Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński
Uniwersytet Jagielloński, Coll. Med. WOZ
ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków
e-mail:czerwinski27@gmail.com

Kraków, dn.11.10.2023

RECENZJA

Pracy doktorskiej
Lek. med. Nonna Anna Nowak

Ocena zależności między masą kostną, składowymi ciała, otyłością i ryzykiem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie

Podstawa opinii

Podstawą niniejszej oceny jest pismo z dnia 18.08.2023 z Dziekanatu Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w języku Angielskim, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dokument

Przedstawiona do recenzji praca jest w formie druku zwartego, liczy 87 stron. Autorka przyjęła standardowy układ pracy, właściwy dla rozpraw doktorskich, obejmujący: wstęp, cel, materiał i metody badań, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo. W piśmiennictwie ujętych zostało 109 pozycji. Praca zawiera 13 tabel, 13 rycin, wzór ankiety i kopie zgody Komisji Bioetycznej.

Rozdz. I. Wstęp; 1. Wprowadzenie

We wprowadzeniu Autorka rozważa aspekty naukowe pojęcia „osteoporoza" oraz możliwości jego weryfikacji w aspekcie definicji jak i diagnostyki. Dywagacje naukowe przedstawiają krytyczne podejście autorki do obecnego stanu wiedzy co jest twórcze, ale nie do końca mogę się z nimi zgodzić. Nie możemy przyjąć, że obecny stan wiedzy nie pozwala na obiektywne rozwiązywanie problemów, a nauki biologiczne nigdy nie będą dawały ścisłych parametrów w przeciwieństwie do nauk matematyczno-fizycznych. Nieprawdą jest, że diagnostyka BMD może być dokonywana (str.7) "bez względu na miejsce pomiaru" bowiem nawet w publikacji z 1994r. określone są: kręgosłup, bliższy koniec kości udowej, przedramię.

Również nie prawdą jest, że rozpoznanie osteoporozy można dokonywać na podstawie badania ultrasonograficznego.
Nie zgadzam się również ze stwierdzeniem str.8 „ nie doczekały się do tej pory standaryzacji…. …. Spożycie wapnia i witaminy D". Oba te parametry, a zwłaszcza witamina D są bardzo szczegółowo zdefiniowane we współczesnej literaturze.

Rozdz. 1.1 Tkanka kostna – elementy wpływające na wytrzymałość kości
Rozdział ten jest doskonale napisany. Autor perfekcyjnie opisuje funkcje komórek kostnych.
Pisząc o przebudowie kości Autorka wymienia „ przebudowie i remodelingowi". Przebudowa jest równoznaczna z remodelingiem, natomiast brakuje mi wspomnienia o „modelingu" czyli przebudowy kości drogą jej tworzenia. Unikałbym jednakże eufeministycznego terminu „istota między komórkowa". Osteoid jest konkretną tkanką organizmu , która po mineralizacji staje się tkanką kostną.

1.2. Przebudowa tkanki kostnej, i 1.3. Zmiany w obrębie kości po menopauzie
Oba napisane są perfekcyjnie.
Rozdziały 1.5 i 1.6 poświęcone są metabolizmowi tkanki tłuszczowej, Autorka świetnie opisuje rodzaje i znaczenie tkanki tłuszczowej w osteoporozie

Rozdz. II. Cel pracy ; Rozdział 2.1 Założenia ogólne pracy.
Podjęcie tematu oceny zależności pomiędzy masą kostną, a składowymi ciała uważam za wyjątkowo celowe. Współczesna literatura jest pełna rozbieżnych doniesień.
W rozdziale brakuje mi jednoznacznego określenia głównego celu pracy za który można uznać po prostu tytuł pracy. Wymienione przez Autorkę cele szczegółowe uważam za właściwe.

1. Ocenę występowania i lokalizacji najczęstszych złamań osteoporotycznych w grupie kobiet po menopauzie zamieszkałych w Białymstoku.

2. Analizę parametrów powszechnych w diagnostyce osteoporozy – wieku, wskaźnika BMI, gęstości mineralnej kości (BMD) oraz składowych ciała tj. tkanki beztłuszczowej i tłuszczowej, z uwzględnieniem ich dystrybucji, a także cech antropometrycznych, takich jak obwód talii, wskaźnik talia-biodro (WHR) i densytometryczny indeks Andro / Gyno w odniesieniu do zagrożenia złamaniem osteoporotycznym z użyciem metody FRAX.

3. Próbę odpowiedzi na pytanie o charakter zależności pomiędzy gęstością mineralną kości (BMD) i cechami antropometrycznymi oraz zbadanie, która ze składowych ciała wpływa istotnie na BMD u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

4.Ocenę potencjalnej przydatności poszerzenia metody FRAX o składowe ciała w oszacowaniu ryzyka złamań u kobiet po menopauzie oraz ocenę powiązań między otyłością, a ryzykiem złamań.

Rozdz. III. Materiał i metody

W doborze kryteriów autor podaje, że „uwzględniał reprezentatywne cechy demograficzne i profil wiekowy populacji żeńskiej miasta Białegostoku i regionu." Autorka nie podaje metody dobierania próby losowej i nie jest do końca jasne, czy była to próba reprezentatywna czy materiał poradni.

Kryteria włączenia i wyłączenia są doskonałe.

3.1. Metody badań zastosowane w pracy
Metody badań obejmowały :
Kwestionariusz ankiety, badania antropometryczne, badanie densytometryczne i obliczenia kalkulatorem FRAX. Rozdział świetnie sformułowany. Brakuje mi w tym rozdziale jak i w spisie skrótów wyjaśnienia i metody obliczania wskaźnika „Gyno / Andro"

Rozdz. IV. Wyniki badań
Wyniki badań ujęte są w rozdziałach : charakterystyka ogólna grupy badanej, informacje o czynnikach ryzyka, występowanie złamań i analiza związków złamań z czynnikami ryzyka i składem ciała.
Należy podkreślić bardzo precyzyjne udokumentowanie wszystkich wyników badań zarówno w tabelach jak i w tekście.

Ogólnie należy stwierdzić, że wiek grupy - średnia 66 lat, był stosunkowo niski, a stopień zaawansowania osteoporozy był niewielki – T-Score szyjka -1,9 T-Score kręgosłup -2,27.

Przy takim pomiarze BMD szyjki zaskakuje wysoka wartość FRAX dla BKKU – 4,1%, która jest znacznie wyższa jak podaje Autorka dla populacji Białostockiej jak i znanych mi wyników dla populacji Polskiej. Prawdopodobnie ma to związek ze stosunkową dużą liczbą złamań – aż 40,3%.

Przedstawienie w tabeli nr.2. stosowania suplementacji w grupie badanej jako „ witamina D lub i wapnia" jest merytorycznie niewłaściwe, powinno być przedstawione oddzielnie. Trudno się oprzeć wrażeniu, że grupa ta cechowała się większą dzietnością niż pozostała część kraju(3 porody – 20,1% ; 4 porody – 9,2%)

Bardzo interesujące jest stwierdzenie przez autora związku ryzyka złamania ze wskaźnikiem WHR (waist-to-hip ratio).
Autorka bardzo precyzyjnie opisuje i ilustruje zależności wieloczynnikowe pomiędzy BMI, BMD i dystrybucji tkanki tłuszczowej. Podobnie bardzo szczegółowo przedstawiono porównanie wszystkich badanych parametrów pomiędzy grupą ze złamaniami i bez złamań.

Rozdz.V. Dyskusja

Dyskusja jest kolejnym bardzo wartościowym rozdziałem tego opracowania. W konkretnej i usystematyzowanej narracji Autorka omówiła swoje wyniki w porównaniu do innych danych i zajęło jej to 16 stron.
Nie podzielam sceptycznego poglądu Autorki (str.56), co do możliwości jednoznacznego rozpoznania osteoporozy i nie sądzę by było w ogóle potrzebne poszukiwanie „jedynego izolowanego parametru dyskryminującego osoby z przebytymi złamaniami lub bez złamań".
Podobnie jak nie da się znaleźć jednego genu „osteoporozy" ponieważ biologia jest zbyt skomplikowana by to było możliwe. Nie zgadzam się również, że obecnie „nie istnieje jedna doskonała, wiarygodna metoda". Obecne metody jak np. DEXA są wiarygodne, a w naukach medycznych nigdy nie osiągniemy doskonałości i nie sądzę by było to w ogóle potrzebne.
Na stronie 58 Autorka napisała, że „(RB-10) głównych złamań w aktualnie badanej grupie (4,1%) i RB-10 złamania biodra (14,5%)". Jest to dla mnie oczywiste przestawienie tekstu.

Bardzo wartościową uważam dyskusję nad możliwością zastosowania WHR w diagnostyce ryzyka złamania. Generalnie wiemy, że tłuszcz trzewny generuje negatywne zjawiska w organizmie człowieka w tym najprawdopodobniej również ryzyko złamania.
Na stronach kolejnych stronach dyskusji Autorka bardzo szczegółowo analizuje badania własne i najnowsze doniesienia z literatury dotyczące wpływu tkanki tłuszczowej na układ szkieletowy i zdrowie człowieka. Uważam tą dyskusję za perfekcyjną.

Rozdz.6. . Wnioski

Doktorantka podaje następujące wnioski.
1. Występowanie istotnych klinicznie złamań u kobiet po menopauzie dotyczy dużej części tej populacji, z dominującą lokalizacją dotyczącą kości nadgarstka (75% wszystkich złamań). Wyniki te pozostają zgodne z danymi w populacji polskiej i odzwierciedlają rangę problemu osteoporozy i złamań w okresie pomenopauzalnym.
2.Stwierdzony w badaniu istotny związek niższej masy kostnej, zwłaszcza w zakresie szyjki kości udowej (BMD Femur), z występowaniem złamań po menopauzie jest bezsprzeczny i zgodny z danymi z literatury. Natomiast na podstawie uzyskanych danych nie można jednoznacznie potwierdzić związku pomiędzy mierzonymi metodą DXA składowymi ciała (tłuszcz i tkanka beztłuszczowa), a ryzykiem złamań w okresie pomenopauzalnym. Negatywne wyniki nie wykluczają takiego efektu, jednakże ograniczenia i przekrojowy charakter badania nie dają możliwości uchwycenia powiązań przyczynowo-skutkowych.

3. W oparciu o wyniki 300 kobiet w wieku 66 +- 8,2 lat, których średni BMI wynosił 26,8 kg/m2, zaś gęstość mineralna kości (BMD) mieściła się w zakresie tzw. osteopenii, wyższe wartości BMI, tłuszczu całkowitego (Total Fat), regionalna dystrybucja tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wskaźnik Andro/Gyno, nie miały istotnego związku z ryzykiem złamania.
4. Kobiety z wyższą od mediany wartością wskaźnika talia-biodro (WHR) mogą mieć większe zagrożenie złamaniem. Sugeruje to negatywną rolę tłuszczu brzusznego, którego nadmiar w wieku pomenopauzalnym może oddziaływać niekorzystnie na szkielet, prowadząc prawdopodobnie do obniżenia cech jakościowych tkanki kostnej.

5. Badanie wskaźnika talia-biodro (WHR) u kobiet w okresie pomenopauzalnym wnosi pewną informację o dodatkowym klinicznym czynniku ryzyka złamania. Pomiar WHR, jako pośredniego wskaźnika tłuszczu wisceralnego, może zatem – niezależnie od obliczenia BMI, pomiaru DXA oraz FRAX – stanowić praktyczny i pomocny element antropometrii, uzupełniający diagnostykę osteoporozy u kobiet. Niezbędne są jednak szersze badania prospektywne w dużych populacjach kobiet, w celu potwierdzenia wiarygodności i wartości predykcyjnej tego pomiaru.

Autorka wyciągnęła prawidłowo precyzyjne wnioski, które są w pełni uzasadnione.

Uwagi edytorskie:
Układ pracy doktorskiej zachowany zgodnie z wymogami. Praca napisana przejrzyście, w dobrym stylu.
Autorka wykazuje nieprzeciętną wiedzę w zakresie osteoporozy, a zwłaszcza metabolizmu tkanki kostnej i tłuszczowej. Jest bardzo wnikliwa i bardzo krytyczna do doniesień naukowych co rokuje jej wspaniałą przyszłość w badaniach naukowych.
Jestem pod wrażeniem poziomu intelektualnego pracy.
Doskonałe ilustracje, bardzo cenie sobie niespotykane dotąd zaznaczanie żółtym kolorem ważniejszych liczb w tabelach jak i nowatorskie zestawienie sumacyjne wykresów nr.12, które polecałbym generalnie do zastosowania.
Praca jest świetnie ilustrowana z użyciem nieznanych szeroko technik.

Uwagi językowe
Praca napisana jest w świetnym języku, zawiera jednakże drobne błędy w nazewnictwie.
Opisując złamania i badania gęstości kości w bliższym końcu kości udowej Autorka używa naprzemiennie : „biodro”, „szyjka”, „bliższy koniec kości udowej”. Sugerowałbym wprowadzenie jednego terminu.
Niestety nie do przyjęcia jest nazywanie złamania kości promieniowej „złamanie nadgarstka”. Co prawda w literaturze angielskiej używa się terminu „wrist”, ale nie ma on nic wspólnego z kością promieniową.

Podsumowanie

Uważam pracę za doskonałą, jedną z najlepszych jakie miałem przyjemność recenzować.

Biorąc pod uwagę przedstawione w przedstawione w powyższej recenzji fakty uznaję, że przedstawiona praca doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) 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 poźn.zm.).

"**Mam zaszczyt przedłożyć Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Nonny Anny Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego."**

Równocześnie składam wniosek o przyznanie tej pracy wyróżnienia.

Prof. dr hab.med. Edward Czerwiński

D:\01_A\01_Naukowe-publikacje\2023_Naukowe\21.06_Doktorat Nowak\Doktorat Nowak Recenzja 2023.10.11 .docx