

Dr hab. n .med. Joanna Głogowska-Szeląg

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. WIOLETTY STĘPIEŃ-KŁOS

### OCENA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIAMI ESTRADIOLU I TESTOSTERONU Z MARKERAMI OBROTU KOSTNEGO I GĘSTOŚCIĄ MINERALNĄ KOŚCI U MĘŻCZYZN CHORUJĄCYCH NA OSTEOPOROZĘ

Podjęta w rozprawie tematyka dotycząca osteoporozy u mężczyzn stanowi ważny i aktualny problem badawczy oraz posiada walory praktyczne do zastosowania w rutynowej praktyce lekarskiej.

Osteoporoza jest najczęściej występującą metaboliczną chorobą kości i zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych. Stanowi ogólnoswiatowy problem nie tylko medyczny ale i socjoekonomiczny.

Osteoporoza to choroba przez długi czas przebiegająca bez wyraźnych objawów klinicznych a często jej pierwszą kliniczną manifestacją są złamania kości w następstwie niewielkich urazów tzw. złamaniaiskoenergetyczne lub złamania samoistne. Powszechnie uważa się, że osteoporoza to schorzenie zagrażające głównie kobietom po menopauzie, jednak złamania osteoporotyczne chociaż występujące rzadziej u mężczyzn niż u kobiet częściej doprowadzają u nich do utraty sprawności ruchowej i zgonu. W warunkach fizjologicznych tkanka kostna znajduje się w stanie dynamicznej równowagi dwóch przeciwstawnych procesów: kościoresorpcji i kościotworzenia. Całokształt jednocześnie przebiegających w całym szkielecie procesów remodelingu tkanki kostnej doskonale obrazują pomiary stężenia biochemicznych markerów obrotu kostnego (BTM – bone turnover markers). Są one przydatne w codziennej praktyce lekarskiej, gdyż dostarczają one informacje przydatne do

przewodzenia pacjentów z osteoporozą i to zarówno do wstępnej oceny metabolizmu kostnego, jak i wyboru odpowiedniego leczenia oraz co szczególnie cenne do jego monitorowania.

Najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn jest hipogonadyzm, bowiem wraz z wiekiem dochodzi u mężczyzn do stopniowego spadku sekrecji testosteronu. Obecne dane potwierdzają, że męski hipogonadyzm jest skorelowany z utratą jakości kości ale związek ten nie jest tylko zależny od stężenia testosteronu. Istnieje podejrzenie, że również niedobór estrogenów może wpływać na rozwój osteoporozy idiopatycznej oraz osteoporozy wieku podeszłego u mężczyzn, co może być istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko złamań. U mężczyzn 85% estradiolu występującego w surowicy krwi pochodzi z reakcji przekształcenia testosteronu przez aromatazę. Dlatego też niskie stężenie testosteronu prowadzi do obniżonego wydzielania estradiolu a to może skutkować niekorzystnym wpływem na BMD i na strukturę kości.

Temat rozprawy doktorskiej lekarz Wioletty Stępień-Kłos uważam za bardzo aktualny i interdyscyplinarny. Powiązany jest bezpośrednio z wykształceniem i zainteresowaniami naukowymi Doktorantki. Zainteresowanie tematem niezwykle ważnym społecznie uważam za bardzo cenne, a przedstawiona dysertacja stanowi oryginalne i samodzielne dzieło Doktorantki. Temat pracy i trafność podjętej tematyki badawczej jest oryginalna co skłania mnie do wysokiej oceny tych parametrów.

Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści oceniam wysoko. Dysertacja posiada tradycyjny zwarty układ przedstawiony na 90 stronach, ma typowy układ dla rozpraw doktorskich i składa się z rozdziałów: Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Omówienie Wyników, Dyskusja, Podsumowanie Wyników, Wnioski, Piśmiennictwo oraz Streszczenia. Tekst rozprawy poprzedza spis treści.

Część uzupełniającą stanowi wykaz stosowanych skrótów podany na końcu opracowania. Streszczenia w języku polskim i angielskim są bardzo wyczerpujące.

We Wstępie Doktorantka przedstawiła obecną definicję osteoporozy, omówiła szczegółowo stan wiedzy na temat epidemiologii, różnic w budowie kości u kobiet i mężczyzn, etiopatogenezy osteoporozy i jej etiologii. W wyczerpujący sposób, także graficzny, opisała rozpoznanie osteoporozy według obowiązujących standardów oraz leczenie farmakologiczne, gdzie uwzględniła najnowsze możliwości terapii. Na koniec Wstępu dokładnie zapoznała czytelnika z markerami obrotu kostnego. Zwraca uwagę dużą staranność w doborze tabel, rycin i ich przejrzystość w tekście pracy.

W swojej pracy Doktorantka podjęła się następujących zadań:

Oceny wpływu androgenów i estrogenów na metabolizm kostny mężczyzn chorujących na osteoporozę.

Oceny zależności pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu oraz estradiolu, a gęstością mineralną kości u mężczyzn z osteoporozą.

Oceny zależności pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu i estradiolu, a markerami obrotu kostnego u mężczyzn z osteoporozą.

Analizy związku pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu i estradiolu, a ryzykiem złamań u mężczyzn z osteoporozą.

Oceny porównawczej pośrednich wskaźników skuteczności leczenia tj. BMD i BTM, po zastosowaniu rocznej terapii alendronianem u mężczyzn z osteoporozą.

Oceny korelacji pomiędzy gęstością mineralną kości, a początkowym stężeniem markerów obrotu kostnego (OC i  $\beta$ -CTX) u mężczyzn z osteoporozą.

Analizy korelacji pomiędzy zmianami BMD, a zmianami stężeń OC i  $\beta$ -CTX.

Na przeprowadzenie badań zawartych w tej pracy Autorka uzyskała zgodę właściwej Komisji Bioetycznej

Formułowanie problemów i celów badawczych jest poprawne. Cel pracy sprecyzowano i określono jednoznacznie, wysoko oceniam przedstawienie hipotez szczegółowych.

W rozdziale Materiał i metody Doktorantka opisała grupę badawczą wraz z bardzo dokładnie opisanymi z kryteriami wyłączenia. Do badania włączono 82 pacjentów płci męskiej z osteoporozą rozpoznaną na podstawie badania denzytometrycznego DXA według zaleceń WHO. Pacjenci wcześniej nie podlegali leczeniu farmakologicznemu. Brakuje informacji czy była to osteoporoza rozpoznana de novo czy byli to pacjenci z już wcześniej rozpoznaną chorobą a nie leczoną oraz czy stosowali preparaty witaminy D i wapnia przed włączeniem do badania. Doktorantka podzieliła osoby badane na 2 grupy- gdzie Grupa Badana otrzymywała przez 12 miesięcy lek antyresorpcyjny a Grupa Kontrolna preparaty wapnia i witaminy D. Brakuje informacji jaki był ilościowy skład obu grup poddanych badaniu w punkcie wyjściowym. Wizyty kontrolne przeprowadzone były w odpowiednich odstępach czasowych.

Uzyskane wyniki badań Autorka poddała rutynowej analizie statystycznej.

W rozdziale Wyniki zwięźle scharakteryzowano pacjentów w obu Badanych Grupach. Wartościową informacją, której brakuje byłaby informacja o procentowej ilości pacjentów, którzy ukończyli badanie w obu grupach. W Tabelach podano szczegółowe wyniki pomiarów uzyskanych w badaniu DXA, parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, stężenia ocenianych markerów obrotu kostnego oraz oznaczeń hormonalnych. Warto zauważyć, że średni wiek pacjentów włączonych do badania w obu grupach był porównywalny. W punkcie wyjściowym zwraca uwagę niedobór witaminy D w obu grupach, chociaż w Grupie Badanej uzyskano wyższe wartości stężeń witaminy D a także zaobserwowano niższe wartości BMD w obu badanych projekcjach w tej Grupie.

Dotychczas uzyskane informacje potwierdzają, iż zarówno androgeny, jak i estrogeny wywierają protekcyjny wpływ na kość. Uzyskane wyniki przez Doktorantkę podkreślają korzystny udział estrogenów w metabolizmie kostnym u mężczyzn co jest zgodne z cytowanymi w Dyskusji pracami i podważa pogląd, że testosteron jest jedynym determinantem wpływającym na układ kostny w tej populacji. Doktorantka nie wykazała istotnych zależności pomiędzy stężeniami badanych hormonów a wybranymi markerami obrotu kostnego w Badanych Grupach.

Doktorantka potwierdziła, że 12 miesięczna terapia alendronianem sodu istotnie wpłynęła tylko na parametr T-score w obrębie kości biodrowej, ale nie wpłynęła istotnie na oczekiwany wzrost BMD u mężczyzn chorujących na osteoporozę. W badaniu nie uzyskano żadnych zależności pomiędzy zmianami BMD we wszystkich badanych regionach a zmianami stężeń OC i  $\beta$ -CTX w trakcie rocznej obserwacji w ocenianych grupach. Analiza statystyczna wykazała, że w trakcie 12 miesięcznej

obserwacji doszło do istotnego spadku tylko stężenia ALP w surowicy w Grupie leczonej alendronianem.

Wnioski wynikają z przeprowadzonych badań i ich szczegółowej analizy. Na podstawie całości opracowania rozprawy doktorskiej sformułowano kilka wniosków, z których najciekawsze dotyczą faktu, że u mężczyzn z osteoporozą nie tylko androgeny ale także estrogeny wykazują protekcyjne działanie na tkankę kostną oraz braku wpływu terapii lekiem antyresorpcyjnym jakim jest alendronian na BMD u mężczyzn chorujących na osteoporozę. We wnioskach brakuje jednak informacji odnoszącej się do celu, który Doktorantka założyła a dotyczącego zależności między stężeniem estrogenów a ryzykiem złamań. We wniosku o nr 3 mamy tylko informację o stężeniu testosteronu, którego wyższe stężenia mogą wpływać na redukcję złamań u mężczyzn z osteoporozą. We wniosku nr 5 niefortunne jest użycie „wydaje się” dotyczące zależności między stężeniami hormonów a BTM- właściwe byłoby stwierdzenie jakie Doktorantka opisała w Wynikach „w trakcie badania nie wykazano”.

Dyskusja jest obszerna, prowadzona prawidłowo stylistycznie, odnosząca się do badań Doktorantki. Autorka poprawnie prezentuje swoje poglądy oraz jest w stanie sprawnie je wspierać posługując się uzyskanymi wynikami badań własnych oraz przedstawionymi danymi literaturowymi.

Piśmiennictwo obejmuje 161 pozycji, w dużej mierze opublikowane w ostatniej dekadzie. Stwierdzam, że cytowane piśmiennictwo jest bezpośrednio związane z tematyką pracy, jest aktualne i starannie przedstawione.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać iż w pracy występują niewielkie błędy interpunkcyjne i lingwistyczne, nie wpływające w znaczący sposób na zrozumienie tekstu i nie umniejszające wartości rozprawy np. we wstępie Doktorantka używa pojęcia poziomy hormonów a nie stężenia hormonów.

Podsumowując recenzję rozprawy doktorskiej lekarz Wioletty Stępień-Kłós należy podkreślić, że jest ona opracowaniem naukowym, które wzbogaca wiedzę z tego obszaru. Dokonując analizy całościowej dysertacji stwierdzam, że stanowi ona praktyczne rozwiązanie przedstawionego problemu naukowego, wskazując jednocześnie na odpowiednio wysoki poziom wiedzy Autorki. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością wybranego tematu, umiejętnością samodzielnego rozwiązywania problemu badawczego i znajomością literatury w zakresie podjętej pracy.

Reasumując, pracę oceniam bardzo pozytywnie a przedstawione uwagi wynikają z obowiązku recenzenta i nie umniejszają wartości rozprawy. Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że rozprawa odpowiada warunkom i wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i dlatego mam zaszczyt wnioskować do Wysockiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Wioletty Stępień-Kłós do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadania stopnia naukowego.

Zabrze, 29.09.2023

Z Jacek Ławera

Jacek Ławera - Szef