



MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
ȘCOALA DOCTORALĂ

***CORELAȚII ÎNTRE CALITATEA VIEȚII, STRESUL OXIDATIV
ȘI FACTORII METABOLICI ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ***

Rezumat

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Conf. univ. dr. BUGĂ ANA MARIA

STUDENT-DOCTORAND:

Zegheanu (Pădureanu) C. Rodica

CRAIOVA

2020

CUPRINS

1.	INTRODUCERE	pg.2
2.	STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	pg.3
3.	CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	pg.5
3.1.	IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	pg.5
3.2.	METODOLOGIA CERCETĂRII	pg.6
3.2.1.	Abordarea temei	pg.6
3.2.2.	Material și Metodă	pg.7
3.3.	REZULTATE	pg.10
4.	DISCUȚII	pg.11
5.	CONCLUZII	pg.14

CUVINTE CHEIE: scleroză multiplă, stres oxidativ, vitamina D, autonomie personală

1. INTRODUCERE

Scleroza multiplă (SM) este o boală cronică, severă, inflamatorie autoimună demielinizantă, afectează sistemul nervos central (SNC), adesea debilitantă și care duce la o alterare progresivă a transmisiei neuronale [1] asociată cu o mare varietate de simptome. SM este o boală eterogenă [2], iar la adulții tineri este cea mai frecventă cauză a dizabilității neurologice primare netraumatice [3]. Intervenția terapeutică optimă și etiologia bolii sunt departe de a fi înțelese complet, deși s-au făcut multe cercetări în ultimele decenii [4,5].

Etiologia MS a fost atribuită unei interacțiuni complexe între factorii de mediu și mai mulți factori genetici [6-8]. Deficitul de vitamina D este considerat pe scară largă a fi un factor de risc de mediu pentru SM [10]. Deși s-au efectuat multe cercetări cu privire la rolul vitaminei D în riscul și progresia MS, au existat rezultate contradictorii.

Stresul oxidativ implică o cale cheie care contribuie la multe procese patologice, inclusiv scleroza multiplă (SM) [17,18]. Un echilibru între producerea speciilor reactive de oxigen (SRO) și apărarea antioxidantă este crucială pentru a preveni orice deteriorare structurală a sistemului nervos central (SNC). În progresia SM, stresul oxidativ promovează leziunile neurovasculare și induce o stare pro-inflamatorie [23,24].

Deoarece stresul oxidativ și inflamația se corelează într-un ciclu vicios, studii recente au identificat biomarkerii stresului oxidativ și ai capacității antioxidante ca instrumente potențiale pentru evaluarea statusului inflamator la pacienții cu SM [25-27]. SM are mai multe clasificări în funcție de severitatea sau evoluția clinică. În literatura de specialitate cele mai recente clasificări grupează SM în două forme: forma recurent remisivă (SMRR) și secundar progresivă (SMSP).

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Simptomele în SM sunt imprevizibile și variabile și includ oboseală (80% dintre pacienți), parestezii, durere, semnul lui Lhermitte, slăbiciune musculară, tremor, tulburări de mers, disfagie, disfuncție vizuală, diplopie, oftalmoplegie internucleară, anomalii cognitive și simptome ale depresiei [28, 29].

Riscul de apariție a sclerozei multiple este mai mare pentru persoanele care au sau au avut în familie rude cu SM, decât pentru cei care nu au avut. La pacienții cu SM, din cauza deficiențelor cognitive (lipsa de concentrare, pierderea memoriei, deficite în procesarea informațiilor și abilități de raționament afectate), gândirea critică și capacitatea de judecată sunt semnificativ afectate. Pacienții cu SM, comparativ cu populația generală, declară că au depresie și anxietate mai severe [35].

Stresul oxidativ este cauzat de un dezechilibru între capacitatea biologică a sistemului de a detoxifica intermediarii reactivi sau de a repara cu ușurință daunele rezultate și producerea de specii reactive de oxigen (SRO) [52].

Pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) au prezentat niveluri mai ridicate de markeri de stres oxidativ decât persoanele sănătoase și că oxidarea lipidelor și a proteinelor au fost corelate cu dizabilitatea pacienților evaluați prin scala extinsă a stării de dizabilitate (EDSS) [26]. Biomarkerii stresului oxidativ pot fi utilizați pentru evaluarea răspunsului la tratament sau a prognosticului de exacerbare [54].

Vitamina D prezintă efecte imunomodulatoare și antiinflamatorii importante [55, 56] și unele studii au raportat o posibilă asociere între markerii stresului oxidativ și vitamina D [57, 58].

Tratamentul actual se concentrează pe scăderea inflamației, însă doar parțial pe prevenirea neurodegenerării. În prezent, tratamentul SM se bazează pe terapia

imunomodulatoare. Se crede că noile medicamente imunomodulatoare pot avea o influență asupra nivelului stresului oxidativ la pacienții cu SM [54].

Suplimentarea cu vitamina D este o intervenție cu un cost redus și cu un risc scăzut care poate potența eficacitatea anumitor tratamente împotriva SM, fără riscul de a provoca reacții adverse grave ca în cazul altor terapii combinate [84]. Cu toate acestea, nu se știe dacă suplimentarea are un impact semnificativ asupra progresiei SM.

Cercetările efectuate până acum sugerează cu tărie că suplimentarea cu vitamină D ar putea fi utilă în tratamentul SM. Cu toate acestea, dozele exacte care trebuie prescrise pacienților care prezintă simptome clinice diferite încă așteaptă să fie determinate [90]. Studiile recente efectuate la om cu privire la suplimentarea cu vitamină D la pacienții cu SM sugerează că dozele mai mari de vitamină D sunt mai eficiente pentru a controla simptomele și markerii inflamatori ai bolii.

Cu toate acestea, pentru a fixa doza ideală, este esențial să se măsoare nivelurile serice de vitamină D înainte de suplimentare și să se urmărească pacienții prin monitorizarea constantă a efectelor secundare. Cu toate acestea, este important să subliniem că doza ideală poate varia de la un pacient la altul.

Diagnosticarea SM se bazează pe simptome și manifestări neurologice, împreună cu dovezi ale leziunilor sistemului nervos central care se realizează în urma unei investigații imagistice de tip RMN.

Majoritatea opțiunilor de tratament pentru SM sunt pe termen lung iar ele de obicei urmăresc de obicei suprimarea sistemul imunitar. Literatura de specialitate evidențiază o reducere a duratei de viață a persoanelor diagnosticate cu SM cuprinsă între 6-13 ani față de durata de viață a unei persoane sănătoase.

Pentru pacienții diagnosticați cu SM în România se ia în calcul o scădere medie de 9,5 ani, respectiv o speranță de viață de 65,5 ani, comparativ cu 75 ani, speranța de viață în cazul unei persoane sănătoase.

3. CONTRIBUȚII PROPRII

3.1. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Tema de cercetare este una de mare actualitate pentru că explorează și îmbunătățește descoperirile recente în domeniul patologiei neurologice (scleroza multiplă) bazându-se în special pe evaluarea stresului oxidativ, al rolului vitaminei D și al autonomiei personale.

Scopul studiului nostru a fost de a găsi potențiali biomarkeri periferici care să arate nivelurile de stres oxidativ și capacitatea antioxidantă în probele de sânge periferic colectate de la pacienții cu SM în etapa de remisiune.

Ipoteza generală este că evoluția bolii poate fi încetinită dacă se identifică și se corectează eventualele deficite vitaminice cât mai devreme posibil, la pacienții cu risc crescut. Corecția statusului vitaminic modulează răspunsul sistemului imun și potențează efectul terapiei medicamentoase.

Substanțele reactive ale acidului tiobarbituric (TBARS), nivelul proteinelor carbonil (PCO) și capacitatea antioxidantă totală (TAC) au fost analizate în eșantionul de sânge periferic al pacienților sănătoși și cu SM cu un nivel scăzut de dizabilitate ($EDSS \leq 4$) pentru a demonstra nivelul de stres oxidativ folosind markeri de plasmă convenționali. De asemenea, scopul nostru a fost de a analiza corelația dintre markerii stresului oxidativ și inflamația în stadiul subclinic al afectării neuronale.

Autonomia personală (AP) constă în capacitatea de a controla propria viață asociată cu sentimentul că este posibil să se exercite acest control și să se ia o decizie în cunoștință de cauză. Autonomia personală este măsurată prin patru dimensiuni: autonomia cognitivă, comportamentală, emoțională și valorică.

Altă ipoteză a studiului nostru este că raportul monocite/limfocite (MLR) este un marker psiho-neuro-imunologic; modulată parțial de factori precum depresia, stresul

și izolarea/sprijinul social. Ipoteza noastră este că MLR joacă un rol în dizabilitatea legată de SM, contribuind sau reflectând la starea pro-inflamatorie.

3.2. METODOLOGIA CERCETĂRII

3.2.1. ABORDAREA TEMEI

Studiul s-a desfășurat în cadrul Disciplinei de Biochimie a UMF Craiova în perioada octombrie 2018 – mai 2020 având un caracter prospectiv. În studiu au fost incluși pacienți internați în Clinica de Neurologie din cadrul Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova și diagnosticați cu scleroză multiplă.

Studiul a fost aprobat de Comisia de etică din cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Craiova (nr de înregistrare 96/2019) în conformitate cu ghidurile Uniunii Europene (Declarația de la Helsinki). Toți pacienții au semnat consimțământul informat înaintea prelevării de materiale biologice pentru a fi incluși în studiu după explicarea detaliilor și lămurirea eventualelor neclarități apărute.

1. Stresul oxidativ și interdependența inflamației în SM

În acest studiu au fost incluși 41 de subiecți adulți, dintre care 26 de persoane diagnosticate cu SM și 15 pacienți sanatoși. Distribuția pe grupuri s-a realizat astfel: i) un grup a fost alcătuit din 16 subiecți cu SMRR (vârsta $38,9 \pm 7,08$; primii 10 ani de progresie ai bolii și $EDSS \leq 4$); ii) un alt grup din 10 subiecți cu SMSP (mai mult de 8 ani de progresie ai bolii și $EDSS > 2$); iii) grupul de control a fost alcătuit din 15 subiecți sănătoși adulți cu o mediană de vârstă adecvată (vârsta $37,1 \pm 11,2$).

2. Autonomia personală - predictor al calității vieții pentru pacienți cu SM

Un număr de 26 de pacienți cu SM au fost incluși în acest studiu. Variabilele demografice au fost: vârsta, sexul, starea civilă, ocupația, nivelul de educație, mediul urban / rural.

Durata și severitatea bolii au fost luate în considerare în acest studiu. EDSS a fost utilizată pentru a cuantifica severitatea SM. Activitățile pacienților au fost

monitorizate înainte și după terapia imunomodulatoare standard, iar autonomia a fost observată și cuantificată.

3. Stresul oxidativ și vitamina D ca predictorii în scleroza multiplă

Un număr de 36 de pacienți cu SM au fost incluși în acest studiu. Toți pacienții incluși în studiul nostru au fost nefumători. Durata și severitatea bolii au fost înregistrate pentru acest studiu. Severitatea SM a fost cuantificată utilizând scala instrumentală a activităților zilnice (IADL) și scala extinsă a stării de dizabilitate (EDSS).

3.2.2. MATERIAL ȘI METODĂ

1. Stresul oxidativ și interdependența inflamației în SM

1.1 Colectarea și manipularea probelor

1.2 Testul substanțelor reactive cu acidului tiobarbituric

Pentru a analiza nivelul de peroxidare al lipidelor, am efectuat analiza plasmatică a substanțelor reactive cu acidului tiobarbituric (TBARS) folosind o metodă spectrofotometrică UV [94,95].

1.3 Analiza proteinelor carbonilate

Proteinele carbonilate pot fi generate prin oxidarea ireversibilă a mai multor lanțuri laterale de aminoacizi (lizină, arginină, treonină și prolină) din structura proteinelor sau prin producția crescută de produși finali de glicare avansată. Metoda actuală de succes utilizată pentru a evalua concentrația proteinelor carbonilate (PCARB) este o analiză spectrofotometrică folosind 2,4-dinitrofenilhidrazină (DNPH) [95,97,98].

1.4 Analiza capacității totale antioxidante (TAC)

TAC este de obicei utilizat pentru a evalua starea antioxidantă în probele umane asociate cu diferite boli. Evaluarea TAC arată capacitatea generală a organismului de a lupta împotriva stresului oxidativ prin realizarea de compuși antioxidanți.

Această capacitate poate fi ușor evaluată în plasma umană utilizând o metodă spectrofotometrică [95,100].

1.5 Analiza 25 (OH) vitaminei D serice

Probele de ser au fost depozitate la -40°C și protejate de expunerea directă la lumina soarelui până au fost analizate. Nivelul de 25-OH colecalciferol a fost măsurat la pacienții cu SM utilizând tehnologia automată de imunoanaliză prin chemiluminiscentă (CLIA, Abbott S.U.A.).

1.6 Activitatea catalazei

Activitatea catalazei a fost analizată după liza hematiilor obținute din proba de sânge recoltat pe anticoagulant (EDTA). Activitatea catalazei a fost măsurată utilizând metoda spectrofotometrică.

1.7 Raportul neutrofile/limfocite

Raportul neutrofile/limfocite (NLR) a fost calculat prin împărțirea numărului de neutrofile la numărul de limfocite [101].

1.8 Raportul monocite/limfocite

Raportul monocite/limfocite (MLR) a fost calculat prin împărțirea numărului de monocite la numărul de limfocite.

1.9 Analiza statistică

Datele au fost analizate utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0. Compararea markerilor de stres oxidativ între grupuri a fost efectuată folosind testul t nepereche neparametric Mann – Whitney. Pearson non-parametric a fost calculat pentru a testa corelația dintre variabilele biochimice și clinice (EDSS). Valorile p sub 0,05 ($p \leq 0,05$) au fost selectate ca modificări semnificative. Datele sunt calculate ca medie \pm eroare standard a mediei (SEM).

2. Autonomia personală - predictor al calității vieții pentru pacienți cu SM

2.1 15D-Instrument

Calitatea vieții legate de sănătate (HRQoL) a fost evaluată cu instrumentul general 15D care a fost validat la pacienții cu durere cronică [102]. În studiul actual, a fost utilizată versiunea în limba română a 15D [104,105]. Scorul 15D generat este un număr cu un singur index pe o scară 0-1, unde 0 indică decesul și 1 se referă la o stare de sănătate perfectă.

2.2 Chestionar de autonomie personală (PAQ)

PAQ este un chestionar românesc cu 36 de articole conceput pentru a evalua patru dimensiuni ale AP: cognitiv (9 itemi), comportamental (11 itemi), emoțional (8 itemi) și autonomie valorică (8 itemi), unde scorurile mai mari reflectă o autonomie personală mai mare [106].

2.4 Prelucrarea statistico-matematică a datelor

Datele au fost analizate și prelucrate cu ajutorul programului Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu add-on-ul XLSTAT 2014 pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Datele obținute au fost înregistrate în fișiere Microsoft Excel, în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților apoi fiind prelucrate statistic.

În MS Excel au fost prelucrate datele cu ajutorul analizei descriptive a lotului în funcție de diferiți parametri, iar reprezentarea lor grafică a fost realizată cu ajutorul comenzilor Functions-Statistical, Chart, Pivot Tables și a funcțiilor din meniul Data Analysis. Pentru realizarea testelor statistice complexe (testul Z pentru proporții, testul Kruskal-Wallis, testul Chi pătrat, calcularea coeficientului de corelație rho Spearman), și a testelor de normalitate a datelor (Shapiro-Wilks și Anderson-Darling) am folosit comenzi din modulul XLSTAT cu ajutorul programului SPSS.

Pentru caracterizarea datelor numerice utilizate în lucrarea de față, am folosit indicatorii statistici fundamentali: deviația standard și media aritmetică, precum și indicatorii de imprasitere, minimum, maximum, mediana, cuartile (percentilele).

3.3. REZULTATE

Caracteristici clinice și biologice

Pacienții cu SM incluși în acest studiu se află în stadiul recurent-remisiv al bolilor cu nivel scăzut de dizabilitate (EDSS =1-4). Hiperactivarea răspunsului sistemului imunitar poate fi monitorizată utilizând un marker sangvin cum ar fi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și raportul neutrofil/limfocit (NLR).

Raportul neurofil/limfocit (NLR)

În prezent, NLR a fost descris ca un nou biomarker asociat cu inflamația, care este ușor de realizat și precis. NLR a fost semnificativ mai mare în grupul cu SM decât în grupul de control ($p = 0,0025$).

Markerul de stres oxidativ din plasmă a fost semnificativ crescut la pacienții cu SM comparativ cu grupul de control. În schimb, capacitatea antioxidantă totală (TAC) a scăzut semnificativ ($p = 0,04$) la pacienții cu SM comparativ cu grupul control.

Corelația stării de stres oxidativ cu EDSS și starea inflamatorie

Interesant, am găsit o corelație pozitivă semnificativă între nivelul TAC și NLR ($p = 0,02$) în plasma pacientului cu SM. Nu am găsit nicio corelație semnificativă între EDSS și NLR ($p = 0,05$) sau VSH și NLR ($p = 0,79$) la pacienții cu SM cu nivel scăzut de dizabilitate ($EDSS \leq 4$).

Curba ROC

Am efectuat o analiză cu ajutorul curbei ROC pentru a evalua valoarea unor biomarkeri ai inflamației și stresului oxidativ la grupul de pacienți cu SM. Interesant,

am găsit TBARS ca fiind cel mai specific marker al stresului oxidativ cu cea mai mare acuratețe (AUC = 0,94) urmată de nivelul PCARB (AUC = 0,86). NLR au o acuratețe moderată (AUC = 0,82) la SM în stadiul incipient. În schimb, TAC are o acuratețe de diagnostic scăzută (AUC = 0,71) în acest stadiu al bolii.

Durata medie a SM a fost de 9,5 ani (SD = 5,12), fără diferențe semnificative între cele două grupuri.

Media QoL pacienților cu SM a fost de 0,66 (SD = 0,18) înainte de un nou tratament și 0,71 (SD = 0,16) după noul tratament, fără diferențe semnificative între cele două grupuri. Același nivel de autonomie personală a fost descrisă atât de pacienții SMRR, cât și de cei cu SMSP ($p = 0,357$).

Modificări ale scorurilor 15D înainte și după un nou tratament

În grupul post-tratament, am observat o îmbunătățire statistică a QoL ($p < 0,001$). QoL global a fost mai bun după tratament decât înainte de începerea acestuia. După tratament, pacienții cu SM au prezentat o medie a scorului clinic 15D important mai mare decât înainte de tratament. Vârsta și severitatea bolii au fost corelate negativ, în timp ce educația a fost corelată pozitiv cu QoL. Mai mult, niciun tip de autonomie nu a fost legat semnificativ de QoL.

Vitamina D și catalaza

În grupurile noastre de studiu nu am găsit nicio corelație semnificativă între starea IADL și vitamina D ($p = 0,29$), dar, o diferență semnificativă ($p = 0,04$) între EDSS și subgrupurile SMSP. În grupul SMRR, am arătat o corelație semnificativă atât a IADL ($p = 0,04 *$), cât și a EDSS ($p = 0,06 **$). Am constatat că activitatea catalazei este semnificativ scăzută în grupul SMRR comparativ cu grupul martor ($p = 0,04 *$).

4. DISCUȚII

Din câte știm, acesta este primul studiu care evaluează asocierea NLR și a stresului oxidativ la pacienții cu SM. În acest studiu, am constatat că pacienții cu SM prezintă o creștere semnificativă a markerilor de stres oxidativ în plasmă (TBARS și

PCARB) sugerând că inducerea stresului oxidativ a început în stadiul SMRR cu un nivel scăzut de afectare neuronală ireversibilă.

În conformitate cu alte studii de cercetare [27,51], am găsit o capacitate antioxidantă scăzută care expune țesutul cerebral la leziuni neuronale. De asemenea, am arătat că markerul TAC în plasmă este corelat semnificativ cu markerul de inflamație NLR la pacienții cu SMRR și poate fi util în gestionarea clinică a bolilor.

Am constatat că NLR nu s-a corelat cu EDSS și are o specificitate medie singură în bolile SM, dar aceste descoperiri ar trebui să fie validate pe o cohortă mare. Un nivel crescut de TBARS a fost găsit la pacienții cu SMRR, dar nu s-a corelat cu starea de inflamație.

Interesant, testul TBARS a afișat cea mai mare specificitate în SMRR și poate fi un instrument util în gestionarea bolii SM. În schimb, am găsit o corelație semnificativă a EDSS cu TAC la pacienții cu SMSP și nu am găsit o corelație semnificativă cu PCARB și TBARS în stadiul acestei boli. O posibilă explicație se datorează numărului limitat de pacienți incluși în acest studiu.

Pentru a susține aceste constatări, un alt marker de stres oxidativ PCARB a fost semnificativ crescut la pacienții cu SM. În acest studiu, am constatat că PCARB are o specificitate crescută (după TBARS) în SM și nu s-a corelat cu NLR.

Forma SMSP reprezintă transformarea formei SMRR după aproximativ 10 ani. Cu toate acestea, nu există criterii pentru a determina când SMRR se va transforma în SMSP. În acest studiu, pacienții cu SMRR și SMSP au raportat același nivel de calitate și autonomie personală.

Revizuirea literaturii a arătat o lipsă de studii de cercetare despre diferențele dintre pacienții SMRR și SMSP în ceea ce privește calitatea vieții sau autonomia personală. Se știu puține despre calitatea vieții și autonomia personală a pacienților cu SM în raport cu subtipul bolii.

Studiul nostru este un studiu pilot menit să identifice un instrument valoros care poate fi utilizat în evaluarea QoL într-un anumit cadru cultural pentru a îmbunătăți strategiile de politici de sănătate.

Conform clasificării de către Alanne și colab. din diferențele în scorurile 15D [125], studiul nostru a demonstrat o îmbunătățire cu o schimbare mult mai bună de 0,05 în scorul 15D, chiar dacă nu pentru toate dimensiunile evaluate de instrumentul 15D.

În studiul nostru, am folosit două dintre puținele instrumente valabile disponibile, adică instrumentul 15D și PAQ, care permit un număr mare de măsurători cu un singur instrument. Principala constatare a acestui studiu este că, după începerea unui nou tratament care crește QoL, scorul pentru autonomia pacientului nu influențează QoL.

În același timp, autonomia personală a fost asociată doar parțial prin autonomie valorică cu rezultate mai bune pentru activități obișnuite precum ocuparea forței de muncă, studii, treburile casnice, activități de timp liber.

În studiul nostru, nu am găsit nicio diferență semnificativă între SMRR și SMSP față de MLR. Aceste rezultate arată că MLR singur nu poate prezice progresia bolii. O limitare a studiului nostru se datorează unui număr mic de cazuri incluse în studiu și aceasta poate fi o explicație. Cu toate acestea, rezultatele noastre trebuie validate în continuare pe o cohortă mare.

În studiul nostru nu am găsit nici o corelație semnificativă între IADL și vitamina D la pacienții cu SMSP. Interesant, am găsit o corelație negativă modestă a scorului EDSS și a statusului de vitamină D în grupul SMSP. Aceste rezultate sugerează că suficiența vitaminei D nu a îmbunătățit scorul EDSS în stadiul tardiv al bolii. De asemenea, am arătat că în stadiul incipient (SMRR) statusul vitaminei D poate îmbunătăți semnificativ scorul EDSS și IADL și poate încetini progresia bolii.

Cu toate acestea, începând cu stadiul incipient al bolii (SMRR), am constatat că activitatea catalazei, o enzimă care acționează ca antioxidant, este semnificativ

scăzută în comparație cu persoanele sănătoase și poate fi asociată cu un nivel scăzut de vitamină D.

5. CONCLUZII

Protecția îmbunătățită a SNC printr-o capacitate antioxidantă susținută, joacă un rol crucial în gestionarea pacientului cu SM care are ca obiectiv limitarea leziunilor neuronale ireversibile.

Am găsit un nivel crescut de markeri ai stresului oxidativ și un nivel scăzut al TAC pornind de la afectarea neuronală subclinică.

NLR este un biomarker ușor de realizat, care este precis și poate arăta starea proinflamatorie a pacienților cu SM.

Nivelurile de vitamină D la pacienții cu SM au fost semnificativ mai mici decât la subiecții sănătoși, de asemenea s-a găsit o asociere semnificativă între nivelul de vitamină D și gradul de dizabilitate.

Sunt necesare studii de urmărire pe termen lung privind suplimentarea cu doze mari de vitamina D care trebuie să confirme rezultatele preliminare din studii.

În opinia noastră, o abordare multimodală este necesară pentru a fi adăugată la managementul SM începând cu primii 10 ani de progresie ai bolii pentru a îmbunătăți rezultatul funcțional.

Cu toate acestea, studiul nostru este limitat la un număr mic de pacienți și trebuie explorat în continuare într-o cohortă mare.

Autonomia valorică, care contribuie la QoL, influențează activitățile obișnuite ale pacienților cu SM.

Descoperirile noastre sugerează că un echilibru pro- și anti-oxidativ are un rol important în mecanismul multifactorial al progresiei SM.