UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 03.09.2020 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Moniki Sykała

„Ocena przydatności klinicznej oznaczania FGF-23, białka Klotho, osteokalcyny, NTX oraz sklerostyny u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc"

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych zlecona przez Dziekana Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku prof. dr hab. Irinę Kowalską. Rozprawa pochodzi z Zakładu Medycyny Nuklearnej. Promotor: prof. dr hab. n. med. Janusz Myśliwiec.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest bardzo częstym zaburzeniem hormonalnym prowadzącym do hiperkalcemii zagrażającej poważnymi następstwami w postaci np. niewydolności nerek czy złamań osteoporotycznych. Poszukiwane są nowe markery biochemiczne przydatne do oceny stopnia zaawansowania choroby i skuteczności jej leczenia. Ich wykorzystanie w praktyce klinicznej może poprawić skuteczność diagnostyczną i terapeutyczną PNP. Z tego powodu wybór tego tematu badań Doktorantki uważam za trafny i ciekawy oraz ważny z medycznego i naukowego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja oprawiona w twarde okładki liczy 81 numerowanych stron, składa się z następujących rozdziałów: wykaz najczęściej stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, spis

tabel i rycin, streszczenie, abstract. Właściwa treść poprzedzona jest stroną tytułową, dedykacjami i spisem treści. Praca ilustrowana jest przez 3 ryciny, 10 tabel i 13 wykresów.

We wstępie liczącym 21 stron Autorka omawia wszystkie aspekty kliniczne, diagnostyczne i laboratoryjne pierwotnej nadczynności przytarczyc, regulację równowagi wapniowo-fosforanowej z uwzględnieniem FGF-23 i białka Klotho, obrót kostny z uwzględnieniem nowatorskich markerów oraz densytometrię. Ten ostatni podrozdział znalazł się we wstępie chyba „na wyrost", gdyż w pracy nie ma wyników badań densytometrycznych. Wstęp, ilustrowany trzema rycinami i jedną tabelą, wprowadza czytelnika do problematyki pracy, przemawia za bardzo dobrą orientacją Doktorantki w temacie własnych badań.

Autorka jako cel pracy przedstawiła próbę oceny przydatności klinicznej oznaczania osoczowych/surowiczych stężeń FGF-23, białka Klotho, osteokalcyny, NTX oraz sklerostyny jako potencjalnych markerów stopnia zaawansowania pierwotnej nadczynności przytarczyc oraz skuteczności paratyroidektomii.

Kryteria kwalifikacji i wykonywane badania laboratoryjne przedstawiono szczegółowo w rozdziale Materiał i Metody. Do badania ostatecznie włączono 17 osób z PNP poddanych paratyroidektomii oraz 9 zdrowych ochotników jako grupę kontrolną. Zwraca uwagą duża liczebność pacjentów zdyskwalifikowanych po pierwotnej kwalifikacji. Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny. Analizy laboratoryjne wchodzące w skład badania powtórzono 6 m-cy po skutecznej paratyroidektomii. Uzyskano akceptację właściwej Komisji Bioetycznej. Zastosowano nowoczesne metody laboratoryjne i właściwe analizy statystyczne.

Wyniki zostały przedstawione w 9 tabelach i na 13 wykresach. Autorka wykazała większe stężenia FGF-23 u pacjentów z PNP niż w grupie kontrolnej, po paratyroidektomii obniżyły się, ale nie do poziomu osób zdrowych. Autorka proponuje uznanie stężenia FGF-23 $\geq$ 29,8 pg/ml za wskazujące na rozpoznanie PNP. Stężenia białka Klotho były większe wyjściowo u pacjentów z PNP niż po paratyroidektomii, ale nie różniły się istotnie od stężeń w grupie kontrolnej. Stężenia osteokalcyny i NTX były większe wyjściowo u pacjentów z PNP niż w pozostałych grupach. Stężenie osteokalcyny $\geq$ 3,65 ng/ml, a NTX $\geq$ 17.07 nM mogą wskazywać na rozpoznanie PNP. Stężenie sklerostyny były mniejsze wyjściowo u pacjentów z PNP niż w pozostałych grupach. Podobnie stężenia 25(OH)D i 1,25$(OH)_2$D były najmniejsze wyjściowo w grupie pacjentów z PNP, wzrastały po paratyroidektomii w przypadku 25(OD)D. Wykazano istotnie statystyczne korelacje u pacjentów przed operacją: stężeń wapnia oraz PTH, osteokalcyny, NTX, a także między badanymi formami wit. D.

W dyskusji zawartej na 11 stronach tekstu Doktorantka porównuje własne obserwacje z wynikami prac innych autorów. Akcentuje, że podjęła jako pierwsza próbę oceny stężeń białka Klotho w PNP. W ostatnim akapicie dyskusji zwraca uwagę na mocne strony pracy w postaci rygorystycznego doboru grupy badanej, kompleksowej diagnostyki laboratoryjnej i histopatologicznej. Zaproponowała także punkty odcięcia dla wybranych badanych wskaźników potencjalnie pomocne w ocenie stopnia zaburzeń równowagi wapniowo-fosforanowej i monitorowaniu skuteczności terapii PNP. Słabą stroną pracy jest niewielka liczebność grupy badanej oraz brak korelacji badanych markerów biochemicznych z wynikiem badania densytometrycznego (nie są przedstawione w żadnym miejscu pracy!). Doceniam wartość tego akapitu, ale uważam, że powinien być przedstawiony w formie osobnego podrozdziału dyskusji (6.6). Dyskusja jest dojrzała, jej analiza świadczy o dobrym przygotowaniu Autorki do pracy naukowej.

Doktorantka przedstawił następujące wnioski ze swoich badań:

1. Osteokalcyna i NTX są przydatnymi markerami stopnia zaawansowania PNP.
2. Osteokalcyna, NTX oraz sklerostyna są potencjalnymi wskaźnikami skuteczności paratyroidektomii.
3. FGF-23 może być potencjalnym wskaźnikiem stopnia zaburzeń równowagi wapniowo-fosforanowej u pacjentów z PNP, lecz jego przydatność w monitorowaniu efektów terapii wymaga dalszych badań.
4. Nie potwierdzono przydatności klinicznej oznaczania surowiczego stężenia białka Klotho w PNP.

Wnioski odpowiadają celom pracy i nakazują zwrócenie bacznej uwagi na potencjalne wykorzystanie badanych markerów w diagnozowaniu i ocenie skuteczności leczenia PNP.

Bibliografia obejmuje 219 pozycji uszeregowanych chronologicznie, w większości zagranicznych z ostatnich lat. W rzeczywistości jest ich o 3 mniej gdyż pozycje 4 i 21; 5 i 34; 7 i 33 są tożsame. Literatura jest właściwie dobrana i cytowana.

W całej pracy są pojedyncze błędy literowe i nazewnicze. W wykazie skrótów, który nie powinien mieć charakteru rozdziału, nieprawidłowo podane jest rozwinięcie skrótu 25(OH)D, we wstępie prawidłowe nazwy leków powinny brzmieć tamoksyfen i alendronian. Komórki „długożyciowe" w odniesieniu do osteocytów brzmi dla mnie niezręcznie, podobnie „dzikie" myszy w dyskusji. W opisie metod wkradł się błąd w nazwisku Celsjusza i opisie gęstości mineralnej kości (g/cm^2). W całej dysertacji wyższe/niższe powinno się zastąpić

większym/mniejszym w odniesieniu do stężeń. Układ pracy jest czytelny, pracę czyta się z dużą przyjemnością.

W podsumowaniu, uwagi krytyczne dotyczą strony redakcyjnej pracy i nie umniejszają merytorycznej wartości rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja przedstawia samodzielne rozwiązanie przez Autorkę problemu naukowego, ma istotne znaczenie praktyczne oraz stanowi ważny wkład w diagnozowanie i monitorowanie chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Moniki Sykały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie, z uwagi na oryginalność, interdyscyplinarny charakter i ważne wnioski praktyczne wynikające z badania, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej i jej Autorki zgodnie z zasadami macierzystej Uczelni.

M. Bolanowski

Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Bolanowski