Streszczenie pracy doktorskiej lek. Pauliny Fatygi-Kotuli

Promotor: prof. dr hab. Anna Skalska

Temat pracy doktorskiej: *„Determinants of nutritional status and osteosarcopenia based on comprehensive geriatric assessment in elderly outpatients with multimorbidity, with a particular focus on chronic heart failure"*

(„Determinanty stanu odżywienia i osteosarkopenii u starszych pacjentów ambulatoryjnych z wielochorobowością, ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności serca, w oparciu o całościową ocenę geriatryczną") – cykl publikacji

Wprowadzenie: Całościowa ocena geriatryczna to interdyscyplinarny i kompleksowy proces oceny potrzeb starszych pacjentów w obszarze zdrowia fizycznego, sprawności funkcjonalnej, zdrowia psychicznego i uwarunkowań społeczno-środowiskowych. Nieodzowną składową całościowej oceny geriatrycznej jest ocena stanu odżywienia. Poważną konsekwencję niedożywienia stanowi sarkopenia, postępujące i uogólnione zaburzenie dotyczące mięśni, polegające na utracie masy, prawidłowej struktury i ich funkcji. Podstawowym parametrem określającym sarkopenię jest niska siła mięśniowa, do oceny której rekomenduje się pomiar siły uścisku dłoni. 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*).

Celem pracy doktorskiej, opartej na trzech oryginalnych publikacjach, było poszukiwanie determinantów stanu odżywienia i osteosarkopenii u starszych pacjentów ambulatoryjnych z wielochorobowością, ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności serca, w oparciu o całościową ocenę geriatryczną.

Pacjenci i metody: Badanie zostało zrealizowane, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej, jako badanie przekrojowe populacji pacjentów z Poradni Geriatrycznej przy Klinice Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Pacjenci w wieku co najmniej 60 lat, po wyrażeniu zgody, byli włączani do badania w okresie od października 2010 do lutego 2014 r. Finalnie grupę badaną stanowiło 116 pacjentów, po zastosowaniu kryteriów wykluczających, takich jak: uzyskanie poniżej 10 punktów w Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (*Mini Mental State Examination* - MMSE), unieruchomienie oraz obecność aktywnego stanu zapalnego. Przy pomocy ustrukturyzowanego

kwestionariusza i w oparciu o dokumentację medyczną pozyskano dane demograficzne, dane dotyczące palenia papierosów, zażywanych 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 dłoni 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.

Wyniki: Analiza regresji wykazała, że czynnikami związanymi ze wzrostem ryzyka 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 dłoni 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 dłoni (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.

Celem oceny powiązań pomiędzy parametrami stanu odżywienia, składu ciała i sprawności fizycznej wykorzystano modele regresji krokowej. Wykazano, 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 negatywnie wpływają na wykonanie testu „Wstań i Idź". Co więcej, wykazano, że wiek i procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w kończynach dolnych mają negatywny wpływ na wykonanie testu korytarzowego.

Wnioski: Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że bez względu na etiologię (stan zapalny związany z wiekiem lub wynikający z chorób przewlekłych), obecność stanu zapalnego wiąże się z większym ryzykiem niedożywienia. Zaburzenia depresyjne i stężenie NT-proBNP są związane z obniżeniem siły uścisku dłoni a w dalszej konsekwencji, sarkopenii. Starszy wiek, wielochorobowość, gorszy stan odżywienia oraz większa masa tkanki tłuszczowej są związane z pogorszeniem sprawności fizycznej.

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction: Comprehensive geriatric assessment is a complex interdisciplinary process aimed at identifying the needs of older people in terms of physical and functional ability, mental health, and environmental and social background. The inherent part of the comprehensive geriatric assessment is the evaluation of nutritional status. One of the serious health consequences of malnutrition is sarcopenia. It is a progressive and generalized muscle disorder that involves the loss of muscle mass, structure, and function. The most important marker of sarcopenia is low muscle strength measured by handgrip strength. The simultaneous presence of sarcopenia and low bone density is known as osteosarcopenia. Both disorders, sarcopenia and osteopenia, have similar risk factors and are associated with adverse health consequences such as falls, fractures, disability, frequent hospitalizations, and increased risk of death. The presence of chronic diseases may contribute to the development of osteosarcopenia. One of such diseases is chronic heart failure associated with so called cardiac cachexia, a condition in which the patient loses significant amounts of bone, muscle, and fatty tissue.

This dissertation was based on three original publications aimed at identifying the determinants of nutritional status and osteosarcopenia in elderly outpatients with multimorbidity (particularly chronic heart failure), using comprehensive geriatric assessment.

Patients and methods: This was a cross-sectional study including patients from the Geriatric Clinic of the University Hospital in Cracow, Poland. The study was approved by the Bioethics Committee. Patients aged 60 years or older who provided written informed consent were enrolled to the study from October 2010 to February 2014. Patients with a score of less than 10 points in the Mini Mental State Examination (MMSE), immobility, and active inflammation were excluded. The final study group included 116 patients. Data on demographic characteristics, smoking status, medication use, comorbidities, and falls were collected using a structured questionnaire and medical records. Anthropometric measurements were performed, including waist, hip, calf, and mid-arm circumferences. The body mass index was calculated. As part of the comprehensive geriatric assessment, nutritional status and malnutrition risk were assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA); mental status, using the MMSE; mood, using the Geriatric Depression Scale (GDS); and functional status, using the Activities of Daily Living and Instrumental Activities of Daily Living scales. Physical ability was assessed based on gait speed, Timed Up and Go (TUG) test, handgrip strength, and six-minute walk test

(6MWT). Total body composition (muscle, bone, and fat mass) was measured by dual X-ray absorptiometry. The following laboratory parameters were assessed: N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), vitamin D, creatinine, estimated glomerular filtration rate using the MDRD formula, high-sensitivity C-reactive protein, interleukins IL-6, IL-8, and IL-18, soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNFRII), pentraxin-3 (PTX3), osteoprotegerin, complete blood count, and albumin.

Results: Regression analysis identified the following predictors of malnutrition: the number of comorbidities, female sex, cognitive impairment (based on the MMSE), the presence of valvular heart disease, and increased levels of inflammatory markers IL-8, sTNFRII, and osteoprotegerin. Increased IL-18 levels were associated with a lower risk of malnutrition. Moreover, the study revealed that a higher number of medications taken, higher GDS score, and higher PTX3, osteoprotegerin, NT-proBNP, and IL-18 levels were risk factors for lower handgrip strength. Higher vitamin D levels were associated with a lower risk of reduced muscle strength. Using variables that showed a significant association with low muscle strength (adjusted for age and sex), the most optimal regression model was created to assess low handgrip strength as a dependent variable. The final model did not include vitamin D, PTX3, IL-18, while the GDS score and NT-proBNP levels remained significant predictors of low handgrip strength.

To assess the relationship between body composition, nutritional status, and physical ability in elderly patients, stepwise regression models were used. Older age and a higher percentage of lower-extremity fat mass were independent predictors of lower gait speed. On the other hand, better nutritional status was associated with higher gait speed. Moreover, our analysis showed that older age, poorer nutritional status, and a higher number of comorbidities were associated with a longer time to complete the TUG test. In addition, age and percent of lower-extremity fat mass negatively affected 6MWT outcomes.

Conclusions: The results of this research indicate a link between higher malnutrition risk and inflammation, irrespective of its etiology (whether related to age or to chronic conditions). In addition to old age, higher NT-proBNP levels and a higher GDS score determine reduced muscle strength and, consequently, a higher risk of sarcopenia. Older age, multimorbidity, worse nutritional status, and a greater amount of fatty tissue are associated with worse physical ability.