



# Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

02-006 WARSZAWA ul. Nowogrodzka 59, tel. (22) 502 16 31, fax (22) 502 21 26

Kierownik:  
Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik  
e-mail: [mdurlik@wum.edu.pl](mailto:mdurlik@wum.edu.pl)

Warszawa, 2024-11-20

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Pałowskiej zatytułowanej „**Zaburzenia mineralno – kostne przewlekłej choroby nerek (CKD – MBD) u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek**”

Pierwotne choroby kłębuszków nerkowych to heterogenna grupa schorzeń będących podocytopatiami lub autoimmunologicznymi procesami zapalnymi charakteryzującymi się białkomoczem, często krwinkomoczem i różnym stopniem upośledzenia funkcji nerek. Oprócz leczenia nefroprotekcijnego podstawową terapią są glikokortykosteroidy. U pacjentów z KZN występuje wiele powikłań przewlekłej steroidoterapii w tym osteoporoza. Jednak zmiany homeostazy wapniowo-fosforanowej w przebiegu KZN mogą być bardziej złożone, gdyż białkomocz i różny stopień przewlekłej choroby nerek, w której występuje CKD-MBD mogą dodatkowo przyczyniać się powstawania zmian kostnych. Te złożone zaburzenia są mało poznane w populacji pacjentów z KZN a dane literaturowe przedstawiają czasami kontrowersyjne wyniki.

Stąd podjęty przez Doktorantkę temat pracy jest bardzo aktualny i wychodzi naprzeciw zapotrzebowaniu lekarzy nefrologów na ocenę homeostazy wapniowo-fosforanowej u pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek, którzy reprezentują grupę osób z PChN a jednocześnie mają białkomocz i są leczeni glikokortykosteroidami, co stwarza ryzyko rozwoju osteoporozy.

Celem dysertacji lek. Anny Pałowskiej była ocena homeostazy wapniowo – fosforanowej oraz poziomów białek i hormonów pełniących rolę regulatorową tej homeostazy z uwzględnieniem parathormonu, witaminy D, FGF23, białka Klotho, fetuiny A oraz

sklerostyny u pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek w porównaniu z chorymi hemodializowanymi i osobami zdrowymi (grupa kontrolna). Doktorantka zaplanowała także w badanych grupach ocenę gęstości mineralnej kości metodą densytometrii w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej oraz ocenę ryzyka złamań kości z użyciem kalkulatora FRAX u osób w wieku  $\geq 40$  lat. Wreszcie celem Doktorantki była ocena zależności pomiędzy profilem biochemicznym opisującym zaburzenia mineralno – kostne PChN i parametrami gęstości mineralnej kości oraz ryzykiem złamań w kalkulatorze FRAX u pacjentów z KZN.

Przedstawiono do oceny rozprawa doktorska ma charakter monografii i typowy układ. Składa się z 90 stron w tym 12 tabel, 5 rycin. Na początku Autorka umieściła wyjaśnienia stosownych skrótów, spis treści. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cele badania, Materiał i metodyka badania, Analiza statystyczna, Wyniki, Dyskusja, Mocne i słabe strony pracy, Wnioski. Na końcu pracy umieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz spis piśmiennictwa, głównie w języku angielskim, które liczy 209 odpowiednio dobranych, aktualnych pozycji.

We wstępie Autorka jasno i wyczerpująco przedstawia zagadnienia patofizjologii złożonych zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek. Omawia zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i patogenezę rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc oraz jej konsekwencje kliniczne w postaci osteodystrofii nerkowej i zwapnień w naczyniach. Przedstawia mechanizmy osteoporozy posteroïdowej, która może rozwijać się u pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek z białkomoczem leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami. Autorka zwraca także uwagę na problemy diagnostyki różnicowej osteoporozy i zmian kostnych w CKD-MBD. W dalszej części wstępu omówiono została rola czynników biorących udział w rozwoju zaburzeń mineralnych i kosnych takich jak FGF23, białko Khloto, fetuina A, sklerostyna. Złotym standardem dla oceny struktury kości jest biopsja, jednak w praktyce klinicznej używane są metody nieinwazyjne jak densytometria i kalkulator FRAX, które Doktorantka szczegółowo omawia. Wreszcie Doktorantka wyjaśnia cel podjętej pracy, którym jest ocena zależności pomiędzy profilem biochemicznym opisującym zaburzenia mineralno – kostne PChN a parametrami gęstości mineralnej kości u pacjentów z pierwotnymi glomerulopatiami ze względu na możliwy wpływ białkomoczu i leczenia glikokortykosteroidami na rozwój tych zaburzeń przy zachowanej, prawidłowej czynności nerek.

Założenia pracy i cele przedstawiono jasno i kompetentnie.

Badanie miało charakter przekrojowy. Grupę badaną stanowiło 39 pacjentów z rozpoznaniem biopsyjnym KZN leczonych glikokortykosteroidami a grupy kontrolne to osoby zdrowe (n=21) i pacjenci dializowani (n=20). Wszystkim wykonano badania biochemiczne krwi i moczu, stężenia FGF23, białka Klotho, fetuiny A i sklerostyny, densytometrię kości i wyliczono 10-letnie ryzyko złamania kości z użyciem kalkulatora FRAX. Wyniki badań zostały starannie opracowane i szczegółowo ilustrowane tabelami i metodą graficzną. Poddano je także szczegółowej analizie statystycznej.

Pacjenci z KZN mieli najczęściej rozpoznaną nefropatię błoniastą (n=16) i nefropatię zmian minimalnych (n=8). Nie jest to typowy przekrój populacji dorosłej w Polsce. Według danych rejestru Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego najczęściej występują nefropatia IgA i FSGS. Prawdopodobnie z powodu dominującej nefropatii błonistej w grupie badanej 85% pacjentów miało zespół nerczycowy a średni białkomocz dobowy był wysoki i przekraczał 9,0g/d. Oprócz GS wielu chorych otrzymywało cyklofosfamid, cyklosporynę A a kilku MMF. W grupie badanej obserwowano prawidłową funkcję nerek, porównywalną z osobami zdrowymi  $>85 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Autorka włączyła do badania pacjentów leczonych GS, uwzględniła medianę czasu ekspozycji na GS, jednak sama krytycznie przyznaje, zabrakło danych dotyczących dawki GS i kumulacyjnej dawki GS. Zabrakło mi informacji o profilaktyce/leczeniu pacjentów z KZN a także grup kontrolnych preparatami witaminy D i/lub wapnia.

Grupa pacjentów dializowanych w sposób oczywisty odbiegała swoimi wynikami homeostasy wapniowo-wapniowej i wybranych markerów metabolizmu kości w porównaniu z pacjentami z KZN, którzy wszyscy mieli prawidłową funkcję nerek. CKD-MBD jest typowe dla chorych dializowanych, zmiany zaczynają się w 3 stadium PChN, dlatego nie obserwowano ich w grupie kontrolnej. Stąd z punktu widzenia recenzenta przedmiotem mojego zainteresowania była przede wszystkim grupa badana pacjentów z KZN w porównaniu z grupą osób zdrowych z taką samą funkcją nerek.

Autorka wykazała największy niedobór lub deficyt witaminy w grupie pacjentów z KZN. Tłumaczy to utratą białka wiążącego witaminę D z moczem. Natomiast w samej badanej grupie dłuższa ekspozycja na GS  $> 14,5$  miesięcy związana była z wyższymi stężeniami witaminy D i wapnia, Doktorantka tłumaczy to bardziej intensywną suplementacją wapnia i witaminy D.

Wartościowe wyniki dotyczyły markerów metabolizmu kostnego. Autorka stwierdziła w grupie KZN porównywalne z grupą kontrolną stężenie FGF23, istotnie statystycznie niższe stężenie białka Klotho, fetuiny A a wyższe stężenie sklerostyny. Jest to nowatorskie

stwierdzenie, że pacjenci z KZN mimo prawidłowej funkcji nerek mają zmieniony profil stężeń białek regulujących metabolizm kostny. Autorka wskazuje wiele przyczyn tych zaburzeń wynikających z bezpośredniego oddziaływania na podocyt, poprzez wpływ białkomoczu i stosowanie leków z grupy ACEi.

Kolejną ciekawą obserwacją jest nie stwierdzenie korelacji stężenia białka Klotho, fetuiny A, FGF23 i sklerostyny z wielkością białkomoczu dobowego w grupie z KZN, a także z czasem ekspozycji na GS. Wykazano jedynie umiarkowaną korelację pomiędzy stężeniem FGF23 a albuminurią. Przytaczane przez Doktorantkę doniesienia literaturowe przedstawiają kontrowersyjne wyniki.

Dodatkowo ciekawym wynikiem, jest stwierdzenie osteoporozy u 10% w grupie KZN i osteopenii u 26%, natomiast czas ekspozycji na GS i wielkość białkomoczu nie wykazywały związku z rozwojem osteoporozy. Z markerów metabolizmu kostnego jedynie fetuina A wykazała dodatnią korelację z gęstością mineralną kości. W grupie KZN stwierdzoną zwiększone ryzyko złamań kości w porównaniu z kontrolą ale nie stwierdzono korelacji z czasem ekspozycji na GS.

Diskusja jest napisana ciekawie i przejrzysto. Uwzględniając wyniki własnych badań Doktorantka dojrzałe polemizuje z opiniami innych badaczy.

Interpretacja otrzymanych wyników dowodzi dojrzałości Doktorantki jako badacza i jej szerokiej wiedzy, która pozwoliła sprostać podjętym zadaniom. Należy podkreślić, że interpretacja otrzymanych wyników jest trudna, ponieważ niewiele jest doniesień literaturowych dotyczących KZN. Dla oceny profilu markerów metabolizmu kostnego w KZN zabrakło dla porównania grupy pacjentów jeszcze nie leczonych glikokortkosteroidami. Ponieważ wszyscy pacjenci mieli duży białkomocz i wszyscy otrzymywali GS, trudno ocenić bezpośredni wpływ każdego z tych czynników oddzielnie.

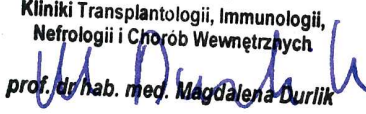
Doktorantka wykazała, że u osób z KZN i białkomoczem już przy prawidłowej czynności nerek obserwuje się zaburzenia stężeń białek regulujących metabolizm kostny.

Ta informacja ma bardzo istotną wartość kliniczną, wskazuje na konieczność monitorowania pacjentów z KZN i białkomoczem leczonych jednocześnie glikokortykostekoidami w kierunku zmian kostnych i rozważać wczesną profilaktykę.

Rozprawę kończy 7 wniosków, które znajdują uzasadnienie w otrzymanych wynikach przeprowadzonych badań. Wniosek 4 i 5 powinny dotyczyć nie wpływu GS, tylko czasu ekspozycji na GS, bo wszyscy pacjenci otrzymywali GS. Wniosek 7 jest ogólną implikacją kliniczną dotyczącą zapobiegania, leczenia i monitorowania zmian kostnych w przebiegu KZN.

Praca została wykonana starannie, napisana zwięźle i jasno, poprawnym językiem. W podsumowaniu stwierdzam, że praca lek. med. Annay Pawłowskiej została prawidłowo zaplanowana i właściwie przeprowadzona pod względem metodycznym. Autorka podjęła się bardzo aktualnego i mało poznanego tematu. Praca daje istotny wgląd w zaburzenia metabolizmu kości u pacjentów z KZN i białkomoczem, poszerza dotychczasową wiedzę na ten temat.

Lek. med. Anna Pawłowska wykazuje należyte przygotowanie do pracy naukowej, a przedstawiona rozprawa spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach 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.) na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania.

KIEROWNIK  
Kliniki Transplantologii, Immunologii,  
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych  
  
prof. dr hab. med. Magdalena Durlik  
Prof. Magdalena Durlik