



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
tel.(61) 869 13 30

60-355 Poznań

fax (61) 869 16 82
endosk2@umed.poznan.pl

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj, prof. UM
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail nsawicka@ump.edu.pl
tel. +48 607 093 970



Poznań, 17.08.2022

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK
O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE
LEK. JOANNY RYMUZY

*Wpływ leczenia glikokortykosteroidami dożylnymi na parametry
densytometryczne, mikroarchitekturę i metabolizm kostny u pacjentów z
orbitopatią tarczycową.*

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką promotora Pana dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM).

Rozprawa doktorska powstała w wyniku realizacji trzech spójnych tematycznie projektów. Przedstawione dane zostały zebrane prospektywnie. Na przeprowadzenie badań uzyskano stosowne zgody Komisji Bioetycznej WUM (opinie numer KB 42/2011, KB/197/2018, KB/225/2018). Parametry densytometryczne uzyskano we współpracy z Pracownią Densytometrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego WUM. Ocenę metabolizmu kostnego przeprowadzono we współdziałaniu z Katedrą i Zakładem Biochemii WUM. Badania do pracy doktorskiej wykonano bez finansowania ze źródeł zewnętrznych. Wyniki zostały częściowo opublikowane w *Endocrine* (Rymuza J. et al. *Therapy of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with intravenous methylprednisolone pulses is not associated with loss of bone mineral density. Endocrine 2019 May;64(2):308-315*) oraz w *Polskim Merkuriuszu Lekarskim* (Rymuza J. et al. *High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy causes transient increase of serum calcium and phosphate levels. Pol Merkur Lekarski 2019 Sep 25; 47 (279): 91-94*).

Rozprawa doktorska posiada typowy układ. Doktorantka przygotowała spis tabel i rycin, wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Następnie we **wstępie** liczącym 23 strony omówione zostały glikokortykosteroidy (GCS) jako leki o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Zaprezentowano zastosowanie dożylnych GCS w terapii, ze szczególnym uwzględnieniem schematów postępowania u chorych z orbitopatią tarczycową. Opisano działania niepożądane i w sposób szczegółowy przedstawiono złożony patomechanizm oddziaływania GCS na kości. Następnie omówiono diagnostykę tkanki kostnej w zakresie oceny zmian strukturalnych z wykorzystaniem metod bezpośrednich i pośrednich. Przedstawiono profilaktykę stosowaną w celu zapobiegania niekorzystnym następstwom stosowanych GCS. Rozdział kończy się zwięzłym podsumowaniem wpływu hormonów tarczycy i płciowych na tkankę kostną. Struktura wstępu oraz dobór poruszanych zagadnień świadczą o lekarskim zrozumieniu badanych problemów i dojrzałości naukowej i zawodowej Doktorantki.

Założenia i cel pracy zostały syntetycznie przedstawione w czterech punktach. Są to

1. Ocena zmian gęstości mineralnej kości (BMD) badanej metodą DXA po terapii dożylnymi pulsami metylprednizolonu (Projekty 1 i 2).

2. Ocena zmian wskaźnika kości beleczkowej (TBS) po terapii dożylnymi pulsami metylprednizolonu (Projekt 2).
3. Ocena zmian wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego: P1NP i CTX po terapii dożylnymi pulsami metylprednizolonu oraz po podaniu pojedynczego pulsu metylprednizolonu w dawce 0.5 g (Projekt 3).
4. Ocena zmian parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej po terapii dożylnymi pulsami metylprednizolonu (Projekty 1-3) oraz po podaniu pojedynczego pulsu iv metylprednizolonu w dawce 0.5 g (Projekt 3).

Wobec złożonej metodologii pracy badawczej takie przedstawienie pozwala na zrozumienie i ułatwia śledzenie dalszych etapów działań naukowych.

W rozdziale **Material i metody** na 11 stronach wyczerpująco opisano rodzaj podjętych działań naukowych oraz czas i miejsce realizacji. Grupa badana liczyła 65 chorych z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO zakwalifikowanych do leczenia dożylnymi pulsami metylprednizolonu zgodnie z aktualnymi wytycznymi EUGOGO. Do analizy włączano pacjentów będących pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii UCK WUM: 35 chorych w latach 2011 – 2017 oraz 30 chorych w latach 2018 – 2021. Kryteria włączenia do badania były następujące: aktywna, umiarkowana do ciężkiej GO oceniana na podstawie kryteriów EUGOGO; eutyreoza kliniczna i laboratoryjna utrzymująca się minimum 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przez cały okres leczenia; wiek pacjenta 18-75 lat; świadoma zgoda na leczenie i udział w badaniu. Sformułowano również kryteria wykluczenia: bardzo ciężka GO lub neuropatia nerwu wzrokowego wymagające leczenia pulsami MP w większych dawkach niż umiarkowane; leczenie GCS w ciągu poprzedzających 6 miesięcy; przeciwwskazania do leczenia GCS; przyjmowanie leków wpływających w istotny sposób na metabolizm kostny (np. bisfosfonianów, innych leków antyresorpcyjnych lub o działaniu anabolicznym, heparyny, antagonistów witaminy K); współistniejące choroby metaboliczne, mające wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową (np. nieswoiste zapalenie jelit, celiakia, nadczynność lub niedoczynność przytarczyc); podwyższone stężenie PTH przed leczeniem; ciąża; brak zgody na proponowane leczenie. Na wartość naukową projektu składają się zastosowane metody oceny tkanki kostnej (ocena gęstości mineralnej kości, wskaźnika kości beleczkowej oraz pomiar parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w surowicy i w moczu, i markerów obrotu kostnego P1NP i CTX). Rozdział uzupełniony jest o ryciny i

tabele, które czytelnie i estetycznie podsumowują metodologię. Ta część rozprawy doktorskiej kończy się opisem analizy statystycznej, w którym zawarto wszystkie informacje dotyczące opracowania uzyskanych wyników.

Wyniki przedstawiono na 18 stronach – treści opisowej podzielonej na podrozdziały towarzyszą czytelne i starannie przygotowane wykresy i tabele, które ułatwiają przyswojenie informacji. W ocenie po 3-miesięcznej terapii cotygodniowymi pulsami iv MP wykazano wzrost średniej wartości gęstości mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego o 1.7 % w Projekcie 1 oraz o 1.6 % w Projekcie 2. W odniesieniu do najmniejszej znaczącej zmiany obserwowano wzrost BMD u 15/35 pacjentów (43%) w Projekcie 1 oraz u 7/15 (47%) pacjentów w Projekcie 2 (u większości w zakresie LS BMD) oraz spadek BMD u 2/15 osób w Projekcie 2 (13%). W Projekcie 2 po zakończeniu terapii odnotowano obniżenie średniej wartości wskaźnika kości beczkowej o 2.4%. W odniesieniu do najmniejszej znaczącej zmiany u 5/15 pacjentów (33%) stwierdzono spadek wskaźnika kości beczkowej. Projekt 3 wykazał, że po zakończeniu terapii iv MP dochodzi do obniżenia P1NP i CTX. Natomiast, pojedynczy puls iv MP prowadzi do przejściowego obniżenia Ca i P w surowicy wraz ze zwiększonym wydalaniem tych elektrolitów z moczem w pierwszej dobie, z następowym wzrostem stężeń w surowicy i spadkiem wydalania z moczem w kolejnej dobie. U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 3-miesięczną terapię dożylnymi pulsami metylprednizolonu nie stwierdzono istotnych zmian stężeń Ca, P i PTH. Nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych dla pogorszenia mikroarchitektury kości ani związanych ze wzrostem BMD.

Dyskusja została podzielona na podrozdziały. Dzięki temu również ten rozdział czyta się bardzo dobrze. Doktorantka stara się odnosić poszczególne wyniki do literatury światowej i podejmuje próby znalezienia klinicznych konsekwencji obserwowanych zjawisk. Jednakże, danych literaturowych u pacjentów z orbitopatią tarczycową jest niezwykle mało, z tego względu Doktorantka omawia również badania prowadzone u pacjentów leczonych dożylnymi pulsami metylprednizolonu w innych jednostkach chorobowych. W dyskusji podkreślono nowatorski charakter oceny wpływu terapii pulsami MP na mikroarchitekturę kości i markery obrotu kostnego. Bardzo trafnie przedstawiono też ograniczenia prowadzonych badań, głównie związane z relatywnie niewielkimi liczebnościami badanych grup.

Wnioski oparte są na przeprowadzonych badaniach i uzyskanych wynikach. Stanowią nowatorski wkład w rozwój nauki i zrozumienia konsekwencji

terapii dożylnymi pulsami metylprednizolonu dla gospodarki wapniowo-fosforanowej i struktury tkanki kostnej. Główną konkluzją jest możliwość zaburzonej przebudowy kostnej i pogorszenie mikroarchitektury kości podczas leczenia dożylnymi pulsami metylprednizolonu.

Warto zaznaczyć, że **Piśmiennictwo** zawiera 124 pozycje, co świadczy o wnikliwej analizie postawionych problemów w kontekście aktualnych doniesień.

Pragnę podkreślić, że oprócz wysokiej wartości naukowej, praca napisana jest poprawną polszczyzną, przedstawione wykresy i tabele są przygotowane na najwyższym poziomie edytorskim.

Uwaga redakcyjna

Z obowiązku recenzenta w Tabeli V.6 nie dokończono równoważnika zdania w komórce Diagnostyka-Zalecenia europejskie (IOF 2012).

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie lek. Justyny Rymuzy do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Równocześnie- z uwagi na wysoką wartość naukową rozprawy doktorskiej wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej WUM o wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj, prof. UM



Prof. UM dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj
specjalista chorób wewnętrznych
i endokrynologii
2601361