

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Agnieszki Kasiukiewicz pt. „Czynniki ryzyka zespołu słabości u chorych hospitalizowanych w oddziale geriatryi”

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska lek. Agnieszki Kasiukiewicz zawiera 156 stron starannie opracowanego i estetycznie oprawionego drukowanego tekstu. Praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ i obejmuje 12 głównych działów: wstęp, cele pracy, metodologię badań, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel, wykresów i rycin, załączniki zawierające zastosowane w badaniu kwestionariusze i skale, zgodę komisji bioetycznej oraz bibliografię. Rozprawę uzupełnia zamieszczony na początku wykaz zastosowanych skrótów.

W swojej pracy Autorka podjęła temat zespołu słabości, problem aktualnie często w literaturze geriatrycznej poruszany, ale jak dotąd niemający jednolitego podejścia, usystematyzowanej charakterystyki i sprecyzowanych narzędzi rozpoznawania, dlatego też budzi szerokie zainteresowanie i jest przedmiotem wielu badań. Zdefiniowanie samego zespołu i czynników ryzyka jego występowania ma istotne znaczenie z punktu widzenia prewencji gerontologicznej i zapobiegania jego niekorzystnym następstwom, przede wszystkim utraty sprawności i samodzielności oraz gorszego rokowania chorych obarczonych tym zespołem. Mając na uwadze zróżnicowanie populacji geriatrycznej celowe też jest wyodrębnienie metod diagnostycznych, które pozwalałyby w sposób najbardziej precyzyjny wyodrębniać osoby z zespołem *frailty* w poszczególnych podgrupach populacji geriatrycznej, osób hospitalizowanych, instytucjonalizowanych czy mieszkających we własnych gospodarstwach.

W tę problematykę wpisują się cele przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej. Na 20 stronach wstępu podzielonego na podrozdziały, Doktorantka nakreśliła problemy wynikające ze starzenia populacyjnego podkreślając wagę identyfikowania predyktorów przebiegu starzenia celem wdrażania działań zwiększających szansę na starzenie pomyślne. Kolejne podrozdziały posłużyły przedstawieniu definicji, patofizjologii i dwóch zasadniczych koncepcji zespołu *frailty*. Mając na uwadze powiązanie zespołu słabości z sarkopenią i deficytem witaminy D, w opisie patofizjologii w akapicie poświęconym witaminie D zabrakło mi wzmianki o znaczeniu witaminy D dla funkcji mięśni, przy czym problem ten znalazł odzwierciedlenie w części poświęconej możliwościom profilaktyki i leczenia. W kolejnych podrozdziałach wstępu Autorka omówiła wybrane narzędzia

diagnostyczne, w tym skale zastosowane jako narzędzia badawcze, rozpowszechnienie *frailty*, jego konsekwencje i możliwości profilaktyki i leczenia. Wszechstronne omówienie problemu zespołu słabości wprowadzające w zagadnienie świadczy o dogłębnej znajomości tematu, a jednocześnie pokazuje różne podejście do zespołu *frailty* i brak konsensusu odnośnie sposobu rozpoznawania. Drobne sprostowanie dotyczy realizacji projektu SPRINTT, który prowadzony jest tylko w Krakowie.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i zwięźle, a składa się na nie: ocena wśród hospitalizowanych osób w starszym wieku: - częstości zespołu słabości, - możliwości zastosowania wybranych skal diagnostycznych, - zgodności pomiędzy zastosowanymi skalami, - ocena współwystępowania zespołu słabości, wielochorobowości i niesprawności oraz - ocena w analizowanej grupie uwarunkowań zespołu słabości z uwzględnieniem danych demograficznych, współistniejących chorób, stanu funkcjonalnego, stanu odżywienia i stanu psychicznego.

W rozdziale dotyczącym metodologii badania Doktorantka dokonała opisu badanej grupy, narzędzi badawczych oraz analizy statystycznej. Przeprowadzone przez Autorkę dysertacji badanie miało charakter przekrojowego badania obserwacyjnego, którym objętych zostało 416 pacjentów, którzy ukończyli 60. rok życia i byli kolejno przyjmowani do oddziału geriatrycznego, w większość w trybie planowym. Z wyznania Autorki, iż niektóre braki danych wynikały z „trudności technicznych” i niedostępności personelu można wnosić, że badanie miało też charakter retrospektywny, w postaci opracowania danych klinicznych hospitalizowanych pacjentów.

Narzędziem badawczym poza danymi z badania podmiotowego, przedmiotowego (w tym pomiar ciśnienia, test ortostatyczny, wywiad dotyczący upadków, problemów z żuciem) i wybranych badań laboratoryjnych, na podstawie, których, określona została liczba schorzeń i stosowanych leków, był rozbudowany kwestionariusz obejmujący elementy całościowej oceny geriatrycznej: test *Tinetti* oceniający chód i równowagę oraz ryzyko upadków, test „Wstań i idź”, skalę Norton ryzyka odleżyn, ocenę sprawności funkcjonalnej skalami podstawowych (skala *Barthel*) i złożonych czynności życia codziennego (*Duke OARS*), ocenę narządów zmysłów (niestety tylko na podstawie wywiadu), ocenę funkcji poznawczych testami skróconym AMTS i MMSE, nastroju Geriatryczną Skalą Depresji, stanu odżywienia – skróconą formą testu *Mini Nutritional Assessment*. Pacjentów z zespołem słabości wyodrębniono za pomocą 4 skal: kryteriów wg Fried, skalą *Clinical Frailty Scale*, *Frailty Index Rockwooda* oraz *FRAIL Scale*. Nie jest dla mnie do końca zrozumiałe potwierdzanie obecności zaburzeń poznawczych przy

nizszej punktacji skali AMTS, co w efekcie sprowadza się do użycia u części pacjentów 2 skal, a u części 1 skali. Czy takie podejście jest potwierdzone dodatnią i ujemną wartością predykcyjną skali AMTS? Ponadto w charakterystyce grupy wyodrębnione są osoby z AMTS <6 punktów (Tabela 4.3; a dlaczego nie <7), a w kolejnej tabeli (Tabela 5.5) – wyszczególniono osoby z otępieniem – ale wobec różnorodnej metodologii oceny nie jest jasne, które kryterium było podstawą tej kwalifikacji (AMTS? MMSE?, MMSE z korekcją Mungasa? Czy może opinia psychologa?) Bardzo lakonicznie jest też przedstawiona metodologia oceny współistniejących schorzeń: czy był to wywiad (np. w odniesieniu do zawału serca, mózgu, POChP, miażdżycy obwodowej), uwzględnienie stosowanych leków, wyniki badań laboratoryjnych (np. cukrzyca) czy podstawą była własna ocena w trakcie hospitalizacji? Jakie kryteria przyjęto do rozpoznania choroby zwyrodnieniowej?

Jakkolwiek znane są z piśmiennictwa modyfikacje skali wg Fried, interesujące jest czy zastosowana w pracy modyfikacja jest własną modyfikacją Autorki, czy jest wykorzystaniem modyfikacji już w piśmiennictwie stosowanej. Może się to wiązać z nieco inną w stosunku do skali Fried wartością predykcyjną.

Ponieważ z opisu metodologii wynika, że przeprowadzanie testów powierzane było różnym osobom (pracownikom?), brakuje informacji, czy poszczególne testy, przede wszystkim sprawności fizycznej, jak test *Tinetti*, „Wstań i idź”, badanie siły uścisku dłoni przeprowadzane były przez tę samą osobę, czy oceniały różne osoby, co mimo wystandaryzowania metody może wiązać się z pewną różnicą w ocenie (*inter-rater reliability*).

W opisie analizy statystycznej brakuje wytłumaczenia sposobu oceniania czułości i specyficzności stosowanych skal, zwłaszcza w kontekście posługiwania się w tekście opisu wyników stwierdzeniami, np. „Najniższą, 28,1% czułość wykazywało kryterium spadku masy ciała” – podczas gdy na Wykresie 4,3 wartość ta odpowiada częstości występowania tej cechy. Podobne komentarze Autorka stosowała przy opisie wyników odnoszących się do kolejnych czynników, dla których omawiana była ich czułość i specyficzność.

Wyniki zostały przedstawione na 71 stronach w formie opisowej oraz 26 tabel, 25 wykresów i 2 rycin. Ujęcie wyników w tabeli i wykresy wspomaga ich przejrzystość, co jest konieczne przy znacznej liczbie analiz i prezentowanych wyników. W kolejnych podrozdziałach Doktorantka przedstawia charakterystykę badanej grupy, analizując dane socjo-demograficzne, stan funkcjonalny i sprawność, fizyczną i psychiczną, stan odżywienia oraz stan zdrowia z obecnością schorzeń przewlekłych. Kolejny podrozdział wyników dotyczy prezentacji częstości występowania zespołu słabości ocenianego

wybranymi skalami z analizą częstości występowania poszczególnych elementów tych skal, jak i oceną ich czułości i specyficzności, a w końcu porównaniu skal poprzez ocenę wykonalności u pacjentów hospitalizowanych i porównaniu na ile porównywalna jest identyfikacja zespołu słabości przez poszczególne narzędzia diagnostyczne. Uzyskane wyniki wykazały dość wysoką zgodność (ponad 70% zgodnych ocen) klasyfikowania badanych do kategorii *robust*, *pre-frail* i *frail* dla skali Fried i *Clinical Frailty Scale* oraz ponad 68% zgodnych ocen wg *Clinical Frailty Scale* i *Frailty Index* oraz *Frailty Index* i skali Fried. W podrozdziale 4.3, który jest poświęcony porównaniu skal diagnostycznych Autorka charakteryzuje *Clinical Frailty Scale*, jako skalę opartą na diagnozie i opinii badacza. W pewnej mierze jest to prawda, jednak zawiera ona również elementy obiektywnej oceny opartej na ewaluacji deficytów funkcjonalnych w zakresie złożonych i podstawowych czynności codziennych.

W następnych podrozdziałach sekcji „Wyniki” Doktorantka analizuje związek zespołu słabości rozpoznawanego różnymi skalami z czynnikami socjo-demograficznymi oraz z elementami oceny geriatrycznej: stanem funkcjonalnym, stanem odżywienia, wielochorobowością, sprawnością funkcji poznawczych, zaburzeniami nastroju, kończąc tę część analizą współwystępowania zespołu słabości, wielochorobowości i niesprawności. O ile uzyskane wyniki potwierdziły wzrost częstości występowania zespołu słabości z wiekiem oraz z wykształceniem (dla większości zastosowanych skal), nie wykazano różnic w występowaniu *frailty* w zależności od płci badanych i ich miejsca zamieszkania, a stan cywilny okazał się być istotny tylko dla kobiet. Co ciekawe, tylko w przypadku identyfikacji zespołu słabości indeksem *frailty* stwierdzono istotnie częściej występujące u tych osób upadki i nie wykazano częstszego występowania hipotensji ortostatycznej u osób *frail* niezależnie od użytego narzędzia diagnostycznego.

Jakkolwiek analiza związku między zespołem słabości diagnozowanym różnymi skalami a stanem odżywienia jest wnikliwa, po przedstawieniu w Metodologii szerokiego podejścia do oceny stanu odżywienia spodziewałam się bardziej kompleksowej klasyfikacji niedożywienia, z jego gradacją na podstawie stężenia albuminy i liczby limfocytów. Niemniej ciekawą obserwacją stanowi stwierdzenie rzadszego występowania zespołu słabości u osób z otyłością lub w zakresie nadwagi, zależnie od stosowanej skali. W tym podrozdziale zastosowana kolorystyka wykresów (4.21 - 4.24) nie sprzyjała ich czytelności.

Przedstawiając zależność różnych kategorii stanu badanych: *robust*, *pre-frail* i *frail* od wieku w formie wykresów, Wykresy 4.12, 4.13 i 4.14, Doktorantka zachowała

jednakową treść podpisów wszystkich wykresów, podczas gdy *pre-frail*, a szczególnie *robust* nie jest kategorią *frail*, co należało w podpisie wykresów wyszczególnić.

Niektóre zmienne Autorka opisywała średnią i medianą (np. str.70), jaki był tego cel? Z reguły sposób przedstawienia zależy od rozkładu, a przy tak dużej ilości wyników opisanie jednej zmiennej dwoma wartościami przyczynia się do zjawiska „szumu informacyjnego”.

Rozdział Wyniki kończy analiza regresji logistycznej w celu określenia determinantów zespołu słabości, z podziałem względem zastosowanej do jego rozpoznania skali. Analiza obejmowała 3 kolejne etapy: regresje logistyczne jednoczynnikowe celem wyodrębnienia czynników istotnie powiązanych z zespołem słabości, które włączone były do kolejnego etapu - modeli regresji wieloczynnikowych. Na końcu przeprowadzona została analiza regresji logistycznej z eliminacją wsteczną. Modele regresji z wsteczną eliminacją zmiennych objaśniających przewidywały występowanie zespołu frailty z czułością od 59,3% w przypadku analizy dotyczącej *Frailty Index*, z czułością rzędu 86% dla skali Fried i ponad 92% dla skali *FRAIL Scale*, przy specyficzności 65,6% dla tej ostatniej i najwyższej 89,6% dla *Frailty Index*. Metodą analizy regresji krokowej wstecznej Doktorantka wyodrębniła czynniki istotnie związane z występowaniem zespołu słabości, które dla różnych stosowanych narzędzi rozpoznawania *frailty* nieco się różniły, ale też niektóre były wspólne dla większości stosowanych skal: wiek, wynik testu Wstań i idź powyżej 14 s, niedożywienie oceniane skalą $MNA < 8$ punktów pozostawały istotne dla *frailty* ocenianego skalą Fried, *Clinical Frailty Scale* i *Indeksem Frailty*, niesprawność w zakresie IADL była istotna dla skal Fried i *Clinical Frailty Scale*, a stan cywilny wolny i niesprawność w zakresie podstawowych czynności życiowych istotnie związane były z zespołem słabości diagnozowanym *Clinical Frailty Scale* i *FRAIL Scale*. W tej części wkradły się drobne błędy – np. Autorka opisując analizę regresji jednoczynnikowej determinantów *frailty* wg skali Fried, wymienia, jako istotną liczbę limfocytów $< 1500/mm^3$, czego nie potwierdzają wyniki prezentowane w tabeli 4.15. Odwrotnie, wśród modeli regresji jednoczynnikowych budowanych dla wyodrębnienia czynników istotnie związanych z *frailty* diagnozowanym *Frailty Index* istotne było otylenie, pominięte przez Autorkę w omówieniu, jakkolwiek zostało ono ujęte w analizie wieloczynnikowej. Wyjaśnienia wymaga fakt włączenia do modelu regresji wieloczynnikowej prezentowanej w tabeli 4.16 ryzyka niedożywienia reprezentowanego przez $MNA-SF < 12$ pkt oraz niedożywienia – $MNA-SF < 8$ pkt. Należy rozumieć, że sposób kodowania wykluczał powielanie się zmiennych.

Na nieco ponad 14 stronach Dyskusji Doktorantka podsumowuje uzyskane wyniki omawiając je w kontekście wyników badań innych autorów. Rozwija uzasadnienie podjęcia badania w populacji chorych hospitalizowanych wskazując, że większość badań dotyczy osób starszych mieszkających we własnych gospodarstwach domowych. Podsumowuje możliwość zastosowania poszczególnych skal oceny zespołu słabości w warunkach szpitalnych, podkreślając największą czasochłonność oceny Indekssem *Frailty*, jak również fakt, że stosując *Index Frailty* i skalę wg Fried częściej istnieją sytuacje braku możliwości oceny wszystkich wymaganych oceną parametrów, podczas gdy stosowanie *Clinical Frailty Scale* i *FRAIL Scale* możliwe są do wykonania u wszystkich badanych. Autorka podnosi też różnice w odsetku osób, u których rozpoznawano zespół słabości zależnie od użytej skali, od 26,8% osób przy użyciu skali *FRAIL* do 62,9% badanych Indekssem *Frailty*, jak również fakt różnej klasyfikacji tych samych pacjentów zależnie od zastosowanego narzędzia. W omówieniu zgodności oceny przez poszczególne skale brakuje mi odniesienia się do różnej koncepcji zespołu słabości – fenotypu fizycznego *frailty*, który chyba najbardziej odpowiada pojęciu *frailty*, jako stanu przejściowego między krzepkością a niepełnosprawnością, akumulacji deficytów, łączącego w sobie ograniczenia funkcjonalne, współchorobowość, nieprawidłowe wyniki badań, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych oraz elementy „social frailty”, czy oceny zespołu słabości poprzez *Clinical Frailty Scale* opierającą diagnozę na obecności deficytów funkcjonalnych. Sama różnica podejścia do rozumienia *frailty* może wpływać na zróżnicowanie częstości występowania, również na różnice w nakładaniu się zespołu słabości, wielochorobowości i niepełnosprawności, które także były przez Doktorantkę omawiane. Dyskutując problematykę determinantów zespołu słabości Autorka nie pokusiła się o podkreślenie spośród wielu omawianych czynników, tych, które pozostawały w istotnej zależności z zespołem *frailty* w większości budowanych modeli, co wskazywałoby, iż są to najbardziej stałe wyznaczniki tego zespołu. Szeroko została omówiona zależność niedożywienia i jego ryzyka z zespołem słabości, ale w dyskusji własne wyniki porównane zostały wyłącznie z populacją niehospitalizowaną, co może wpływać na ewentualne różnice. Drobną uwagą dotyczy określenia *Rotterdam Study*, jako badania duńskiego, podczas gdy sama nazwa wskazuje na lokalizację badania.

Wnioski wypływają z treści pracy i są sformułowane jasno, odpowiadają wyszczególnionym celom pracy.

O dojrzałości badawczej Doktorantki świadczy zamieszczenie akapitu poświęconego ograniczeniom badania, do których zaliczyła dobór próby w postaci kolejno

przyjmowanych pacjentów, co wykluczało ich losowy przydział, braki danych wpływające na zmniejszenie liczebności próby w wykonywanych analizach. Ja dodałabym jeszcze charakter przekrojowy badania, szczególnie w odniesieniu do poszukiwania determinantów zespołu słabości.

W pracy Autorka wykorzystano 196 pozycji piśmiennictwa polskiego i zagranicznego, z których znaczną część stanowi piśmiennictwo z ostatnich lat.

Całość pracy zredagowana jest przejrzysto, forma graficzna i opracowanie materiału zarówno w wersji tekstowej jak i tabelarycznej są zrozumiałe, a sposób przedstawienia tematu dowodzi dużej wiedzy i znajomości tematu..

W podsumowaniu stwierdzam, że mimo kilku uwag, rozprawa lek. Agnieszki Kasiukiewicz jest rzetelnym opracowaniem świadczącym o przygotowaniu Autorki do prowadzenia dysertacji naukowych, a przedłożona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.. 595 z późn. zm.) Przeważa zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Agnieszki Kasiukiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Anna Ślińska
Anna Ślińska
2966404

