

Łódź, 14.10.2024

Prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej,

I Katedra Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lekarz Anny Pawłowskiej

***„Zaburzenia mineralno – kostne przewlekłej choroby nerek (CKD – MBD)
u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek”***

wykonanej w Klinice Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu
Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są jednym z wiodących powikłań chorób nerek leżących w kręgu zainteresowań zarówno klinicystów jak i naukowców. W związku z powiązaniem występowania tych zaburzeń i ich następstw klinicznych, grupa robocza KDIGO we wrześniu 2005 roku całokształt tych zaburzeń określiła, i nazwa ta obowiązuje aktualnie, jako „zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek” (PChN-PMK, ang. CKD-MBD, *Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder*). W skład tego zespołu wchodzi:

- odchylenia w badaniach biochemicznych
- mocznicowa choroba kości (dawniej osteodystrofia nerkowa)
- zwapnienia pozaszkieletowe, głównie w układzie sercowo-naczyniowym.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforowej i choroba kości, są w PChN, głównie następstwem upośledzonej czynności wydalniczej, metabolicznej i wewnątrzwydzielniczej nerek, ale w pewnym stopniu wynikają też z adaptacji ustroju do spadku filtracji kłębuszkowej. W licznych obserwacjach potwierdzono bezpośredni związek między zwiększającymi się stężeniami fosforu, iloczynu wapniowo-fosforowego i PTH, a zaburzeniami kostnymi, ale i niekorzystnym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu, w tym z powodów sercowo-naczyniowych. Lek. Anna Pawłowska w swojej pracy podjęła się kompleksowej oceny występowania zaburzeń mineralno-kostnych u chorych aktywnie leczonych z powodu pierwotnych kłębuszkowych chorób nerek z zachowaną czynnością wydalniczą, na tle pacjentów ze schyłkową niewydolnością, przewlekle hemodializowanych oraz osób zdrowych. Biorąc pod uwagę możliwość prewencji występowania i postępu CKD-MBD oraz ich niekorzystnych następstw, podjęte przez Koleżankę badania mają uzasadnienie i wydają się być klinicznie bardzo istotne.

Przedstawiona do oceny praca liczy 90 strony, zawiera 12 tabel, 5 rycin i ma układ typowy dla prac na stopień naukowy doktora. Godna podkreślenia jest staranna edycja rozprawy. Na początku Autorka zamieściła przejrzysty i ułatwiający poruszanie się po pracy spis treści oraz wyjaśnienie stosowanych skrótów. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp z uzasadnieniem wyboru tematu pracy, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim. Wykaz tabel i rycin. Na końcu pracy umieszczono spis trafnie dobranych 203 pozycji piśmiennictwa.

We wstępie, Autorka przedstawia zagadnienie PChN, epidemiologię tej grupy chorób, w tym kłębuszkowe choroby nerek jako jedne z najczęstszych przyczyn schyłkowej niewydolności nerek, a także opisuje rzeczowo zaburzenia mineralno-kostne jako powikłanie PChN. Przedstawia pokrótce zagadnienie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i wtórną nadczynność przytarczyc, opisuje zjawisko osteodystrofii nerkowej, zwapnień naczyń w przebiegu CKD-MBD. Odnosi się również do problemu rozpoznawania osteoporozy u chorych z PChN i znaczenia badań densytometrycznych w diagnostyce zmian kostnych u chorych z zaawansowaną PChN. Następnie, na kanwie dostępnej literatury, przedstawia czynniki które zamierza oznaczać w swoich badaniach nad CKD-MBD, w wybranych przez siebie populacjach chorych: FGF23, białko Klotho, fetuina A, sklerostyna. Uzasadnia użycie kalkulatora *FRAX* dla oceny ryzyka złamań w badanych przez siebie grupach.

Wstęp pracy stanowi dobre podłoże do wyjaśnienia założeń i celów pracy oraz metodyki badań mającej na celu dokonanie kompleksowej oceny CKD-MBD u chorych z kłębuszkowymi chorobami nerek.

Kolejny rozdział pracy zawiera 4 jasno sprecyzowane cele badań skierowanych na pacjentów leczonych z powodu kłębuszkowych pierwotnych chorób nerek w kontekście chorych hemodializowanych oraz w odniesieniu do osób zdrowych.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera informacje na temat metod badawczych użytych w pracy. Realizacji postawionych celów posłużyło, przekrojowe badanie przeprowadzone wśród 39 chorych z KZN z zachowaną czynnością nerek ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), otrzymujących leczenie glikokortykosteroidami (GKS) pozostających w latach 2012-2015 pod opieką Poradni Nefrologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Grupę odniesienia stanowiło 20 chorych hemodializowanych (brak informacji czy w wywiadzie mieli stosowaną GKS) oraz co szczególnie istotne i nie częste w badaniach, odniesienie wyników do 21 zdrowych osób. Zwracają uwagę bardzo dokładne dane z wywiadu mogące przyczyniać się do występowania/pogłębiania zaburzeń gospodarki Ca-P, które Doktorantka zbierała. Może uzupełniłabym wywiad o stosowaną przez chorych dietę (wiele osób obecnie stosuje diety eliminacyjne). Z punktu widzenia metodologicznego ważna byłaby również informacja w porze roku (nasłonecznienie) w jakiej były wykonywane badania, gdyż ma to duże znaczenie w ocenie stężenia 25(OH)D3.

Rozdział „Wyniki” opracowany jest bardzo rzetelnie, zawiera opracowania statystyczne wielu danych w różnych konstelacjach. Autorka przedstawia wyniki w bardzo przejrzysty sposób prezentując je w formie tabel i rycin uzupełniając je dokładnym, jasnym omówieniem.

Zwracają uwagę dobrze dobrane pod względem wieku oraz BMI grupy badane, czynników mających wpływ na zaburzenia gospodarki Ca-P oraz niedobory witaminy D. Ciekawą analizą jest ocena zaburzeń parametrów CKD-MBD w zależności od długości terapii GKS, przy braku danych o kumulacyjnej dawce steroidów, co sama Autorka wymienia jako ograniczenie swojej pracy.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, może warto byłoby oddzielnie analizować pacjentów z zespołem nerczycowym w chwili wykonywania badań (85% badanych) vs pacjenci z KZN nie-nerczycowym białkomoczem, a także co w retrospektywnej pracy raczej nie jest możliwe, ocena czy białkomocz był selektywny czy nie. W zespole nerczycowym mamy do czynienia z dużą utratą białek w tym wiążących witaminę D oraz zaburzeniami wiązania wapnia (obniżone stężenie wapnia w surowicy związane z hipoalbuminemią). Oddzielna analiza tych dwóch grup, niezależnie od czasu stosowania GKS, mogłoby mieć znaczenie w interpretacji badań, a nawet wpływ na wnioski, zwłaszcza wniosek pierwszy, bowiem średnie stężenia 25(OH)D3 nie różniły się zasadniczo w badanych grupach, ale u pacjentów z KZN najczęściej obserwowany był deficyt witaminy D stwierdzany na podstawie przyjętych kryteriów niedoboru witaminy D, które to kryteria są kwestionowane przez część ekspertów, zwłaszcza u chorych z PChN.

W związku z oceną ilości wydalanego wapnia z moczem, istotną informacją byłaby również, czy chorzy z KZN otrzymywali diuretyki, wpływające na wydalanie tego pierwiastka z moczem. Ponadto brak jest informacji czy pacjenci z KZN otrzymywali preparaty witaminy D lub substytucję wapnia. Taka substytucja zapewne wpływałaby na oceniane parametry.

Wyniki i analizę swoich badań, Autorka omawia w kontekście dostępnej, dobrze dobranej literatury w Dyskusji, dzieląc ten rozdział przejrzysto na podrozdziały omawiające poszczególne zagadnienia. Doktorantka ciekawie omawia wyniki swoich badań oraz obserwowane zależności statystyczne odnosząc je prawidłowo do danych literaturowych. Porusza się w omawianych zagadnieniach swobodnie co przemawia za jej ugruntowaną wiedzą, a także znajomością i rzetelną analizą piśmiennictwa, częściowo pochodzącego z pierwszej dekady lat 2000, kiedy to zagadnienia gospodarki Ca-P zwłaszcza u chorych z zaawansowaną chorobą nerek znajdowały się w centrum uwagi badaczy, ale i nowszej literatury gdyż

zaburzenia mineralne u chorych z KZN z zachowaną czynnością nerek, leczonych aktualnie immunosupresyjnie nie są liczne. Wykonaną więc przez lek. Annę Lewandowską pracę można w tym względzie uznać za pionierską, a poczynione przez Doktorantkę obserwacje godne są opracowania i opublikowania w piśmiennictwie międzynarodowym. Cenny jest odczuwalny, przemycany przez Autorkę aspekt kliniczny przedstawionych, omawianych w dyskusji zagadnień. Przeprowadzona analiza wg mnie ma jeszcze jedną bardzo ważną obserwację, mianowicie brak stosowania zaleceń dotyczących prewencji rozwoju złamań podczas długotrwałego stosowania GKS - pacjenci powinni przyjmować bisfosfoniary. Jest to zalecenie nie przestrzegane i nie stosowane nie tylko wśród badanej przez Doktorantkę populacji, ale mam wrażenie że przez większość lekarzy leczących GKS, nie tylko nefrologów.

Bardzo podoba mi się rozdział VII w którym Autorka poddaje samoocenie założenia pracy, kompleksowość przeprowadzonych badań, a więc metody, jak i populację w której zostały one przeprowadzone (KZN) i zgadzam się, że biorąc pod uwagę kompleksowość badań są to badania nowatorskie u chorych z KZN. Doktorantka potrafi również znaleźć słabe strony swojej pracy i sama pisze o braku danych dotyczących dawki kumulacyjnej GKS jako słabej stronie swoich badań. Ta samoocena świadczy o dojrzałości Autorki jako badacza.

Wszystkie najistotniejsze obserwacje z przeprowadzonych analiz Autorka umieszcza w postaci 7 istotnych klinicznie wniosków końcowych, będących konsekwentną i jasną odpowiedzią na założone cele. Choć w mojej ocenie wniosek 5.: „*GKS nie wpływają na gęstość mineralną kości, częstość występowania osteopenii i osteoporozy pozostaje bez jednoznacznego związku z glikokortykosteroidoterapią*” - bez oceny kumulacyjnej dawki GKS i przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej jest nazbyt odważny.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma dużą wartość naukową i kliniczną, uważam, że warto byłoby kontynuować badania i objąć dalszą obserwacją kliniczną uczestników badania, zwłaszcza że praca była prowadzona w latach 2012-2015 więc mamy około 10 letni okres obserwacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Anny Pawłowskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)” wymagane na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka podjęła ważny z punktu widzenia naukowego ale i klinicznego temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność wszechstronnej analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej

wiedzy i właściwego wnioskowania. Przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają znaczenia pracy i jej wartości, a jedynie stanowią sugestię do pogłębienia dokonanych analiz i być może pomogą w przygotowaniu publikacji.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie lek. Anny Pawłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n med. Ilona Kurnatowska

A handwritten signature in black ink, reading "Ilona Kurnatowska". The signature is written in a cursive, flowing style with a long horizontal tail on the right side.