



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Nauk o Zdrowiu  
Zakład Chorób Układu Nerwowego  
Kierownik  
prof. dr hab. Joanna Rosińczuk

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Bartosza Zawadzkiego pt. Gospodarka żelaza u pacjentów z zespołem kruchości” Promotor: dr hab. n. med. Aleksandra Butrym, prof. nadzw.**

Starzenie się społeczeństwa jest procesem będącym wyznacznikiem cywilizacyjnego rozwoju krajów Europy. Wymiar demograficzny tego zjawiska przejawia się zmianami w strukturze wieku ludności, prowadzącymi do zwiększenia liczebności i udziału ludności starszej (w wieku 65 lat i więcej) w całej zbiorowości oraz spadkiem udziału ludzi młodych. Nieuchronnie ze wzrostem liczby osób w populacji geriatrycznej wzrasta zapotrzebowanie na obejmowanie kompleksową opieką coraz większej liczby pacjentów. Szczególną grupą chorych przewlekłe są pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości, zwanym także zespołem słabości (ang. frailty syndrome, FS). Zespół słabości jest jednostką wielopłaszczyznową, związaną ze spadkiem fizjologicznych rezerw organizmu, co w znacznym stopniu utrudnia przywrócenie homeostazy zakłóconej działaniem różnych czynników środowiskowych i chorobotwórczych. Do czynników patofizjologicznych, wpływających na rozwój zespołu słabości należą: zaburzenia układu endokrynnego, nieprawidłowe procesy metaboliczne, dysfunkcja układu immunologicznego, zaburzenia czynników krzepnięcia, otyłość i niedożywienie, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego. Pomimo wyodrębnienia pewnych nieprawidłowości i zależności, wciąż nie jest znana przyczyna kaskady nasilonej aktywacji czynników zapalnych, przyczyniających się do wystąpienia kruchości. Procesy zapalne wiążą się z negatywnym wpływem na układ mięśniowo-szkieletowy, dokrewny, sercowo-naczyniowy i krwiotwórczy. Osłabienie powyższych układów skutkuje powstaniem lub pogłębieniem fenotypowych cech zespołu wątłości, czyli: osłabienia, nieplanowanego spadku masy ciała, uczucia wyczerpania, spowolnienia i obniżenia aktywności fizycznej. Ponadto pojawia się niedokrwistość, wrasta ryzyko rozwoju chorób krążenia i miażdżycy, co prowadzi do wyższej śmiertelności chorych dotkniętych frailty. Zespół słabości wiąże się z występowaniem szeregu powikłań.

Z powyższych powodów wybór tematu pracy doktorskiej uważam za interesujący oraz aktualny.



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Recenzowana praca zawarta jest na 107 stronach maszynopisu i ma układ standardowy, składa się ze wstępu, opisu materiału i metod, wyników, dyskusji, wniosków, streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa, wykazu skrótów, załączników obejmujących: spis tabel, spis rycin, stosowane kwestionariusze badawcze.

W części teoretycznej pracy Autor przedstawia zwięzłą charakterystykę aktualnej sytuacji epidemiologicznej zespołu kruchości wskazując także na możliwy patomechanizm zespołu, objawy, związek zespołu kruchości ze stanem odżywienia, zaburzeniami hormonalnymi, stanem zapalnym i chorobami przewlekłymi. Dodatkowo rozdział dotyczący zespołu kruchości zawiera informacje omawiające metody rozpoznawania oraz leczenia. Obszerny fragment stanowi przedstawienie najczęściej stosowanych definicji zespołu frailty. Kolejny rozdział pracy poświęcony został niedokrwistości i gospodarce żelaza, w którym autor omówił problemy niedokrwistości w chorobach przewlekłych oraz związek niedokrwistości z zespołem kruchości.

Autor prawidłowo sprecyzował zasadniczy cel badawczy, którym była analiza występowania zespołu kruchości w populacji pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz ocena korelacji pomiędzy zespołem kruchości a zaburzeniami gospodarki żelaza w grupie hospitalizowanych pacjentów. Dodatkowo w pracy autor przeprowadziła charakterystyka chorych z zespołem kruchości z uwzględnieniem danych socjoekonomicznych oraz klinicznych.

Autor prawidłowo opisał materiał i metodologię swego badania. W badaniu wzięło udział 120 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od 03.2019-11.2019 r. Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu i został poinformowany o celu badania, jego przebiegu oraz możliwości wycofania się na każdym jego etapie. Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek >65 r.ż., stan zdrowia umożliwiający wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu oraz pisemna zgoda na udział w badaniu

Do badań wykorzystano wyłącznie standaryzowane narzędzia: Edmontońska Skala Kruchości (EFS – ang. Edmonton Frailty Scale), Kwestionariusz oceny stopnia odżywienia – ang. Mini Nutritional Assessment (MNA), Skala ryzyka niedożywienia – ang. Nutritional Risk Score (NRS) oraz autorska ankieta kliniczna obejmująca podstawowe dane socjodemograficzne (data urodzenia, miejsce zamieszkania, wykształcenie, warunki socjalne) oraz medyczne (przyjmowane leki, choroby przewlekłe, hospitalizacje, przyjmowane suplementy diety, transfuzje krwi, przyjmowanie preparatów żelaza, stosowane zaopatrzenie medyczne). W przypadku wątpliwości co do zdolności poznawczych pacjentów w teście rysowania zegara



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

przeprowadzono badanie MMSE. Wynik  $>21$  punktów kwalifikował chorych do dalszego uczestnictwa w badaniu. U każdego uczestnika wykonano ponadto pomiary antropometryczne – wzrost, masa ciała, BMI, obwód talii, obwód bioder, ciśnienie tętnicze, tętno, siła mięśniowa; a także badania laboratoryjne. Następnie pobrano 5ml krwi do dalszych oznaczeń laboratoryjnych. Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wydała zgodę na przeprowadzenie badań objętych projektem. Procedury były zgodne ze standardami etycznymi ujętymi w Deklaracji Helsińskiej z 2013 roku. Uzyskane wyniki poddano wnikliwej analizie statystycznej, stosując prawidłowo dobrane testy statystyczne.

Prezentacja wyników stanowi zestawienie 28 tabel wzbogaconych 8 rycinami. W badanej grupie częstość występowania zespołu kruchości ustalono na 27,5%. Nieco ponad połowa (63 spośród 120 zbadanych pacjentów) nie miała zespołu kruchości. 16 pacjentów (13,33%) miało lekki, 11 pacjentów (9,17%) średni, a 6 pacjentów (5,00%) ciężki stopień zespołu kruchości. Zidentyfikowano także grupę pacjentów zagrożonych wystąpieniem zespołu kruchości i stanowili oni również istotną część badanych - 24 pacjentów (20,00%) było w grupie ryzyka jego wystąpienia. Następnie autor przedstawił szereg korelacji wybranych zmiennych socjo-klinicznych z występowaniem zespołu kruchości. Niezwykle istotną częścią badania był opis stanu odżywienia oraz poszukiwanie niedożywienia jako czynnika ryzyka występowania zespołu kruchości. Odżywienie wpływa na osiowe elementy zespołu kruchości i łącznie z parametrami antropometrycznymi oraz pomiarami siły mięśniowej opisuje ogólny stan fizyczny pacjenta. Komponenta fizyczna funkcjonowania chorych w wieku podeszłym wpływa znacząco na ich sprawność, niezależność i codzienne funkcjonowanie. Stwierdzono, że niższa siła mięśniowa oraz niedożywienie opisywane w skali MNA oraz NRS są istotnie związane z zespołem kruchości. Jedną z bardziej istotnych informacji były także współistniejące z zespołem kruchości rozpoznania chorobowe. Wykazano, że wielochorobowość jest istotnym elementem nasilającym zespół kruchości. Pacjenci z tej grupy charakteryzowali się większą liczbą schorzeń współistniejących oraz stosowali polifarmakoterapię, która również znacząco wiąże się z kruchością. W tej grupie istotnie wyższe wyniki łączne w Skali Edmonton uzyskano u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca oraz niedokrwistości. Kluczowym elementem pracy była ocena i analiza zależności parametrów gospodarki żelaza. Oceniając gospodarkę żelaza w badanej populacji stosowano parametry laboratoryjne, takie jak: stężenie żelaza, TIBC, UIBC, ferrytyna, sTfR oraz hepcydyna. Z uwagi na istotną korelację między zespołem kruchości a odżywieniem porównano również parametry gospodarki żelaza z wynikami skal odżywienia, masą ciała oraz siłą mięśniową. U osób z większą utratą masy ciała w ciągu roku przed przyjęciem do szpitala obserwowano wyższe wartości ferrytyny i hepcydyny. Wyższy wynik w skali MNA korelował istotnie ( $p < 0,05$ ) i dodatnio ( $r > 0$ ) z żelazem i TIBC oraz istotnie ( $p < 0,05$ ) i ujemnie ( $r < 0$ ) z ferrytyną i hepcydyną. Wyższe wartości



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

ferrytyny i niższe stężenia żelaza i TIBC były także związane z niższą prędkością chodu, która jest kolejnym istotnym elementem fizycznej komponenty zespołu kruchości. Analiza gospodarki żelaza w kontekście pacjentów z zespołem kruchości wykazała, że stężenie żelaza korelowało istotnie ( $p < 0,05$ ) i ujemnie ( $r < 0$ ) z wynikiem łącznym Skali Edmonton oraz z takimi podskalami, jak: ogólny stan zdrowia, niezależność funkcjonalna, nastrój i wydolność funkcjonalna. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że czynnikiem ryzyka zwiększonej częstości występowania zespołu kruchości jest płeć żeńska. Za istotne uznano także status żywieniowy badanych pacjentów, niższe BMI oraz WHR oraz lepszy stan odżywienia wyrażony wyższą punktacją w skali MNA. Za istotny czynnik ryzyka wystąpienia kruchości uznano także współistniejącą niewydolność serca. Ponadto stwierdzono, że występują parametry laboratoryjne związane z kruchością. Uznano, że zarówno podwyższone stężenie leukocytów jak i obniżenie stężenia żelaza zwiększa istotnie statystycznie częstość wystąpienia kruchości w badanej grupie.

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób interesujący, Autor udowodnił, iż zna wyniki prac innych badaczy zajmujących się omawianą problematyką. W dyskusji zabrakło mi jednoznacznego wskazania zalet i ograniczeń swojego badania, jest to obecnie standard w artykułach publikowanych w renomowanych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania.

Autor przedstawił pięć zwięzłych wniosków (przy czym w streszczeniu zamieszczone zostały one w formie prostego podsumowania, podobnie jak cel pracy w streszczeniu ograniczony został jedynie do celu zasadniczego). Najważniejszy, w mojej opinii, powinien być wniosek odpowiadający na trzeci cel pracy: "Ocena korelacji pomiędzy zespołem kruchości a zaburzeniami gospodarki żelaza w grupie hospitalizowanych pacjentów", który odnosi się do tematu prezentowanej rozprawy doktorskiej.

Piśmiennictwo składa się z 136 pozycji, z dużą przewagą literatury anglojęzycznej, w znaczącej większości z ostatnich 10 lat. Pozycje piśmiennictwa są prawidłowo dobrane ułożone w kolejności alfabetycznej i cytowane w tekście pracy.

Manuskrypt przygotowany jest bardzo starannie, z dbałością o szczegóły graficzne i estetyczne.

*Jakie są zatem niedociągnięcia ocenianej pracy?*

Praca stanowi staranne opracowanie zagadnienia badawczego, jednakże autor nie ustrzegł się bardzo drobnych błędów edytorskich. Należy uwzględnić w pracy korektę, w której zmianie ulegną podpisy tabel i zostaną umieszczone przed tabelami, a nie po jak jest w chwili obecnej. Oczekiwałam od Doktoranta doprecyzowania celów badawczych pracy i przedstawionych uzyskanych wniosków, stanowiących ściśle uzasadnienie postawionych celów. W części omawiającej wyniki pracy Doktorant podejmuje analizę związku najczęściej występujących chorób przewlekłych z występowaniem zespołu kruchości, jednakże można zauważyć że nie są to najczęściej występujące schorzenia charakteryzujące badaną populację, Czy



# UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

zatem nie należy się skupić na chorobach dotyczących dokładnie tej badanej grupy pacjentów? Podczas czytania bardzo interesujących wyników rozprawy doktorskiej nasunęło mi się również pytanie dotyczące ustalania kryteriów włączania i wyłączenia pacjentów do badania. Czy w związku z tym, że związek zaburzonej gospodarki żelazowej z niektórymi chorobami przewlekłymi (niewydolność serca, niewydolność nerek i niedokrwistość) jest dobrze udokumentowany, czy nie należałoby się zastanowić nad wyłączeniem tych chorych z części badań, albo porównać jako odrębną grupę? Moją uwagę podczas czytania pracy zwróciła analiza związku płci z zespołem kruchości. W pierwszej części analizowanych wyników (str. 54) Doktorant napisał, że nie stwierdzono istotnego związku zespołu kruchości z płcią badanych pacjentów, po czym w analizie wieloczynnikowej i wnioskach rozprawy doktorskiej znalazło się stwierdzenie wskazujące, że czynnikiem ryzyka zwiększonej częstości występowania zespołu kruchości jest płeć żeńska. Jak zatem można wytłumaczyć rozbieżności powstałe w przeprowadzonych analizach? Należy także używać prawidłowej terminologii dla stosowanego narzędzia badawczego, a mianowicie był to autorski kwestionariusz badawczy; powszechne nazywanie tego narzędzia ankietą kliniczną jest błędne, bowiem ankieta to technika badawcza.

Opisane wyżej niedociągnięcia nie wpływają znacząco na pozytywną merytoryczną ocenę pracy, choć uwzględnienie uwag powinno przyczynić się do podniesienia walorów manuskryptu wysyłanego w przyszłości do czasopisma o wysokim współczynniku oddziaływania, na co praca niewątpliwie zasługuje.

Praca stanowi wyczerpujące, staranne i oryginalne opracowanie problemu naukowego, znacząco przyczynia się do zaktualizowania wiedzy o występowaniu zespołu kruchości i jego związku z gospodarką żelazową oraz innymi zmiennymi sojo-klinicznymi chorych przewlekle. W mojej opinii, ze względu na aktualność problemu badawczego oraz znaczące walory poznawcze – praca zasługuje na wyróżnienie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)", i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Bartosza Zawadzkiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Wydział Nauk o Zdrowiu  
Katedra Pielęgniarstwa Internistycznego  
ZAKŁAD CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO  
adjunkt

dr hab. Beata Jankowska-Polańska

Wrocław, dnia 21.03.2020 .....

dr hab. Beata Jankowska-Polańska, prof. UMed