

Kóros testösszetétel diagnosztikus kritériumainak
és a kezelés hatékonyságának vizsgálata
a klinikai gyakorlatban

Doktori tézisek

Molnár Andrea

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Szabolcs István, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Pálfi Erzsébet, Ph.D., főiskolai docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Reismann Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Harisi Revekka, Ph.D., adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Forgács Iván, Ph.D., professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Csernus Mariann, Ph.D., főiskolai adjunktus

Dr. Antal Magda, Ph.D.

Budapest
2017

BEVEZETÉS

A páciensek testösszetétele prognosztikus tényező a betegségek kimenetele szempontjából, mivel a kóros testösszetétel kedvezőtlen hatást gyakorol a morbiditásra, a mortalitásra, a konzervatív kezelések hatékonyságára, a műtéti szövődményekre, a regenerációra, növeli a kórházi tartózkodás hosszát, költségeit, valamint rontja az életminőséget. Rendszeres testösszetétel felméréssel és hatékony beavatkozással a progresszió lassítható, a kóros testösszetétel pedig kezelhető lehetne. Kutatómunkám során feltérképeztem a klinikumban használatos analízáló módszereket és eszközöket, majd keresztmetszeti és követéses vizsgálatokat folytattam bélbetegeknél és időseknél a táplálásterápia hatékonyságának kiértékelésére.

CÉLKITŰZÉSEK

A kutatás fő célja egy olyan kóros tápláltsági állapot kialakulásának kockázatát szűrő módszer kidolgozása, amely figyelembe veszi a testösszetételt (nemzetközi ajánlásoknak megfelelően), elegendő adatot szolgáltat a táplálásterápia hatékonyságának követéséhez és a járóbeteg gondozás szűk időkeretein belül is elvégezhető.

MÓDSZEREK

A prospektív, keresztmetszeti és követéses vizsgálatok során a kutatás tárgyát képezték az eszközök vizsgálatánál a bioelektromos impedancia analízis (BIA) módszer elvén működő testösszetétel analízálók által szolgáltatott adatok, a humán felméréseknél a vizsgált populáció tápláltsági állapota és a testösszetétel változása.

Kombinált szűrőmódszerek kerültek alkalmazásra: bélbetegeknél (inflammatory bowel disease, IBD; short bowel syndrome, SBS) MUST kérdőívvel és InBody 720 típusú testösszetétel analízátorral; időseknél izomtömeg (InBody 370 analízátor), izomerő (Carmy EH101 ökölszorító erőmérő) és izomfunkciós (short physical performance battery, SPPB módszeres) vizsgálatokkal.

A statisztikai elemzések során leíró, variancia- (Analysis Of Variance, ANOVA) és korrelációs analízisek (Sperman lineáris korrelációs együttható meghatározással) készültek SAS 9.4 és SPSS 20.0 programmal. A BMI és a zsírmentes testtömeg index (FFMI) diagnosztikus jellege Receiver Operating Characteristic (ROC) analízissel lett meghatározva. A kategorikus változók elemzése Cohen's kappa számítással és Chi-négyzet teszttel készültek.

EREDMÉNYEK

BIA eszközök vizsgálata

A magyarországi klinikumban használatos BIA testösszetétel analízáló eszközök vizsgálatát követően megállapítottam, hogy csak a professzionális eszközök alkalmasak az IBD betegek kóros tápláltsági állapotának diagnosztizálására. A professzionális eszközök jellemzői:

- ✓ tizedkilogramm pontossággal mérnek testtömeget
- ✓ nyolcpontos érintkezéssel rendelkeznek
- ✓ különböző frekvenciákon több mérést is végeznek
- ✓ teljes testre és öt szegmensre (törzsre és négy végtagra) bontva is végeznek impedancia méréseket
- ✓ az öt szegmensre külön kimutatják az ödéma súlyosságát
- ✓ számos paramétert kalkulálnak (pl. BMI, FFMI, FMI)
- ✓ nem alkalmaznak empirikus korrekciós faktorokat
- ✓ vizsцерális zsíradékot képesek megbecsülni
- ✓ olyan leletet szolgáltatnak, amin feltüntetésre kerülnek a mért paraméterek, a normál tartományok, valamint az előzményre vonatkozó főbb paraméterek is
- ✓ tartozik hozzájuk az adatok szisztematikus tárolására és a változások követésére alkalmas program.

Keresztmetszeti felmérések eredményei

A keresztmetszeti felmérések során professzionális BIA eszközzel testösszetétel analízálást végeztünk Crohn-betegeknél, fókuszálva a BMI és az FFMI értékekre, és a kapott eredményeket összevetettük az egészségesek adataival. A betegek 21%-nál alacsony BMI-t és a 30%-nál pedig alacsony FFMI-t diagnosztizáltunk. Jelentős különbséget igazoltunk a betegek és az egészségesek BMI és FFMI medián értékei között (BMI: 22,0 vs. 25,1 kg/m², p<0,0001; FFMI: 17,3 vs. 18,4 kg/m², p=0,0044). Kiemelendő a bél-szűkületes csoport, akiknél a medián BMI (17,8 kg/m²) és FFMI (14,4 kg/m²) is a kóros határérték alatt maradt.

A BMI és az FFMI korrelációjának vizsgálata során erős pozitív kapcsolatot igazoltunk a férfi (r=0,861) és a női (r=0,752) Crohn-betegeknél is. Ebből arra következtettünk, hogy ha Crohn-betegeknél alacsony BMI-t mérünk, akkor nagy valószínűséggel alacsony lesz az FFMI értéke is.

A BMI és az FFMI diagnosztikus jellegét ROC analízissel is felmértük, és az adatok azt mutatták, hogy önálló diagnosztikus eszközként egyik sem elég hatékony, ezért más módszerekkel kombinálva szükséges őket vizsgálni.

A gyulladós bélbeteg populációnál a kóros tápláltsági állapot kialakulása szempontjából a veszélyeztetettek arányát különböző módszerekkel és különböző határértékekkel is felmértük, és az alábbi eredményeket kaptuk:

- ✓ 19%-nál kórosan alacsony a BMI ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) és az FFMI is (férfi $<17 \text{ kg/m}^2$, nő $<15 \text{ kg/m}^2$)
- ✓ 21%-nál kórosan alacsony a BMI
- ✓ 25%-nál a malnutríció szempontjából veszélyeztetett BMI ($<20,0 \text{ kg/m}^2$) mérhető
- ✓ 30%-nál kórosan alacsony az FFMI
- ✓ 32%-nál kórosan alacsony a BMI és/vagy az FFMI
- ✓ 35%-nál fennáll a malnutríció közepes vagy magas rizikója MUST validált szűrő módszerrel vizsgálva
- ✓ 40%-nál diagnosztizáltuk kóros tápláltsági állapot kialakulásának veszélyét MUST és BIA módszerek együttes alkalmazásával.

A MUST és a BIA validált módszer eltérő paramétereket vizsgálva nem helyettesíti, hanem kiegészíti egymást.

Követéses vizsgálatok eredményei

Az egyéves táplálásterápia hatékonyságát vizsgáltuk IBD és SBS betegeknél. Az IBD betegeknél jelentős BMI ($18,5\pm 2,6 \rightarrow 19,8\pm 3,1$ kg/m²; $p=0,035$ s.) és nem jelentős FFMI ($15,4\pm 2,05 \rightarrow 15,9\pm 2,43$ kg/m²; $p=0,296$ n.s.) növekedést értünk el. A betegek 32%-át átjuttattuk a tápláltsági állapot szempontjából veszélyeztetett csoportból a nem veszélyeztetettbe. Az SBS betegeknél szignifikáns FFMI ($15,7\pm 2,81 \rightarrow 17,2\pm 2,45$ kg/m²; $p=0,0031$ s.), és nem szignifikáns BMI ($19,9\pm 3,36 \rightarrow 20,6\pm 3,36$ kg/m²; $p=0,1524$ n.s.) növekedést értünk el. Azok számát felére csökkentettük, akiknél alacsony BMI és alacsony FFMI értéket is diagnosztizáltunk, és növeltük azon betegek számát, akiknél mindkettő már az elfogadható tartományba esett. Három hónapos kombinált (táplálásterápia + fizioterápia rezisztencia gyakorlatokkal) beavatkozás hatékonyságát is vizsgáltuk időseknél. A teszt és a kontroll csoportbeli módosulások összehasonlításánál szignifikáns különbség volt kimutatható az izomerőben ($+1,6\pm 0,9$ kg vs. $-1,6\pm 0,9$ kg; $p=0,038$) és a vázizom-tömegben ($+0,4\pm 0,3$ kg vs. $-1,0\pm 0,6$ kg; $p=0,013$) is.

Táplálásterápia hatékonyságának 4-paraméteres értékelési módszere

Kidolgoztam egy 4-paraméteres értékelési eljárást a táplálásterápia hatékonyságának vizsgálatára, két kategorikus és két folytonos változó követésével. A módszer alkalmas az egyéni és a csoportos hatékonysági vizsgálatok elvégzésére is. Az alultápláltak esetében a táplálásterápia kitűzött célértékeinek a következőket tekintetem: a BMI=20 kg/m², az FFMI férfiaknál 17 kg/m², nőknél 15 kg/m². A teljes testtömeg és az FFM változásánál a kitűzött cél: 6–10%-os növekedés 3 hónap alatt és >10%-os növekedés a 6. hónap végére.

Percentilis felbontású FFMI táblázat, a nem, az életkor és a BMI figyelembe vételével

Nemtől, életkortól és BMI-től függő FFMI percentilis táblázatokat szerkesztettem egy retrospektív felmérés FFM adatainak felhasználásával, amelyből 2952 személy adatát dolgoztam fel. A BMI kategóriákat egyrészt a WHO, másrészt az ESPEN ajánlásai alapján határoztam meg.

KÖVETKEZTETÉSEK

A kutatómunkám során a malnutríció és a kóros testösszetétel diagnosztikus kritériumait, valamint a kezelésre szolgáló táplálásterápia hatékonyságát vizsgáltam a klinikai gyakorlatban. Az összegyűjtött adatok elemzéséből az alábbi új, tudományos eredményekhez jutottam:

1. Különböző tudású testösszetétel analizálásra alkalmas eszközök klinikai gyakorlatban történő terjedése miatt szükséges egy olyan kritériumrendszer felállítása, amely segítségével kiválaszthatóak azok a professzionális eszközök, amelyek alkalmasak az adott betegpopuláció felmérésére. Felállítottam egy olyan kritériumrendszert, amely alapján eldönthető, hogy egy adott BIA eszköz alkalmas-e a gyulladósos bélbetegek járóbeteg ellátása során a páciensek megbízható mérésére.
2. Professzionális BIA módszer elvén működő, testösszetétel analizáló eszközzel felmérve a gyulladósos bélbetegek és az egészségesek testösszetételét megállapítottam, hogy szignifikánsan alacsonyabb BMI és FFMI értékekkel rendelkeznek a bélbetegek. A BMI és az FFMI ROC analízise alapján elmondható, hogy e két érték vizsgálata önálló diagnosztikus eszközként nem

elég megbízható a kóros tápláltsági állapot rizikójának felmérésére, ezért csak más módszerekkel kombinálva javasolt a használatuk.

3. Gyulladásos bélbeteg populációt vizsgálva a malnutríció és a kóros tápláltsági állapot kialakulásának szempontjából veszélyeztetettek aránya a kiválasztott szűrőmódszerektől függően változik. A szenzitivitást tekintve a vizsgálatok a MUST és a BIA módszerek együttes alkalmazását mutatták a legérzékenyebbnek, és ez egyben megfelel a testösszetétel felmérésével kapcsolatos legújabb szakmai ajánlásoknak is, ezért javasolt a MUST és a BIA módszerek együttes alkalmazása. A kombinált szűrőmódszer – a rizikóbecslés mellett – releváns adatokat szolgáltat a táplálásterápia hatékonyságának elemzéséhez is.
4. A táplálásterápia hatékonyságának teljes körű megítéléséhez 4 paraméter vizsgálatán alapuló módszert dolgoztam ki a BMI, FFMI, ΔBW , ΔFFM figyelembe vételével. A táplálásterápia hatékonysági elemzését követően az alábbi eredményeket kaptam:
 - ✓ Egyéves táplálásterápiával az IBD betegeknél szignifikáns BMI és nem szignifikáns FFMI növekedés

érhető el. Jelentős teljes testtömeg növekedést a betegek 27%-ánál, jelentős zsírmentes testtömeg növekedést a betegek 21%-ánál regisztráltam.

- ✓ Egyéves táplálásterápiával (diétás tanácsadással, iható tápszerekkel, parenterális tápoldatokkal és táplálást segítő eszközökkel) a rövidbél-szindrómás betegeknél szignifikáns FFMI és nem szignifikáns BMI növekedés érhető el. Jelentős teljes testtömeg növekedést 4 esetben és jelentős zsírmentes testtömeg növekedést 6 esetben regisztráltam a 15 SBS esetből. Magyarországon elsőként kezdtem el professzionális testösszetétel analizátorral követni a budapesti Szent Imre Egyetemi Oktató Kórházban működő, otthoni parenterális centrumban gondozott rövidbél-szindrómás betegek tápláltsági állapotának változását.
- ✓ Kutatásom során bebizonyítottam, hogy 3 hónapos kombinált beavatkozással (speciális táplálás- és fizioterápia alkalmazásával) még idős korban is növelhető az izomerő és a vázizom-tömeg. A teszt és a kontroll csoport módosulásait összehasonlítva

jelentős különbség volt kimutatható mindkettő változásaiban.

5. A betegek FFMI értékeinek mennyiségi értékeléséhez egy nagyobb magyar populációra vonatkozó FFM adatokból, az életkort, nemeket, BMI-t figyelembe vevő percentilis FFMI táblázatot hoztam nyilvánosságra.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

1. **Molnár A**, Csontos AA, Kovács I, Anton AD, Pálfi E, Miheller P. (2017) Body composition assessment of Crohn's outpatients and comparison with gender- and age-specific multiple matched control pairs. *Eur J Clin Nutr*, 71(10): 1246-1250. (IF: 3,057)
2. **Molnár A**, Csontos AA, Dakó S, Hencz R, Anton DA, Pálfi E, Miheller P. (2017) A táplálásterápia hatékonyságának vizsgálata gyulladásoos bélbetegségben szenvedők gondozása során. *Orvosi hetilap*, 158(19): 731-739. (IF: 0,349)
3. **Molnár A**, Jonásné SzI, Csontos AA, Ferencz C, Várbíró S, Székács B. (2016) Special nutrition intervention is required for muscle protective efficacy of physical exercise in elderly people at highest risk of sarcopenia. *Physiology international*, 103(3): 368-376. (IF: 0,571)
4. **Molnár A**, Török É, Czuppon K, Dakó S, Kovács I, Pálfi E. (2017) Testösszetétel-analizálás a klinikai gyakorlatban. *Új Diéta*, 26(1): 15-18.

5. Csontos AA, **Molnár A**, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. (2017) Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 109(1): 26-32. (IF: 1,401)
6. Csontos AA, **Molnár A**, Piri Z, Katona B, Dakó S, Pálfi E, Miheller P. (2016) The Effect of anti-TNF α induction therapy on the nutritional status and dietary intake in inflammatory bowel disease. *J Gastrointestin Liver Dis*, 25(1): 49-56. (IF: 1,837)
7. Sahin P, Udvarhelyi G, **Molnár A**. (2016) Táplálásterápia a beteg otthonában. *Orvostovábbképző Szemle*, 23(1): 45-51.
8. **Molnár A**, Varga M, Kovács I, Bíró I, Kőmíves Cs, Sahin P. (2014) Rövidbél-szindrómás betegek tápláltsági állapotának vizsgálata és táplálásterápiája. *Új Diéta*, 23(1): 2-4.
9. Sahin P, **Molnár A**, Varga M, Bíró I, Kőmíves C, Fejér C, Futó J, Tomsits E, Topa L. (2014) Klinikai táplálásterápia rövidbél-szindrómában a személyre szabott orvoslás elvei szerint. *Orvosi hetilap*, 155(51): 2054-2062.

10. Székács B, **Molnár A**, Jónásné SzI, Várbíró Sz. (2014) Fizioterápiával kombinált táplálásterápia alkalmazásának eredményessége idős sarcopeniás betegek izomállapotának védelmében és előnye a csupán fizioterápiás beavatkozáshoz képest. Házi orvos Továbbképző Szemle, 19(5): 342-347.
11. Sahin P, **Molnár A**, Varga M, Futó J, Banai J, Sz I, Topa L, Kömíves Cs, Bíró AI. (2013) Tumoros, bélelégtelen Crohn-betegek egyénre szabott táplálásterápiája. Onkológia, 4: 167-170.
12. **Molnár A**, Kovács Á, Varga M, Kovács I, Szabolcs I. (2012) Alultáplált betegek preoperatív táplálásterápiája: esettanulmánnyal. Új Diéta, 19(2): 4-7.

Összesített IF: 7,215

Értékelés témájától független saját közlemények

1. Neyens J, Cereda E, Rozsos I, **Molnár A**, Rondas A, Leen M, Schols J. (2017) Effects of an Arginine-Enriched Oral Nutritional Supplement on the Healing of Chronic Wounds in Non-Malnourished Patients; A Multicenter Case Series from the Netherlands and Hungary. *J Gerontol Geriatr Res*, 6(2): 1-6.
2. Galló N, Varga M, **Molnár A**, Csajbók R, Tátrai-Németh K, Pálfi E. (2015) Difficulties and opportunities related to the nutrition of cancer patients. *New Med*, 19(4): 142-146.
3. Kovács PB, **Molnár A**, Horváth Zs, Kovács T, Balla Gy. (2014) A táplálásterápia jelentősége a behozó növekedés támogatására, a koraszülöttek kórházból történő hazabocsátását követően. *Gyermekorvos Továbbképzés*, 13(1): 36-39.
4. **Molnár A**, Kovács I. (2013) Izomerő- és izomtömegvesztés fiziológiásan a kor előrehaladtával. *Fizioterápia*, 23(2): 30-31.
5. **Molnár A**. (2013) Egészséges és sikeres öregedés. *Fizioterápia*, 22(4): 36-37.

6. **Molnár A**, Szekér E. (2013) Izmok energia- és tápanyagigénye a különböző életkorokban. *Fizioterápia*, 22(1): 32-33.
7. **Molnár A**, Szekér E. (2012) Szinergia a gyógytorna és a táplálkozás között. *Fizioterápia*, 21(4): 34-35.
8. Székács B, **Molnár A**, Lelbach Á, Kiss I, Ferencz Cs. Fiziológias-patofiziológias izomtömeg-izomerő változások időskorban: fékezési lehetőségek? (e-learning tananyag) Debreceni Egyetem, Debrecen, 2014: 43.
9. Székács B, **Molnár A**, Lelbach Á, Kiss I, Ferencz Cs. Progressive physiological-pathophysiological alterations of muscle mass and power in elderly. Can be the process prevented or slowed down? (e-learning tananyag) Debreceni Egyetem, Debrecen, 2014: 39.
10. Sahin P, **Molnár A**. (2012) Táplálásterápia a háziiorvosi gyakorlatban. *Háziiorvos Továbbképző Szemle*, 17(10): 616-618.
11. Bálint L, **Molnár A**. (2012) A tápláltsági állapot monitorozása és a malnutrició rizikójának szűrése a háziiorvosi gyakorlatban. *Háziiorvos Továbbképző Szemle*, 17(6): 351-354.

12. **Molnár A.** Speciális – gyógyászati célra szánt – tápszerek helye a cukorbetegek táplálásterápiájában. In: Winkler G, Baranyi É (szerk.), Gyakorlati diabetológia. A diabetes gondozás vezérfonala. Melania, Budapest, 2010: 69-72.
13. **Molnár A.** A szoptató nők táplálkozási szükségletei, valamint a tej és tejtermékek fogyasztásának összefüggései. In: Kukovics S (szerk.), A tej szerepe a humán táplálkozásban. Melania, Budapest, 2009: 323-329.
14. Fekete K, Tátrai L, Lelovics Zs, **Molnár A.** (2009) A gyulladáshoz vezető bélbetegségekről. Élelmezés, 9: 16-18.
15. Fekete K, **Molnár A,** Tátrai L, Henter I. Diéta krónikus gyulladáshoz vezető bélbetegségekben. In: Fehér J, Kovács Á (szerk.), Gyulladáshoz vezető bélbetegségei: újítások a szemléletben. Intermedicon, Budapest, 2007: 86-104.
16. Lelovics Zs, Fekete K, Tátrai L, **Molnár A,** Henter I, Figler M. (2007) Fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő betegek táplálkozási szokásai. Új Diéta, 14(5): 4-6.
17. **Molnár A.** (2006) A csecsemőtáplálás aktuális kérdései 1. rész. Családorvosi Fórum, 7(10): 46-49.

18. **Molnár A.** (2006) A csecsemőtáplálás aktuális kérdései, 2. rész. Családorvosi Fórum, 7(11): 46-48.
19. Henter I, Tátrai L, **Molnár A**, Fekete K. (2001) Crohn és vastagbél-gyulladásos betegek diétája és a klinikai tápszerek. Új Diéta, 10(3-4): 9-12.