

RECENZJA
pracy doktorskiej lek. Moniki Sykały

wykonana w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem
Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

Tytuł pracy: „Ocena przydatności klinicznej oznaczania FGF-23, białka Klotho, osteokalcyny, NTX oraz sekretyny u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc”

Promotor pracy: prof. dr hab. med. Janusz Myśliwiec

Przedstawiona mi do oceny praca dotyczy oceny przydatności klinicznej oznaczania FGF-23, białka Klotho, osteokalcyny, NTX oraz sekretyny u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest chorobą endokrynologiczną, której maski kliniczne mogą naśladować wiele innych chorób, tj: osteoporoza, kamica nerkowa, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia gastrologiczne, kardiologiczne i neurologiczno-psychiatryczne. Dlatego PNP stanowi istotny problem kliniczny zarówno w zakresie diagnostyki, jak i różnicowania i postępowania terapeutycznego. W 2017 r. kolejny raz w ciągu ostatnich 20 lat zmieniono zalecenia dotyczące wskazań do paratyroidektomii (Khan i wsp., Osteoporos Int. 2017 Jan; 28 (1): 1-19). Podjęty więc przez lek Monikę Sykałę temat pracy doktorskiej jest ważny zarówno z punktu widzenia naukowego, jak i ma istotne odniesienie kliniczne.

Przedmiotem oceny były 2 grupy badawcze; Grupa 1. Pacjenci z pierwotną nadczynnością przytarczyc i Grupa 2. to Kontrola czyli osoby zdrowe.

Jak podkreśla Autorka dysertacji doktorskiej jednym ze szczegółowych celów badania była próba określenia przydatności klinicznej oznaczeń pewnych parametrów związanych z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej jako potencjalnych markerów PNP przydatnych w określeniu zaawansowania choroby i skuteczności paratyroidektomii oraz określenia dla nich punktów odcięcia za pomocą krzywych ROC.

Przedłożona mi do oceny praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Zawarta jest na 116 stronach obejmujących: wykaz skrótów, 21 stron wstępu, cel pracy, Materiał i metody znajduje się na 18 stronach, Dyskusja zawiera 12 stron. Ponadto, praca doktorska obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo na 18 stronach oraz spis tabel i rycin. Piśmiennictwo zawiera 219 pozycji. Dobór cytowanego piśmiennictwa nie budzi zastrzeżeń.

Zarówno układ, jak i treść rozdziału „Wstęp” jest stosowny do celu pracy. Rozpoczyna się omówieniem epidemiologii, etiologii i aspekty kliniczne PNP, anatomii i fizjologii przytarczyc, oraz znaczną część Autorka poświęca omówieniu diagnostyki PNP oraz diagnostyki różnicowej. Rozdział „Wstęp” kończy omówienie leczenia PNP. Ze względu na hipotezę naukową przedstawia także regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej, z uwzględnieniem FGF-23, białka Klotho. PNP towarzyszy ubytek masy kostnej stąd podrozdział dotyczący markerów obrotu kostnego i omówienie badania densytometrycznego, które jest złotym standardem oceny gęstości mineralnej kości.

W poszczególnych rozdziałach przedstawiła ponadto, Materiał i Metody oraz ogólną charakterystykę poszczególnych 2 grup badawczych oraz badania biochemiczne uwzględnione w pracy.

Wyniki przedstawiła Doktorantka postaci 10 Tabel, 13 wykresów, i 3 Rycin, które są klarowne i charakteryzują grupy badane oraz uzyskane wyniki. Szkoda że w analizie mogła uwzględnić wyniki tylko 17 osób z grupy

86 zrandomizowanych do badania z PNP przed i po operacji oraz 9 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Myślę, iż istotną przyczyną niskiej liczebności grup, co także podkreślono w pracy, był fakt iż było to badanie dynamiczne w dwóch punktach czasowych przed operacją i pół roku po zabiegu co wyeliminowało znaczną część grupy badawczej z różnych przyczyn. Niewątpliwie, co podkreśla Doktorantka, mocną stroną był „rygorystyczny” dobór pacjentów z potwierdzeniem wyniku pooperacyjnego badaniem histopatologicznym oraz zaproponowanie nie tylko rutynowej statystyki ale rozszerzonej o punkty odcięcia dla stężeń wybranych wskaźników.

W „Dyskusji” Doktorantka porównała własne dane, z danymi z piśmiennictwa. Zwraca uwagę powoływanie się na bieżącą literaturę w tym bardzo liczne pozycje literaturowe. Bardzo ważną cechą dyskusji jest odnoszenie uzyskanych wyników do aspektu klinicznego. Warto podkreślić, iż Autorka w dyskusji omówiła szczegółowo uzyskane wyniki konfrontując z dotychczasowymi danymi i wspomniała o niezbyt dużej liczebności grup, co mogło stanowić pewne ograniczenie, ale równocześnie może świadczyć o dojrzałości badawczej Doktorantki.

Autorka przedstawiła 4 wnioski stosowne do hipotezy badawczej.

Autorka podkreśliła, iż Osteokalcyna i NTX mogą być markerami zarówno stopnia zaawansowania PNP, jak i skuteczności paratyreidektomii. Sklerostyna może być potencjalnym wskaźnikiem skuteczności paratyreidektomii. Natomiast FGF-23 może być potencjalnym wskaźnikiem stopnia zaburzeń równowagi gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z PNP.

Z obowiązku recenzenta chciałabym tylko uzyskać informację dotyczącą stężenia witaminy D3 w grupie kontrolnej. Wiemy, iż w Polsce u przeszło 90% osób występują niedobory witaminy D3 czyli stężenia 25(OH)D poniżej 30 ng/ml. W grupie badanej pacjenci przerywali

suplementację witaminy D3 4 tygodnie przed randomizacją uzyskując średnie stężenie przed operacją 13,14 ng/ml. Jest to zgodne z faktem częstego niedoboru witaminy D3 u pacjentów z PNP. Natomiast średnie stężenie 25(OH)D3 w grupie kontrolnej było wysokie i wynosiło 94,3 ng/ml. W dyskusji znalazłam informację, iż osoby z grupy kontrolnej nie były w trakcie suplementacji witaminą D3. Badanie przeprowadzone przez Doktorantkę było badaniem dynamicznym i pobranie krwi mogło nastąpić w różnych porach roku, w grupie kontrolnej być może np. w okresie lata gdy produkcja skórna jest większa lub jesienią gdy istnieją depozyty witaminy D w tkance tłuszczowej. Szkoda że Autorka opracowania nie oznaczyła w/w parametrów w grupie kontrolnej także po ½ rocznej obserwacji jak w grupie badanej.

Zawarte w mojej recenzji uwagi nie mają wpływu na ocenę merytoryczną prezentowanych wyników i pracy.

Podsumowując, uważam pracę doktorską lek. Moniki Sykały za wartościową, wnoszącą cenne informacje zarówno poznawcze, jak i kliniczne. Uważam, iż przedstawiona mi do oceny praca w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom promocyjnym na stopień doktora nauk medycznych i wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białym stoku o dopuszczenie lek. Moniki Sykały do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

