



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**
Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Joanny Rymuzy

„Wpływ Leczenia Glikokortykosteroidami Dożylnymi na Parametry Densytometryczne, Mikroarchitekturę i Metabolizm Kostny u Pacjentów z Orbitopatią Tarczycową”

wykonanej

Pod kierunkiem naukowym Promotora: **dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza**

w

Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 10 czerwca 2022r.

Glikokortykosteroidy (GKS) będące syntetycznymi pochodnymi hormonów kory nadnerczy są powszechnie stosowanymi lekami o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Stosowane są w leczeniu licznych chorób nie tylko endokrynologicznych, w tym w aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa, gdzie według rekomendacji EUGOGO podawane są głównie drogą dożylną, w postaci pulsów. Jednym z mniej poznanych i często pomijanym aspektem działania dożylnych GKS



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu**

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



pozostaje ich wpływ na tkankę kostną, jako przyczynę wtórnej osteoporozy i towarzyszących jej złamań. Przeprowadzone dotychczas badania prospektywne oceniające wpływ terapii z zastosowaniem dożylnych GKS na tkankę kostną są nieliczne i niejednoznaczne, a w aktualnych wytycznych dotyczących prewencji i leczenia osteoporozy posteroïdowej, nie określono zaleceń postępowania u pacjentów leczonych dożylnymi GKS. Mając na uwadze, iż znajomość możliwych działań niepożądanych terapii dożylnymi GKS pozwala na lepsze przygotowanie chorego, a następnie monitorowanie leczenia, co w efekcie sprawia, że prowadzona terapia jest bezpieczniejsza zainteresowanie tą tematyką wymaga dalszych badań naukowych.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość i trafność wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Justynę Rymużę prowadzonej pod kierunkiem dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza.

W swojej dysertacji Autorka uwagę skoncentrowała na wielowymiarowym aspekcie wpływu dożylnie podawanych GKS na parametry densytometryczne, mikroarchitekturę, wskaźniki biochemiczne metabolizmu kości i parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, będące konsekwencją podawanych dożylnie, w pulsach GKS.

Mając na uwadze tematykę problemu należy podkreślić, iż Doktorantka zmierzyła się z bardzo trudnym zadaniem, bardzo pracochłonnym, dotychczas rzadko dyskutowanym i omawianym w dostępnej literaturze, zwłaszcza w aspekcie wpływu GKS podawanych dożylnie w postaci pulsów na tkankę kostną. Biorąc pod uwagę powyższe dane należy zaznaczyć, iż przedstawiona do recenzji praca ma wysoce praktyczny i nowatorski charakter.

Badanie składa się z trzech prospektywnych projektów naukowych oceniających wpływ leczenia GKS w postaci dożylnych pulsów na parametry densytometryczne, mikroarchitekturę i metabolizm kostny u osób z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO. Protokoły badań zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i powstawały w kooperacji z Ośrodkami Zewnętrznymi w ramach współpracy naukowej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska liczy 110 stron. Charakteryzuje się klasycznym układem obejmującym następujące rozdziały – wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie (po polsku i angielsku) oraz spis rycin i tabel. Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i odpowiadają strukturze tego typu pracom.

Autorka we wstępie wprowadza nas w tematykę pracy, a rozmiary i drobiazgowość zawartych treści mogłyby służyć jako niezależna praca pogładowa na temat wpływu GKS na układ kostny i wskaźniki metabolizmu kości.

Głównym celem pracy była ocena wpływu terapii z zastosowaniem iv MP (metylprednizolonu) w schemacie 12 cotygodniowych pulsów, u pacjentów leczonych z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO. Ocenie poddano parametry



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu**

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



densytometryczne, mikroarchitekturę, wskaźniki biochemiczne metabolizmu kości i parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Do celów szczegółowych należała: ocena zmian BMD (metoda DXA), wskaźnika TBS, zmian wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego: PINP i CTX oraz zmian parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej po terapii iv MP (Projekty 1-3) oraz po podaniu pojedynczego pulsu iv MP w dawce 0.5 g (Projekt 3).

Wszystko to czyni, iż założenia i cel pracy są bardzo interesujące, zrozumiałe oraz przejrzyste i prawidłowo sformułowane. Co więcej zadania, które postawiła sobie Autorka mają ogromne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Rozdział opisujący materiały i metodykę badań napisany jest jasno i przejrzysto, przedstawiając dobrze zaprojektowany schemat obejmujący trzy niezależne ale wzajemnie się uzupełniające projekty naukowe przeprowadzone w sposób profesjonalny. Autorka przedstawia precyzyjnie charakterystykę grupy badanej każdego z projektów oraz stosowanych narzędzi badawczych. Szczegółowy opis ważny jest ze względu na wykorzystane metody i narzędzia badawcze z których wskaźnik TBS i FRAX-TBS stanowią „nowość” w ujęciu praktyki klinicznej oraz danych literaturowych. Należy podkreślić liczebność, różnorodność i „praktyczność” narzędzi oraz metod którymi posłużyła się Doktorantka (BDM, TBS, badania biochemiczne, kalkulatory FRAX), co oczywiście wzbogaca i czyni pracę bardziej wszechstronną i interesującą. Grupa badana została bardzo dobrze scharakteryzowana pod względem klinicznym, chociaż co zauważa sama Autorka nie jest liczna i zróżnicowana wiekowo, a czas w którym powstawała praca był wymagający (epidemia COVID-19), co zasługuje na podkreślenie i uznanie. Przeprowadzona analiza statystyczna wraz z zastosowanymi obliczeniami statystycznymi nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawiła w bardzo szczegółowy sposób, opisowo oraz aż w 15 tabelach i 9 rycinach. Na podkreślenie zasługuje liczebność uzyskanych wyników oraz przejrzystość a także syntetyczne ich przedstawienie, co ułatwia czytelnikowi ostateczną merytoryczną ocenę tak licznych dokonań i świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Doktorantki. Dyskusja przeprowadzona przez Autorkę napisana jest w sposób profesjonalny, przybliżający czytającemu tematykę problemu w ujęciu innych danych i badań. Omawiając wyniki swoich badań Doktorantka porównuje je z wynikami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę podkreślić, iż publikacji o tej tematyce w zasadzie brak, zwłaszcza krajowej.

W podsumowaniu, na podstawie poprawnie przygotowanych analiz wysnuto cztery główne, bardzo celne wnioski, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i potwierdzają słuszność zaprojektowanego i przeprowadzonego badania.

W mojej opinii najważniejszy wniosek tej pracy to stwierdzenie negatywnego wpływu GKS podawanych w postaci dożylnych pulsów na pogorszenie mikroarchitektury tkanki kostnej, zahamowanie obrotu kostnego, zaburzoną przebudowę kostną niezależnie od liczby



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu**

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



podanych dawek (obserwowane zarówno po podaniu pojedynczego pulsu, jak również po 3-miesięcznej terapii iv MP.).

Równie istotny i nie mniej ważny jest ostatni wniosek wskazujący na konieczność przeprowadzania u każdego pacjenta kwalifikowanego do tego typu terapii oceny klinicznej i wykonania określonych badań diagnostycznych. Działanie takie ma na celu indywidualną ocenę ryzyka złamania oraz ustalenie zakresu leczenia zapobiegającego możliwym powikłaniom kostnym.

Na szczególne uznanie, jako końcowy wniosek „praktyczny” zasługuje fakt stworzenia przez Doktorantkę algorytmu diagnostycznego według którego należałoby postępować nie tylko u chorych z GO zakwalifikowanych do leczenia cotygodniowymi pulsami, ale również w przypadku innych chorób z zastosowaniem leczenia pulsacyjnego GKS.

Chciałabym w sposób szczególny podkreślić niezwykle ważny aspekt praktyczny pracy, wszystkie elementy przeprowadzonego badania mają zastosowanie kliniczne, są wysoce użyteczne w pracy z pacjentem, co ma bezpośrednie przełożenie na prowadzenie procesu diagnostyczno – leczniczego w tej grupie chorych.

Bibliografia zawarta w recenzowanej pracy liczy aż 124 pozycji prawidłowo dobranych i obejmujących najnowsze artykuły dotyczące omawianych zagadnień.

Podsumowując, Doktorantka w swojej pracy w sposób niezwykle precyzyjny wprowadza nas zarówno w podstawy teoretyczne wpływu dożylnych GKS na układ kostny, ich metod leczenia, prezentuje narzędzia badawcze z wykorzystaniem różnych, w tym również „nowego” wskaźnika TBS, FRAX-TBS, które są niezbędne dla dalszego procesu leczniczego, co skutecznie przekonuje czytającego o słuszności swojego wyboru. Praca oparta jest o najnowsze pozycje piśmiennictwa, a umiejętność poruszanych zagadnień i swoboda w operowaniu tematem świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z zakresu endokrynologii.

Zastosowanie tych danych w praktyce klinicznej pozwoli na bardziej precyzyjne i wcześniejsze postawienie rozpoznania oraz pozwoli precyzyjnie wyselekcjonować grupę pacjentów wymagających ceny ryzyka złamań oraz ustalenia zakresu leczenia zapobiegającego możliwym powikłaniom kostnym.

Wartym podkreślenia jest niewątpliwie idea stworzenia rekomendacji, jak bezpiecznie kwalifikować pacjentów do terapii pulsacyjnej GKS, co zarówno dla potrzeb aktualnej pracy jak i w przyszłości pozwoli na uzyskanie szerszych danych z tego zakresu, a brak jest w literaturze tego typu publikacji.

Ponadto wykonana przez Doktorantkę praca doktorska ma jeszcze jedną wartą uwagi cechę, a mianowicie łączy pracę badawczą z pracą kliniczną.

Chciałabym również podkreślić bardzo krytyczne podejście Doktorantki do wyników badań i ich interpretacji. Autorka omawiając wyniki swoich badań analizuje tzw. słabe strony



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu**

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



pracy, co potwierdza jej rzetelność i dojrzałość naukową. Zgadzam się z Autorką, iż grupa badana nie jest liczna i obejmuje kobiety w różnym wieku, głównie okołomenopauzalnym, co również nie pozostaje bez znaczenia i wpływu dla oceny układu kostnego. Wobec czego zachęcałabym Doktorantkę do kontynuacji tych bardzo ważnych badań, zebrania większej, bardziej jednolitej grupy. Z obowiązku recenzenta zastanawiam się tylko nad możliwością wzbogacenia pracy o próbę oceny prospektywnej tych pacjentów np., po roku, 18 miesiącach po terapii oraz w przypadku stosowania kolejnego (II-III) cyklu terapii wg EUGOGO. Wyniki badań takiej długoletniej obserwacji mogłoby dostarczyć danych przemawiających za optymalnym postępowaniem prognostyczno- terapeutycznym w tej grupie chorych.

Zachęcałabym również Autorkę do zaprojektowania i przeprowadzenia takiego badania o zasięgu międzyośrodkowym, co pozwoliłoby uzyskać informacje o podobieństwach i różnicach w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym.

Inne drobne uwagi dotyczą tylko nielicznych błędów stylistycznych, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Recenzent nie znalazł powodu do uwag krytycznych, a przedstawione powyżej zapytania mają jedynie charakter dyskusyjny i nie wpływają w żaden sposób na bardzo wysoką ocenę pracy.

Reasumując pragnę podkreślić, że lek. Joanna Rymuza w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz niezwykle ważnego klinicznie, a wręcz społecznie i epidemiologicznie problemu jakim jest ocena wpływu dożylnie podawanych w postaci pulsów GKS na stan układu kostnego oraz dostarczyła nowych narzędzi badawczych do „praktyki klinicznej”, dzięki którym ocena zagrożenia złamaniem i uszkodzeń mikroarchitektury kostnej staje się bardziej precyzyjna.

Doktorantka w pełni zrealizowała postawione wstępnie cele, zastosowała odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów wnioski. Wyniki i obserwacje Doktorantki stanowią użyteczne narzędzie diagnostyczno-lecznicze, które w przyszłości powinno być wykorzystywane w celu optymalnej kwalifikacji do leczenia pulsami GKS. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji/zaleceń dotyczących wykorzystania optymalnych metod diagnostycznych oraz leczniczych u pacjentów przed planowanym leczeniem dożylnymi pulsami GSK.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Joanny Rymuzy spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) w związku z 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 (tj: Dz.U. z 2017 r., poz. 1789). Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu**

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Joanny Rymuzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Joanny Rymuzy.

dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak