

Białystok, 16-11-2024.

Prof. dr hab. med. Barbara Bień

Poradnia Geriatryczna
Szpital SP ZOZ MSWiA im. M. Zyndrama-Kościałkowskiego
15-471 Białystok
Ul. Fabryczna 27

Konsultant Wojewódzki ds. Geriatrii w woj. podlaskim

e-mail: bienbarbara2@gmail.com

OCENA

Rozprawy doktorskiej lekarza Marcina Radkowskiego

**pt. „Analiza związku pomiędzy występowaniem chorób współistniejących,
polifarmakoterapią i wskaźnikami sprawności funkcjonalnej a ryzykiem sarkopenii ”
przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Tomasza Targowskiego**

Rozprawę oceniłam w oparciu o Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) oraz na podstawie rozporządzenia MNiSW z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. z 2018 r. poz. 261), w odpowiedzi na uchwałę Rady Naukowej Narodowego Instytutu Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie powołującą mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lek. Marcina Radkowskiego.

Ocena wyboru tematu

Przedłożona do recenzji praca doktorska dotyczy powiązań między sarkopenią a miernikami sprawności funkcjonalnej, wybranymi badaniami laboratoryjnymi, wielochorobowością, a raczej współchorobowością oraz związanej z tym polifarmakoterapii. Sarkopenia, czyli

postępujący wraz ze starzeniem ubytek masy mięśniowej, nasilony przez indywidualnie zmienną złożoną patologię wieku podeszłego stanowi niezwykle ważny czynnik prognostyczny zarówno dalszego oczekiwanego trwania życia, ale i rokowniczy, zwłaszcza przy podejmowaniu terapii inwazyjnych, a nawet agresywnych zabiegów diagnostycznych u osób starszych.

W praktyce klinicznej sarkopenia, jako diagnoza, jest zbyt rzadko rozważana, pomimo wprowadzenia możliwości takiego rozpoznania w klasyfikacji ICD-10 od kilku lat (kod M62.84). Sumaryczny ubytek masy mięśniowej wynikający ze starzenia (sarkopenia pierwotna) i szeroko pojętej patologii, włącznie z jej uwarunkowaniami środowiskowymi (sarkopenia wtórna) może być traktowany jako jeden ze wskaźników faktycznego zaawansowania wieku biologicznego zamiast powszechnie stosowanego i nieprecyzyjnego kryterium wieku chronologicznego. Złotym standardem rozpoznania sarkopenii jest stosunkowo mało dostępne w codziennej praktyce i relatywnie kosztowne badanie za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej, tzw. DXA. Z tego powodu gerontolodzy kliniczni, w tym doktorant, poszukują prostszego narzędzia i możliwie ekwiwalentnego wskaźnika sarkopenii wśród dostępnych wskaźników laboratoryjnych i testów oceny funkcji będących elementami całościowej oceny geriatrycznej. Przedłożona mi do oceny praca doktorska poszukuje powiązań i krytycznie ocenia związki rozpoznanej metodą DXA sarkopenii z innymi typowymi dla geriatryi miernikami dysfunkcji narządowych, wynikających m. in. z sarkopenii (fizycznych i psychicznych, współchorobowości i wielolekowości) oraz jej całościowymi wykładnikami, takimi n. in. jak zespół kruchości (frailty). Wybór tematu uważam za cenny i wysoce uzasadniony.

Ocena formalna i merytoryczna

Przedłożona do recenzji praca doktorska pod względem metodologicznym wpisuje się w typowe kohortowe badanie przekrojowe porównujące dwie 70-osobowe grupy pacjentów hospitalizowanych w latach 2019-21 z różnych przyczyn w Klinice Geriatrii NIGRiR w Warszawie. Kohorta 'badana' zdefiniowana została w oparciu o kryterium niskiej masy mięśniowej w badaniu DXA całego ciała, zaś 'kontrolna' - prawidłowej masy mięśniową w tym badaniu, w obu kohortach po potwierdzeniu testem siły uścisku dłoni. Grupa kontrolna

dobrana została pod względem płci i wieku do grupy badanej spośród 403 przypadków spełniających kryterium braku sarkopenii. Pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w projekcie. W maszynopisie nie odnalazłam zgody Komisji Bioetyki NIGRiR, chociaż nie wydaje mi się ona bezwzględnie konieczna z uwagi na okoliczności badania pacjentów w trakcie ich pobytu w oddziale i rutynowym postępowaniem diagnostycznym.

Dysertacja, opracowana przez doktoranta pod kierunkiem prof. dr hab. med. Tomasza Targowskiego ma typowy układ, uzupełniony streszczeniami w języku polskim i angielskim ze słowami kluczowymi. Liczy ogółem 139 stron z załącznikami zawierającymi stosowane instrumenty całościowej oceny geriatrycznej, wykazem stosowanych skrótów z ich objaśnieniem, 166 pozycjami literatury uporządkowanymi zgodnie z kolejnością cytowania, dokumentacją tabelaryczną (n=11), rycinami (n=28) oraz ich spisami.

Dobór próby miał charakter reprezentatywny dla pacjentów hospitalizowanych w oddziale geriatrycznym pod względem proporcji wiekowych i płci oraz złożonej chorobowości.

Wstęp dysertacji podzielony został na 9 logicznie uporządkowanych obszarów uzasadniających pojętą tematykę pracy ze szczególnym omówieniem specyfiki pacjenta geriatrycznego, sarkopenii starczej oraz innych potencjalnych czynników ryzyka z nią powiązanych. Tego typu uwarunkowaniem, szeroko obecnie dyskutowanym, jest zespół kruchości, zwany zamiennie zespołem słabości (frailty/FS), którego rozpoznanie w ogromnym stopniu pokrywa się z sarkopenią i skutkami przez oba powodującymi.

Doktorant postawił 4 szczegółowe cele badania, które poniżej cytuję:

1. Porównanie wskaźników wielochorobowości, wielolekowości i wybranych wskaźników sprawności funkcjonalnej stosowanych w całościowej ocenie geriatrycznej w grupie kontrolnej (bez sarkopenii) i grupie badanej (z sarkopenią);
2. Ocena przydatności wskaźników wielochorobowości i wskaźników sprawności funkcjonalnej stosowanych w całościowej ocenie geriatrycznej w diagnostyce sarkopenii;
3. Identyfikacja związanych z wielochorobowością i wielolekowością czynników współwystępujących z sarkopenią;
4. Porównanie wartości diagnostycznej badanych wskaźników wielochorobowości i sprawności funkcjonalnej z rekomendowanym przez EWGSOP2 formularzem SARC-F w wykrywaniu ryzyka sarkopenii u seniorów;
5. Analiza współwystępowania sarkopenii i zespołu kruchości.

Myślę, że cele mogłyby być sformułowane bardziej ogólnie a ich uszczegółowienie zamieścić w podpunktach.

Materiał i metody pracy zostały wyczerpująco opisane, włącznie z zastosowanymi metodami statystycznymi, w tym analizy ROC z wyznaczaniem AUC dla ocenianych testów z oceną ich trafności diagnostycznej. Formalną uwagą jest zamieszczenie kwestionariusza przesiewowego sarkopenii SARC-F w sekcji Dyskusja, zamiast w Metodach jako załącznik (brakuje odniesienia do literatury walidującej kwestionariusz z polską wersją językową).

Wyniki zostały opisane zwięźle na 30 stronach w oparciu dane przedstawione tabelarycznie i graficznie. W Tabeli 2. zabrakło mi średniego wieku w obu grupach, a w opisie przytoczono (chyba błędnie przez przypadek) różny średni wiek grupy badanej. Nie ma tej informacji we wskazanej Tabeli 1. Wniosuję, że wiek grupy z sarkopenią była o rok wyższy niż w grupie bez sarkopenii.

Charakterystyka podstawowa wskazuje jednoznacznie na znamienne gorsze parametry odżywienia w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, mierzone masą ciała (średnio o 16kg); BMI (średnio o 6,8 kg/m²), szkoda, iż pominięto tu MNA, liczbę limfocytów, poziom albuminy we krwi. Niedożywienie białkowo-kaloryczne może być istotnie powiązane z ryzykiem sarkopenii, co przekłada się na wyższą chorobowość, w tym niewydolność serca (NTproBNP) i w efekcie gorsze mierniki sprawności fizycznej, emocjonalnej i poznawczej. Z kolei paradoksalnie mniejsza liczba przyjmowanych leków w grupie z sarkopenią w porównaniu do grupy kontrolnej (8,2 vs. 9,4) można tłumaczyć prawdopodobną depreskrypcją u tych osób z powodu częstszego niedożywienia i zespołu kruchości (SAR-F).

Poszukiwanie najbardziej wiarygodnego dla sarkopenii testu spośród elementów COG przy pomocy analiz ROC w zasadzie nie wskazało wyraźnego 'faworyta'. Najwyższe wartości AUC wahały się między 0,57 a 0,69 a zależności od testowanego instrumentu. Spośród rutynowych w praktyce klinicznej testów to Indeks Barthel z punktem odcięcia ≤ 85 okazał się być najlepszy pod względem swoistości i czułości, wyprzedzając nieco SARC-F.

Jak można oczekiwać, analizy porównawcze wykazały wyższość trafności diagnostycznej sarkopenii przy użyciu testów opartych 'performance' (TUG, Tinetti) w porównaniu do samooceny kwestionariuszowej pacjenta (SARC-F).

Pewną niespójnością wyników jest współwystępowanie sarkopenii i zespołu kruchości. Skoro jednym z kryteriów rozpoznania frailty przyjętym przez klasyka - Lindę Fried - jest m. in. spadek masy ciała, obniżenie siły mięśni dłoni, czy spowolnienie chodu to logika wskazuje, że to udział sarkopenii w FS, klinicznie jawnej lub ukrytej, musi istnieć. Czy zatem może istnieć zespół frailty bez sarkopenii? Zapewne tak, o ile narzędziem diagnozowania będzie inna definicja FS, tak jak zastosowano w dysertacji, a mianowicie kliniczna skala FS wg Rockwooda. Sądzę, że rozbieżności między występowaniem faktycznej sarkopenii (DXA) a zespołem kruchości zależą również od przyjętego punktu odcięcia w miernikach sarkopenii metodą DXA i/lub zbyt niskiej trafności indeksu kruchości Fi-CGA wg Rockwooda, a także zapewne innych testów nieopartych o 'performance' a subiektywnych odpowiedziach pacjenta lub badacza wypełniających kwestionariusze.

Ponadto, już poza postawionymi celami pracy, doktorant rozwinął i przedstawił szybki test wykrywania sarkopenii (RTSI) oparty o poziom NTproBNP (dwukrotnie wyższy poziom w grupie z sarkopenią), GFR wg wzoru Cockcrofta-Gaulta i BMI oraz jego uproszczoną formę SRTSI, w której klirens kreatyniny wg Cockcrofta-Gaulta zastąpiony został poziomem kreatyniny we krwi. Ich swoistość i czułość należały do najwyższych spośród wszystkich wcześniej przetestowanych narzędzi. Autor jednak dostrzega, że wyniki mogą zależeć od współistniejącej bądź nie niewydolności serca i/lub niewydolności nerek..., co utrudnia jego rutynowe i przesiewowe stosowanie.

Stosunkowo obszerna dyskusja jest wyczerpująca i uporządkowana pod względem obszarów tematycznych opisanych w wynikach. Można dodać, że wykazany związek sarkopenii z otępieniem, osteoporozą i cukrzycą można również odnaleźć w niewydolności serca (cardio-sarcopenia) [Keng BMH, Gao F, Teo LLY, et al. Associations between Skeletal Muscle and Myocardium in Aging: A Syndrome of "Cardio-Sarcopenia"?. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(12):2568-2573.], co mogłoby wyjaśniać znamienne wyższe wartości NTproBNP w grupie z sarkopenią.

Wnioski z badania odpowiadają na postawione cele, a nawet wykraczają poza ich agendę. Dotyczy to w szczególności wniosku 7-mego proponującego nowy miernik sarkopenii pn. *Simplified Rapid Test for Sarcopenia screening Indication, SRTSI*), oparty o wskaźnik antropometryczny i badania laboratoryjne NTproBNP i kreatyniny we krwi.

Podsumowanie

Całość pracy oceniam bardzo pozytywnie. Podkreślenia wymaga nie tylko oryginalność, interdyscyplinarność i nowatorski charakter tej trudnej i złożonej tematyki badania, ale i profesjonalny warsztat naukowy doktoranta. Zamieszczone uwagi nie stanowią istotnych zarzutów, a raczej głos w dyskusji i inspirację do opracowania publikacji.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska pt. *„Analiza związku pomiędzy występowaniem chorób współistniejących, polifarmakoterapią i wskaźnikami sprawności funkcjonalnej a ryzykiem sarkopenii”* autorstwa Marcina Radkowskiego stanowi dzieło oryginalne, a jednocześnie inspirujące. Spełnia warunki art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 Nr 65 poz. 595 z późn. zm.), a zatem spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Marcina Radkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 16-11-2024

prof. dr hab. med. Barbara Bień