hiszpanii przez Fernandez et al. Pacjenci chodzący sklasyfikowani w skali GMFCS w III stopniu mieli Z-Score odcinka lędźwiowego kręgosłupa wyonszący -1,6 [6].

6.3. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów niechodzących.

6.3.1. Analiza wyników badania densytometrycznego bliższego końca kości udowej w populacji pacjentów niechodzących.

Wśród 15 przebadanych pacjentów niechodzących średni wynik Z-Score z bliższego końca kości udowych wynosił -3,36. Są to więc wyniki znacząco poniżej normy. Świadczą one o występującej istotnie niskiej masie kostnej. Aż u 12 dzieci (80%) w populacji pacjentów niechodzących wynik badania DXA świadczył o rozpoznaniu niskiej masy kostnej. Zwraca uwagę znacznie niższa wartość BMD populacji pacjentów niechodzących w porównaniu z grupą pacjentów chodzących, a także znaczący wzrost odsetka dzieci cierpiących na niską masę kostną. Pomimo znacznie obniżonych wyników Z-score, żaden z pacjentów nie kwalifikował się do rozpoznania osteoporozy, gdyż nie wystąpiły złamania kręgów ani więcej niż 2 złamaniaiskoenergetyczne kości długich w badanej grupie dzieci.

W badaniach Won i Jung dotyczących pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym w Korei Południowej wykazano, że średni Z-Score szyjki kości udowej w populacji niechodzącej wynosi -1, a odsetek pacjentów z obniżoną masą kostną wynosił 83% [5]. Sam wynik Z-Score jest zaskakująco wysoki. Może wynikać z faktu odpowiedniego leczenia lub doboru populacji niepediatrycznej w badaniu.

W publikacji Finbråten et al., gdzie oceniono densytometrię dalszego odcinka kości udowej w populacji niechodzącej średni Z-Score wynosił -5,2 [2]. Wyniki są więc zbieżne z niniejszą dysertacją i wskazują na znaczne obniżenie masy kostnej. Bardzo niska wartość Z-Score w pracy Finbråten et al. może wynikać z lokalizacji wykonanego badania densytometrycznego w dystalnej części kości udowej.

W pracy Marciniak et. al w badaniu wykonanym na populacji młodych dorosłych i dorosłych z USA Z-Score bliższego końca kości udowej wynosił -1,74 u pacjentów z MPD GMFCS IV i -1,93 GMFCS V [7]. Jeśli jednak weźmiemy pod uwagę BMD jedynie szyjki kości udowej- gdzie lokalizuje się większość złamańiskoenergetycznych BKKU to jest on poniżej normy i wynosi odpowiednio -2,14 dla grupy pacjentów z MPD GMFCS IV i -2,24 dla grupy GMFCS

V. Nadal jednak wynik Z-Score jest wyższy aniżeli w badaniach obejmujących grupy pediatryczne.

Badanie Nurković dotyczące wyłącznie populacji pediatrycznej przedstawia wynik Z-Score densytometrii bliższego końca kości udowej u dzieci niechodzących na poziomie -2,3 [3]. To kolejne badanie potwierdzające obniżoną gęstość mineralną i masę kostną u pacjentów niechodzących, nieobciążających kończyn dolnych. Praca ta przedstawia wyniki podobne do stwierdzonych w badaniach niniejszej dysertacji.

Chociaż w kryteriach DXA dla dzieci projekcja bliższego końca kości udowej nie jest uznana za region wykonywany standardowo, to na podstawie piśmiennictwa i wyników tej pracy oraz częstych złamań patologicznych/niskoenergetycznych w tym regionie warto monitorować również mineralizację tego regionu.

6.3.2. Analiza wyników badania densytometrycznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów niechodzących.

Badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa wykonano u 28 chorych niechodzących. U pacjentów średni wynik BMD wyniósł Z-Score -3,16. Aż 78,6% dzieci z przebadanej grupy miało wynik pozwalający na rozpoznanie niskiej masy kostnej (Z-Score <-2).

W badaniu Finbråten et al. Z-Score odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji dzieci niechodzących wynosił -1,8 [2]. Wynik BMD był lepszy w porównaniu do niniejszego badania.

Badania południowo-koreańskie populacji dorosłych pacjentów niechodzących przeprowadzone przez Won i Jung oceniły średni Z-Score na -0,82 [5]. Wśród przebadanych pacjentów jedynie 21,1% miało Z-Score poniżej -2. Jest to wynik znacząco lepszy od wyników niniejszego badania. Różnice mogą wynikać z odmiennego doboru grupy populacyjnej w badaniu z Korei Południowej.

W badaniu przeprowadzonym przez Marciniak et al. oceniającym wyniki densytometrii odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji pacjentów niechodzących Z-Score wynosił -1,43 w przypadku pacjentów z GMFCS IV oraz -2,19 u pacjentów z GMFCS V [7]. Zgodnie z przewidywaniami pacjenci z największym stopniem niepełnosprawności ruchowej wykazywali gorsze wyniki densytometrii.

Badanie Nurković, ponownie dotyczące wyłącznie populacji pediatrycznej przedstawia średni wynik Z-Score densytometrii lędźwiowego odcinka kręgosłupa na poziomie -2,6 [3]. Wynik jest zbliżony do wartości BMD odcinka lędźwiowego w niniejszej pracy.

Ostatnie analizowane badanie, w którym szacowano densytometrię odcinka lędźwiowego kręgosłupa w populacji dzieci chorujących na mózgowie porażenie dziecięce zostało przeprowadzone w Hiszpanii przez Fernandez et al. Pacjenci chodzący sklasyfikowani w skali GMFCS w IV stopniu mieli Z-Score odcinka lędźwiowego kręgosłupa -1,6 natomiast pacjenci z GMFCS V -3,1 [6]. W przypadku grupy pacjentów z GMFCS V wynik Z-Score badania densytometrycznego był znacząco niższy od normy i zbliżony do badania pracy.

Omawiane prace jednoznacznie wskazują na różnicę w gęstości i masie badanej tkanki kostnej zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa jak i bliższego końca kości udowej pomiędzy grupami pacjentów chodzących oraz niechodzących. Uwagę zwraca także niższa wartość Z-Score u pacjentów poniżej 18 roku życia. W związku z tym, że Z-Score odnosi się do danej populacji rówieśniczej, wyższe wartości u młodych dorosłych mogą wynikać z lepszej współpracy i intensywniejszej rehabilitacji.

6.4. Analiza i omówienie wyników badania stężenia witaminy D₃ u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi.

Badanie i analiza wyników poziomu witaminy D₃ stanowi istotną część niniejszego badania. Istota problemów z odpowiednim stężeniem witaminy D₃ u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi zwłaszcza niechodzących jest znana. Ogólne zaburzenia odżywiania, leki m.in. przeciwpadaczkowe czy refluks żołądkowo-przełykowy skutecznie ograniczają przyswajanie witaminy D₃ z pożywienia. Dodatkowo dzieci z ograniczoną funkcją lokomocji mają ograniczoną ekspozycję na słońce. Jest to szczególnie istotne w okresie wiosenno-jesiennym, kiedy poziom nasłonecznienia jest najwyższy. To dodatkowy czynnik nakładający się na naturalne, wynikające z szerokości geograficznej niedobory nasłoneczniania. Fakt ten oraz wyniki niniejszej pracy, które nie wykazały wzrostu średniego poziomu witaminy D₃ w miesiącach letnich sugeruje, iż konieczna jest suplementacja witaminy D₃ przez cały rok zwłaszcza u pacjentów niechodzących, niesamodzielnych. Konieczna jest także regularne badanie poziomu witaminy D₃ co około 6 miesięcy, a w przypadku niedoborów, zwłaszcza poniżej 20ng/ml podaż witaminy w dawkach leczniczych zgodnie z rekomendacjami. Witamina D₃ jest nie tylko kluczowa dla prawidłowej gospodarki fosforanowo-wapniowej, metabolizmu kostnego, ale także układu odpornościowego.

Poniżej w Tabeli 11. przedstawiono referencyjne poziomy witaminy D₃ zakłada wysokie stężenie pomiędzy wartością 50ng/ml a 100ng/ml. Stężenie optymalne stanowi wartość pomiędzy 30-50mg/ml. U dzieci z MPD i innymi chorobami neuroortopedycznymi dążymy więc do nieco wyższych wartości utrzymując pożądany poziom między 30-60 ng/ml.

Tabela 11. Podział statusu zaopatrzenia w witaminę D w zależności od stężenia witaminy D₃.

Oznaczenie stężenia witaminy D 25(OH)D (kalcydiolu) w surowicy krwi	
Status zaopatrzenia w witaminę D	Stężenie kalcydiolu (ng/ml)
Ciężki niedobór	0–10
Znaczny niedobór	>10–20
Stężenie suboptymalne	>20–30
Stężenie optymalne	>30–50
Wysokie stężenie	>50–75
Wysokie stężenie	>75–100
Stężenie toksyczne	>100

Źródło: Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. i wsp.: Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018. Postępy Neonatologii, 2018; 24 (1).

Badania przeprowadzone przez Paker et al. na pediatrycznej populacji wykazały, że średnie stężenie witaminy D₃ wynosi 27.4±15.7 (3-79) ng/mL [32]. Prawidłowy wynik miało 68 dzieci (57.1%), podczas gdy 36 (30.3%) miało niedobory poniżej 30 ng/ml a 15 (12.6%) miały znaczny niedobór poniżej 20 ng/ml. Są to wyniki podobne do omawianej pracy, gdzie średnie stężenie witaminy D₃ wynosiło 30,71 ng/ml. Pacjenci chodzący mieli średnie stężenie na poziomie 32,19 ng/ml, a pacjenci niechodzący 28,98 ng/ml. W badaniu Paker et al. stężenie witaminy D₃ nie różniły się w zależności od postaci MPD, płci czy stopnia GMFCS. Znaczące różnice wystąpiły pomiędzy populacjami dzieci suplementującymi witaminę oraz pacjentów bez dodatkowej podaży. Grupa suplementująca miała średnią wartość witaminy D₃ na poziomie 31ng/ml a grupa bez dodatkowej suplementacji 19,8 ng/ml.

W pracy Akpinar et al. u 79 dzieci stwierdzono stężenie 25(OH) D₃ ≤12 ng/ml, co jest uznawane za znaczny niedobór witaminy D; u 62 dzieci stwierdzono stężenie 25(OH) D₃ między 12 a ≤20 ng/ml, u 43 dzieci stwierdzono poziom 25(OH) D₃ między 20 a ≤30 ng/ml, co w badaniu zostało uznane za wystarczającą ilość witaminy D. U 15 dzieci stwierdzono poziom 25(OH) D₃ >30 ng/ml a więc wynik prawidłowy [33]. Łącznie 36 dzieci włączonych do niniejszego badania przyjmowało już suplementy witaminy D. Wyniki te potwierdzają niedobory witaminy D₃ i ich znaczenie u pacjentów pediatrycznych z chorobami neuroortopedycznymi zwłaszcza dziećmi niechodzącymi i niepionizowanymi.

W badaniach Alenazi et al. podobnie, autorzy doszli do wniosku, że poziom witaminy D₃ u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w dużym stopniu zależny jest od ich mobilności i poziomu nasłonecznienia [34]. Podkreślono fakt istotnej roli odpowiedniego poziomu witaminy jako czynnika zapobiegającego rozwojowi niskiej masy kostnej i złamań niskoenergetycznych.

W hiszpańskich badaniach Le Roy et al. średni poziom 25(OH) D₃ wynosił 24,3±8,8ng/ml; U 33 pacjentów (47,8%) stwierdzono niewystarczający poziom witaminy D₃, u 21 (30,4%) niedobór kliniczny [35]. W porównaniu do niniejszej rozprawy, gdzie niedobór kliniczny wynosił blisko 18% są to wyniki znacząco gorsze.

Fakt ten można tłumaczyć doborem populacji gdzie w badaniu Le Roy et al. 80% pacjentów miała średnią lub ciężką formę MPD (GMFCS III, IV, V), która naturalnie predysponuje do obniżonego poziomu witaminy D₃ [35].

W badaniach Tasdemir et al. oceniono poziom witaminy D₃ u 24 pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym z czego 9 pacjentów było chodzących, a 15 niechodzących [36]. Średnie stężenie witaminy D₃ u wszystkich przebadanych wynosiło 27.2~6.2 ng/mL. W populacji pacjentów chodzących wynosił 23.2+/- 4.1 ng/mL a u niechodzących 25.5~3.11 ng/mL. Porównując wyniki do wyników niniejszej pracy doktorskiej, gdzie średni poziom witaminy D₃ ogółu wynosił 30.71 ng/ml, w przypadku pacjentów chodzących 32.19 ng/mL, a niechodzących 28.98 ng/mL wyniki są znacząco niższe. Ograniczeniem cytowanego powyżej badania z Uniwersytetu Ataturka z Turcji jest niezwykle mała populacja przebadanych pacjentów - jedynie 24 przy przebadanej populacji 123 chorych dzieci z chorobami neuroortopedycznymi w niniejszej pracy.

W pracy Barbier et al. wśród 19 pacjentów z MPD 13 pacjentów (68,4%) miało prawidłowe wartości witaminy D₃. Dwóch pacjentów (10,52%) miało niedobory (między 20-30ng/ml), a jeden niedobór kliniczny poniżej 20ng/mL (5,26%) [37].

Praca pochodząca z Chin autorstwa Xing et al. przeprowadziła badania na 74 dzieciach cierpiących na mózgowe porażenie dziecięce. Średni poziom witaminy D₃ u dzieci chodzących (GMFCS I, II, III) wyniosło 38,59 ng/mL a u dzieci niechodzących (GMFSC IV, V) wynosił 42.85 ng/mL [38].

Omawiana już praca Finbråten et al. z Norwegii, w której oceniono średni wynik stężenia witaminy D₃ u 43 pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym pokazuje razem z ww. pracą naukowców chińskich wyniki inne od poprzednich analizowanych badań [2]. Średni wynik witaminy D₃ w populacji chodzącej (GMFCS I, II, III) wynosił 41 ng/mL, dla populacji niechodzącej (GMFCS IV i V) wynosiło 53 ng/mL. Dla całej przebadanej populacji chorych poziom witaminy D₃ wynosił 45 ng/mL. Te zaskakujące wyniki badań można tłumaczyć lokalizacją. Norwegia obok Szwecji, Danii czy Finlandii należy do wiodących, jeśli chodzi o poziom opieki medycznej. Dodatkowo np. w Szwecji witamina D₃ dodawana jest do mleka, jogurtów czy innego nabiału, a poziom świadomości społecznej jest niezwykle wysoki. Sprawia to, że w krajach, w których poziom witaminy D₃ powinien być najniższy z przyczyn geograficznych jest najwyższy. Przeciwnie to kraje południowe takie jak np. Turcja mają największy problem z zapewnieniem odpowiedniej podaży i utrzymania prawidłowego poziomu witaminy D₃.

Omawiane badania z różnych krajów o różnym poziomie opieki zdrowotnej i szerokości geograficznej pokazują problem z utrzymaniem odpowiedniego stężenia witaminy D₃ u pacjentów pediatrycznych z chorobami neuroortopedycznymi. Co zastanawiające szerokość

geograficzna, naturalny poziom nasłonecznienia nie gra kluczowej roli. To poziom opieki zdrowotnej, odpowiednia dieta, edukacja i świadomość społeczeństwa są najważniejsze. Z tego powodu następstwem niniejszego badania ma być między innymi propagowanie i rozpowszechnianie wiedzy o konieczności całorocznej suplementacji witaminy D₃ u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi w szczególności narażonych na niedobry mikroelementów jak i witamin w tym witaminy D₃.

6.5. Analiza i omówienie wyników badań laboratoryjnych oraz poziomu odżywienia.

6.5.1. Analiza wyników badań laboratoryjnych.

Wyniki badań laboratoryjnych oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową, wskaźniki obrotu kostnego oraz analizę poziomu odżywienia uzupełniają kompleksową ocenę stanu kości u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi.

W badaniu Finbråten et al. ocenie laboratoryjnej podlegały wskaźniki takie jak: wapń całkowity, wapń zjonizowany, albuminy, fosforany, fosfataza zasadowa (ALP), oraz parathormon (PTH). Poziom wapnia u dzieci chodzących (GMFCS I, II, III) wynosił 2,32 mmol/l, natomiast u niechodzących (GMFCS IV, V) 2,38 mmol/L [2]. Stężenie wapnia zjonizowanego również były zbliżone w obu badanych grupach, odpowiednio 1,24 mmol/L dla grupy pacjentów chodzących oraz 1,26 mmol/L dla pacjentów niechodzących. Co interesujące poziom albumin w obu grupach również był zbliżony. Pierwsza grupa pacjentów chodzących miała średnio 45,9 g/L a druga, niechodzących 45,8 g/L. W omawianej pracy doktorskiej o ile poziom wapnia jak i wapnia zjonizowanego nie był istotnie różny, to poziom albumin różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów chodzących i niechodzących, z pomiarami odpowiednio: 4,59 g/dL i 4,41 g/dL $p = 0,0220$. Poziom fosforanów w pracy norweskiej był niemal identyczny między grupą dzieci chodzących a niechodzących i wynosił 1,28 mmol/L oraz 1,29 mmol/L. Te wyniki pokrywają się z wynikami niniejszego badania, gdzie różnice również nie były istotne statystycznie ($p = 0,2449$). Istotnie różniły się natomiast wyniki aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), która jest markerem obrotu kostnego. W grupie pacjentów chodzących wynosiła ona 211 U/L, a w grupie pacjentów niechodzących 185 U/L. Wskazuje to na wolniejszy obrót i przebudowę kostną u pacjentów niechodzących. Również wyniki niniejszej pracy w zakresie aktywności fosfatazy zasadowej różniły się istotnie pomiędzy grupami zaś u pacjentów chodzących (GMFCS I, II, III) wynosiły 187.18 U/L. U pacjentów nie chodzących (GMFCS IV i V) wynosiły 160.98 U/L, $p = 0.0318$. Potwierdza to fakt ogólnego zmniejszonego obrotu kostnego u pacjentów niechodzących i niepionizowanych.

Ostatnim omawianym parametrem jest poziom parathormonu. W pracy Finbråten et al. w przypadku pacjentów chodzących poziom wynosił 3,70 pmol/L zaś u pacjentów niechodzących 3,39 pmol/L [2]. W niniejszym badaniu stężenie PTH nie było istotnie różne w dwóch

wydzielonych grupach. W grupie pacjentów chodzących wynosił 31.70 pg/L a w grupie pacjentów niechodzących 29.85pg/L $p=0.4080$. Różnice nie były więc istotne statystycznie.

W pracy Barbier et. al. zbadano 19 pacjentów (7 z GMFCS IV i 12 z GMFCS V) oznaczono poziom wapnia całkowitego, który wynosił 2,36mmol/L [37]. Poziom fosforanów w badanej grupie wynosił 1.33mmol/L. Podobnie jak w niniejszej analizie wyniki te mieściły się w normie. Na uwagę zasługuje wynik PTH który był podwyższony u jednego pacjenta. Jednak niewielka grupa badawcza badania francuskiego, jedynie 19 chorych, każe zachować krytycyzm we wnioskowaniu.

Poziom osteokalcyny w wyżej wymienionym badaniu wynosił średnio 59,53ng/ml, 8 pacjentów miało wynik był prawidłowy a 11 podwyższony. Średni wynik CrossLaps wynosił 1036.77 ng/L. U 9 pacjentów był prawidłowy, u 10 wynik był podwyższony.

W badaniach Xing et al. oceniono poziom osteokalcyny oraz parathormonu. Stężenie PTH u pacjentów chodzących (GMFCS I, II, III) wynosił średnio 18.43 pg/mL (13.92-27.72), a u pacjentów niechodzących 18.31 pg/mL (12.90-24.72) [38]. Wyniki te są zauważalnie niższe od zbadanych w omawianej pracy doktorskiej (31,70 pg/ml u pacjentów chodzących oraz 29.85 pg/ml u pacjentów niechodzących). Nadal jednak wyniki te mieszczą się w normie. Stężenie osteokalcyny u badanych chodzących w powyżej cytowanej pracy wynosił 66.92ng/mL. U dzieci niechodzących wynosił zaś 56.72ng/mL. Wyniki te są więc zbliżone do wartości z niniejszego badania, gdzie wynosiły odpowiednio 74.07ng/mL dla grupy pacjentów chodzących oraz 61.56 ng/mL dla pacjentów niechodzących.

6.5.2. Analiza stanu odżywienia.

Głównymi wskaźnikami stanu odżywienia w niniejszym badaniu była ocena masy ciała i wartość na siatkach centylowych w odniesieniu do masy i płci dziecka, a także poziom albumin.

W badaniu Finbråtenet al. oceniono również stężenie albumin u przebadanych pacjentów. W populacji dzieci chodzących średnie stężenie albumin wynosiło 45.9g/L, a u pacjentów niechodzących 45.8g/L [2]. Wyniki są interesujące, gdyż różnica między populacją dzieci chodzących i niechodzących z mózgowym porażeniem jest znikoma. W omawianym badaniu stężenie albumin wynosiło odpowiednio 45.9g/L oraz 44.1g/L. Ogólnie wyniki więc są podobne w populacji dzieci chodzących. Większa jest natomiast różnica u pacjentów niechodzących.

W pracy Barbier et al. również oceniono poziom albumin jako wskaźnik poziomu odżywienia [37]. Nie podano średniego wyniku poziomu albumin w surowicy, a jedynie ile pacjentów miało prawidłowy wynik, a u ilu poziom był nieprawidłowy. Spośród 19 pacjentów wszyscy mieli wynik prawidłowy. Wynik może wydawać się zaskakujący, gdyż badana grupa składała się wyłącznie z pacjentów niechodzących (GMFCS IV i V), u których częściej obserwuje się zaburzenia masy ciała i poziomu odżywienia.

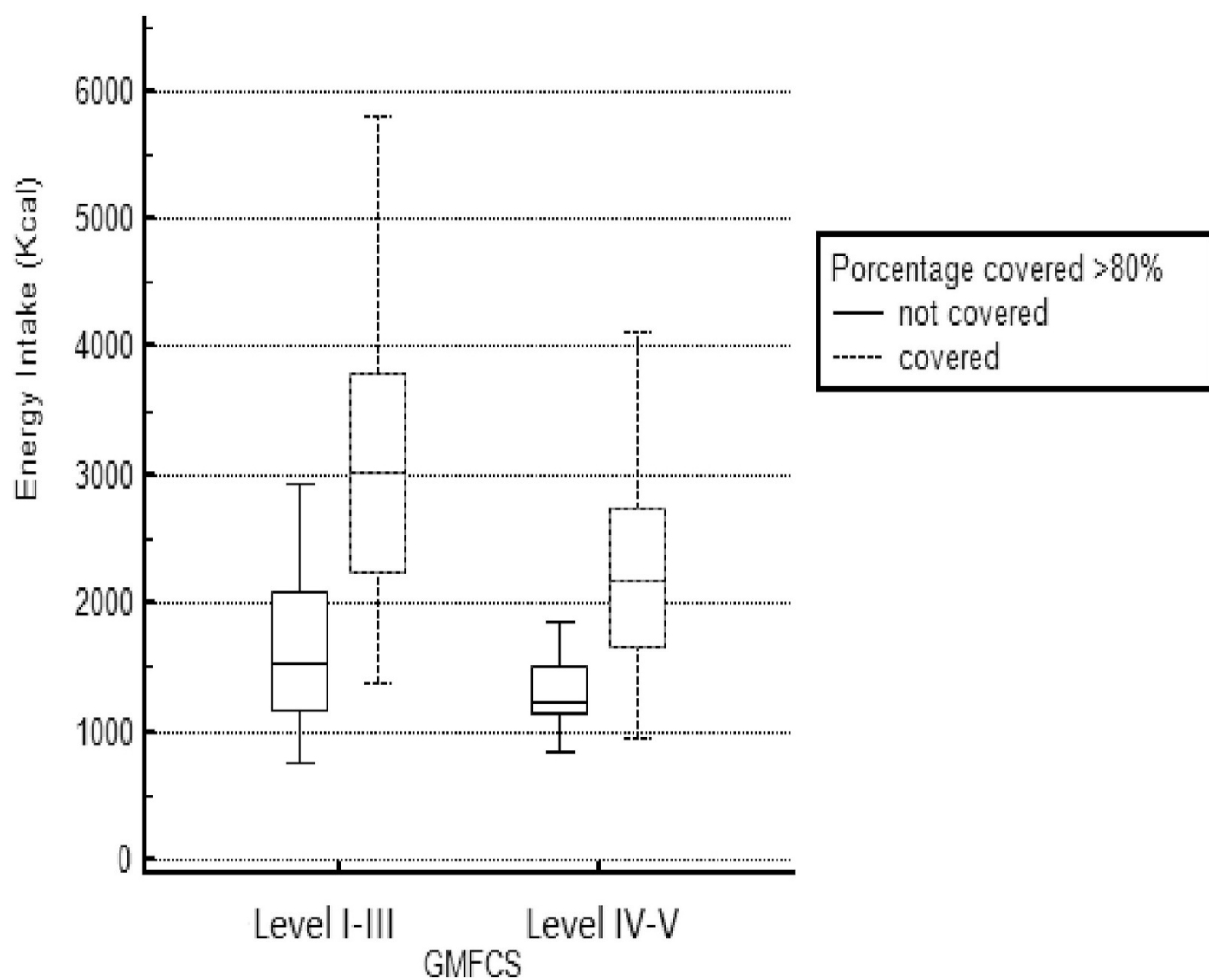
Natomiast Alvarez et al. analizowali masę i BMI pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym [39]. Wykazano, że w przypadku pacjentów z niskim BMD niedożywienie dotyczyło 36,7% pacjentów. Pacjenci z niską masą ciała stanowili 18,4% badanych. Pacjenci z niskim BMD i prawidłową masą stanowili 44,9%. W przypadku pacjentów z prawidłową masą ciała niedożywionych było 10% pacjentów.

Wyniki pokazują więc jasno, że pacjenci z niższym wskaźnikiem masy kostnej mają również gorszy stan odżywienia.

W pracy Namaganda et al. oceniono masę pacjentów, BMI oraz status odżywienia na podstawie WHO Z-scores for nutritional assessment i w zależności od stopnia GMFCS tworząc dwie grupy [40]. Pierwszą stanowili pacjenci z GMFCS I i II. Drugą pacjenci z GMFCS III, IV i V. Wyniki pierwszego kryterium - masy ciała skorelowanej z wiekiem w stosunku do grupy pacjentów chodzących prezentowała się następująco: wśród przebadanych 7% pacjentów miało nadwagę, 74% masę prawidłową, 9% masę niską a 10 % była niedożywiona. Jeśli chodzi o status odżywienia to 46% miało wynik prawidłowy, wynik średni prezentowało 26% pacjentów, a niski 29% pacjentów. W drugiej grupie, pacjentów niechodzących wyniki pierwszego

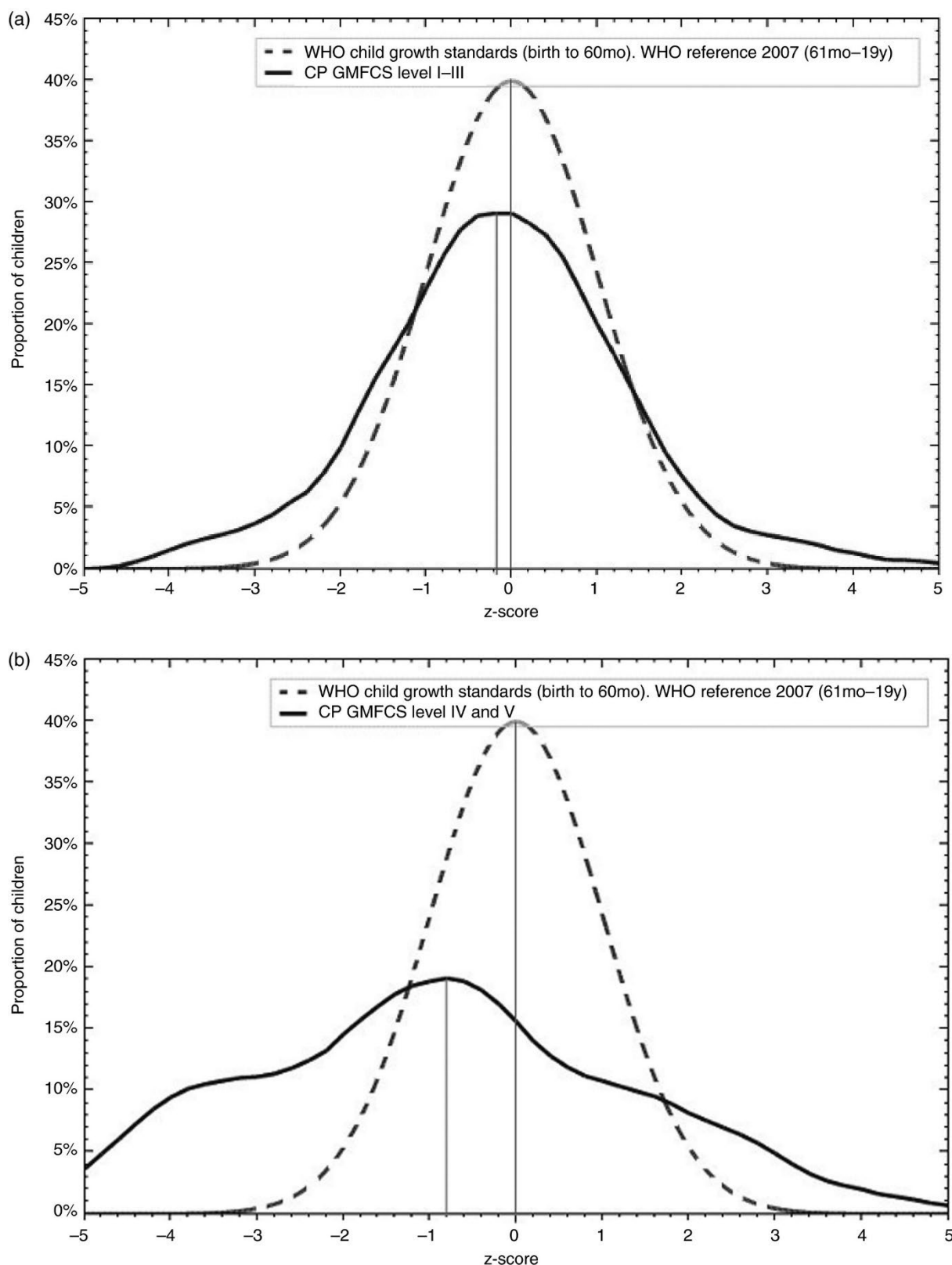
kryterium - masy skorelowanej z wiekiem w stosunku do grupy pacjentów chodzących prezentowała się następująco: wśród przebadanych 3% pacjentów miało nadwagę, 45% masę prawidłową, 3% masę niską a 48 % była niedożywiona. Jeśli chodzi o status odżywienia to 24% miało wynik prawidłowy, wynik średni prezentowało 11% pacjentów, a niski 65% pacjentów. Widoczna jest więc znacząca różnica zarówno w poziomie odżywienia jak i BMI pomiędzy grupami pacjentów chodzących, sprawnych (GMFCS I i II), a niechodzących, niesprawnych (III, IV i V).

Natomiast różnice w odżywieniu u pacjentów z mózgowym porażeniu dziecięcym w pracy argentyńskich naukowców Cieri et al. przedstawiono poniżej na Rycinie 12 [41]. Tu także widoczna jest różnica podaży energii pomiędzy pacjentami z GMFCS I, II, III, a pacjentami z GMFCS IV i V na korzyść pacjentów chodzących. Wynika to z ogólnego lepszego funkcjonowania pacjentów w mniejszym stopniu dotkniętych chorobą oraz z mniej nasilonymi objawami ze strony układu pokarmowego takiego jak refluks żołądkowo-przełykowy.



Rycina 12. Korelacja podaży kalorycznej z poziomem sprawności u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym [41].

Ostatnia poddana analizie praca, podobnie naukowców z Argentyny Ruiz et al., pokazuje zestawienie wyników odżywienia pacjentów z MPD GMFCS I, II, III oraz IV i V a ogólną populacją pediatryczną [42]. Widoczna jest różnica między ogólną populacją, a grupą pacjentów niechodzących. Krzywa Z-score poziomu odżywienia wg WHO Z-scores for nutritional assessment u pacjentów z MPD GMFCS IV i V jest znacznie przesunięta w stronę wartości niższych co przedstawia Ryc13.



Rycina 13. Stopień odżywienia pacjentów chodzących i niechodzących z mózgowym porażeniem dziecięcym w stosunku to ogólnej populacji [42].

7. Podsumowanie i wnioski

7.1. Podsumowanie.

Celem pracy była całościowa, wieloaspektowa analiza stanu i metabolizmu kości, gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stanu odżywienia pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi. Uznano, że pacjenci mają obniżoną masę kostną ocenioną badaniem densytometrycznym. Dodatkowo założono i udowodniono, że mają oni niższe stężenie witaminy D₃, spowodowanej zaburzeniami odżywiania czy niedostateczną ekspozycją na światło słoneczne. Tym większe zaburzenia mineralizacji kości im cięższa postać choroby i gorsza mobilność dziecka. Stwierdzenie tego faktu zwraca uwagę na konieczność codziennej, przynajmniej 2 godzinnej pionizacji dzieci niechodzących oraz wspomaganie lokomocji dzieci chodzących. Powinno się to stać powszechną praktyką kliniczną w ramach opieki nad tymi pacjentami.

Założono, że kluczowe znaczenie dla masy i gęstości mineralnej tkanki kostnej ma regularne obciążanie szkieletu i pionizacja. Niniejsza analiza, a także literatura międzynarodowa jednoznacznie potwierdza tę tezę. Różnica w wynikach badań densytometrycznych jednoznacznie wskazują na znaczące różnice między populacją pacjentów chodzących i niechodzących. Różnice te są istotne statystycznie. Co więcej fakt ten potwierdzony został nie tylko w niniejszej dysertacji, ale także w omawianej w dyskusji literaturze.

Szczególnie istotny i szeroko omawiany był temat stężenia witaminy D₃ której znaczenie dla metabolizmu kostnego i gospodarki wapniowo-fosforanowej jest kluczowe. Pracę nad rolą witaminy D₃ w ostatnich latach były intensywnie prowadzone w wielu rejonach świata ujawniając coraz to nowe funkcje w organizmie człowieka. W prezentowanej dysertacji nie tylko oznaczono poziom witaminy D₃ u grupy ponad 100 pacjentów pediatrycznych z chorobami neuroortopedycznymi, ale także w jednej z nielicznych prac badawczych skorelowano wyniki z porą roku, danym miesiącem, co jest szczególnie istotne ze względu na geograficzne położenie Polski. W badaniu stwierdzono brak istotnego piku stężenia witaminy w okresie letnim. Można to wiązać z niedostateczną ekspozycją słoneczną zwłaszcza u dzieci niechodzących, często przebywających w domach, ośrodkach rehabilitacji czy oddziałach szpitalnych. Powoduje to zmianę podejścia do suplementacji witaminy D₃ nie tylko w okresie jesienno- zimowym, ale także wiosenno-letnim. Badanie więc ma aspekt nie tylko teoretyczny, ale także praktyczny i kliniczny.

W niniejszej pracy doktorskiej został również przeanalizowany aspekt odżywiania. W badaniu potwierdzono różnice w odżywieniu oraz stężeniu albumin pomiędzy pacjentami w lepszym stanie klinicznym, chodzących (GMFCS I, II i III), a pacjentami niechodzącymi (GMFCS IV i V). Omawiana literatura międzynarodowa pokazuje podobne wnioski, gdzie poruszony został aspekt kliniczny zwracając uwagę dbałości o stan odżywienia pacjenta modyfikując diety czy stosowanie PEG szczególnie u dzieci z najcięższymi postaciami mózgowego porażenia dziecięcego.

7.2. Wnioski.

Wnioski wynikające z niniejszej dysertacji mają nie tylko walory poznawcze i naukowe, ale także kliniczne, pozwalające na wdrożenie odpowiedniej profilaktyki rozwoju niskiej masy kostnej i osteoporozy w grupie pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi, a w przypadku ich wykrycia, efektywnego leczenia choroby. Skuteczne zapobieganie rozwojowi osteoporozy to podstawa prewencji złamańiskoenergetycznych kości długich oraz kompresyjnych kręgosłupa.

Niniejsze badanie jednoznacznie potwierdziło hipotezy badawcze:

- dzieci z chorobami neuroortopedycznymi, które nie chodzą samodzielnie zdecydowanie częściej narażone są na obniżenie gęstości mineralnej kości, rozwój osteoporozy wtórnej, a w konsekwencji na złamaniaiskoenergetyczne kości długich oraz kompresyjne kręgów.
- pacjenci niechodzący mają niższą masę ciała i poziom albumin od dzieci chodzących.
- pacjenci z mózgowym porażeniem dziecięcym mają często zbyt niski poziom witaminy D₃ wynikający z zaburzeń wchłaniania oraz niedostatecznej ekspozycji na słońce.

Opierając się na wynikach badania oraz analizie literatury można zaproponować następujące rekomendacje:

1. Przynajmniej raz w roku zwłaszcza u dzieci niechodzących powinno się oznaczyć poziom witaminy D₃ wapnia całkowitego oraz zjonizowanego, fosforanu a także poziomu parathormonu celem kontroli gospodarki wapniowo- fosforanowej pacjenta.
2. Monitorowanie masy i gęstości mineralnej kości przy pomocy badania densytometrycznego powinno być wykonywane co 12 miesięcy u pacjentów niechodzących, natomiast u pacjentów chodzących powinno być wykonywane co 1-2 lata.
3. Suplementacja witaminy D₃ powinna być stosowana przez cały rok z odpowiednią korektą w miesiącach letnich ze względu na niedostateczną ekspozycję na słońce zwłaszcza pacjentów niechodzących. Poziom witaminy powinien być monitorowany oznaczeniami 25 OHD i mieścić się w przedziale wartości 30-60 ng/ml.
4. Najważniejszym czynnikiem decydującym o jakości kości u pacjentów z chorobami neuroortopedycznymi jest pionizacja, obciążanie oraz stan lokomocji pacjentów. Dzieci niechodzące powinno się pionizować przynajmniej przez 2 godziny dziennie.

8. Streszczenie

8.1. Streszczenie w języku polskim.

Wstęp

Obniżona gęstość mineralna, a przez to i wytrzymałość kości u dzieci niepełnosprawnych, niechodzących stanowi współcześnie coraz większe wyzwanie dla lekarzy rehabilitacji, ortopedów czy neuropediatrów. Niechodzące i częstokroć niepionizowane rozwijają wtórną osteoporozę. Brak naturalnego obciążania układu kostnego oraz obserwowana w tej populacji niewystraczająca podaż i zaburzenia wchłaniania witaminy D₃ sprawia, że dzieci doświadczają niskoenergetycznych złamań kości długich zagrażających ich zdrowiu, a nawet życiu.

Cel

Celem pracy była kompleksowa ocena stanu kości u dzieci z chorobami neuroortopedycznymi skutkującymi niepełnosprawnością. Ocenie podlegał zarówno jonogram, w szczególności gospodarka fosforanowo-wapniowa, markery obrotu kostnego jak i gęstość mineralna kości w badaniu densytometrycznym.

Materiał

Badanie obejmowało 123 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat z czego 78 pacjentów stanowili chłopcy i 45 dziewczęta. Wśród badanych pacjentów u 96 rozpoznano mózgowie porażenie dziecięce, wśród nich 54 pacjentów było chodzących (GMFCS I, II, III). Pacjentów niechodzących było 42 (GMFCS IV i V).

Włączono również 17 pacjentów z przepukliną oponowo- rdzeniową (MMC) z czego 7 było chodzących i 10 niechodzących. Zbadano 3 pacjentów z SMA, jednego chodzącego oraz 2 niechodzących. Dodatkowo 3 pacjentów z miopatiami - jeden chodzący oraz 2 niechodzących, a także 4 pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi jak zespół Retta z czego 1 pacjentka była chodząca a 3 niechodzące.

Metody

W badaniu ocenie podlegały: densytometria kręgosłupa lędźwiowego i bliższego końca kości udowej będące najlepszym wskaźnikiem gęstości kości. Dodatkowo wykonane zostały badania laboratoryjne: parathormon, fosfataza zasadowa, osteokalcyna, cross laps, Ca^{2+} , Ca całkowite, Na^+ , fosforany nieorganiczne, Mg^{2+} , poziom wit. D₃, stężenie albumin.

Wyniki

Wśród 123 badanych pacjentów 22 (17,9%) miało znaczne niedobory wit. D₃ (poniżej 20ng/ml), z czego 3 pacjentów wyidukowało wtórną nadczynność przytarczyc (PTH >65 pg/ml).

Hipokalcemia (<1,2 mmol/l) została odnotowana u 18 pacjentów (14,6%). Średnie stężenie albumin u pacjentów chodzących wynosiło 4,59 g/dL, u pacjentów niechodzących zaś 4,41 g/dL. W przebadanej grupie 25,6% pacjentów miało masę ciała poniżej 3 centyla, odpowiednio 17,5 % chodzących i 35,2 % niechodzących.

Dodatkowo wykonano badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub (czy i/lub) bliższego końca kości udowej u 52 pacjentów. Niską masę kostną (Z-score poniżej -2) stwierdzono u 33 pacjentów (63,46%). Odpowiednio wyniki badania densytometrycznego dla bliższego końca kości udowej wynosiły -1,45 Z-score dla pacjentów chodzących oraz -3,36 Z-score dla pacjentów niechodzących. W przypadku odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiły -0,56 Z-score dla pacjentów chodzących oraz -3,16 Z-score dla pacjentów niechodzących.

Wnioski

Dzieci z chorobami neuroortopedycznymi, które nie chodzą samodzielnie zdecydowanie częściej narażone są na rozwój niskiej masy kostnej, osteoporozy wtórnej, a w konsekwencji na złamania niskoenergetyczne kości długich oraz kompresyjne kręgów. Co więcej pacjenci niechodzący mają niższą masę ciała i poziom albumin od dzieci chodzących. Ogół pacjentów z mózgowym prażeniem dziecięcym ma często zbyt niski poziom witaminy D₃ wynikający z zaburzeń wchłaniania oraz niedostatecznej ekspozycji na słońce.

Opierając się na wynikach badania oraz analizie literatury można zaproponować następujące rekomendacje:

- Wskazane jest oznaczenie poziomu witaminy D₃ wapnia całkowitego oraz zjonizowanego, fosforanów a także poziomu parathormonu przynajmniej raz w roku, zwłaszcza u dzieci niechodzących.
- Wskazane jest monitorowanie masy i gęstości mineralnej kości przy pomocy badania densytometrycznego. Powinno być one wykonywane co 12 miesięcy u pacjentów niechodzących. U pacjentów chodzących badanie powinno być wykonywane co 1-2 lata.
- Suplementacja witaminy D₃ powinna być stosowana przez cały rok, zwłaszcza u pacjentów niechodzących.
- Pionizacja przynajmniej przez 2 godziny dziennie jest najskuteczniejszą metodą zapobiegania niskiej masie kostnej i osteoporozy.

8.2 Abstract.

Introduction

Reduced bone density, and consequently reduced bone strength, in children with disabilities who are unable to walk represents an increasingly significant challenge for rehabilitation physicians, orthopaedists, and paediatric neurologists. Non-ambulatory children, often also unable to maintain an upright position, develop secondary juvenile osteoporosis. The lack of natural weight-bearing activity combined with insufficient vitamin D3 intake observed in this population results in low-energy fractures of long bones, posing a serious threat to health and even life.

Aim

The aim of this study was a comprehensive assessment of bone status in children with neuro-orthopaedic conditions resulting in disability. The evaluation included serum electrolytes—particularly calcium–phosphate metabolism—bone turnover markers, and bone density measured by densitometry.

Material

The study included 123 patients aged 3–17 years, including 78 boys and 45 girls. Among them, 96 patients were diagnosed with cerebral palsy, of whom 54 were ambulatory (GMFCS I, II, III) and 42 were non-ambulatory (GMFCS IV and V). Seventeen patients with myelomeningocele (MMC) were also included, of whom 7 were ambulatory and 10 non-ambulatory. Three patients with spinal muscular atrophy (SMA) were examined—one ambulatory and two non-ambulatory. Additionally, three patients with myopathies (one ambulatory and two non-ambulatory) and four patients with other neurological disorders, such as Rett syndrome (one ambulatory and three non-ambulatory), were included.

Methods

The following assessments were performed: densitometry of the lumbar spine and the proximal femur, which are the best indicators of bone density. Laboratory tests included parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase, osteocalcin, C-terminal telopeptide (CrossLaps), ionized calcium (Ca^{2+}), total calcium, sodium (Na^+), inorganic phosphate, magnesium (Mg^{2+}), vitamin D3 level, and albumin level.

Results

Among the 123 patients studied, 22 (17.9%) had significant vitamin D3 deficiency (below 20 ng/mL), of whom 3 developed secondary hyperparathyroidism (PTH >65 pg/mL). Hypocalcemia (>1.2 mmol/L) was noted in 18 patients (14.6%). The mean albumin level in ambulatory patients was 4.59 g/dL, while in non-ambulatory patients it was 4.41 g/dL. Overall, 25.6% of patients had body weight below the 3rd percentile—17.5% of ambulatory and 35.2% of non-ambulatory patients.

Densitometric examination of the lumbar spine or proximal femur was performed in 52 patients. Osteopenia (Z-score below -2) was found in 33 patients (63.46%). The mean Z-scores for the proximal femur were -1.45 in ambulatory patients and -3.36 in non-ambulatory patients. For the lumbar spine, the mean Z-scores were -0.56 in ambulatory patients and -3.16 in non-ambulatory patients.

Conclusions

Children with neuroorthopaedic conditions who are unable to walk independently are significantly more likely to develop secondary osteoporosis and, consequently, low-energy fractures of long bones and vertebral compression fractures. Moreover, non-ambulatory patients have lower body weight and albumin levels than ambulatory children. Children with cerebral palsy frequently present with low vitamin D3 levels due to malabsorption disorders and insufficient sun exposure.

Based on the study results, the following recommendations can be made:

- Measurement of vitamin D3, total and ionized calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels at least once a year, especially in non-ambulatory children.
- Monitoring of bone mass and density using densitometry; examinations should be performed every 12 months in non-ambulatory patients and every 1–2 years in ambulatory patients.
- Year-round vitamin D3 supplementation, particularly in non-ambulatory patients.
- Upright positioning (standing) for at least 2 hours daily is the most effective method of preventing osteopenia and osteoporosis.

Spis tabel

1. Dawkowanie witaminy D₃ u pacjentów pediatrycznych.
2. Statystyka stężenia witaminy D₃ w zależności od miesiąca.
3. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych uczestników badania według grup.
4. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych uczestników badania na podstawie wyników densytometrii szyjki kości udowej.
5. Analiza porównawcza wyników badań laboratoryjnych uczestników badania na podstawie wyników densytometrii kręgosłupa.
6. Statystyki opisowe dotyczące stężeń wapnia całkowitego (mmol/l) u uczestników badania w okresie jednego roku i miesiąca.
7. Statystyki opisowe dotyczące stężeń magnezu (mmol/l) u uczestników badania w okresie jednego roku i miesiąca.
8. Statystyki opisowe dotyczące stężeń albumin (g/dl) u uczestników badania w ciągu jednego roku i miesiąca ($p=0,0292$)
9. Ogólna ocena badanej grupy pacjentów. ($n = 123$)
10. Analiza całościowa wyników badań laboratoryjnych uczestników badania.
11. Podział statusu zaopatrzenia w witaminę D w zależności od stężenia witaminy D₃.
12. Korelacja stężenia magnezu w zależności miesiąca wykonania badania.
13. Korelacja stężenia albumin z poszczególnymi miesiącami.

Spis rycin

1. Fotoliza 7- dehydrocholesterolu do pre-witaminy D₃.
2. Izomeryzacja pre-witaminy D₃ do witaminy D₃.
3. Hydroksylacja witaminy D₃ do 1,25 (OH)₂ D₃.
4. Badanie densytometryczne bliższego końca kości udowej. Grupa 1- pacjenci chodzący. Grupa 2- pacjenci niechodzący (p=0.0177).
5. Badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Grupa 1- pacjenci chodzący. Grupa 2- pacjenci niechodzący (p=0.0002).
6. Stężenie witaminy D₃ w korelacji z miesiącem.
7. Korelacja miesiąca ze stężeniem witaminy D₃.
8. Korelacja stężenia wapnia z witaminą D₃.
9. Korelacja stężenia wapnia całkowitego w stosunku do miesiąca.
10. Korelacja stężenia magnezu w zależności miesiąca wykonania badania.
11. Korelacja stężenia albumin z poszczególnymi miesiącami.
12. Korelacja podaży kalorycznej z poziomem sprawności u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym [41].
13. Stopień odżywienia pacjentów chodzących i niechodzących z mózgowym porażeniem dziecięcym w stosunku to ogólnej populacji [42].

Piśmiennictwo

1. Christine Murray Houlihan, Richard D. Stevenson. Bone Density in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009 August; 20 (3): 493- 808. Doi 10.1016/j.pmr.2009.04.004
2. A.K. Finbraten, U. Syversen, J. Skranes, G.I. Andersen, R.D. Stevenson, T. Vik. Bone mineral density and vitamine D status in ambulatory and non- ambulatory children with crebral palsy. *Osteoporosis INT* (2015) 26:141-150 DOI 10. 1007/s00198-014-2840-0.
3. Jasmi S. Nurkovic, Pavle Petkovic, Danijela Tiosavljevic, Radisa Vojinovic. Measurement of Bone Mineral Density in Children with Cerebral Palsy from an Ethical Issue to a Diagnostic Necessity. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2020, Article ID 7282946: DOI 10.1155/2020/7282946
4. Neil E. O'Connell, Kimberley J. Smith, Mark D. Peterson, Nicola Ryan, Silvia Liverani. Nana Anokye, Christina Victora, Jennifer M. Ryan Incidence of osteoarthritis, osteoporosis and inflammatory musculoskeletal diseases in adults with cerebral palsy: A population-based cohort study. *Bone*, volume 125, August 2019, page 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.007>
5. Jun Hee Won, Se Hee Jung. Bone Mineral Density in Adults with Cerebral Palsy. *Froniters in Neurology* 10 Septembre 2021 DOI: 10.3389/fneur.2021.733322
6. J.M. Martinez de Zabrate Fernandz, Ignacio Ros Arnal, Jose Luis Pena Segura, Ruth Garcia Romero, Gerardo Rodriguez Martinez. Bone health impairment in patients with Cerebtal Palsy. *Archiives of Osteoporosis* (2020)15:91. [/doi.org/10.1007/s11657-020-00753-0](https://doi.org/10.1007/s11657-020-00753-0)
7. C. Marciniak, J. Gabet, J.. Lee, M. Ma, K. Brander, N. Wysocki. Osteoporosis in adults with Cerebral Palsy: feasibility of DXA screening and risk factors for low bone density. *Osteoporosis Int* (2016) 27: 1477-1484 DOI 10.1007/s00198-015-3393-6
8. Darcy Fehlings, Lauren Switzer, Payal Agarwal Charles Wong, Etienne Sochet, Richard Stevenson et.al. Informing ewidence- based medicine clinical practise guidelines for children witch cerebral palsy at risk of osteoporosis: a systematic review. *DMCN*, February 2021 pages 106-116. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04091.x>
9. Leanne M. Ward, MDa, Stasia Hadjiyannakis, MDa, Hugh J. McMillan, MD, MSca, Garey Noritz, MDb, and David R. Weber, MD, MSCE. Bone Health and Osteoporosis Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018 October ; 142(Suppl 2): S34–S42. doi:10.1542/peds.2018-0333E.
10. David R. Weber, Shiny Thomas, Stephen W. Erickson, Deborah Fox, Joyce Oleszek, Shree Pandya, Yedatore Venkatesh, Christina Westfield, Emma Ciafaloni, and Muscular Dystrophy Tracking and Research Network (MD STARnet). Bone Health and Endocrine Care of Boys with

- Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the MD STARnet. *J Neuromuscul Dis*. Author manuscript; available in PMC 2019 Jan 1. doi: 10.3233/JND-180317
11. Zachary P. French, Michelle S. Carid, Daniel G. Whitney. Osteoporosis Epidemiology Among Adults With Cerebral Palsy: Findings From Private and Public Administrative Claims Data. *JBMR Plus*. 2019 Nov; 3(11): e10231. doi: 10.1002/jbm4.10231
 12. Landfeldt E, Phung K, Zaman F, Åström E, Abner S, Lochmüller H, Sejersen T, Ward LM. Bisphosphonates in Glucocorticoid-Treated Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Grading of the Evidence. *Neurology*. 2024 Jan 23;102(2):e207948. doi: 10.1212/WNL.0000000000207948
 13. Leanne M. Ward and David R. Weber, Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Feb; 26(1): 39–48. doi: 10.1097/MED.0000000000000456
 14. Joanna Yuet-Ling Tung, Tsz-Kit Chow, Monique Wai, Jasmine Lo, and Sophelia Hoi Shan Chan. *J Bone Metab*. 2023 Nov; 30(4): 319–327. doi: 10.11005/jbm.2023.30.4.319
 15. Halley M. Wasserman, Lindsey N. Hornung, Peggy J. Stenger, Meilan M. Rutter, Brenda L. Wong, Irina Rybalsky, Jane C. Khoury, and Heidi J. Kalkwarf. Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. *Neuromuscul Disord*. 2017 Apr; 27(4): 331–337. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.019
 16. Xiaoyin Peng, Yujin Qu, Xiaohui Li, Junting Liu, Xinying Shan, Jia Wang, and Fang Song. Bone mineral density and its influencing factors in Chinese children with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 22: 729. doi: 10.1186/s12891-021-04613-x
 17. Nguyen B, Athauda G, Kashan SB, Weiler T, Toonkel RL. Osteoporosis: A Small-Group Case-Based Learning Activity. *MedEdPORTAL*. 2021 Aug 30;17:11176. doi: 10.15766/mep_2374-8265.11176. PMID: 34527808; PMCID: PMC8403690.
 18. Rad N, Cai H, Weiss MD. Management of Spinal Muscular Atrophy in the Adult Population. *Muscle Nerve*. 2022 May;65(5):498-507. doi: 10.1002/mus.27519.
 19. Khatri IA, Chaudhry US, Seikaly MG, Browne RH, Iannaccone ST. Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008 Sep;10(1):11-7. doi: 10.1097/CND.0b013e318183e0fa
 20. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, Arnoldi MT, Bussolino C, Baranello G. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone*. 2015 Oct;79:116-20. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.039.
 21. Nasomyont N, Hornung LN, Wasserman H. Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy. *Osteoporos Int*. 2020 May;31(5):995-1000. doi: 10.1007/s00198-019-05227-9.

22. Sheridan KJ. Osteoporosis in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Oct;51 Suppl 4:38-51. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03432.x.
23. Hurley T, Zareen Z, Stewart P, McDonnell C, McDonald D, Molloy E. Bisphosphonate use in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 5;7(7):CD012756. doi: 10.1002/14651858.CD012756.pub2.
24. Mus-Peters CTR, Huisstede BMA, Noten S, Hitters MWMGC, van der Slot WMA, van den Berg-Emons RJG. Low bone mineral density in ambulatory persons with cerebral palsy? A systematic review. *Disabil Rehabil*. 2019 Oct;41(20):2392-2402. doi: 10.1080/09638288.2018.1470261.
25. Granild-Jensen JB, Pedersen LK, Langdahl B, Starup-Linde J, Rackauskaite G, Farholt S, Søndergaard C, Vestergaard ET, Møller-Madsen B. Cerebral palsy and bisphosphonates - and what can be learned from other types of secondary osteoporosis in children: A scoping review. *Acta Paediatr*. 2023 Apr;112(4):617-629. doi: 10.1111/apa.16671
26. Barbier V, Goeb V, Gouron R, Fritot S, Mentaverri R, Klein C. Bone health in children with severe cerebral palsy. *Front Pediatr*. 2023 Nov 29;11:1264111. doi: 10.3389/fped.2023.1264111.
27. Apkon SD, Fenton L, Coll JR. Bone mineral density in children with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jan;51(1):63-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03102.x.
28. Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Bone mineral density in children with myelomeningocele. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3):E34. doi: 10.1542
29. Kafadar I, Kilic BA, Yilmaz FK, Kilic M. Bone mineral density in pediatric patients with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst*. 2016 Jan;32(1):111-9. doi: 10.1007/s00381-015-2930-0.
30. Marreiros H, Loff C, Calado E. Osteoporosis in paediatric patients with spina bifida. *J Spinal Cord Med*. 2012 Jan;35(1):9-21. doi: 10.1179/2045772311Y.0000000042.
31. Ausili E, Focarelli B, Tabacco F, Fortunelli G, Caradonna P, Massimi L, Sigismondi M, Salvaggio E, Rendeli C. Bone mineral density and body composition in a myelomeningocele children population: effects of walking ability and sport activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008 Nov-Dec;12(6):349-54. PMID: 191
32. Paker N, Yavuz Mollavelioglu T, Bugdaycı D, Ones K, Bardak AN, Karacan I, Yıkıcı I, Kesiktaş FN. Vitamin D levels in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2023;16(1):163-169. doi: 10.3233/PRM-190622. PMID: 36031913.
33. Akpınar P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? *North Clin Istanbul*. 2018 Aug 8;5(4):341-347. doi: 10.14744/nci.2017.09581. PMID: 30860516; PMCID: PMC6387587.
34. Alenazi KA. Vitamin D deficiency in children with cerebral palsy: A narrative review of epidemiology, contributing factors, clinical consequences and interventions. *Saudi J Biol Sci*. 2022 Apr;29(4):2007-2013. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.12.026. Epub 2021 Dec 16. PMID: 35531196; PMCID: PMC9072905.

35. Le Roy C, Barja S, Sepúlveda C, Guzmán ML, Olivarez M, Figueroa MJ, Alvarez M. Vitamin D and iron deficiencies in children and adolescents with cerebral palsy. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Mar;36(2):112-118. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.11.005. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29342407.
36. Tasdemir HA, Buyukavci M, Akcay F, Polat P, Yildiran A, Karakelleoglu C. Bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatr Int*. 2001 Apr;43(2):157-60. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01352.x. PMID: 11285068
37. Barbier V, Goeb V, Gouron R, Fritot S, Mentaverri R, Klein C. Bone health in children with severe cerebral palsy. *Front Pediatr*. 2023 Nov 29;11:1264111. doi: 10.3389/fped.2023.1264111. PMID: 38094189; PMCID: PMC10716435.
38. Xing W, Liang L, Dong N, Chen L, Liu Z. Abnormal changes of bone metabolism markers with age in children with cerebral palsy. *Front Pediatr*. 2023 Aug 1;11:1214608. doi: 10.3389/fped.2023.1214608. PMID: 37593441; PMCID: PMC10427878.
39. Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, García Contreras AA, Larrosa Haro A, Romero Velarde E, Rea Rosas A, Cabrales de Anda JL, Vega Olea I. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos*. 2018 Mar 4;13(1):17. doi: 10.1007/s11657-018-0434-8. PMID: 29504042.
40. Hamid Namaganda L, Andrews C, Wabwire-Mangen F, Peterson S, Forssberg H, Kakooza-Mwesige A. Nutritional status and growth of children and adolescents with and without cerebral palsy in eastern Uganda: A longitudinal comparative analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2023 Jun 13;3(6):e0001241. doi: 10.1371/journal.pgph.0001241. PMID: 37310914; PMCID: PMC10263332.
41. Cieri ME, Ruiz Brunner MM, Condinanzi AL, Escobar J, Cuestas E. Nutritional status and dietary intake of children and adolescents with cerebral palsy. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Oct;57:391-398. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.07.080. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37739685
42. Ruiz Brunner MLM, Cieri ME, Rodriguez Marco MP, Schroeder AS, Cuestas E. Nutritional status of children with cerebral palsy attending rehabilitation centers. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Dec;62(12):1383-1388. doi: 10.1111/dmcn.14667. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32893359.
43. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Franek E, Helwich E, Jackowska T, Kalina MA, Konstantynowicz J, Książyk J, Lewiński A, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Mazur A, Michałus I, Peregud-Pogorzelski J, Romanowska H, Ruchała M, Socha P, Szalecki M, Wielgoś M, Zwolińska D, Zygmunt A. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation

of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 31;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246. PMID: 29904370; PMCID: PMC5990871.