

Prof. dr hab. n.med. Jolanta Wierzba

Gdańsk 20.10 .2024

Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk Dębinki 7 80-592

58-3492875

Emil:kwierz@gumed.edu.pl

Ocena

rozprawy doktorskiej pani lek. Pauliny Adamieckiej **Stężenie osteoprotegeryny i liganda receptorowego aktywatora czynnika jądrowego  $\kappa$ B w surowicy oraz wskaźniki gospodarki mineralnej u dzieci** przygotowana na zlecenie Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Spośród chorób z którymi styka się pediatra niemały procent stanowią te w których dominuje fenotyp związany z zaburzeniami mineralizacji kośćca. Bywa że zmiany kostne są objawem izolowanym, często jednak pierwotna wada struktury i wzrostu kośćca skutkuje zmianami wielonarządowymi. Pacjentów z tego rodzaju fenotypem obserwujemy zwykle przez wiele lat, zwłaszcza w okresie ich intensywnego wzrastania, czyli w okresie noworodkowo- niemowlęcym i okresie dojrzewania, kiedy ujawnia się większość istotnych dla dalszego życia i rozwoju nieprawidłowości. Jesteśmy świadkami ewolucji objawów oraz pojawiania się objawów nowych a wynikających z zasadniczego rozpoznania. Przy braku możliwości leczenia przyczynowego daje nam to niestety niepowtarzalną okazję śledzenia naturalnego przebiegu zespołu. Jednak ostatnie lata przyniosły możliwość w miarę skutecznego i stale doskonalącego się leczenia wieku zaburzeń tkanki kostnej, co

pozwala na zupełnie nowe spojrzenie na etiopatogenezę, czynniki prognostyczne ale także metody monitorowania leczenia. Przykładem takiej publikacji jest praca doktorska pani lek. med. Pauliny Adamieckiej.

Przedstawiona do oceny praca jest rzetelnym, opartym na wnikliwej analizie wybranych markerów gospodarki mineralnej u dzieci podsumowaniem wieloletnich badań Doktorantki. Zarówno zatem wybór tematu jak i sposób jego przedstawienia uważam za zasadny. W zakresie oceny gospodarki mineralnej ocenianej w wieku rozwojowym panuje spory chaos informacyjny a ilość publikacji poświęcona temu tematowi jest niewielka. Doktorantka pracuje w znakomitym zespole, posiadających niezbędne wieloletnie doświadczenie w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami kostnymi, co spowodowało że szczegółowe założenia doktoratu już na wstępie świadczyły o dogłębnej znajomości podjętej tematyki.

Praca liczy 106 stron, podzielona jest na 11 rozdziałów, których struktura odpowiada ogólnie przyjętemu wzorcowi pisania prac naukowych o charakterze badawczym. Zawiera 31 tabel oraz 20 wykresów. Piśmiennictwo obejmuje 137 pozycji, głównie anglojęzycznych, ułożonych wg kolejności cytowań, w większości pochodzących z ostatnich dziesięciu lat. Piśmiennictwo odpowiada podjętej tematyce.

Zarówno wstęp jak i przeprowadzona następnie dyskusja świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki i dowodzi znajomości podjętej tematyki. Wstęp zawiera oparte na współczesnej wiedzy dane dotyczące gospodarki mineralnej u dzieci. Za szczególnie istotne uważam fakt, że zarówno we wstępie jak i następnie prowadzonej dyskusji Autorka odnosi się do okresu rozwojowego. Jak zaznaczyłam powyżej dostępnych publikacji na ten temat jest nadal mało.

Cel pracy jest wyrażony w sposób zrozumiały i uzasadnia podjęcie badań.

Materiał badawczy stanowią dane uzyskane z dokumentacji medycznej (historie choroby oraz badanie ankietowe) 649 dzieci w wieku 0-19 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości w latach 2010-2015 . Ostatecznie o zastosowaniu właściwie wybranych kryteriów wykluczenia do badań zakwalifikowano grupę 209 pacjentów podzielonych na trzy grupy badawcze, w tym jedną grupę dzieci zdrowych w ocenie densytometrycznej, Materiał zawarty w pracy obejmuje zatem statystycznie istotną grupę pacjentów oraz osób bez zaburzeń mineralizacji. Szczególnie interesująca jest grupa III , podzielona wg kryteriów prowadzenia terapii bifosfonianami. Grupa ta jest bowiem najbardziej jednorodna pod względem badawczym. Oceniane parametry są istotne w aspekcie wniosków dotyczących celu pracy. Należy zaznaczyć że dokumentacja pochodzi sprzed 14 do 9 lat, tym niemniej badane parametry, w tym najistotniejsze , będące przedmiotem rozprawy były już wówczas dostępne badaniu a ich metodyka nie uległa zmianie .Odnośnie kryteriów oceny poszczególnych parametrów, w tym densytometrii zastosowano unowocześnione oceny oparte na aktualnych zaleceniach Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii (ISCD).

Zastosowane metody statystyczne są adekwatne do podejmowanej problematyki i pozwalają na zobiektywizowaną ocenę badanych parametrów.

Zarówno komentarz do wyników badań oraz sposób ich prezentacji jest czytelny, a wyciągane wnioski zaprezentowane także w dyskusji są słusznie ostrożne. W przedstawionej do oceny pracy podjęto próbę oceny stężeń OPG i sRANKL w surowicy u zdrowych dzieci i młodzieży,

zgodnie bowiem z panującym w publikacjach trendem poznanie układu OPG/RANKL/RANK wydaje się istotne w praktyce klinicznej. Autorka zamieszcza oparte na badaniach własnych normy OPD i sRANKL oraz stosunku OPG /RANKL co może być podstawą do dalszych odniesień do tych parametrów dla klinicystów. W przedstawionej do oceny pracy wykazano także istotną statystycznie ujemną korelacją pomiędzy wiekiem a stężeniem OPG, jak również korelację pomiędzy wiekiem a współczynnikiem OPG/RANKL w statystycznie istotnej kohorcie dzieci zdrowych, co koreluje z najnowszymi badaniami. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem sRANKL a wiekiem, nie stwierdzono także korelacji z płcią, co zauważono także w innych publikacjach. Istotna jest obserwacja, że w grupie dzieci zdrowych stężenie sRANKL oraz wskaźnik OPG/RANKL istotnie statystycznie korelowały z poziomem 25-OH wit. D w surowicy. W tej samej grupie wykazano ujemną korelację pomiędzy gęstością mineralną kości a stężeniem osteoprotegeryny oraz wskaźnikiem OPG/RANKL. W zakresie wszystkich opisanych korelacji Autorka podejmuje ciekawą, opartą na najnowszej wiedzy próbę uzasadniania uzyskanych w badaniu danych. Oceniano następnie korelację pomiędzy stężeniami OPG, sRANKL w surowicy oraz stosunku OPG/ RANKL a gęstością mineralną kości i takiej korelacji nie udowodniono. Istotna natomiast jest obserwacja zależności badanych parametrów ze stężeniami fosforu w DZM, co podkreślają także inni badacze.

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań oraz dotąd opublikowanych doniesień wydaje się że istotnym parametrem jest oznaczanie stężenia osteoprotegeryny jako parametru monitorowania gospodarki mineralnej u dzieci.

Osobnej uwagi wymagają nieletni pacjenci z osteogenesis imperfecta (OI). Jak należało przewidywać nie wykazano istotnych różnic w

stosunku do grupy kontrolnej w zakresie metabolitu wątrobowego witaminy D oraz hormonów kalciotropowych. Natomiast wykazano że pacjenci którzy nie byli leczeni bisfosfoniami mieli istotnie statystycznie wyższe poziomy osteokalcyny, fosfatazy zasadowej oraz wydalanie pyrylinksu w porównaniu do pacjentów zdrowych, co jest dowodem na wzmożony metabolizm kostny w tej grupie. W pracy nie wykazano ponadto podwyższonego stężenia sRANKL u pacjentów z OI, przed leczeniem natomiast stwierdzono podwyższone poziomy OPG, podobnie jak u pacjentów z OI leczonych bifosfonianami. Wiadomo jednak że do terapii OI wprowadzono leki nowej generacji, w tym denosumab i na razie dane dotyczące korelacji parametrów badanych przez Doktorantkę w trakcie zastosowania nowych metod leczenia są niejednoznaczne. Brak istotnych zmian w stężeniu OPG i sRANKL w surowicy w trakcie leczenia pamidronianem sodu sprawia, że wg Doktorantki nie wydają się one dobrym wskaźnikiem do monitorowania zmian metabolizmu kostnego podczas terapii. Równocześnie Autorka ostrożnie sugeruje że takim parametrem mogłyby być osteokalcyna i fosfataza zasadowa. Bardzo istotna w dyskusji jest rzetelna ocena zasadności oznaczania parametru sRANKL.

Drobne uwagi

Instytut Centrum Zdrowia Matki i Dziecka – to Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Biorąc pod uwagę przedstawiony w pracy brak korelacji między stężeniem sRANKL a wiekiem u dzieci zdrowych być może warto byłoby zwiększyć grupę badawczą i jednoznacznie odnieść się do tego parametru.



Rodzi się także ostrożne pytanie, na ile ocena sRANKL nadal stanowi użyteczny parametr diagnostyczny w przypadku zaburzeń mineralizacji kośćca wobec mnogości dodatkowych czynników wpływających na ten parametr

### **Wnioski końcowe**

Zaprezentowany w dysertacji materiał Doktorantki jest spójny, kwalifikuje się bez zastrzeżeń do uznania go za wystarczający i spełniający warunku przyznania stopnia doktora nauk medycznych. Zarówno wstęp jak i sposób przedstawienia danych, ich umiejętna korelacja jak i przeprowadzona dyskusja świadczy o rzetelności naukowej Doktorantki. Nadal bowiem w zakresie zarówno fizjologii jak i patologii mineralizacji kośćca u dzieci poruszamy się w obszarze mało znanym. Na powyższą gospodarkę wpływa szereg czynników których znaczenie wzrasta w ostatnich latach i które mogą wyznaczać nowe tory leczenia. Dlatego powyższą dysertację która oparta jest na istotnej statystycznie grupie badawczej uważam za istotny naukowo przyczynek do badań nad gospodarką wapniową u dzieci. Liczę że Doktorantka będzie nadal uczestniczyła w procesie diagnozowania powyższej grupy pacjentów, a zdobyte doświadczenia w pracy z renomowanym znakomitym zespołem będzie przyczynkiem do rozwoju i zdobywania dalszych stopni naukowych

Tym samym przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską pani lek. med. Pauliny Adamieckiej **Stężenie osteoprotegeryny i liganda receptorowego aktywatora czynnika jądrowego  $\kappa$ B w surowicy oraz wskaźniki gospodarki mineralnej u dzieci** oceniam pozytywnie. Uważam, że spełnia ona warunki określone w art 187 o stopniach



naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki .  
(Dz.U.2024 poz.1571). w sprawie szczegółowego trybu i warunków  
przeprowadzenie czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu  
habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. i  
dlatego wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi. o dopuszczenie pani lek med. Pauliny Adamieckiej do  
kolejnych etapów przewodu doktorskiego

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n med. Jolanta Wierzba



Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba  
pediatra, genetyk kliniczny  
87 8860

