

Białystok, 26 kwietnia 2022

**Opinia na temat rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu**

mgr Mai WARZECHY

zatytułowanej

***Skuteczność prognozowania ryzyka złamania na podstawie badania
densytometrycznego z analizą Trabecular Bone Score (TBS) u kobiet
po 50. roku życia***

Opinię niniejszą sporządziłem w związku z powołaniem mnie przez *Radę Dyscypliny Nauki o Zdrowiu* Uniwersytetu Jagiellońskiego - *Collegium Medicum* w Krakowie na recenzenta w przewodzie doktorskim w/w Kandydatki.

Po przeanalizowaniu i wnikliwej lekturze tej rozprawy zamierzam na samym początku podzielić się wrażeniem i przekonaniem, że jest to niezwykle ważne, ambitne i ze wszech miar potrzebne opracowanie w dziedzinie badań nad osteoporozą, zdrowiem szkieletowym i zdrowiem kobiet. Temat podjęty przez panią mgr Maję Warzechę – to kolejny, ale dość szczególnie, głos w dyskursie obecnym w nauce i praktyce od ok. 3 dekad, a zmierzającym do ustalenia optymalnych metod prognozowania ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet. W tym rozumieniu praca doktorska stanowi poważne wyzwanie, bowiem dotyczy narastającego problemu cywilizacyjnego, zjawiska globalnego, istotnych aspektów zdrowia publicznego i wreszcie pewnego nie do końca zidentyfikowanego obszaru naukowo-badawczego w Polsce. Kryteria rozpoznawania osteoporozy (OP) – w tym OP pomenopauzalnej – zmieniały się w oparciu o nowe dokonania, nowe dane i ewolucję wyników badań, ale klinicyści nadal zmagają się zarówno z problemem prewencji OP, progiem interwencji farmakologicznej, jak i przewidywaniem ryzyka złamań.

Pani Maja Warzecha rozpoczęła swoje wieloletnie obserwacje w Zakładzie Chorób Kości i Stawów CM UJ, następnie z powodów obiektywnych realizowała je w Klinice Rehabilitacji WNoZ CM UJ kierowanej przez prof. Magdalenę Wilk-Frańczuk, w ścisłej kooperacji z Krakowskim Centrum Medycznym (KCM), pod kierunkiem prof. Edwarda Czerwińskiego – wybitnego badacza w dziedzinie osteoporozy i niekwestionowanego autorytetu w tym obszarze. Należy zatem wyraźnie podkreślić, że badania pochodzą z ośrodka, który od lat wyznacza kierunek i ma znakomite – liczące się w Europie i w świecie – osiągnięcia w zakresie epidemiologii i leczenia osteoporozy, wprowadzania nowych metod diagnostyki OP i nowych kryteriów oceny ryzyka złamań, potwierdzone licznymi publikacjami o zasięgu międzynarodowym i krajowym. To właśnie, chociaż nie jedynie to, określa profesjonalny profil i nadaje w naturalny sposób wiarygodności wynikom badań uzyskanym przez



Doktorantkę i całej rozprawie. Zresztą pani Maja Warzecha ma na koncie współautorstwo w kilkunastu ściśle powiązanych z tematem publikacjach, w tym 4 indeksowanych w bazie Medline/PubMed, co dokumentuje Jej wieloletnie zaangażowanie merytoryczne w te badania.

Pod względem formalnym ta monograficzna rozprawa jest zredagowana standardowo, w zgodności z wymogami i stylem tego typu prac. Stanowi ją zwarty tekst na 131 stronach (łącznie z aneksem), podzielony na logiczne, wynikające jeden z drugiego rozdziały i podrozdziały, opatrzone i wsparte 93 pozycjami stosownej – w ogromnej większości anglojęzycznej – literatury; w pracy umieszczono 38 tabel i 76 rycin i wykresów (aż 76!). Znajdujemy tu streszczenia w dwóch spójnych wersjach językowych, spisy tabel i rycin, stanowiące przydatny klucz do studiowania wyników, a na początku wykaz skrótów i akronimów, który w tym przypadku jest bardzo użyteczny albo wręcz niezbędny. Należy przyznać, iż praca jest bardzo obszerna i niektóre z partii tekstu w rozdziale Wyniki wymagają od czytelnika dużego skupienia, a nawet powtórnego przeczytania. Odzwierciedla to jednakże bardzo ambitne i skrupulatne podejście mgr Warzechy do zagadnienia.

Istotą podjętego przez Doktorantkę zagadnienia badawczego była próba udoskonalenia modelu prognozowania złamań osteoporotycznych u kobiet po 50-tym roku życia poprzez zmodyfikowanie dotychczas stosowanej metody, opartej o klasyczną densytometrię (DXA) i usankcjonowany już, zaakceptowany przez m. in. WHO, FDA, IOF kalkulator FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), a mianowicie włączenie do analiz nowatorskiej (ciągle i niezmiennie nowatorskiej) techniki *Trabecular Bone Score* (TBS). Ta interesująca metoda, co autorka omawia we Wstępie, została wdrożona i rozwinięta przez prof. Didiera Hansa i wsp. z Lozanny, a opiera się na analizie tekstury trzonów kręgów lędźwiowych tj. analizie optycznej dwuwymiarowego obrazu DXA oraz przeliczeniu i zamianie 2D w 3D. W efekcie można uzyskać wykraczającą daleko poza konwencjonalną DXA pośrednią ocenę struktury / architektury wewnętrznej kręgów, a co za tym idzie, ocenę zaburzeń struktury kości i stopniowaną ocenę ryzyka złamania.

Wstęp pracy zawiera kompletną, wyczerpującą, popartą dobrze zacytowanym piśmiennictwem, i uporządkowaną ilość informacji nt. osteoporozy (definicja, epidemiologia, patofizjologia, kliniczne czynniki ryzyka, diagnostyka, FRAX, skutki kliniczne i społeczne OP) oraz złamań osteoporotycznych i współcześnie dostępnych metod ich prognozowania oraz estymacji ryzyka. Ta część doktoratu jest napisana bardzo zgrabnie, dowodzi odczytania i głębokiej wiedzy autorki. Ważne są – moim zdaniem – pewne kluczowe akcenty we Wstępie, gdzie Doktorantka podkreśla, że 70% złamań występuje u osób nie spełniających kryterium densytometrycznego osteoporozy, czyli mających prawidłową gęstość kości (słusznie powołując się na przełomowe publikacje E. Siris i wsp. z 2004 i kolejne z 2012, 2014). Równie nośne jest stwierdzenie Doktorantki we Wstępie, że „żadne narzędzie oceniające ryzyko złamania nie jest idealne”. Dlatego TBS może wprowadzić nową jakość w te rozważania. To między innymi uzasadnia podjęcie tematu, motywację do autentycznie naukowego podejścia (stawianie pytań i hipotez) oraz niebanalne i dogłębne rozumienie przez autorkę zjawiska osteoporozy. W narracji i stylu tej części doktoratu uwidacznia się także duże doświadczenie Kandydatki w operowaniu nowoczesną literaturą przedmiotu.



Pani Maja Warzecha sformułowała jasno główny cel pracy jako „ocenę wartości diagnostycznej badania DXA kości oraz TBS w prognozowaniu ryzyka złamania u kobiet po 50. roku życia z podejrzeniem osteoporozy” i przedstawiła 8 bardzo szczegółowych celów, stanowiących w zasadzie 8 specyficznych pytań lub hipotez badawczych. Wszystko jest zrozumiałe, aczkolwiek wyrażę tu jedno zastrzeżenie natury semantycznej, mianowicie cytowana „ocena wartości diagnostycznej (...) w prognozowaniu...” jest z założenia *de facto* oceną wartości prognostycznej lub dyskryminacyjnej / różnicującej. Pośród celów szczegółowych niektóre (cel #6 i #7) zawierają tezę albo oczekiwanie efektu.

Praca będąca podsumowaniem wieloletnich obserwacji o charakterze kohortowym prospektywnym, prawidłowo przeprowadzonej rekrutacji i zbierania danych, została oparta o dobrze zaplanowany protokół, właściwe i czytelne kryteria włączenia i wykluczenia oraz ciekawą, komplementarną do celów badania metodologię. Cenny jest tu rzetelny dobór losowy grupy badanych kobiet, wybranych w liczbie 5000 spośród 59 tys. ankiet. Finalnie do analizy zakwalifikowano kompletne dane 411 kobiet w wieku 50-85 lat (średnia: 63±6,6), a cała procedura została przez autorkę klarownie przedstawiona na diagramie (flow chart). Doktorantka starannie opisała proces i grupę badaną. Zwracam uwagę, że solidność tego badania i jego wysoka wartość polega również na fakcie przeprowadzenia *follow-up* czyli obserwacji prospektywnej tj. ankiety telefonicznej (powtórny kwestionariusz wywiadu w badaniu kontrolnym wykonany w latach 2018-19). Uważam ten zabieg metodologiczny za bezcenny, gdyż wywiad w punkcie kontrolnym – po upływie średnio >6 lat obserwacji – pozwala realnie zweryfikować szacowane wcześniej ryzyka złamań i dostarcza prawdziwej pod względem poznawczym i naukowym informacji. Rozdział Materiał i Metody jest zredagowany zwięźle i przejrzyście, a dodatkowo wzbogacony o ilustracje i uzupełniony o 4 załączniki na końcu rozprawy. Ten aneks jest integralną częścią rozdziału Metody pokazując zarówno treść kwestionariusza ankiety z demografią, klinicznymi czynnikami ryzyka złamań, chorobowością, leczeniem etc., jak i technikę oraz interpretację badań DXA i analizy TBS. Z podziwem doceniam samodzielny wkład pracy i precyzję Doktorantki, zważywszy na szczególność pytań w kwestionariuszu. Metody statystyczne użyte w analizie są prawidłowe pod każdym względem i zdecydowanie eliminują ryzyko błędu interpretacyjnego, zwłaszcza że do oceny użyteczności diagnostycznej i predykcji złamań zastosowano analizę ROC oraz model proporcjonalnego hazardu Coxa. Natomiast pewną drobną obiekcją budzi fakt, że autorka nie precyzuje i nie wymienia nazwy pakietu ani rodzaju programu statystycznego, jakiego użyła do obliczeń. Aspekty etyczne badań nie budzą żadnych zastrzeżeń. Ponieważ metodologię w pracach doktorskich postrzegam jako niezwykle ważną, poświęcam temu rozdziałowi więcej uwagi. Zastanawia mnie, czy złamania u uczestniczek badania (zwłaszcza te kręgowy) były dokumentowane radiologicznie, chyba że przeoczyłem informacje o zdjęciach RTG. Ponadto, zastanawia fakt, dlaczego tylko 57% kobiet miało wykonane badanie densytometryczne biodra (DXA Hip), co zresztą autorka deklaruje w tym rozdziale. Stanowi to pewne ograniczenie metodologiczne i wymagałoby krótkiego wyjaśnienia.

Rozdział „Wyniki badań” jest imponujący, obszerny, zobrazowany rycinami i zawiera wszystkie oczekiwane elementy zgodnie z założonymi celami pracy. Na 47 stronach pani mgr Warzecha przedstawiła i prześledziła z wyjątkową skrupulatnością ciąg rozumowania, od podstawowych charakterystyk, poprzez wieloczynnikowe zależności i powiązania, aż po



szczegółowe modele predykcyjne występowania złamań i dowody siły diagnostycznej poszczególnych metod DXA, FRAX, TBS, FRAX + DXA/BMD. Jest to część rozprawy wymagająca szczególnego skupienia, ale ma niewątpliwą wartość. Dane zawarte w Wynikach są logiczne i pozwalają wysnuć końcowe wnioski na temat modelu o najlepszej wartości predykcyjnej. Sednem pracy okazuje się informacja z ryc. 71: krzywa ROC (powinno być raczej krzywa AUC, gdyż ROC to metoda statyst.) ukazująca najlepszą wartość predykcyjną co do złamań (tzw. *positive predictive value*, PPV) dla FRAX BMD i FRAX BMD+TBS. Co więcej, za sprawą prospektywnej >6-letniej obserwacji i dzięki ocenie kontrolnej, Doktorantka dowiodła, że aż u 41% badanej przez Nią populacji kobiet nowe złamanie było poprzedzone wcześniejszym złamaniem (Tab. 19, Ryc. 33).

Redakcja tego rozdziału musiała być z powodów obiektywnych pracochłonna, zatem być może dlatego pojawiły się pewne detale, które należałoby poprawić. Mianowicie w wielu tabelach i w tekście przy raportowaniu istotności statystycznej Doktorantka przedstawia $p > 0,05$, podczas gdy należało podać albo dokładną wartość p , albo jednoznacznie ustalić w tych przypadkach oznaczenie NS – dla wygody czytania. Wartość $p < 0,05$ odrzuca hipotezę zerową i przypadkowość wyniku, zaś $p > 0,05$ jest informacją zbędną.

Dyskusja ma charakter logiczny i uporządkowany, ustrukturyzowany w sześciu podrozdziałach 5.1. – 5.6 (co znacznie ułatwia śledzenie wątków) i została dobrze napisana, z użyciem obiektywnego, dalekiego od tendencyjności języka naukowego. Mam natomiast jedno zdziwienie (niekoniecznie zastrzeżenie), dlaczego podrozdział „Ograniczenia badania (5.1)” został umieszczony od razu na początku dyskusji (?). Z reguły ograniczenia ujawnia się na końcu, zwłaszcza że tu nie brakuje mocnych stron pracy. Generalnie, lektura tego rozdziału upoważnia mnie do stwierdzenia, że pani Maja Warzecha jest wręcz doskonale zorientowana w tematyce, potrafi prowadzić polemikę naukową na poziomie doktoratu, używa prawidłowej argumentacji, a dodatkowo świetnie operuje piśmiennictwem z zakresu osteoporozy i złamań. Zacytowała prawidłowo wszystkie zawarte w spisie pozycje, w tym sztandarowe historyczne artykuły oraz najnowsze prace epidemiologiczne, wszelkie doniesienia nt. FRAX, włącznie z krytycznymi, oraz wyniki badań z zastosowaniem TBS. Autorka bardzo rozważnie podkreśla ostrożność w stosowaniu modeli predykcyjnych złamania u kobiet po menopauzie, twierdząc, iż nie istnieje jeden idealny model. Ale mimo wszystko z dyskusji wynika jasno, że poszerzenie kalkulatorów i modeli predykcyjnych o Trabecular Bone Score (TBS) dostarcza nowej informacji i kreuje wyższą czułość diagnostyczną. Gdy chodzi o rozdział Dyskusja, mam jeszcze pewną sugestię dotyczącą Tab. 38, której umieszczenie w dyskusji uważam za celowe. Jest to bardzo dobrze skompilowany, pouczający zestaw danych z literatury nt. DXA vs TBS u kobiet ze złamaniami i bez złamań, ale w pierwszej kolumnie w miejsce numerków cytacji należałoby dla lepszej czytelności wstawić wszędzie nazwiska badaczy/autorów, czyli np. Del Rio et al., Borgen et al., Lee et al., Biver et al., Hans et al. & Manitoba Study zamiast 15, 71, 77, 86, 88 itd.

Rozprawę mgr Mai Warzechy kończy rozdział „Wnioski” w liczbie 8, stanowiących w przeważającej części podsumowanie wyników i prospektywnej obserwacji kobiet po 50. roku życia z osteopenią, osteoporozą lub podejrzeniem osteoporozy. Wnioski te są krótkie i bardzo szczegółowe, a tym sposobem odpowiadają ściśle i szczegółowo celom pracy. Zawierają też



najistotniejsze i nowatorskie odkrycia tego badania. A jednak trochę brakuje mi w tym rozdziale uogólnień i bardziej uniwersalnego przekazu albo większej syntezy. Uważam, że punkty 4 i 5 można spokojnie połączyć w jeden wniosek. Najważniejsze wydają się mocne i ważne dla nauki konkluzje zawarte w punktach 1, 3, a zwłaszcza 7 i 8. Ponadto miejscami język może tu budzić drobne zastrzeżenia w kontekście semantyki i gramatyki, ale być może jest to sprawa osobistego odczucia. I jeszcze jedna uwaga: we wnioskach zbędne jest umieszczanie zbyt wielu wartości liczbowych, a w szczególności cytowanie w kilku miejscach poziomu istotności statystycznej ($p < 0.05$), gdyż nieco utrudnia to odbiór.

Z obowiązku muszę zaznaczyć, że Autorka nie ustrzegła się pewnych nieścisłości, niedokładności merytorycznych i literówek, z rzadka również błędów stylistycznych. Ale przy tak ogromnej objętości opracowania wydaje się to nieuniknione i usprawiedliwione. W całej pracy występują zamiennie terminy „osoby badane”, „kobiety” i „pacjentki” chociaż wiadomo, że uczestniczki badania były *ex definitione* „kobietami z podejrzeniem osteoporozy” (ja zaproponowałbym unikanie określenia „pacjentki”). Zresztą w odniesieniu do badanych osób czasem występuje hasło „pacjenci” (np. s. 52) podczas gdy były to tylko kobiety. We wstępie na s. 25 autorka pisze: „Najczęściej złamaniami ulegają kręgi zlokalizowane pomiędzy odcinkiem piersiowym oraz lędźwiowym...” ale jest to lapsus, gdyż jak wiadomo między tymi regionami kręgosłupa (Th, L) nie ma innego odcinka. Mieszanie skrótów polskich z angielskimi w tytułach niektórych tabel/rycin (np. MOF i BKKU) jest niefortunne, ale jest to drobiazg. W rozdz. Wstęp (s. 31) użyto określenia „normogram Garvana” zamiast „nomogram”, a poza tym [cyt.] „Garvana” – to skrót myślowy pochodzący od oryginalnego *Garvan Institute of Medical Research* w Sydney, zaś faktycznie autorami metody są m. in. Tuan V. Nguyen, J. Center, J. Eisman i wsp. Również polski termin – pojawiający się w licznych miejscach – „pośrednia ocena struktury kostnej” mający oczywiście odpowiadać „TBS” jest moim zdaniem kontrowersyjny, ale wiadomo, że metoda TBS jest dość nowa i świeża, trudno więc na razie znaleźć dobre, łatwe i akceptowane powszechnie określenie i tłumaczenie. Literówki mogą mieć czasami znaczenie niebagatelne, przykładowo: we wniosku #2 (s. 112) widnieje „Wykazano zamiennie niższe wartości...”, a powinno być „Wykazano znamienne niższe wartości...”. Wiem jednak, że są to techniczne niedoskonałości i tak powinny być traktowane. Te zastrzeżenia językowe z mojej strony nie mają istotnego znaczenia w kontekście całości kształtu rozprawy i nie umniejszają jej wartości merytorycznej.

Podsumowanie

Należy docenić podjęcie przez Doktorantkę tego rodzaju badań, zwłaszcza w kontekście istniejących kontrowersji związanych z kryteriami diagnostycznymi osteoporozy, a w konsekwencji z zagadnieniem wskazań i kwalifikacji do terapii farmakologicznej. Dane pochodzące ze światowej literatury nt. progów, czynników ryzyka i siły predykcyjnej poszczególnych metod w osteoporozie nie są do końca jednoznaczne, a debata toczy się dalej. Trudności badawcze wynikają głównie z problemów metodologicznych i warsztatowych w określeniu progów złamania i rokowania. W Polsce nadal bardzo potrzebne są solidne, dobrze zaplanowane badania z użyciem dokładnych metod i standaryzowanych narzędzi. Rozprawa pani Mai Warzechy wnosi z pewnością nową interesującą wartość do stanu naszej wiedzy i do literatury.

UNIwersYTET MEDYCZNY w BIAŁYMSTOKU
Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii
i Chorób Metabolicznych Kości

Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok
Tel.: 85 7450 622 Fax: 85 7450 644
Email: pediatria@umb.edu.pl

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz

Email: jurekonstant@o2.pl Mobile: 510567715



W podsumowaniu stwierdzam z przekonaniem, że rozprawa doktorska pani mgr Mai Warzechy stanowi ciekawe, niezwykle ambitne warsztatowo opracowanie, wnoszące nową wartość w praktycznej diagnostyce kobiet po menopauzie w Polsce, chorujących na osteoporozę lub obciążonych ryzykiem tej choroby. Ponadto, zaprezentowane tu wyniki badań mogą i powinny stać się przyczynkiem do wdrożenia metody TBS w praktyce, zwłaszcza u kobiet z wątpliwym lub niejasnym ryzykiem osteoporozy. Z całą pewnością z tego opracowania mogą skorzystać specjaliści (wciąż nieliczni) zajmujący się osteoporozą i zdrowiem szkieletowym. Rozprawę oceniam bardzo pozytywnie. Przedstawiona mi do recenzji praca spełnia warunki prawnie określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dziennik Ustaw z 2017 poz. 1789). Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z wnioskiem o dopuszczenie Pani mgr Mai Warzechy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Jerzy Konstantynowicz
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku