



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 05.09.2023 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Wioletty Stępień-Kłós

*„Ocena zależności pomiędzy stężeniami estradiolu i testosteronu
z markerami obrotu kostnego i gęstością mineralną kości
u mężczyzn chorujących na osteoporozę”*

Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne zlecona przez Prodziekana ds. Nauki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi prof. dr hab. Agnieszkę Piastowską-Ciesielską. Rozprawa pochodzi z Zakładu Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotorem jest prof. dr hab. n. med. Ewa Sewerynek.

Osteoporoza z uwagi na złamania zwiększające zagrożenie przedwczesnym zgonem stanowi ważny problem zdrowia publicznego. Większość badań na ten temat prowadzi się u kobiet, stąd badanie zależności stężeń hormonów płciowych z markerami obrotu kostnego i gęstością mineralną kości u mężczyzn z osteoporozą jest nowatorskie i bardzo cenne z praktycznego a także naukowego punktu widzenia. Z tego powodu wybór tego tematu badań Doktorantki uważam za niezwykle trafny i ciekawy. Promotor rozprawy jest uznanym ekspertem w tematyce osteoporozy.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja oprawiona w twarde okładki liczy 91 numerowanych stron, składa się z następujących rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, omówienie wyników, dyskusja, podsumowanie wyników, wnioski, streszczenia prac,



piśmiennictwo. Właściwa treść poprzedzona jest stroną tytułową, podziękowaniami, spisem treści. Na końcu zamieszczona jest lista zastosowanych skrótów, zgoda Komisji Bioetycznej. Praca ilustrowana jest przez 24 wykresy, 5 rycin i 12 tabel.

We wstępie Doktorantka omawia problematykę osteoporozy, jej uwarunkowania i różnice między płciami, współczesne możliwości leczenia i monitorowania terapii a także podsumowuje najważniejsze badania doświadczalne i kliniczne w osteoporozie. Wstęp ilustrowany pięcioma rycinami i dwoma tabelami przybliży czytelnikowi problematykę pracy, przemawia za bardzo dobrą orientacją Doktorantki w temacie własnych badań.

Autorka jako cele pracy przedstawiła:

1. Ocenę wpływu androgenów i estrogenów na metabolizm kostny mężczyzn chorujących na osteoporozę.
2. Ocenę zależności pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu oraz estradiolu, a gęstością mineralną kości u mężczyzn z osteoporozą.
3. Ocenę zależności pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu i estradiolu, a markerami obrotu kostnego u mężczyzn z osteoporozą.
4. Analizę związku pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu i estradiolu, a ryzykiem złamań u mężczyzn z osteoporozą.
5. Ocenę porównawczą pośrednich wskaźników skuteczności leczenia tj. BMD i BTM, po zastosowaniu rocznej terapii alendronianem u mężczyzn z osteoporozą.
6. Ocenę korelacji pomiędzy gęstością mineralną kości, a początkowym stężeniem markerów obrotu kostnego (OC i β -CTX) u mężczyzn z osteoporozą.
7. Analizę korelacji pomiędzy zmianami BMD, a zmianami stężeń OC i β -CTX w trakcie rocznej terapii alendronianem.

Do badania włączono 82 mężczyzn, z rozpoznaną osteoporozą, wcześniej nieleczonych. Byli to pacjenci Poradni Leczenia Osteoporozy w Regionalnym Ośrodku Menopauzy i Osteoporozy USK im. WAM w Łodzi. Badanie ukończyło 54 pacjentów. Pacjenci byli podzieleni na Grupę Badaną leczoną alendronianem w dawce 70 mg/tydzień i Grupę Kontrolną leczoną preparatami wapnia i witaminy D3. Autorka podaje, że „rodzaj leczenia został przydzielony metodą losową” ale równocześnie „przy włączaniu terapii kierowano się przede wszystkim dobrem pacjenta”. Te dwa zdania są w pewnym sensie sprzeczne. Uważna analiza tabeli nr 3, ukazująca różnice między grupami (brak wykazanej wartości istotności statystycznej różnic) może nasuwać pewne wątpliwości co do losowości przydziału do grup.

Badanie ukończyło 42 pacjentów przyjmujących alendronian i 12 z Grupy Kontrolnej, otrzymujących wapń i wit. D3. Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych analizowano na podstawie wywiadu z pacjentem w trakcie wizyt kontrolnych, po upływie 3, 6 i 12 m-cy od włączenia do badania, w celu oceny regularności przyjmowania leków oraz przeprowadzenia zaplanowanych badań. Badano stężenia β -CTX, osteokalcyny, wapnia całkowitego, fosforanów oraz aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy. Oceniano dobowe zbiórki moczu na wydalanie wapnia i fosforanów. Przy kwalifikacji do leczenia badano stężenie witaminy D3 (25(OH)D total), testosteronu, estradiolu i SHBG. Każdemu pacjentowi dwukrotnie (na wizycie kwalifikacyjnej oraz po roku) wykonywano badanie densytometryczne lewego biodra oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Dokonano właściwych analiz statystycznych.

Wyniki zostały przedstawione w 10 tabelach i na 24 wykresach. Stwierdzono większe wyjściowe stężenie testosteronu u mężczyzn zakwalifikowanych do leczenia alendronianem bez złamań w wywiadzie. Nie było związku pomiędzy wyjściowym stężeniem estradiolu, a ryzykiem złamań w obu grupach. Wykazano, że większe stężenie estradiolu korespondowało z większymi wartościami BMD L2-L4 w Grupie leczonej. Nie odnotowano znamienych statystycznie korelacji pomiędzy wartościami BMD i ich zmianą w czasie, a stężeniem testosteronu w obu grupach. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji doszło do istotnego spadku aktywności ALP w surowicy w Grupie leczonej. Zaobserwowano nieistotny statystycznie spadek stężenia OC i β -CTX pod wpływem terapii alendronianem. Nie wykazano istotnych zależności pomiędzy stężeniem osteokalcyny i β -CTX, a stężeniem testosteronu i estradiolu w obu grupach. Roczna terapia alendronianem spowodowała istotny statystycznie wzrost wartości T-score w obrębie szyjki kości udowej oraz w krętarzu kości udowej oraz nieistotny statystycznie przyrost BMD w odcinku L2-L4 kręgosłupa. Stwierdzono obecność znamienych statystycznie ujemnych korelacji pomiędzy wartościami BMD w całym obszarze biodra, a początkowym stężeniem osteokalcyny i β -CTX oraz pomiędzy wyjściowym BMD odcinka L2-L4 kręgosłupa, a stężeniem osteokalcyny w Grupie Badanej oraz dodatnią korelację pomiędzy wartością BMD szyjki kości udowej a początkowym stężeniem osteokalcyny w Grupie Kontrolnej. Nie było zależności pomiędzy zmianami BMD szyjki kości udowej, krętarza oraz odcinka L2-L4 kręgosłupa, a zmianami stężeń OC i β -CTX w trakcie rocznej obserwacji w ocenianych grupach.

W dyskusji Doktorantka analizuje efekty działania hormonów płciowych w obrębie szkieletu oraz porównuje własne obserwacje z wynikami prac innych autorów z różnych krajów. Są to zwykle badania większych grup i dłużej trwające. Jednocześnie akcentuje kompleksowość swoich badań, które uwzględniły najważniejsze aspekty uwarunkowań hormonalnych osteoporozy u mężczyzn. Dyskusja jest dojrzała, jej analiza przemawia za dobrym przygotowaniem Autorki do pracy naukowej. Wyjaśnienia wymaga zdanie „jednak dokładna rola testosteronu w rozwoju u mężczyzn wciąż nie jest całkowicie jasna” (str. 53)...

Doktorantka przedstawiła następujące wnioski ze swoich badań:

1. Zarówno androgeny, jak i estrogeny wywierają protekcyjny wpływ na kość.
2. Wyższe stężenie estradiolu determinuje wyższe wartości BMD.
3. Wyższe stężenie testosteronu może redukować ryzyko złamań u mężczyzn.
4. Markery obrotu kostnego takie, jak: OC, β -CTX oraz ALP mogą być pomocne w zarówno we wstępnej ocenie metabolizmu kostnego, jak i ocenie efektywności leczenia osteoporozy.
5. Wydaje się, że u mężczyzn z osteoporozą, nie ma istotnych zależności pomiędzy stężeniami testosteronu i estradiolu, a markerami obrotu kostnego (OC i β -CTX).
6. Roczna terapia alendronianem u mężczyzn z osteoporozą nie spowodowała oczekiwanego istotnego wzrostu BMD.
7. U pacjentów z niskim BMD przed rozpoczęciem terapii obserwowane podwyższone stężenie markerów obrotu kostnego wskazuje na wzmożoną przebudowę kości.

Wnioski odpowiadają celom pracy, szczególnie drugi i trzeci mają znaczenie praktyczne. Pewien niedosyt recenzenta budzi wniosek szósty, a w zasadzie brak próby jego wyjaśnienia.

Bibliografia obejmuje 161 pozycji uszeregowanych chronologicznie, w większości zagranicznych. W opisie pozycji 56 błędnie podane są imiona i inicjały nazwisk autorów, zamiast pełnych nazwisk i inicjałów imion. Fakt, że w Pubmedzie popełniono ten sam błąd w niewielkim stopniu tłumaczy Autorkę. Poza tym literatura jest właściwie dobrana i cytowana.

Uwagi redakcyjne: w całej pracy są pojedyncze błędy literowe i nazewnicze a także niezręczności językowe. W wykazie skrótów obcojęzyczne sformułowania „indeks”,

„terminalny”, „total witamina” mogłyby zostać zastąpione polskimi odpowiednikami Kalcytriol to nie dihydroksykalcyferol ale dihydroksycholekalcyferol, zaś miarą fosfatazy alkalicznej w surowicy jest aktywność (enzym) a nie stężenie. Moje uwagi krytyczne w najmniejszym nie umniejszają merytorycznej wartości rozprawy, którą oceniam wysoko.

Stwierdzam, że przekazana mi do oceny dysertacja lek. Wioletty Stępień-Kłos „Ocena zależności pomiędzy stężeniami estradiolu i testosteronu z markerami obrotu kostnego i gęstością mineralną kości u mężczyzn chorujących na osteoporozę” przedstawia samodzielne rozwiązanie przez Autorkę problemu naukowego, ma istotne znaczenie praktyczne oraz stanowi ważny wkład w badanie epidemiologii osteoporozy u mężczyzn i jej następstw.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Wniosuję do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Wioletty Stępień-Kłos do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

