Prof. dr hab. Tomasz Kostka
Klinika Geriatrii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 22.01.2023r.

Klinika Geriatrii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-647 Łódź, Plac Hallera 1
tel. 42 639 30 52

Recenzja pracy doktorskiej **lek. Pauliny Fatygi-Kotuli**
z Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
pt.: ***„Determinanty stanu odżywienia i osteosarkopenii u starszych pacjentów ambulatoryjnych z wielochorobowością, ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności serca, w oparciu o całościową ocenę geriatryczną"***

Niedożywienie białkowo-energetyczne, sarkopenia i wielochorobowość to typowe problemy zdrowotne osób starszych. Całościowa ocena geriatryczna, czyli interdyscyplinarny i kompleksowy proces oceny potrzeb starszych pacjentów, umożliwia m.in. ocenę stanu odżywienia i występowanie sarkopenii, Sarkopenia współistniejąca z obniżoną gęstością kości pod postacią osteopenii lub osteoporozy pozwala postawić diagnozę osteosarkopenii. Oba stany chorobowe mają wspólne czynniki ryzyka oraz niekorzystne konsekwencje pod postacią upadków, złamań, niesprawności, częstszych hospitalizacji oraz zwiększonej śmiertelności. Czynnikiem sprzyjającym osteosarkopenii są choroby przewlekłe, w tym przewlekła niewydolność serca, której następstwem jest utrata masy ciała w zakresie trzech obszarów - tkanki kostnej, mięśniowej i tłuszczowej, określana jako kacheksja sercowa (*cardiac cachexia*). Zaburzenia występujące w niedożywieniu i sarkopenii, związane z wielochorobowością w tym z niewydolnością serca, stanowią problem jeszcze stosunkowo słabo opisany w piśmiennictwie naukowym. Dlatego problematyka badań, która podjęta została w przedstawionej mi do recenzji rozprawie jest aktualna i bardzo ważna.

Praca ma układ typowy dla tego typu rozpraw będących zestawieniem wyników i wniosków z już opublikowanych prac oryginalnych. Liczy 94 strony wraz z załącznikami, zawiera spis treści, spis skrótów użytych w pracy, wprowadzenie, cele pracy, metodykę badań z analizą statystyczną, osobne omówienie trzech opublikowanych prac naukowych

stanowiących rozprawę doktorską, zbiorczą dyskusję i wnioski, omówienie ograniczeń pracy, spis tabel, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, oryginalne teksty trzech opublikowanych prac naukowych stanowiących rozprawę doktorską z informacją o zgodzie komisji bioetycznej. W pracy zawarte zostały również oświadczenia współautorów artykułów stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Fatygi-Kotuli z informacją o wkładzie Doktorantki w powstanie poszczególnych publikacji oraz zgoda na ich wykorzystanie jako część rozprawy doktorskiej. W pracy wykorzystano łącznie 64 pozycje piśmiennictwa prawidłowo dobranego i zacytowanego, przedstawionego w kolejności cytowań. Większość stanowią anglojęzyczne artykuły oryginalne.

W części wstępnej Doktorantka w sposób spójny przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczącej związanych z wiekiem zmian w składzie ciała, ich konsekwencji dla funkcjonowania osób starszych, związku z chorobami współistniejącymi w tym z niewydolnością serca. Ta część pracy napisana jest starannie, w oparciu o bogato cytowane piśmiennictwo międzynarodowe.

Na główną cześć rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Fatyga-Kotula składa się cykl trzech spójnych tematycznie prac. Prace będące podstawą dysertacji zostały opublikowane w liczących się czasopismach. We wszystkich trzech Doktorantka jest pierwszym autorem. Należą do nich:

1. Fatyga P, Pac A, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T, Skalska A. The relationship between malnutrition risk and inflammatory biomarkers in outpatient geriatric population. Eur Geriatr Med. 2020 Jun;11(3):383-391. IF 1.710; MNiSW 40pkt.

2. Fatyga P, Pac A, Fedyk-Lukasik M, et al. New Outlook on the Clinical and Laboratory Determinants of Handgrip Strength in Older Adults. *Int J Gerontol.* 2022;16(3):281-285. IF 0.877; MNiSW 40pkt.

3. Fatyga-Kotula P, Wizner B, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T, Skalska A. New insights on the link between body composition, nutritional status and physical performance in elderly outpatients. Folia Med Cracov. 2022;62(2):37-48. MNiSW 70pkt.

W pracy doktorskiej, opartej na powyższych trzech oryginalnych publikacjach, Doktorantka oceniła, w oparciu o całościową ocenę geriatryczną, determinanty stanu odżywienia i osteosarkopenii, ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności serca. Cele pracy są spójne z wnioskami. Całą grupę badaną stanowiło 116 pacjentów ambulatoryjnych

poradni geriatrycznej, włączonych do badania po zastosowaniu kryteriów wykluczających: uzyskanie poniżej 10 punktów w Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (*Mini Mental State Examination* – MMSE), unieruchomienie oraz obecność aktywnego stanu zapalnego. W poszczególnych pracach uwzględniono odpowiednio 76, 102 i 76 osób z całej przebadanej grupy.

Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej, pacjenci w wieku co najmniej 60 lat, po wyrażeniu zgody, byli włączani do badania. U pacjentów pozyskano dane demograficzne, dane dotyczące palenia papierosów, przyjmowanych leków, schorzeń współistniejących, upadków. Dokonano pomiarów antropometrycznych (obwód talii, obwód bioder, obwód łydki, obwód ramienia w połowie jego długości), obliczono BMI (*body mass index*). W ramach całościowej oceny geriatrycznej oceniono: stan odżywienia oraz ryzyko niedożywienia przy pomocy skali Oceny Stanu Odżywienia, funkcje poznawcze przy pomocy skali MMSE, nastrój przy pomocy Geriatrycznej Skali Oceny Depresji, stan funkcjonalny Skalą Podstawowych Czynności Życia Codziennego oraz Skalą Oceny Złożonych Czynności Życia Codziennego. Sprawność fizyczną oceniono przy pomocy: testu „Wstań i Idź", pomiaru prędkości chodu, siły uścisku ręki oraz testu marszu 6-minutowego. Celem oceny składu ciała zastosowano densytometrię podwójnej wiązki promieniowania w algorytmie „total body", na podstawie której oceniono zawartość tkanki mięśniowej, tłuszczowej i kostnej. Wykonano szereg badań laboratoryjnych, z których do analiz wykorzystano następujące: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP), witaminę 25(OH)D3, kreatyninę i szacowany GFR (wg wzoru MDRD), wysoko czułe białko C-reaktywne (hsCRP), interleukiny (IL-6, IL-8, IL-18), rozpuszczalny receptor dla TNFα (sTNFRII), pentraksynę-3 (PTX-3), osteoprotegerynę (OPG), morfologię krwi i albuminę.

Przy zastosowaniu analizy regresji Doktorantka wykazała, że czynnikami związanymi z ryzykiem niedożywienia są: liczba schorzeń współistniejących, płeć żeńska, upośledzenie

funkcji poznawczych (według MMSE), obecność choroby zastawkowej serca oraz stan zapalny, którego wyznacznikami są: IL-8, sTNFRII i OPG; ryzyko niedożywienia spada wraz ze wzrostem poziomu IL-18.

Ponadto wykazano, że ryzyko obniżonej siły uścisku ręki było związane z większą liczbą stosowanych leków, wyższą wartością punktową w skali GDS, jak również wyższą wartością PTX-3, OPG, NT-proBNP i IL-18. Wyższe wartości witaminy D były powiązane z niższym ryzykiem zredukowanej siły mięśniowej. W oparciu o zestaw zmiennych istotnie związanych z siłą uścisku ręki (po standaryzacji względem wieku i płci) stworzono optymalny model regresji logistycznej dla oceny niskiej siły mięśniowej jako zmiennej zależnej. W tym modelu nie znalazły się takie parametry jak witamina D, pentraksyna-3 oraz IL-18, istotne pozostały natomiast: liczba punktów w skali GDS oraz stężenie NT-proBNP.

W modelu regresji krokowej Doktorantka wykazała, że prędkość chodu była negatywnie powiązana z wiekiem i zawartością tkanki tłuszczowej kończyn dolnych. Natomiast pacjenci z lepszym stanem odżywienia odznaczali się większą prędkością chodu. Ponadto stwierdzono, że starszy wiek, niedożywienie i liczba schorzeń współistniejących są negatywnie powiązane z wykonaniem testu „Wstań i Idź". Co więcej wykazano, że wiek i procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w kończynach dolnych negatywnie wpływa na wykonanie testu 6MWT.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała trzy wnioski, odpowiadające głównym wnioskom z opublikowanych prac i będących spójnymi z celami pracy. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wnioskuje, że bez względu na etiologię, obecność stanu zapalnego wiąże się z większym ryzykiem niedożywienia. Zaburzenia depresyjne i stężenie NT-proBNP są związane z obniżeniem siły uścisku ręki a w dalszej konsekwencji, sarkopenii. Starszy wiek, wielochorobowość, gorszy stan odżywienia oraz większa masa tkanki tłuszczowej są związane z pogorszeniem sprawności fizycznej.

Wyniki opublikowano w recenzowanych pracach, niemniej jednak po ich analizie nasuwa się kilka przemyśleń. Porównywanie parametrów zależnych od płci (handgrip strength, lean body mass, apppendicular muscle mass) pomiędzy grupami o różnym procencie kobiet/mężczyzn lub ich korelowanie z innymi wskaźnikami w mieszanej grupie kobiet/mężczyzn obarczone jest niedokładnością wyników. Przy tak małej liczebności grup, analizy wieloczynnikowe obarczone są dużym błędem (Autorka opisuje to w ograniczeniach pracy) i ich wyniki powinny być traktowane z dużą ostrożnością. Przykładem jest niższe stężenie IL-18 u pacjentów z niedożywieniem.

Jednocześnie tajemnicą pozostaje, dlaczego do rozprawy nie włączono wcześniej opublikowanej wartościowej pracy, ściśle związanej z tematem rozprawy doktorskiej (Fatyga P, Pac A, Fedyk-Łukasik M, Gryglewska B, Królczyk J, Grodzicki T, Skalska A. Should malnutrition risk be assessed in older patients with elevated levels of NT-proBNP? Pol Arch Intern Med. 2018 Sep 28;128(9):532-538).

Niemniej jednak, wnioski uzyskane w trakcie przeprowadzonego badania mają istotne znaczenie praktyczne. Złożoność etiologii niedożywienia i sarkopenii u seniorów, istotne oddziaływanie stanów zapalnych i współistniejących chorób, w tym niewydolności serca, implikują kompleksowe, holistyczne podejście do starszego pacjenta z wykorzystaniem narzędzi całościowej oceny geriatrycznej. Tak zaplanowany proces diagnostyczny, oparty na procesie różnicowania możliwych przyczyn tych zaburzeń leżących u podłoża dezadaptacyjnego funkcjonowania pacjenta, jest kluczowy dla doboru właściwego postępowania terapeutycznego.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Paulina Fatyga-Kotula wykazała się umiejętnością zdefiniowania bardzo ważnego i aktualnego problemu badawczego, właściwego doboru materiału i metod oraz krytycznej analizy uzyskanych wyników. Praca świadczy o dojrzałości oraz bogatym warsztacie naukowym Doktorantki i

spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w art. 186 i art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.).

Wnoszę przeto do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Klinika Geriatrii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-647 Łódź, Plac Hallera 1
tel. 42 639 30 52

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kostka
Kierownik Kliniki Geriatrii

Prof. dr hab. med. Tomasz Kostka