

Prof. dr hab. med. Jerzy Gąsowski,

recenzja rozprawy doktorskiej pana lek. Marcina Radkowskiego pt. „Analiza związku pomiędzy występowaniem chorób współistniejących, polifarmakoterapią i wskaźnikami sprawności funkcjonalnej a ryzykiem rozwoju sarkopenii.”

Starzenie się organizmu ludzkiego może przebiegać zgodnie z kilkoma trajektoriami, zawierającymi się między przypadkami starzenia bardzo korzystnego a starzeniem skrajnie niekorzystnym, ze znacznym obciążeniem chorobowym i znacznym zaawansowaniem procesów, które zwykle się wiążą z procesem starzenia. Z punktu widzenia biologii starzenia, możliwych niekorzystnych jego następstw a także zwiększenia ryzyka chorób związanych z wiekiem, bardzo istotnym elementem jest sarkopenia, definiowana jako ubytek masy, pogorszenie architektury i w efekcie pogorszenie funkcji mięśni szkieletowych. W świetle powyższego temat podjęty przez doktoranta zasługuje na pochwałę. Pomimo znaczącej literatury przedmiotu wciąż nie wszystkie aspekty dotyczące sarkopenii a zwłaszcza jej związków z współwystępującymi chorobami, wielolekowością wreszcie zespołem kruchości są bowiem wyjaśnione.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma formę monografii i cechuje się typową dla tego rodzaju opracowań strukturą w podziale na rozbudowany wstęp, cele, metodologię, wyniki, dyskusję i wnioski. Całość zawiera się na 140 stronach maszynopisu i jest poparta 28 rycinami, 11 tabelami oraz 166 pozycjami dobrze dobranej literatury. Całości dopełnia 6 załączników. Lekturę ułatwia zamieszczony na początku spis użytych w tekście skrótów. Praca ma klarowną szatę edytorską.

Tytuł rozprawy nieco myli, praca jest opracowaniem przekrojowym zatem jakiegokolwiek odniesienia do tego, że oceniane jest w niej „ryzyko rozwoju” sarkopenii jest niewłaściwe.

Można mówić o ryzyku współwystępowania albo po prostu o związku między mierzonymi parametrami a występowaniem sarkopenii.

Wstęp jest obszernym opracowaniem wprowadzającym czytelnika w zagadnienia starzenia w tym centralnej roli jaką w nim odgrywa związane z wiekiem uszkodzenie mięśni. Tekst jest przejrzysty choć znajdują się w nim drobne uchybienia i tak np. lean body mass to „beztłuszczowa” a nie jak podano „sucha” masa ciała. Na końcu wstępu znajduje się krótki podrozdział na temat zespołu kruchości – znacząco odstający małą obszernością od reszty rozdziału. Niezależnie od tych drobnych i wymienianych z recenzenckiego obowiązku uchybień, całość mogłoby stanowić osobne, możliwe do opublikowania dobre przekrojowe przedstawienie tematu.

Następnie, doktorant stawia cele, przytaczam je tutaj in extenso:

- „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.”*

Cele w mojej opinii są jasne i możliwe do zrealizowania bazując na opisanej następnie przez doktoranta metodologii.

Metody, zarówno pochodzenie pacjentów włączanych do badania, kryteria włączenia i wyłączenia, sposób oceny chorego pod kątem „geriatrycznym” oraz metodologia statystyczna podane są w sposób jasny. Znowu, z recenzenckiego obowiązku: nie wiadomo którą wersję GDS użyto (patrząc na wartości minimalne i maksymalne w tabeli można wnosić, że 15-punktową) a podawanie średniego wieku grupy w metodologii jest niewłaściwe. Brak obliczenia wielkości grupy, a stwierdzenie, że analiza statystyczna opiera się na typowych testach i regresji logistycznej każe zastanowić się nad tym co nietypowego jest w modelach regresji logistycznej. Z formalnego punktu widzenia metody statystyczne dobrane są jednak prawidłowo i dalszy ciąg analizy pokazuje ich przeważnie prawidłowe zastosowanie. Na korzyść rozprawy należy podać to, że dobór grup uwzględnił standaryzowany do płci i wieku dobór grupy kontrolnej t.j. osób bez sarkopenii.

Wyniki opisane są jasno. Drobne uchybienia dotyczą np. podawaniu jednej wartości siły mięśniowej bez rozbicia na płci. Jak wynika to z pozostałego tekstu rozprawy, doktorat doskonale zdaje sobie sprawę z faktu, że punkt odcięcia dla siły mięśniowej w algorytmie EWGSOP2 jest różny dla mężczyzn i dla kobiet zatem łączne podanie wartości siły mięśniowej nie ma klinicznego sensu. Nie do końca zgadam się ze sposobem przedstawienia wyników regresji logistycznej – przedstawienie w postaci ilorazu szans byłoby czytelniejsze zwłaszcza dla czytelnika związanego z medycyną. Nie jest też jasne w jaki sposób dobierane były zmienne niezależne. Ponadto nieco razi hiperpoprawność w podawaniu wyników nieraz do drugiego, lub nawet czwartego miejsca po przecinku, co jest właściwe dla P-value ale nie konieczne dla wartości średnich lub odchyłeń standardowych takich zmiennych jak wiek czy BMI.

Najciekawszą częścią wyników i potencjalnie najbardziej wartościową, ale też najtrudniejszą w interpretacji jest podrozdział opisujący AUC związane z badaną w danej części analizy modalnością oceniającą sarkopenię z rozpoznaniem sarkopenii bazującym na kwestionariuszu SARC-F. Po pierwsze, z tekstu nie wynika co w tej analizie jest punktem odniesienia dla

samego SARC-F, po drugie w analizie autorskiego indeksu RTSI i SRTSI opartego o odpowiednio eGFR i kreatyninemię oraz stężenie NT-proBNP autor podaje, że indeks ten nie działa dobrze (ma niską c-statistic) u chorych z niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek. I tu pojawia się problem interpretacyjny związany z brakiem oceny echokardiograficznej oraz brakiem standaryzacji do przyjmowanych u chorych z niewydolnością serca, ale też w nadciśnieniu, chorobach nerek i cukrzycy leków modyfikujących jej przebieg. Osobną, o kolosalnym znaczeniu, kwestią jest zbieżność między niekorzystnym starzeniem a niewydolnością serca w oddziaływaniu na mięśnie i powstaniu objawów związanych z sarkopenią. Wreszcie mamy tutaj sytuację, gdzie po dwóch stronach równania regresji mamy te same parametry, wszak NT-proBNP oraz eGFR są używane w diagnostyce odpowiednio niewydolności serca i CKD. W przyszłych publikacjach ta kwestia powinna być głębiej oceniona. Uwagi powyższe należy traktować jako przyczynek do dyskusji a fakt, że ta dyskusja się pojawia świadczy jedynie o wadze i zagadnienia i uzyskanych przez doktoranta wyników. Na podkreślenie zasługuje fakt opracowania autorskiego indeksu, który co prawda wymaga dalszych badań ale jest rzadkim przykładem możliwego oryginalnego i praktycznego wkładu klinicznej rozprawy doktorskiej do codziennej praktyki.

W oparciu o uzyskane wyniki, Autor sformułował siedem rozbudowanych wniosków (przytaczam je znów in extenso):

1. Stwierdzono istotną zależność między występowaniem sarkopenii, a wielochorobowością mierzoną wskaźnikiem CIRS-G, liczbą schorzeń towarzyszących i ich ciężkością.

2. Wyniki testów sprawności funkcjonalnej takich jak skala Barthel, I-ADL, Tinetti, VES-13 i TUG były istotnie gorsze w grupie z sarkopenią bez zespołu kruchości w porównaniu do wyników w grupie pacjentów z współwystępowaniem zespołu

kruchości.

3. Niektóre narzędzia oceny sprawności funkcjonalnej (I-ADL, test Tinetti, test TUG i skala Barthel) cechują się większą przydatnością w diagnostyce przesiewowej sarkopenii niż rekomendowany przez EWGSOP kwestionariusz SARC-F.

4. Przy punkcie odcięcia ≤ 90 pkt. czułość skali Barthel w ocenie prawdopodobieństwa obecności sarkopenii jest istotnie wyższa niż SARC-F, przy zachowanej takiej samej swoistości. Badany próg odcięcia 85 wykazuje nieco wyższą swoistość, jednak kosztem znacznie niższej czułości, więc jako narzędzie przesiewowe jest mniej przydatny.

5. Obecność związku nasilenia nikotynizmu z gorszymi wynikami testu TUG może sugerować, że nikotynizm jest niezależnym czynnikiem ryzyka ograniczenia sprawności funkcjonalnej i rozwoju sarkopenii.

6. Testy oceny sprawności funkcjonalnej (VES-13, ADL, I-ADL, Barthel, Tinetti, Tinetti-POMA), jak również SARC-F oraz wskaźniki wielochorobowości CIRS-G wykrywają z większą czułością zespół kruchości (40-53%) niż sarkopenię (0-16%).

7. Wskaźnik SRTSI (Simplified Rapid Test for Sarcopenia screening Indication):

a) może być wartościowym narzędziem diagnostycznym w wykrywaniu ryzyka sarkopenii;

b) jest pierwszym opisanym narzędziem do wykrywania ryzyka sarkopenii opartym na zwalidowanych, stosowanych w rutynowej praktyce klinicznej badaniach laboratoryjnych;

c) czułość i swoistość wykrywania ryzyka sarkopenii za pomocą tego testu w populacji ogólnej (przy wartości odcięcia SRTSI=1) wynosi odpowiednio: 0.73 i 0.75;

d) czułość i swoistość wykrywania sarkopenii za pomocą tego narzędzia (przy

wartości odcięcia $SRTSI=2$) u osób ze współistniejącą niewydolnością serca wynosi odpowiednio: 0.47 i 0.84.

Wnioski są jasne i prawidłowo oddają uzyskane wyniki.

Dyskusja poprowadzona jest jasno a jej dokładność i obszerność zasługują na pochwałę. Szczególnie ciekawie i informatywnie, z ilustracjami ułatwiającymi podążanie za tokiem argumentacji, opisane są zaszłości patofizjologiczne.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi rozprawa posiada znamiona samodzielnej pracy naukowej o dużej wartości naukowej i klinicznej. Wyniki są w znacznym stopniu nowatorskie. W mojej opinii rozprawa spełnia kryteria ustawowe stawiane przed rozprawami doktorskimi. W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu. Wziąwszy pod uwagę nowatorskie aspekty pracy, wnoszę również o wyróżnienie rozprawy.

Z poważaniem

Prof. dr hab. med. Jerzy Gąsowski
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowie, 15 listopada, 2024