

UNIwersytet Medyczny we Wrocławiu

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, sekretariat-tel.(071) 7364400

e-pocztą: danuta.zwolinska@umed.wroc.pl

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA
NEFROLOGII PEDIATRYCZNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 736 44 00, faks: 71 736 44 09

Wrocław, 30.07.2018 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Iwony Artemiuk pt.: " Ocena metabolizmu tkanki kostnej u dzieci z hiperkalciurią idiopatyczną"

Hiperkalciuria idiopatyczna (HI) jest wiodącym metabolicznym czynnikiem ryzyka rozwoju kamicy moczowej niezależnie od płci i wieku. Udowodniono ponadto, że długotrwała utrata wapnia z moczem, będąca podstawą rozpoznania HI, u części dzieci prowadzi do redukcji gęstości mineralnej kości. To niepokojący objaw, gdyż w przyszłości może skutkować skłonnością do złamań.

Pomimo ogromnego postępu wiedzy na temat idiopatycznej hiperkalciurii – jej etiopatogeneza nie do końca została wyjaśniona. Wiemy na pewno, że jest wieloczynnikowa, bardzo złożona, gdyż wydalanie wapnia z moczem jest końcowym efektem współpracy pomiędzy nerkami, jelitami i kośćmi, a więc narządami, które istotnie regulują gospodarkę wapniowo-fosforanową w organizmie. Nic więc dziwnego, że defekt jednego z tych narządów prowadzi do zmian adaptacyjnych w pozostałych, co skutkuje zaburzeniem homeostazy wapnia. Nie bez znaczenia są oczywiście czynniki genetyczne i wpływ diety. Do głównych „graczy” odpowiedzialnych za gospodarkę wapniowo-fosforanową należą m.in. aktywne metabolity witaminy D, parahormon (PTH), osteokalcyna, czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23). Podobnie jak patogeneza HI, nie do końca poznane są mechanizmy obniżenia masy kostnej w tym schorzeniu. Prawdopodobne są to izolowane zaburzenia kościotworzenia lub resorpcji kości ale nie można wykluczyć również współistnienia obu tych patologii. Badania na ten temat, które ukazały się do chwili obecnej, nie uwzględniały wielu nowych biomarkerów obu tych procesów ani wpływu rekomendowanej dla idiopatycznej hiperkalciurii diety. Ocena nowych wskaźników metabolizmu kostnego u dzieci z HI oraz obniżoną masą kostną może

okazać się pomocna nie tylko w identyfikacji rodzaju zaburzeń obrotu kostnego ale również w wytyczeniu nowych dróg terapeutycznych. Równie istotna jest odpowiedź na pytanie czy powszechna obecnie profilaktyczna suplementacja witaminy D nie będzie miała wpływu na zwiększenie ryzyka tworzenia złogów nerkowych poprzez wzmożenie hiperkalciurii, a z drugiej strony czy może zapobiegać procesowi obniżenia gęstości kości.

Z wielkim podziwem pragnę podkreślić, że rozprawa doktorska lek. Iwony Artemiuk jest ambitną próbą wypełnienia luki dotyczącej patomechanizmów wiodących do rozwoju zmian kostnych u dzieci z HI. Jest także próbą odpowiedzi na ważne dla klinicystów pytania w odniesieniu do suplementacji witaminy D w tej grupie chorych. Podjęte przez Doktorantkę badania są więc jak najbardziej aktualne i bardzo uzasadnione.

Zamierzeniem lek. Iwony Artemiuk była nie tylko ocena gęstości mineralnej kości u dzieci z HI oraz stężeń biochemicznych wskaźników metabolizmu kostnego, ale również, co jest bardzo ważne dla klinicystów, określenie czynników ryzyka zaburzeń mineralizacji kośćca w tej grupie chorych. Celem dalszej części pracy była ocena wpływu witaminy D na powyższe zaburzenia oraz bezpieczeństwo jej suplementacji w odniesieniu do tworzenia się złogów w układzie moczowym i homeostazy wapnia. Z uznaniem należy podkreślić, że praca została bardzo starannie i szeroko zaplanowana, według mojej wiedzy jest to pierwsze opracowanie w tak kompleksowy sposób ujmujące problemy dzieci z idiopatyczną hiperkalciurią.

Rozprawa doktorska lek. Iwony Artemiuk ma układ typowy, napisana jest zgodnie z ogólnie przyjętymi i obowiązującymi zasadami pięknym polskim językiem.

Wstęp stanowi kompetentny przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat hiperkalciurii idiopatycznej. Doktorantka podała w nim definicję i rys historyczny HI, omówiła epidemiologię, obraz kliniczny i złożoną etiopatogenezę choroby. Ze zrozumiałych względów wiele miejsca poświęciła biologicznej roli tkanki kostnej i sposobom jej oceny, a także zaburzeniom gęstości mineralnej kości w HI u dzieci. Opisała szczegółowo markery metabolizmu kostnego oraz wpływ witaminy D na tkankę kostną. Ten rozdział pracy doskonale wprowadza czytelnika w problemy związane z HI i świadczy o bardzo dobrym teoretycznym przygotowaniu Autorki do podjęcia zaplanowanych badań. W mojej opinii ta dobrze napisana część pracy powinna być opublikowana w formie monografii lub pracy przeglądowej.

Hipoteza badawcza jest przedstawiona przejrzysto, a cele pracy wspomniane powyżej, ujęte są w pięciu jasno sformułowanych punktach.

By je zrealizować badania przeprowadzono w 2 etapach. W pierwszym – udział wzięło 47 pacjentów z HI w wieku od 5-18 lat, będących na normowapniowej diecie, bez suplementacji witaminy D oraz 33 zdrowych dzieci. W drugim etapie, rocznej obserwacji poddano 38 pacjentów, którzy otrzymywali witaminę D w dawce 400j.m./dobę. Dzieci z kamicą lub dodatnim wywiadem rodzinnym w tym kierunku nie były suplementowane.

Materiał badawczy jest więc reprezentatywny, pochodzący z jednego ośrodka. Z satysfakcją pragnę odnotować, że Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii WUM, kierowana obecnie przez dr hab. Małgorzatę Pańczyk-Tomaszewską jest wiodącą placówką w Polsce w obszarze badań nad metabolizmem kostnym u dzieci.

U wszystkich dzieci w surowicy oznaczano stężenia: Ca, P, ALP, iPTH, osteokalcyny i sklerostyny, sRANKL, osteoprotegeryny, 25OHD, 1,25(OH)D3 a w osoczu FGF23. W dobowej zbiorce i w porcji moczu określano wydalanie Ca, P i kreatyniny. Gęstość mineralną kości odcinka lędźwiowego i całego ciała, prezentowaną w postaci Z-score badano u wszystkich pacjentów. Zgodnie z założeniami pracy markery metabolizmu kostnego analizowane były z uwzględnieniem: stanu gęstości mineralnej kości, płci, współistnienia kamicy moczowej i stężenia witaminy D w surowicy. Takie podejście do rozwiązania wyznaczonego problemu świadczy o wszechstronnej wiedzy, ciekawości badawczej i pracowitości.

Zasadnicza część pracy zawiera wiele ciekawych, oryginalnych wyników, są one dobrze udokumentowane i zweryfikowane statystycznie. Doktorantka przedstawiła je w 16 tabelach oraz na 28 rycinach, bardzo starannie opracowanych i opatrzonych przejrzystą interpretacją analizy statystycznej.

Do najważniejszych osiągnięć Doktorantki należy zaliczyć:

1. Wykazanie, że u 1/3 dzieci z HI dochodzi do obniżenia gęstości mineralnej kości, przynajmniej w 1 projekcji.
2. Udowodnienie, że dzieci z obniżoną gęstością mineralną kości są starsze i charakteryzują się wyższym stężeniem osteokalcyny i niższym stężeniem 25OHD3

3. Stwierdzenie, że u dzieci z HI i kamicą częściej obserwuje się obniżoną gęstość mineralną kości niż u pacjentów bez tych zaburzeń. Bardziej narażone na tworzenie złogów wydają się być dziewczynki.

To bardzo ważne dla praktykujących lekarzy obserwacje, gdyż wskazują na celowość wykonywania badań densytometrycznych u dzieci z HI, a szczególnie u pacjentów z wymienionymi powyżej złymi czynnikami prognostycznymi. Równie istotne dla klinicysty było wykazanie, że profilaktyczna suplementacja witaminy D w dawce 400 j.m./dobę nie ma wpływu na kalcemię i kalciurię oraz na wzrost częstości formowania się złogów w układzie moczowym pomimo wzrostu surowiczego stężenia tej witaminy. Powyższe obserwacje dowodzą, że w tej grupie dzieci witamina może być bezpiecznie suplementowana, nawet u pacjentów z towarzyszącą kamicą moczową, jednak podawanie wyższych dawek powinno być ściśle monitorowane.

Z poznawczego punktu widzenia ciekawe są informacje dotyczące zachowania się biomarkerów gospodarki wapniowo – fosforanowej, do których należą m.in.:

1. Wzrost stężenia sklerostyny oraz 1,25(OH)₂D₃ u dzieci z HI, a u dziewczynek także wzrost stężenia sRANKL
2. Wzrost stężenia kalcitriolu i FGS23 u dzieci z HI i nasilonymi procesami resorpcyjnymi.

Są to nowatorskie spostrzeżenia pogłębiające wiedzę na temat etiopatogenezy HI oraz jej kosztnych powikłań. Wierzę, że w przyszłości pozwolą nie tylko na wytypowanie genów kandydatów dla sprecyzowania jednostek chorobowych przebiegających z hiperkalciurią ale również będą pomocne w pracach nad wytyczeniem nowych kierunków terapeutycznych.

W rzeczowej, dobrze przeprowadzonej dyskusji lek. Iwona Artemiuk wykazała się nie tylko dużą wiedzą, ale przede wszystkim umiejętnością samodzielnej, krytycznej interpretacji uzyskanych wyników badań w zestawieniu z danymi literaturowymi. Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 255 pozycji, jest dobrze dobrane i cytowane w tekście.

Pracę kończy 5 wniosków odpowiadających na postawione cele pracy.

Żadnych uwag merytorycznych nie mam, Doktorantce nie udało się jednak uniknąć kilku drobnych edytorskich błędów, które w żaden sposób nie wpływają na moją pozytywną, wysoką ocenę pracy

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Iwony Artemiuk dotyczy tematyki ważnej, aktualnie intensywnie rozwijanej i prezentuje wysoki poziom naukowy. Ambitny cel został zrealizowany a uzyskane oryginalne wyniki wnoszą nowe dane na temat metabolizmu tkanki kostnej u dzieci z HI. Stanowią one istotny i twórczy wkład w rozwój dziedziny, którą reprezentuje Doktorantka.

Wniosek końcowy

W moim przekonaniu lek. Iwona Artemiuk jasno przedstawiła, a następnie pomyślnie rozwiązała dobrze wyodrębniony problem naukowy. Wykazała się przy tym znacznym zasobem wiedzy teoretycznej dotyczącej przedmiotu badań oraz biegłością w jej aplikowaniu. Spełniła tym samym wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, które są określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.).

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Iwony Artemiuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na nowatorski charakter rozprawy, kompleksowość opracowania zagadnienia i walory edytorskie wnoszę o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

