

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A sarcopenia prevalenciája és a sarcopenia
életminőségi kérdőív (SarQoL) értékelése
közösségben élő, járóbeteg, posztmenopauzában lévő
magyar nők körében**

Dr. Pap Zoltán Domokos

Témavezető: Dr. Bhattoa Harjit Pal



DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2023

**A SARCOPENIA PREVALENCIÁJA ÉS A SARCOPENIA ÉLETMINŐSÉGI KÉRDŐÍV (SARQoL)
ÉRTÉKELÉSE KÖZÖSSÉGBEN ÉLŐ, JÁRÓBETEG, POSZTMENOPAUZÁBAN LÉVŐ MAGYAR NŐK
KÖRÉBEN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Pap Zoltán Domokos okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológia doktori programja) keretében

Témavezető: Dr. Bhattoa Harjit Pal

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla József akadémikus
tagok: Prof. Dr. Vásárhelyi Barna MTA doktora
Prof. Dr. Szántó Sándor MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: DE ÁOK, In Vitro Diagnosztikai tömb, Laboratóriumi
Medicina Intézet könyvtára, 2024 február 9. 11:00

Az értekezés bírálói: Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Shemirani Amir-Houshang, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla József akadémikus
tagok: Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Shemirani Amir-Houshang, PhD
Prof. Dr. Vásárhelyi Barna MTA doktora
Prof. Dr. Szántó Sándor MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja: DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület tanterme
2024 február 9. 13:00

BEVEZETÉS

HÁTTÉR

Az öregedés az élet természetes velejárója. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization (WHO)) adatai szerint a 60 év felettiiek százalékos aránya 2050-re legalább 1,5-szeresére emelkedhet. Ez azt jelenti, hogy egy idősödő populációban élünk. Az életkor előrehaladtával különböző változások mennek végbe a személy szervezetében. Ezért nemcsak fiatal korban, hanem idős korban is nagyon fontos odafigyelni a szellemi és testi egészségre. A legismertebb elváltozások a csonttömeg csökkenésével járó (osteoporosis), valamint a musculoskeletális rendszert érintő változások. Az életkorral járó változásokat a musculoskeletális egészségben sarcopeniának nevezzük. Rosenberg a sarcopenia kifejezés eredetéről szóló tanulmányában a görög sarx és penia szavakat idézte, amelyek jelentése hús és veszteség; a kifejezés a sovány testtömeg életkorral összefüggő csökkenését tükrözi, amely a mobilitás, a táplálékfelvétel és a tápláltsági állapot, valamint az általános önállóság megváltozásában és az életminőség romlásában nyilvánul meg. Ezért a sarcopenia egy súlyos probléma az idősebb korosztályú populációban. Világszerte ismert állapot, az előfordulási gyakorisága 0,9 és 53,5% közé esik a használt definíciótól függően a különböző vizsgálatokban. Kínában a közösségben élő 60 évnél idősebb korosztály között 12,5% és 8,5% a sarcopenia előfordulási gyakorisága nőkben és férfiakban. Ez az arány hasonlít más országokban talált adatokhoz, ahol 15-17% a kapott arány. A 85 év feletti időseknél kapott 21%-os előfordulási arány sem mutat jelentősebb emelkedést. A sarcopenia rossz prognózisú, folyamatos rosszabbodást mutató mozgásszervi betegség, amely az izomzat csökkenésével és minőségi változásával, az erő és a fizikai teljesítmény romlásával jár. A sarcopeniát eredetileg az idősek életkorral összefüggő vázizomzat csökkenéseként írták le (primer sarcopenia). Ma már fiatalabb korban is előfordul a különböző patológiák okozta izomsorvadás (másodlagos sarcopenia).

A sarcopenia saját kóddal rendelkezik a betegségek nemzetközi osztályozásában (ICD kód: M62.84). A sarcopenia definíciója azóta továbbfejlődött, és inkább az izomfunkcióra összpontosít, amelyet az izomerő, a fizikai teljesítmény határoz meg, és amely a releváns klinikai következmény hatékony előrejelzője, nem pedig az izomtömegre. A sarcopenia előfordulási gyakorisága a korral nő. Az izomtömeg és az izomerő - csakúgy mint a csontsűrűség (a 30-as évekig) - fokozatosan növekszik fiatal korban, és a 40-es években éri el a maximumát, majd 50 éves kor után fokozatosan csökken. Az izomtömeg 0,5-2%-al, az izomerő pedig 1,5-5%-al csökken minden évben; és ez a folyamat felgyorsul 65 éves kor fölött, és 80 éves kor után már csak a korábbi maximum 40%-át éri el az izomtömeg.

PATOFIZIOLÓGIA

A teljes testtömeg 30-40%-át és a fehérjetartalom 75%-át teszi ki a vázizomzat. A harántcsíkolt izmok posztmitotikus, többmagvú izomsejtek myofibrillumáiból állnak. A bazális lamina szatellit sejtjei fontos szerepet játszanak a regenerációban. Ezek az összejszerű sejtek egyrészt a megújulást, másrészt a további proliferációt és a differenciálódást szolgálják. Az izomfehérjék építése és lebontása közötti egyensúlytól függ az izomsejtjeink száma, az egyre fokozódó katabolizmus az életkor előrehaladtával az izomzat tömegének csökkenéséhez vezet. Az öregedéssel az izom szatellita sejtjei fokozatosan kimerülnek, ezáltal a regeneráció gyengül, az izomzat növelését célzó ingerekre egyre inkább érzéketlenné válik, a génexpresszió megváltozik, az inzulinérzékenység csökken, károsodik neuromuszkuláris ingerületátvitel.

A SARCOPENIA JELENTŐSÉGE

Az idősek egészségének és jóllétének megőrzése nagy kihívás, és ezzel összefüggésben az izom- és csontrendszer általános változásai is fontos szerepet játszanak. A sarcopenia számos társbetegséggel jár együtt, amelyek jelentős hatással vannak a közegészségügyre. A sarcopenia következményei közé tartozik a magas mortalitás, a megnövekedett elesési kockázat, a hosszan

tartó kórházi kezelések, a megnövekedett törési kockázat, a mozgás- és fizikai funkciócsökkenés, valamint a rosszabb életminőség. Az Egyesült Nemzetek Szövetségének (ENSZ) becslése szerint 2020-ban világszerte 985 millió nő volt ≥ 50 éves, és ez a szám 2050-re várhatóan 1,65 milliárdra emelkedik. A 2011-es magyarországi konszenzus szerint 2 179 606 nő volt ≥ 50 éves (a lakosság 21,9%-a). A legfrissebb 2022-es adatok szerint ez a szám 2 189 456, ami a teljes népesség 22,57%-a. Ez a népesség posztmenopauzálisnak tekinthető, mivel a menopauza csekély eltérést mutat az emberi populációkban a kezdet időpontjának tekintetében, ez 50 éves kor körülre tehető, és az elmúlt 100 évben meglehetősen stabil maradt a fejlett társadalmakban. Tanulmányok arra utalnak, hogy a menopauza során az ösztrogénszint csökkenése szerepet játszhat a sovány testtömeg csökkenésében. Továbbá a sarcopeniában szenvedő posztmenopauzában lévő nők életminősége is romlik Cevei és munkatársai nemrégiben végzett vizsgálatában. A nők esetében a sarcopenia miatt megnövekedett esések száma, együtt a szintén nagy százalékban jelenlévő osteoporózissal, nagymértékben fokozza a törési kockázatot, ezen belül a combnyaktöréseket is, és amelyek súlyos következményei megnövelik a mortalitási adatokat is.

A SARCOPENIA DIAGNÓZISA

A múltban a sarcopenia diagnózisának felállítását akadályozta a széles körben elfogadott klinikai definíció hiánya. A European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 2010-ben alkotta meg a sarcopenia diagnózisának keretet adó definíciót. A definíciót 2019-ben finomították, és egy jól meghatározott algoritmus keretében tartalmazza az izomerő, az izomtömeg és a fizikai teljesítmény értékelését. Bár az EWGSOP2 konszenzus kimerítő listát ad a módszerekről, az izomerő értékelésére a kézfogás erősségének meghatározását, az izomtömeg meghatározására a kettős energiájú röntgenabszorpciót (DXA), a fizikai teljesítőképesség meghatározására pedig a járási sebességet javasolják.

A SARQoL KÉRDŐÍV

Történelmileg a mortalitás volt a közegészségügy elsődleges mutatója. A modern orvosi innovációk jelentősen megnövelték a várható élettartamot, így az orvostudomány inkább az életminőségre (QoL) összpontosít, és ezért szükség van annak objektív értékelésére. Ezt követően a QoL kifejezés egyre nagyobb teret nyert az egészségügyben. Ennek következtében az egészséggel kapcsolatos QoL mérésére szolgáló eszközök megalkotása és tesztelése került a figyelem középpontjába. Az egészséggel kapcsolatos felfogás intenzív változáson ment keresztül, ahol a koncepció a hagyományosan kedvelt negatív egészségi kockázatok és azok következményei helyett a dominánsan pozitív életminőség értékelését ösztönözte.

Az Egészségügyi Világszervezet meghatározása szerint az egészséggel kapcsolatos életminőséget úgy tekintik, hogy az egészség "az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszerei, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magába foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonyát." Látható a megfogalmazásban, hogy a megfelelő életminőség nem csupán a betegség vagy gyengeség hiánya, és a sarcopeniában szenvedő egyéneknél az életminőség csökkenése várható. Beaudart és munkatársai 2015-ös törekvéséig a sarcopeniás alanyok QoL-át pusztán általános kérdőívek alapján ítélték meg, amelyek nyilvánvalóan nem képesek megragadni az állapot nem egyértelmű hatásait. Beaudart és munkatársai a sarcopeniában szenvedő betegek QoL meghatározásának koncepcióját (SarQoL) a QoL-kérdőívek kidolgozásának alapvető eljárásai, szakértői ajánlások és tanulmányok alapján fogalmazták meg. A SarQoL-t Beaudart és munkatársai francia nyelven fejlesztették ki és validálták. A kérdőívet a mai napig 30 nyelvre fordították le, és az interneten elérhetővé tették a www.sarqol.org címen. Ezenkívül az angol, román, holland, lengyel, magyar, litván, orosz,

görög, ukrán, szerb, spanyol, koreai, kínai, koreai és török változatát is validálták és pszichometriai tulajdonságait értékelték.

Az eredeti SarQoL kérdőív magyar fordítását Hodinka és munkatársai 2018-ban készítették el, majd 2022-ben Greenick és munkatársai validálták.

CÉLKITŰZÉSEK

Annak tudatában, hogy a sarcopenia magyarországi prevalenciáját illetően hézag van ismereteinkben, jelen tanulmány egyik célja a sarcopenia előfordulási gyakoriságának meghatározása volt egy posztmenopauzában lévő magyar kohorszban az EWGSOP2 konszenzus ajánlásának felhasználásával. Miután pedig a vizsgálatnak része volt a SarQoL kérdőív magyar változatának kitöltése, külön megvizsgáltuk és értékeltük a kérdőív diszkriminatív erejét, a belső konzisztenciáját, valamint a padló- és plafonhatását (floor, ceiling effect).

MÓDSZEREK

VIZSGÁLT POPULÁCIÓ

Ebben a keresztmetszeti vizsgálatban a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Regionális Osteoporosis Központjába rutin csontdenzitometriás vizsgálatra érkező nők vehettek részt. Összesen 100 olyan, a közösségben élő nőt toboroztunk, akik kielégítették önbevallás alapján a posztmenopauzális státuszra vonatkozó felvételi kritériumokat, ≥ 50 évesek voltak, és írásbeli beleegyezésüket adták. Az önbevallás szerinti menopauzát az utolsó menstruációt követő legalább 12 hónapos folyamatos amenorrhoeaként definiáltuk. A járóbeteg-szakrendelésre érkezéskor a betegeket szóban tájékoztattuk a vizsgálati kezdeményezésről, rövid összefoglalót adtunk a sarcopenia fontosságáról, és részletesen ismertettük a különböző vizsgálati eljárásokat. A 100 páciensre

vonatkozó vizsgálati célt 3 hónap alatt, 2019 januárja és márciusa között teljesítettük. A nők egyike sem utasította vissza a vizsgálatban való részvételt. A SarQoL kérdőívet a sarcopeniával foglalkozó, előzőekben vizsgált kohorsznak adtuk ki, hogy megvizsgálhassuk annak pszichometria tulajdonságait. A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük, és a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta (5314-2019. számú jóváhagyás).

VIZSGÁLATI ELJÁRÁSOK

A vizsgálat az önkitöltős, 5 tételes (SARC-F) kérdőívvel kezdődött, melyben az erőnléttel, járóképességgel, székből való felállással, lépcsőzéssel és esésekkel kapcsolatos kérdésekre kell válaszolni, majd az izomerő, az izommennyiség és a fizikai teljesítőképesség felmérése következett.

SARC-F KÉRDŐÍV

A SARC-F kérdőívet az EWGSOP2 ajánlja a sarcopenia felismerésének eszközeként, ahol a sarcopeniára jellemző gyanújelekkel kapcsolatos kérdésekre válaszolnak a betegek. Az 5 tételből álló SARC-F kérdőív a sarcopenia kockázatának szűrőeszköze, amely a beteg szubjektív megítélése a saját erőnlétével, járóképességével, székből felállásával, lépcsőzéssel kapcsolatban és választ ad a korábbi időszakban esetlegesen bekövetkezett esések meglétéről vagy hiányáról. Malmstrom és munkatársai leírása szerint a SARC-F skála maximális pontszáma 10 (az 5 komponens mindegyikére 0-2 pont adható; és az összesítésben 0 pont a legjobb és a 10 a legrosszabb), a ≥ 4 pont megléte a sarcopenia kivizsgálására irányuló diagnosztikai vizsgálatok indikációja. Az erőt úgy értékeli, hogy megkérdezik a válaszadókat, hogy mekkora nehézséget okoz számukra nagyjából 4,5 kg, azaz 10 font felemelése vagy cipelése (0 = nincs nehézség, 1 = némi nehézség, 2 = nagyon sok vagy képtelen). A járóképességet úgy értékeli, hogy feljegyezzük, hogy a válaszadónak mekkora nehézséget okoz egy szoba átsétálása, és ehhez segítségre vagy segédeszközökre van szüksége (0 = nincs

nehézség, 1 = némely nehézség, és 2 = nagy nehézség, segédeszközök használata, vagy személyes segítségre van szüksége). A székről való felkelés arra vonatkozik, hogy mennyire nehéz felállni egy székről vagy ágyról, és hogy ehhez szükségük van-e segítségre vagy segédeszközökre (0 = nincs nehézség, 1 = némi nehézség, és 2 = nagyon nehéz, segédeszközök használata, vagy segítségre van szükségük). A lépcsőzést úgy határozzuk meg, hogy megkérdezzük, hogy a válaszadónak mennyire nehéz megmászni 10 lépcsőfokot (0 = nincs nehézség, 1 = némi nehézség, és 2 = nagy nehézség, vagy nem képes rá). Az esések esetében az előző évben négyszer vagy többször bekövetkezett esésről szóló beszámolót 2-nek, az évi 1-3 alkalommal megtörtént esést 1-nek, ha nem volt esés, azt pedig 0-nak kell értékelni.

AZ IZOMERŐ ÉRTÉKELÉSE

Az izomerő mérése a kézszorító erősségével (HGS - Hand Grip Strenght) történt, amelyet a Jamar technologies hidraulikus kézdinamométerével (JLW Instruments, Chicago, IL, USA / Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL) mértünk a Roberts és munkatársai által leírtak szerint. Röviden, a páciens kényelmesen elhelyezkedik egy rögzített lábakkal és karokkal, valamint háttámlával ellátott székben, alkarját a szék karfájára helyezi, csuklóját pedig hüvelykujjával felfelé fordítva a szék karfájának vége fölé helyezi. Bemutatjuk a dinamométer használatát, és hangsúlyozzuk annak fontosságát, hogy feszes fogásnál regisztráljuk a legjobb eredményt. A műszer kényelmesen a páciens domináns kezében van, a hüvelykujj a fogantyú egyik oldala, az ujjak pedig a másik oldala körül helyezkednek el. A gravitáció hatásának ellensúlyozására a vizsgáló a tenyerével támasztja meg a műszer talpát, biztosítva, hogy a műszer mozgása ne legyen korlátozva. Erős szorítást kell alkalmazni, amíg a mérőtű nem emelkedik tovább. A fogóerősséget a külső tárcsán kell leolvasni kilogrammban. A mérést megismételjük a bal kézzel, további két méréssel mindkét kézzel, és a hat leolvasott érték közül a legmagasabbat és a domináns kezet rögzítjük.

Kettős energiájú röntgenabszorpciometriás egésztest-vizsgálatot végeztünk a LUNAR Prodigy (GE-Lunar Corp., Madison, WI, USA) denzitométerrel egy képzett DXA technikus segítségével, hogy felmérjük a zsírtömeget, a sovány izomtömeget és a csonttömeget különböző régiókban. A végtagi vázizomzat tömegét (ASM = végtagok sovány testtömege – végtagok csonttömege) a karok és a lábak (mind a négy végtag) sovány izomtömegének összegeként számítottuk ki, feltételezve, hogy minden nem zsír- és nem csontszövet vázizomzat. Mivel az EWGSOP2 kritériumok nem tesznek ajánlást az ASM testmért, testmagasság általi kiigazítására, az ASM (<15 kg) önmagában a sarcopenia diagnózisának felállítására szolgált. A végtagi vázizomzat tömegindex (ASMI) meghatározásához az adott személy négy végtagjának izomtömegeit összeadtuk, majd a magasságának a négyzetével elosztottuk, és kg/m^2 mértékegységre váltottuk át. Majd egy referencia cut-off értéket ($\text{ASMI} < 5,5 \text{ kg/m}^2$) használva tudtuk meghatározni a sarcopenia meglétét. Ezen testmagassághoz illesztett index mellett használhatunk még testtömeghez (vázizomtömeg [kg]/ testtömeg [kg]) vagy testtömeg-indexhez (vázizomtömeg [kg]/ testtömeg-index (testtömeg [kg]/ testmagasság [m^2])) illesztett indexeket is.

A FIZIKAI TELJESÍTMÉNY ÉRTÉKELÉSE

A fizikai teljesítőképességet a 4 méteres járási sebesség teszt, más néven a 4-metre Gait Speed test (4MGS) segítségével vizsgáltuk. A betegek 4 métert tettek meg egy egyenes, világosan kijelölt pályán a szokásos tempójukban, sétapálcával vagy járókerettel, ha rendszeresen használják, és a megtett időt stopperórával mértük. A sebesség a megtett távolság és a stopperórával mért idő hányadosa volt. A sarcopenia 2019-es definíciója szerint az alacsony izomerővel rendelkező betegeket valószínűsíthető sarcopéniával diagnosztizálják, a sarcopenia kimondható az alacsony izommennyiség vagy izomerő további dokumentálása által, továbbá a

sarcopenia súlyosnak minősül, ha a betegnél alacsony izomerő, izommennyiség és alacsony fizikai teljesítmény jelentkezik.

SARQoL

A SarQoL kérdőív 22 kérdésből áll, amelyek összesen 55 egyedi tételből tevődnek össze, és amelyeket egy 4 pontos Likert-skálán értékelnek. A kérdőív úgy van kialakítva, hogy maximálisan 100 pontot ad, ahol a magasabb pontszámok jobb életminőséget tükröznek. Az 55 tétel hét különálló doménbe van sorolva, az 1. doméntól a 7. doménig. Az egyes domének a következő különálló jellemzőkkel foglalkoznak: 1. domén - fizikai és mentális egészség; 2. domén - mozgás; 3. domén - testfelépítés; 4. domén - funkcionalitás; 5. domén - mindennapi élettevékenységek; 6. domén - szabadidős tevékenységek; 7. domén - félelmek. A kérdőív egy önkitöltős kérdőív, amelyet úgy terveztek, hogy 10 perc alatt kitölthető legyen. A regisztrációt követően ingyenes, személyre szabott hozzáférés áll rendelkezésre, és a válaszoknak az online platformon erre a célra szolgáló mezőkbe történő beírása után kiszámításra kerülnek az általános és az egyes doménekhez kapcsolódó pontszámok. Az összes kitöltött kérdőív és a kiszámított pontszámok tárolásra kerülnek és igény szerint visszakereshetők. Kohorszunkban a kérdőív magyar nyelvű változatát alkalmaztuk. A pszichometriai tulajdonságok ellenőrzése diszkriminatív erőelemzésből (power analysis), a belső konzisztencia értékeléséből, valamint a padló- és plafonhatás értékeléséből álltak. Beaudart és munkatársai javaslatának megfelelően a diszkriminatív erőelemzést a teljes vizsgálati populáción (n=100) végeztük el, az utóbbi két elemzést pedig csak azokon, akiknél a sarcopenia diagnózisát az EWGSOP2 definíció szerint felállíthattuk (n=31). A kérdőív diszkriminatív erejének elemzéséhez feltételezzük, hogy a SarQoL kérdőív alapján szerzett pontszám magasabb a sarcopeniával nem rendelkezőknél, mint a sarcopeniás alanyoknál. Korrelációs elemzést végeztünk a SarQoL kérdőív általános és domén pontszámai és a sarcopeniás egyének végtagi vázizomtömege között. A SarQoL kérdőív homogenitását, azaz belső konzisztenciáját a Cronbach-alfa együtthatóval mértük. Az általános

és a domén SarQoL-tartományok pontszámaira vonatkozó alsó és felső határokat akkor állapítottuk meg, amikor az alany a legalacsonyabb vagy a legmagasabb pontszámot érte el. Az alanyok által elért pontszámok között a 15%-nál nagyobb alsó és felső határokat szignifikánsnak tekintettük.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A leíró statisztikákat minden folytonos változó esetében medián és tartomány formájában adtuk meg. A korrelációelemzéshez a Spearman-féle korrelációs együtthatót számítottuk ki. A Spearman ρ 0,81 feletti, 0,61 és 0,80 közötti, 0,41 és 0,60 közötti, 0,21 és 0,40 közötti, illetve 0,20 alatti értékeit kiválónak, nagyon jónak, jónak, elfogadhatónak és elégtelennek értékeltük. A paraméterek közötti korrelációk és független összefüggések meghatározására egyváltozós és többszörös regressziós elemzést alkalmaztunk a stepwise módszerrel. A végtagi vázizomtömeg volt a függő változó, a SARC-F, a testsúly, a testmagasság, a testtömegindex, a HGS és a GS pedig a független változók. A β standardizált lineáris együtthatókat határoztuk meg, hogy megmérjük a két paraméter közötti lineáris korrelációt. A függő és a független változók közötti független összefüggést a B (95%CI) regressziós együttható jelezte. A statisztikai szignifikanciát a $< 0,05$ p-értékek jelentették. Az eloszlás normalitását a Kolmogorov-Smirnov-tesztel vizsgáltuk. A Mann-Whitney U-tesztet végeztük a SarQoL össz- és domén pontszámok különbségének értékelésére a sarcopeniás és a nem sarcopeniás betegek között. A bináris logisztikus regresszióval számított esélyhányadost (95% CI) a SarQoL kérdőív általános és domén pontszámai és a sarcopenia valószínűsége közötti kapcsolat mérésére használtuk. A SarQoL kérdőív belső konzisztenciájának értékelésére a Cronbach-alfa együtthatót számítottuk ki. A 0,70-nél nagyobb Cronbach-alfa-koefficiens értéket magas szintű belső konzisztenciának tekintettük. A statisztikailag szignifikáns különbséget $p < 0,05$ -nek tekintettük. Az elemzéseket az SPSS Statistics szoftver 25.0 és 29.0-s verziójával (IBM Corps., Armonk, NY, USA) végeztünk.

EREDMÉNYEK

Az EWGSOP2 definíciója szerint a vizsgálatban részt vevők között a valószínű sarcopenia (alacsony izomerő), a sarcopenia (alacsony izomerő és alacsony izommennyiség) és a súlyos sarcopenia (alacsony izomerő, izommennyiség és alacsony fizikai teljesítmény) eloszlása 36%, 31% és 8% volt. Az alacsony (<15kg) és a normál (≥15kg) ASM-el rendelkező vizsgálati résztvevők összehasonlításakor szignifikáns különbségeket találtunk a testsúlyban (57 (41-71) kg versus 67,5 (47-95) kg; $p < 0,001$), a magasságban (152,5 (141-170) cm versus 158 (146-169) cm; $p < 0,001$), a testtömeg indexben (24,2 (19,2-31,3) kg/m² versus 27,5 (18,8-36,5) kg/m²; $p < 0,001$), SARC-F kérdőíves pontszámában (6 (4-9) versus 2 (0-7); $p < 0,001$), kézszorító erőben (12,6 (10,9-14,5) kg versus 21,2 (11,1-27,9) kg; $p < 0,001$) és a járási sebességben (1,05 (0,39-1,61) m/s versus 1,11 (0,9-1,61) m/s; $p < 0,001$). Az ASM számításánál használt összes paraméter, azaz a bal felső végtag, a bal alsó végtag, a jobb felső végtag és a jobb alsó végtag zsírmentes tömege, statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál, akiknek a végtagi vázizomzat tömege kisebb, mint 15 kg volt. A Cawthon és munkatársai által javasolt, BMI-vel korrigált ASM is szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál, akiknek ASM < 15 kg volt. A végtagi vázizomzat tömege statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatott a magassággal, a testtömeggel, a testtömegindexszel, a SARC-F kérdőív pontszámával, a HGS-el és a GS-el. A kohorsz adatok egyváltozós elemzése során az alacsonyabb végtagi vázizomtömegű résztvevőknek alacsonyabb volt a magasságuk, a súlyuk, a testtömegindexük, a kéz szorító erejük és a járássebességük, valamint magasabb SARC-F pontszámmal rendelkeztek. A többszörös lineáris regressziós elemzés kimutatta, hogy a magasság, a testsúly, a HGS és a GS független előrejelzői voltak a végtagi vázizomzat tömegének. A vizsgálat minden résztvevője (n=100) kitöltötte a SarQoL kérdőívet. Az összesített és részdoméni medián (interkvartilis tartomány - IQR) a SarQoL kérdőív kérdéseire adott válaszok SarQoL weboldalra történő bevitelével lettek kiszámítva.

A sarcopeniás és a nem sarcopeniás alanyok összehasonlításában statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt az összesített SarQoL-pontszám (75,3 (62,1-86,3) vs. 83,7 (71,4-92,1); $p=0,041$) [medián(IQR)]. Az egyes domének közül a mozgás D2 (72,2 (55,6-88,9) vs. 86,1 (69,4-97,2); $p=0,008$) és a mindennapi élettevékenységek D5 (78,3 (55,0-88,3) vs. 88,3 (75,8-94,1); $p=0,012$) volt az a két domén az összesen 7 domén közül, amelyben statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a sarcopeniás és a nem sarcopeniás személyek között. Ezenkívül a sarcopenia valószínűségét statisztikailag szignifikánsan előre jelezte a SarQoL kérdőív összesített pontszáma, a SarQoL kérdőív D2 mozgási doménjének pontszáma és a SarQoL kérdőív D5 mindennapi élettevékenységek doménjének pontszáma 0,967 (0,942-0,997), 0,970 (0,948-0,993) és 0,965 (0,940-0,990) esélyhányadosokkal (95% CI).

A sarcopeniás alanyok statisztikailag szignifikáns korrelációt mutattak az összesített SarQoL pontszám (Spearman $\rho = 0,412$) és a D2 domén - mozgás SarQoL kérdőív pontszáma (Spearman $\rho = 0,372$), a D3 domén - testösszetétel SarQoL kérdőív pontszáma (Spearman $\rho = 0,439$) és az D5 domén - mindennapi élettevékenységek SarQoL kérdőív pontszáma (Spearman $\rho = 0,372$) és a végtagi vázizomzat tömege között.

A 0,937-es összesített Cronbach-alfa a SarQoL kérdőív magyar változatának magas belső következetességét jelezte. A Cronbach-alfa értéke 0,917 (a 4. domén - funkcionalitás – törlése mellett) és 0,945 (a 6. domén - szabadidős tevékenységek – törlése mellett) között változott. Ezenkívül valamennyi tartomány pontszáma statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatott az összpontszámmal, a Spearman-féle ρ érték 0,529 (6. domén - szabadidős tevékenységek) és 0,949 (5. domén - mindennapi életvitellel kapcsolatos tevékenységek) között változott.

Egyetlen sarcopeniás alany sem mutatta a SarQoL-kérdőív legalacsonyabb vagy legmagasabb összesített pontszámát. Következésképpen nem volt sem alsó, sem felső skálacsillapító hatás. Az egyes részdomének tekintetében viszont az padló- és plafonhatások elemzése során 3. domén - testösszetétel és a 7. domén - félelmek esetében 22,6%-os, illetve 32,3%-os

szignifikáns plafoneffektus volt tapasztalható. Nem szignifikáns (<15%) plafonhatás volt megfigyelhető az 1. domén - fizikai és mentális egészség (9,7%), a 2. domén - mozgás (3,2%) és az 5. domén - mindennapi életvitel (3,2%) esetében. A 4. domén - funkcionalitás és a 6. domén - szabadidős tevékenységek esetében nem észleltünk felső skálacsillapító hatást. Az egyes domének egyikénél sem észleltünk alsó skálacsillapító hatást.

MEGBESZÉLÉS

Az EWGSOP2 által részletezett algoritmus szerint haladva, a vizsgálatunkban 40 (40%) személynél a SARC-F kérdőív eredménye alapján a sarcopenia diagnózisa felmerült, őket tovább vizsgálva 36 személynél az izomerő alapján a sarcopenia valószínűsíthető volt, 31-nél az izomtömeg alapján bizonyítottá vált a sarcopenia, 8-nál pedig a fizikai teljesítőképesség értékelését követően súlyos sarcopeniát diagnosztizáltunk. Bár az EWGSOP2 kritériumok nem határozzák meg kifejezetten a presarcopenia fogalmát, azok, akiknek SARC-F pontszáma ≥ 4 és az ASM $>15\text{kg}$, a presarcopeniás kategóriába sorolhatók, és a közeljövőben szigorú nyomon követésre szorulnak. Vizsgálatunkban 5 személy esetében igazolódtak a presarcopenia kritériumai.

A sarcopenia előfordulási gyakoriságáról meglehetősen sokan számoltak be a világ különböző részeiről. Bár a 2010-es EWGSOP konszenzus meghatározza a sarcopenia értékelésének rendszerét, engedékeny abban, hogy a változókat különböző technikákkal mérjék, ami természetesen teret enged az eltéréseknek a közzétett prevalencia adatok összehasonlítása tekintetében. A közzétett adatok a sarcopenia prevalenciáját illetően 0,9 és 53,5% között mozognak, a fent említettek magyarázatot adhatnak erre a nagy eltérésre, de más tényezők, mint például a vizsgálatban résztvevők változó életkora és a két nem bevonása vagy be nem vonása a vizsgálati kohorszba, szintén hozzájárulhatnak ehhez. Meg kell említeni, hogy az

EWGSOP konszenzusos ajánlásai mellett a Nemzetközi sarcopenia Munkacsoport (IWGS) és az Ázsiai sarcopenia Munkacsoport (AWGS) ajánlásai is használatosak.

Vizsgálatunk valószínűsíthető korlátai a résztvevők viszonylag alacsony száma és a férfiak be nem vonása. A vizsgálat résztvevői olyan nők voltak, akiket rutinszerű csontdenzitometriás vizsgálatra utaltak, és ezért önmagukban nem reprezentálják az átlagos populációt. Szelekciós torzítás merül fel, mivel a rutinvizsgálatoktól vonakodó, posztmenopauzális nők kimaradhattak a vizsgálatból, továbbá nagyobb valószínűséggel vonódhattak be a vizsgálatba azok, akiknek mozgásszervi panaszuk volt. Az önértékelésen alapuló menopauza státusz megbízhatóságát megzavarhatja a bejelentő szubjektív emlékezete, és talán a tüszőmirigy-stimuláló hormon szintjének kiegészítő értékelése tovább segíthette volna a vizsgált nők menopauzális státuszának pontosabb dokumentálását. A vizsgált populáció mintájának mérete 100 résztvevőre korlátozódott. A jelen vizsgálat fő célja a sarcopenia prevalenciájának becslése volt egy közösségben élő, posztmenopauzában lévő járóbeteg-populációban. Egy statisztikai vizsgálatban a mintanagyság kiszámításához szükséges a populációban várható arányok, prevalenciák ismerete, amelyek korábbi tanulmányokból vagy pilot projektekből származnak. A sarcopenia prevalenciájára vonatkozóan nincsenek magyar adatok, de mivel tudjuk a korábbi, külföldi kutatásokból, hogy más populációkban a sarcopenia előfordulási gyakoriságát, a nők esetében, a különböző korcsoportokban, bár a sarcopenia különböző definíciói alapján 0,9-43,1% között becsülték meg, a jelen vizsgálatban választott mintaméret a 7% alattira becsült prevalencia esetén megfelelő lenne. A jelen tanulmány megállapításai a legjobb esetben is egy pilot tanulmány eredményeinek minősülnek, az ezzel járó megkötésekkel és az átlagos populáción alapuló mintaméret meghatározását szorgalmazzák. Az eredmények további korlátai közé tartozik a potenciális zavaró tényezőkre, például a teljes testzsírra, a fizikai aktivitásra, az étrendre és az etnikumra vonatkozó adatok hiánya.

A legtöbb tanulmány nem állapít meg szignifikáns összefüggést a sarcopenia prevalenciája és a nem között. Mindazonáltal Landi és munkatársai arról számoltak be, hogy a férfiak gyakrabban érintettek, mint a nők, Patel és munkatársai pedig tanulmányukban a sarcopenia gyakoribb előfordulását mutatták ki a nőknél, mint a férfiaknál. A konszenzus hiánya, valamint a férfiak és nők sarcopenia prevalenciájára vonatkozó eltérései a tanulmányok között, további vizsgálatokat tesznek szükségessé a nemnek a sarcopenia prevalenciájára gyakorolt hatására vonatkozóan.

Az ösztrogén csökkenése, különösen a menopauzát követően, az egyik olyan tényező, amely a nők izomtömegének csökkenésében szerepet játszik.

Tanulmányunkban a 2019-ben közzétett EWGSOP2 ajánlásokat használtuk. Az EWGSOP-hoz képest az EWGSOP2 jobban körülhatárolta az izomerő, az izomtömeg és a fizikai teljesítmény értékelésére ajánlott technikákat. Az izomtömeg értékelésére a DXA technikát alkalmaztuk a vázizomzat végtagi izomtömegének segítségével. Az EWGSOP2 kritériumai által ajánlott módon az ASM-et kohorszunkban nem igazítottuk a testmérethez. Mindazonáltal a nem korrigált ASM használata a sarcopenia diagnosztizálására korlátozza az összehasonlíthatóságot a korábbi tanulmányokkal, ahol az ASM-et a testmagassághoz vagy a testtömegindexhez igazították.

A tudományos közösség számára 2015-ben Beaudart és munkatársai kifejlesztették és validálták az első sarcopeniára specifikus életminőségi kérdőívet. A különböző nyelvekre lefordított SarQoL kérdőíveket validáló tanulmányok eredményeit összefoglaltuk. Látható, hogy különböző méretű kohorszokat vizsgáltak, amelyekben a sarcopeniában szenvedő alanyok aránya változó volt. Az is felismerhető, hogy e tanulmányok közül csak 7 tudott megfelelni annak a követelménynek, amely legalább 50 sarcopeniás alany bevonását követeli meg a kérdőív belső konzisztenciájának, valamint a padló- és plafonhatásának értékeléséhez. Ezenkívül a sarcopenia definíciójának egységes alkalmazása is hiányzik a különböző

tanulmányokban. Mi az EWGSOP2 definíciót használtuk, és kettős energiájú röntgenabszorpciót alkalmaztunk a sovány izomtömeg meghatározására. Talán hangsúlyozni kell, hogy a SarQoL kérdőív Beaudart és munkatársai által történő megalkotásakor az EWGSOP definíció volt használatban. A sarcopenia EWGSOP2 definícióját 2019-ben publikálták, az ezt követően elvégzett összes SarQoL vizsgálat ezt a frissített definíciót választotta a sarcopenia meghatározására a vizsgált populációkban, kivéve Le et al-t, aki az AWGS 2019 definíciót használta.

A felmérések jellemzően erő elemzést követelnének meg, viszont a résztvevő alanyok alacsony száma általában rontja ezt a statisztikai erőt, és mivel a sarcopenia prevalenciáját a különböző populációkban most térképezik fel, ez hátráltatja a robusztus statisztikai elemzésekhez bevonandó személyek számának, a mintanagyságnak a meghatározására irányuló kísérleteket. Vizsgálatunk korlátja, hogy, a SarQoL kérdőív belső konzisztenciájának, valamint alsó- és felső határhatásának értékeléséhez az ajánlott 50 alany helyett csak 31 sarcopeniás beteg adatai álltak rendelkezésre.

Az ösztrogénszint csökkenése, különösen a menopauza idején, a sovány testtömeg csökkenését okozhatja. Ennek fényében, mindkét nem bevonása a sarcopenia vizsgálatokba felhívhatja a különböző kutatási kérdéskörökkel kapcsolatos értelmezést, emellett azok a kohorszok, ahol mindkét nemet bevonták a következtetések levonásához, természetesen gátolhatják a kutatási hipotézis elfogadható bizonyítását. Ezenkívül a témában publikált különböző tanulmányok vizsgálati protokolljainak heterogenitása gátolja a fej-fej melletti összehasonlítást.

Bár a SarQoL kérdőív összpontszámának diszkriminatív erejét a legtöbb tanulmány validálta, az egyes doméneken kapott eredmények heterogének. Az eredeti francia SarQoL kérdőív, majd később a holland, litván, orosz, görög és török változat validálása során a sarcopeniás betegek mind a 7 független domén-re vonatkozó pontszámai szignifikánsan alacsonyabbak voltak a

nem sarcopeniás betegekhez képest. Más validációs vizsgálatokban az angol változat esetében D3, D6 és D7; a román változat esetében D4 és D6; a lengyel változat esetében D4, D6 és D7; az ukrán változat esetében D2 és D6; a Fabrega-Cuadros és munkatársai által végzett spanyol vizsgálat esetében a D2, a kínai változat esetében a D6; és a Montero-Errasquin és munkatársai által végzett spanyol vizsgálat esetében a D2, D3, D6 és D7 tartományok pontszámai nem voltak szignifikánsan alacsonyabbak a sarcopeniában szenvedő személyeknél. A Matijevic és munkatársai által a szerb változatot használó tanulmány nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget az összesített és az egyes tartományok pontszámaiban a sarcopeniás és a nem sarcopeniás vizsgálati személyek összehasonlításában. A legvalószínűbb oka ennek a nem szignifikáns különbségnek az, hogy 687 nem sarcopeniás vizsgálati alanyt hasonlítottak össze mindössze 12 sarcopeniás vizsgálati alannyal. A mi vizsgálatunkban a SarQoL kérdőív általános pontszáma statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a sarcopeniás, mint a nem sarcopeniás alanyoké, mindazonáltal az egyes domének közül a D1, D3, D4, D6 és D7 nem volt szignifikánsan alacsonyabb a sarcopeniás alanyoknál. Bár egyes tanulmányok nem szignifikánsan, de alacsonyabb értékeket találtak a sarcopeniás alanyoknál a különböző doméneken, a D6-os domén - szabadidős tevékenységek - mindegyikben közös nevezőt jelent. Ennek oka itt talán egyrészt, ahogyan azt korábban Konstantynowicz és munkatársai felvetették, a kulturális különbség lehet, és ez különösen a szabadidős tevékenységek terén érzékelhető, másrészt a vizsgált kohorszok robusztus mintaméretének hiánya.

A SarQoL kérdőív magyar változatának belső konzisztenciája magas szintű volt, és statisztikailag szignifikáns korreláció volt az összesített és az egyes domének pontszámai között. Ez összhangban van az összes korábban publikált validációs vizsgálatokkal.

Vizsgálati kohorszunkban a D3 és a D7 domén-ben szignifikáns plafonhatást észleltünk. Korábban Dzhus és munkatársai ukrán kohorszukban a D7 tartományra vonatkozóan szintén szignifikáns plafonhatásról számoltak be. A valószínűsíthető magyarázat a D3 és D7

tartományban szereplő kérdések interkulturális szenzitivitásában rejtőzhet, mindazonáltal ezt az elképzelést Greenick és munkatársai cáfolják, amennyiben a SarQoL magyar változatát validálva magyar anyanyelvű romániai alanyokon, és nem találtak sem padló-, sem plafonhatást. Bár a validációs vizsgálathoz felvett kohorszban nem voltak sarcopeniás alanyok. Legjobb tudomásunk szerint a SarQoL kérdőív magyar változatának teszt-reteszt megbízhatóság vizsgálata még mindig függőben van.

Tekintettel a SarQoL kérdőívre vonatkozó, egyre bővülő ismeretanyagra, elképzelhető, hogy a pontozásának változása talán segíthet növelni a hatékonyságát a jövőbeni intervenciók vizsgálatokban. Mindazonáltal a sarcopenia egyre szélesebb körű ismerete, az egyre csak növekvő adatmennyiség és az állapotnak és következményeinek az egészségügyet érintő gazdasági vonatkozásai egyre nagyobb erőfeszítésekre sarkallhat bennünket a korai felismerésére és diagnosztizálására, mindemellett a SarQoL egy nagyon jó objektív kiindulópontot nyújthat ahhoz, hogy jobban megértsük az állapotnak a betegek életminőségére gyakorolt mindennapi hatását.

Eredményeink valószínűleg közegészségügyi következményekkel járnak, és felgyorsíthatják az egészséges öregedést elősegítő politikák kidolgozását.

KÖVETKEZETÉS

A sarcopenia 31%-os előfordulási gyakorisága a vizsgált posztmenopauzában lévő nők körében rávilágít az időskori állapot megfelelő felmérésének szükségességére.

A SarQoL kérdőív magyar változatának összpontszáma jelentős diszkriminatív képességgel rendelkezik a sarcopeniás és nem sarcopeniás betegek megkülönböztetésében, magas belső konzisztenciával rendelkezik, és nincs alsó- vagy felső határhatása.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization (WHO)) adatai szerint a 60 év felettiek százalékos aránya 2050-re legalább 1,5-szeresére emelkedhet. Az életkor előrehaladtával különböző változások mennek végre a személy szervezetében. A legismertebb elváltozások a csonttömeg csökkenésével járó osteoporosis, valamint a sovány testtömeg megfogyatkozásával járó sarcopénia, amely a mobilitás, a táplálékfelvétel és a tápláltsági állapot, valamint az általános önállóság megváltozásában és az életminőség romlásában nyilvánul meg.

Annak tudatában, hogy a sarcopenia magyarországi prevalenciáját illetően hézag van ismereteinkben, jelen tanulmány egyik célja a sarcopenia előfordulási gyakoriságának meghatározása volt egy posztmenopauzában lévő magyar kohorszban az EWGSOP2 konszenzus ajánlásának felhasználásával. Miután pedig a vizsgálatnak része volt a SarQoL kérdőív magyar változatának kitöltése, külön megvizsgáltuk és értékeltük a kérdőív diszkriminatív erejét, a belső konzisztenciáját, valamint a padló- és plafonhatását.

Az EWGSOP2 által részletezett algoritmus szerint haladva, a vizsgálatunkban 40 (40%) személynél a SARC-F kérdőív eredménye alapján a sarcopenia diagnózisa felmerült, őket tovább vizsgálva 36 személynél az izomerő alapján a sarcopenia valószínűsíthető volt, 31-nél az izomtömeg alapján bizonyítottá vált a sarcopenia, 8-nál pedig a fizikai teljesítőképesség értékelését követően súlyos sarcopeniát diagnosztizáltunk. 5 személy esetében presarcopenia kritériumai igazolódtak.

A SarQoL kérdőív magyar változatának belső konzisztenciája magas szintű volt, és statisztikailag szignifikáns korreláció volt az összesített és az egyes domének pontszámai között.



Nyilvántartási szám: DEENK/383/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pap Zoltán Domokos
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Pap, Z. D.**, Kalabiska, I., Balogh, Á., Bhattoa, H. P.: Evaluation of the sarcopenia quality of life (SarQoL) questionnaire in community dwelling outpatient postmenopausal hungarian women.
BMC Musculoskelet. Disord. 24 (1), 1-7, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-023-06454-2>
IF: 2.3 (2022)
2. **Pap, Z. D.**, Kalabiska, I., Balogh, Á., Bhattoa, H. P.: Prevalence of sarcopenia in community dwelling outpatient postmenopausal Hungarian women.
BMC Musculoskelet. Disord. 23 (1), 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-022-05167-2>
IF: 2.3

További közlemények

3. Pethő, Z., Kalina, E., **Pap, Z. D.**, Hódosi, K., Falcsik, R., Balogh, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H. P.: Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: a case control study.
BMC Musculoskelet. Disord. 22 (1), 1-9, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-03952-z>
IF: 2.562
4. Jakab, É., Kalina, E., Pethő, Z., **Pap, Z. D.**, Balogh, Á., Grant, W. B., Bhattoa, H. P.: Standardizing 25-hydroxyvitamin D data from the HunMen cohort.
Osteoporosis Int. 28 (5), 1653-1657, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3924-4>
IF: 3.856





5. Jakab, É., Pethő, Z., **Pap, Z. D.**, Kalina, E., Földesi, R., Balogh, Á., Antal-Szalmás, P., Bhattoa, H.
P.: Cystatin C as a potential predictor of osteoprotegerin levels in healthy men, a cross-sectional, observational study.
BMC Musculoskelet. Disord. 16 (277), 1-7, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0684-1>
IF: 1.684

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,702

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
4,6**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.08.18.

