Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska
Zakład Geriatrii i Gerotologii
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerotokardiologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

RPW/7141/2023
Data:2023-08-28
UMB

Ocena
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
Nonna Anna Nowak

OCENA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY MASĄ KOSTNĄ, SKŁADOWYMI CIAŁA, OTYŁOŚCIĄ I RYZYKIEM ZŁAMAŃ OSTEOPOROTYCZNYCH U KOBIET PO MENOPAUZIE

Wstęp: Osteoporoza (OP) jest uogólnioną chorobą metaboliczną kości, charakteryzującą się zwiększonym ryzykiem złamań kości w wyniku obniżenia ich wytrzymałości mechanicznej. Odporność mechaniczna kości jest uwarunkowana gęstością mineralną kości (bone mineral density, BMD) i jakością tkanki kostnej. Na rozwój osteoporozy pierwotnej narażone są 2 grupy: kobiety po menopauzie i osoby starsze kobiety i mężczyźni (po 65r.ż.). Rozpoznanie osteoporozy pierwotnej stawiane jest na podstawie: kryteriów densytometrycznych (BMD o T score – 2,5 lub poniżej, mierzone techniką dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) oraz wystąpienia złamania niskoenergetycznego . Obniżenie BMD spełniające kryteria rozpoznania osteoporozy wskazują, że osoby te mają podwyższone ryzyko złamania, ale stwierdzenie przeciwne tj. wykluczenie „osteoporozy densytometrycznej" nie oznacza mniejszego ryzyka złamania.; w badaniach epidemiologicznych wykazano że 55-75% złamań niskoenergetycznych występuje u osób z prawidłowymi wartościami densytometrycznym. Swiadomość, że problemem osteoporozy są złamania, a badanie densytometryczne nie pozwala na odróżnienie osób obarczonych ryzykiem od tych bez ryzyka wskazało na konieczność wprowadzenia innych metod określenia ryzyka złamania i odwrót od powszechnego stosowania T- score poniżej -2,5 jako celu diagnostycznego i wskazania do leczenia. Obecnie do oceny ryzyka złamania u osób po 50 roku życia w codziennej praktyce lekarskie jest wykorzystywane narzędzie FRAX (Fracture Risk Assesment Tool).Łączy ono kliniczne niezależne (od BMD) czynnilki ryzyka złamania (zawansowany wiek, niski indeks masy ciała-BMI, przebyte niskoenergetyczne złamanie po 50r.ż, przebyte złamania u rodziców, nikotynizm, przewlekłe zażywanie glikokrtykosteroidów, reumatpidale zapalebnie stawów) w jeden wskaźnik- bezwzględne ryzyko złamania (RB) w perspektywie 10-letniej (RB-10). Wśród udokumentowanych czynników ryzyka OP pomenopauzalnej wymienia się właśnie cechy antropometryczne tj. skrajnie niski BMI <18,5. Natomiast nadal kontrowersyjny pozostaje wpływ nadwagi i otyłości oraz poszczególnych składowych ciała (tłuszcz i tkanka beztłuszczowa) na złamania osteoporotyczne, bowiem wyniki dotychczasowych badań znacznie różnią się między populacjami, grupami etnicznymi i pod względem czynników demograficznych, a także w zakresie metodologii. Zatem poszukiwanie związków między antropometrią a zagrożeniem złamaniami u kobiet po menopauzie ma uzasadnienie i mogłoby po-

tencjalnie wnieść wartość diagnostyczną lub predykcyjną do praktyki klinicznej w ocenie ryzyka złamania.

Cele pracy:

Cel główny:

- zbadanie powiązań pomiędzy wskaźnikami antropometrycznymi, składem ciała mierzonym metodą DXA, a ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie, z uwzględnieniem innych wybranych klinicznych czynników ryzyka (KCR).

Cele szczegółowe:

- ocena występowania i lokalizacji najczęstszych złamań osteoporotycznych, analiza BMI, BMD, składowych ciała wraz z regionalnym rozkładem tłuszczu,
- ocena cech antropometrycznych (obwód talii, wskaźnik talia-biodro (waist-to-hip ratio [WHR]) i w odniesieniu do zagrożenia złamaniem osteoporotycznym z użyciem metody FRAX.
- zbadanie zależności między BMD i cechami antropometrycznymi, a także ocena potencjalnej przydatności wzbogacenia metody FRAX o składowe ciała w oszacowaniu ryzyka złamań u kobiet po menopauzie.

Materiał i metody: Badanie ma charakter badania przekrojowo- obserwacyjnego, którym objęto 300 kobiet rasy białej w wieku 42-88 lat (śr. 66,1 ± 8,2), po menopauzie, podopiecznych Poradni Leczenia Osteoporozy w Białymstoku, po wykluczeniu osteoporoz wtórnych oraz chorób przewlekłych i czynników jatrogennych negatywnie wpływających na szkielet. Przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej oraz bezpośrednią ankietę, której kwestionariusz zawierał pytania nt. stylu życia, aktywności fizycznej, obecności, okoliczności i mechanizmu złamań kości, rodzinnego obciążenia OP, używek, upadków, chorób współistniejących i stosowanego leczenia farmakologicznego. Złamania w wywiadzie były zawsze potwierdzone badaniem radiologicznym. Wykonano badanie densytometryczne (DXA) przy użyciu aparatu Hologic Discovery w standardowych lokalizacjach: szyjka kości udowej (Femur), odcinek lędźwiowy kręgosłupa L1-L4 (AP Lumbar Spine) oraz w projekcji całego ciała (Total Body) uzyskując pomiar gęstości i minerału szkieletowego (Total BMD i BMC, *Bone Mineral Content*), tkanki tłuszczowej (Fat) i beztłuszczowej (Lean Mass). Jednoczasowo przeprowadzono badania antropometryczne z użyciem standardowych metod: wysokość, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), obwody talii i biodra z wyliczeniem wskaźnika talia-biodro (WHR) uznawanego za aproksymacyjny wykładnik tłuszczu wisceralnego. Na podstawie badań ankietowych i DXA określono indywidualne 10-letnie ryzyko złamania (RB-10) używając polskiej wersji kalkulatora FRAX® (Kanis J. *i wsp.* 2006). Dane poddano podstawowej (opisowe, test t-Studenta, współczynniki korelacji Spearmana), a następnie wieloczynnikowej analizie statystycznej; metodą krokowej eliminacji i regresji logistycznej. Utworzono modele statystyczne z poziomem 0,1 określonym jako progowy dla pozostawienia zmiennych w modelach. Wartość diagnostyczną modeli oceniano przy pomocy wartości pola pod krzywą (*area under curve*, AUC) w analizie ROC. Związek czynników istotnych statystycznie z prawdopodobieństwem wystąpienia złamania wyrażono przy pomocy ilorazu szans (Odds Ratio, OR) i 95% przedziału ufności (Confidence Interval, 95%CI), w celu ustalenia czynników istotnie związanych z obecnością złamań (poziom istotności $p < 0,05$).

Md

Wyniki: Średnia wartość wskaźnika względnej masy ciała była 26,8±4,4. Średnia wartość wskaźnika talii do biodra (WHR) wynosiła 0,9 ± 0,1. W badaniu DXA T-score w szyjce kości udowej (BMD FN) wynosił –1,9, a Z-score = –0,24), natomiast BMD regionu Spine L1–L4 odpowiadało T-score –2,27 i Z-score –0,47. U 121 uczestniczek (40,3% populacji) stwierdzono łącznie 145 epizodów złamań w ciągu dorosłego życia, 65 kobiet miało jedno złamanie (64,4%), 32 doznały 2 złamań (31,7%), W przypadku 61 kobiet (20,3%) wywiad był obciążony złamaniem niskoenergetycznym w rodzinie. Dominująca lokalizacja złamań dotyczyła nadgarstka (109 epizodów; 75% wszystkich złamań). Stwierdzono ponadto 19 złamań kręgowych (13% złamań). Ocenione metodą FRAX 10-letnie ryzyko (RB-10) dla złamań biodra było 4,1%, a dla wszystkich złamań w głównych lokalizacjach wynosiło 14,5%. Stwierdzono silne dodatnie liniowe i wzajemnie powiązane korelacje między BMD, BMC w różnych lokalizacjach i cechami antropometrycznymi, a także powiązania między antropometrycznymi wykładnikami tłuszczu ustrojowego (masa ciała, BMI, WHR) a pomiarem tłuszczu w DXA (Fat%), nie stwierdzono natomiast wpływu Fat Mass / Fat% na BMD lub BMC. Nie stwierdzono też żadnych zależności występowania złamań od innych KCR, elementów stylu życia, palenia lub liczby upadków. Wartość BMI >25,9 nie stanowiła również istotnego czynnika związanego ze złamaniami. Niska masa kostna (BMD całego szkieletu oraz szyjki kości udowej, lecz nie BMD kręgosłupa) była silnie związana z ryzykiem złamania. Uczestniczki badania ze złamaniami miały istotnie niższą bezwzględną i względną BMD Femur (T-score -2,2 vs. -1,8, p=0,001) oraz niższą Total Body BMD/BMC niż te bez złamań. Kobiety z Total BMD T-score > mediany wykazywały o połowę mniejsze ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania w porównaniu do kobiet z Total BMD T-score < mediany (OR=0,5; 95%CI = 0,26-0,94, p=0,03). Spośród cech antropometrycznych jedynie wskaźnik WHR był niezależnym czynnikiem związanym z jakimkolwiek złamaniem: kobiety z wartością WHR powyżej mediany miały ok. 2-krotnie większą szansę złamania w porównaniu z tymi o WHR poniżej mediany (OR=1,8; 95%CI = 0,96-3,5, p=0,065). Żaden inny wykładnik antropometryczny lub densytometryczny tłuszczu ustrojowego i otyłości nie miał związku ze złamaniami.

Wnioski:

1. Występowanie istotnych klinicznie złamań u kobiet po menopauzie dotyczy dużej części tej populacji, z dominującą lokalizacją dotyczącą kości nadgarstka (75% wszystkich złamań). Wyniki te pozostają zgodne z danymi w populacji polskiej i odzwierciedlają rangę problemu osteoporozy i złamań w okresie pomenopauzalnym.
2. Stwierdzony w badaniu istotny związek niższej masy kostnej, zwłaszcza w zakresie szyjki kości udowej (BMD Femur), z występowaniem złamań po menopauzie jest bezsprzeczny i zgodny z danymi z literatury. Natomiast na podstawie uzyskanych danych nie można jednoznacznie potwierdzić związku pomiędzy mierzonymi metodą DXA składowymi ciała (tłuszcz i tkanka beztłuszczowa) a ryzykiem złamań w okresie pomenopauzalnym. Negatywne wyniki nie wykluczają takiego efektu, jednakże ograniczenia i przekrojowy charakter badania nie dają możliwości uchwycenia powiązań przyczynowo–skutkowych.
3. W oparciu o wyniki 300 kobiet w wieku 66 ± 8,2 lat, których średni BMI wynosił 26,8 kg/m^2, zaś gęstość mineralna kości (BMD) mieściła się w zakresie tzw. osteopenii, wyższe wartości BMI, tłuszczu całkowitego (Total Fat), regionalna dystrybucja tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnik Andro/Gyno, nie miały istotnego związku z ryzykiem złamania.

4. Kobiety z wyższą od mediany wartością wskaźnika talia-biodro (WHR) mogą mieć większe zagrożenie złamaniem. Sugeruje to negatywną rolę tłuszczu brzusznego, którego nadmiar w wieku pomenopauzalnym może oddziaływać niekorzystnie na szkielet, prowadząc prawdopodobnie do obniżenia cech jakościowych tkanki kostnej.
5. Badanie wskaźnika talia-biodro (WHR) u kobiet w okresie pomenopauzalnym wnosi pewną informację o dodatkowym klinicznym czynniku ryzyka złamania. Pomiar WHR, jako pośredniego wskaźnika tłuszczu wisceralnego, może zatem – niezależnie od obliczenia BMI, pomiaru DXA oraz FRAX – stanowić praktyczny i pomocny element antropometrii, uzupełniający diagnostykę osteoporozy u kobiet. Niezbędne są jednak szersze badania prospektywne w dużych populacjach kobiet, w celu potwierdzenia wiarygodności i wartości predykcyjnej tego pomiaru.

Uwagi ogólne dotyczące całości pracy

Opracowanie pt.: **„Ocena zależności między masą kostną, składowymi ciała, otyłością i ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie"** ma układ typowy dla rozpraw doktorskich.

Maszynopis liczy 87 stron, opatrzony jest 13 tabelami, 13 czytelnymi rycinami. Składa się z 6 rozdziałów, po których następują wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, aneks, spis tabel, rysunków, aneks (ankieta) oraz zestawienie 109 pozycji piśmiennictwa. Wykaz skrótów jest umieszczony przed wstępem do pracy. Praca jest prosta i przejrzysta.

Na szczególne podkreślenie zasługuje, że jest to pierwsze, w części polskiej populacji, badanie zależności między masą kostną , tkanką tłuszczową (Fat) i beztłuszczową (Lean mass) oznaczaną densytometrycznie, badaniami antropometrycznymi z użyciem standardowych metod i ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie.

Wstęp do rozprawy ma cechy wartościowej, prawidłowo skonstruowanej pracy poglądowej będącej bardzo dobrym wprowadzeniem do celu pracy oraz do zasadniczej części badawczej rozprawy. Świadczy on o dogłębnym poznaniu przez autorkę trudnego zagadnienia, jakie stanowią problemy związane z oceną ryzyka złamania wynikające z faktu dostrzeżenia, że badanie densytometryczne jest cennym narzędziem w ocenie gęstości minerału kostnego ale, że do złamań dochodzi także przy wartościach BMD nie spełniających kryteriów densytometrycznego rozpoznania osteoporozy, na co mają wpływ inne czynniki wpływające na wytrzymałość kości, których nie można ocenić w sposób bezpośredni nieinwazyjny ale zobiektywizować ryzyko złamania poprzez ocenę czynników ryzyka złamania innych niż obniżona wartość BMD.

Przybliżenie zagadnień dotyczących tkanki tłuszczowej, jej funkcji oraz różnic pomiędzy tkanką tłuszczową trzewną, podskórną brzuszną i podskórną udowo – pośladkową z uwzględnieniem wieku pozwala szerzej spojrzeć na ryzyko złamania i dostrzec zarówno niebezpieczeństwo niedoboru jak i nadmiaru masy ciała. Dotychczasowe koncentrowanie się na niekorzystnym wpływie na kość skrajnego niedoboru masy ciała z deficytem tkanki tłuszczowej , co zostało uwzględnione w ocenie ryzyka złamania metodą FRAX i powszechne postrzeganie, że ryzyko złamania jest mniejsze u osób z otyłością , to ta część wprowadzenia zwraca uwagę na dane, że nadmiar tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej, wysokie BMI, otyłość nie działają ochronnie na kość, ale sprzyjać mogą zmniejszeniu jej wytrzymałości i

BMd

zwiększać ryzyko złamania. Przełożenie tych danych na język praktyki i wskazanie konwencjonalnych parametrów antropometrycznych przydatnych w codziennej pracy lekarskiej posiada duże znaczenie.

Cel główny badania podjęty przez autorkę jest sformułowany jednoznacznie a szczegółowe określają dodatkowe zadania.

Materiał i metodyka. Założeniem badania było uzyskanie danych w grupie kobiet pomenopauzalnych pochodzących z Białostockiego zgłaszających się do Poradni Leczenia Osteoporozy afiliowanej obecnie przy Centrum ClinicMed w Białymstoku w celu diagnostyki i/lub podjęcia decyzji o leczeniu

Sposób wyboru realizacji tego zamierzenia i metody badania nie budzą zastrzeżeń. Są przedstawione jasno i zrozumiale, w sposób umożliwiający ponowne wykonanie badań, jeśli chciałoby się podjąć tę próbę ponownie. Niestety jednak ze względu na ograniczony zasięg terytorialny osób zaproszonych do badania, populacja badana nie spełnia kryterium reprezentatywności. Musi być ona zatem traktowana jako populacja kobiet w wieku powyżej 50 roku życia w aglomeracji białostockiej a wniosków z badania nie można bezpiecznie uogólnić na całą populację kobiet (co może sugerować tytuł pracy).

Badanie stanowiące przedmiot tej rozprawy było dobrze zaplanowane i zorganizowane, a protokół realizowano w homogennej, prawidłowo zrekrutowanej grupie, konsekwentnie i w oparciu o jasne kryteria. Pomimo tego, że autorka pracy w krytycznej ocenie metodyki swojej pracy wskazuje na „szereg ważnych ograniczeń i niedoskonałości wpływających na kształt pracy i jej wyniki", przede wszystkim w odniesieniu do warsztatu badawczego i zastosowanych metod („nie wykonano badań laboratoryjnych gospodarki mineralnej i wapniowo-fosforanowej, PTH, 25(OH)D, profilu lipidowego, adipocytokin ani markerów obrotu kostnego"), uważam, że przy określeniu celu pracy: „zbadanie powiązań pomiędzy wskaźnikami antropometrycznymi, składem ciała mierzonym metodą DXA, a ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie, z uwzględnieniem innych wybranych klinicznych czynników ryzyka (KCR)", rozszerzenie protokołu badania o wyżej wymienione badania nie jest potrzebne do jego realizacji, chociaż mogłoby dać szerszy pogląd iobraz powiązań między składem ciała, tkanką tłuszczową i zdrowiem szkieletowym, ale to nie było celem pracy

Istotne ograniczenie pracy z grupy metodologicznych dotyczy tego, że badanie to dotyczyło wyłącznie kobiet (aczkolwiek stanowiło to z góry zdefiniowane i planowe założenie), zatem wyniki nie mogą być w żaden sposób uogólniane na płeć męską..

Wyniki pracy badawczej są opisane prosto i wyczerpująco. Ich prześledzenie ułatwiają załączone ryciny i zestawienia tabelowe.

W rozdziale „Dyskusja" autorka omawia wyniki własnych badań na tle bogato dobrze dobranego i wykorzystanego ze znawstwem piśmiennictwa. Rozdział ten świadczy o poznaniu i zrozumieniu zagadnień dotyczących powiązań pomiędzy wskaźnikami antropometrycznymi, składem ciała mierzonym metodą DXA, jaka jest rola masy ciała i tkanki tłuszczowej w zagrożeniu złamaniami u kobiet oraz czy i gdzie istnieje granica między wpływem tkanki tłuszczowej (pozytywnym lub negatywnym) na ryzyko złamań w okresie pomenopauzalnym a wpływem innych wybranych klinicznych czynników ryzyka (KCR), w tym składu masy ciała, na ryzyko złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie. Omówienie krytyczne wyników swojej pracy a przede wszystkim, najważniejszego celu pracy, tj. oceny BMD, składu masy ciała w prognozowaniu złamań kręgosłupa, bkku i obwodowych, świadczy o dojrzałości

Md

dr Nonny Anny Nowak jako badacza, a także dobrej znajomości zasad badań densytometrycznych i populacyjnych, co jest rzadkością u lekarzy. Ta część rozprawy przedstawia szczególnie dużą wartość naukową.

Wnioski. Uwieńczeniem rozprawy są jasno sformułowane wnioski, a każdy z nich znajduje pełne uzasadnienie w wynikach badań i następującym po nim wywodzie. Wnioski stanowią dowód, że autor osiągnął postawione sobie cele badawcze.

Z przywileju Recenzenta do krytyki podnoszę kwestię kolejności wniosków w stosunku do celów. Może trzymać się zasady – cel główny wniosek główny

Uwagi szczegółowe dotyczące wyników pracy:

Praca potwierdziła, że DPX jest cennym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu i prognozowaniu złamań a w diagnostyce osteoporozy a jakiekolwiek kombinacje wskaźników masy ciała zwiększają wartości prognostycznej badania DXA. Najważniejszą daną jest określenie po raz pierwszy w populacji białostockich kobiet pomenopauzalnych wartości ryzyka względnego (RR) złamania dla głównych złamań osteoporotycznych, zależnie od miejsca pomiaru i wieku pacjentki i składu masy ciała. Dane te nie mogą być jednak uogólnione na całą Polską populację kobiet po 50 r.ż.

Po uważnym przeczytaniu pracy nasuwa mi się pytanie: dlaczego w pracy autorka tak rozdrobniła cele pracy (1 nadrzędny i 5 szczegółowych). Układ taki spowodował, że czytając 5 wniosków pracy, których większość jest znana z literatury ma się wrażenie, że jest to podsumowanie wyników badań a nie wnioski.

Wymienione uwagi nie umniejszają wysokiej oceny wartości pracy.

Podsumowanie

W podsumowaniu oceny pracy lek. med. Nonny Anny Nowak pt. „Ocena zależności między masą kostną, składowymi ciała, otyłością i ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie" stwierdzam z satysfakcją, że rozprawa stanowi autentyczny, oryginalny dorobek naukowy Doktorantki, dowodzi skrupulatności i pracowitości autorki i umiejętności planowania i realizowania przez nią badań naukowych oraz samodzielnego rozwiązywania postawionych sobie celów badawczych, krytycznej interpretacji badań na tle wykorzystanego piśmiennictwa naukowego, a także logicznego wnioskowania.

Jestem przekonana, że rozprawa lek. med. Nonny Anny Nowak „Ocena zależności między masą kostną, składowymi ciała, otyłością i ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiam zatem Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Nonny Anny Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska