

Kraków, 05.12.2019

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Jowity Halupczok-Żyła

Ocena układu osteoprotegeryna/ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy kappa B i stężenia sklerostyny oraz ich związku z zagrożeniem wystąpienia złamań u pacjentów z akromegalią

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Akromegalia jest stosunkowo rzadką chorobą osób dorosłych, której przyczyną w około 95% są gruczolaki somatotropowe przysadki, wydzielające autonomicznie hormon wzrostu (GH). W następstwie utrzymującego się wysokiego stężenia GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) dochodzi, ze względu na późne rozpoznanie, do deformacji szkieletu oraz rozwoju licznych chorób towarzyszących, które zwiększają śmiertelność w tej grupie chorych.

GH i IGF-1 odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu kostnego. Działanie anaboliczne GH i IGF-1 wynika ze stymulacji proliferacji i różnicowania osteoblastów oraz tworzenia macierzy pozakomórkowej. IGF-1 indukuje syntezę liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B (RANK-L), który stymuluje osteoklastogenezę. GH zwiększa produkcję osteoprotegeryny (OPG), rozpuszczalnego receptora, która wiążąc się z RANK-L hamuje różnicowanie preosteoklastów i resorpcję kości. W regulacji procesów związanych z przebudową kości bierze udział nie tylko układ OPG/RANK-L, ale także sklerostyna (SCL), która przede wszystkim hamuje kościotworzenie.

Nadmierne wydzielanie GH i IGF-1 w aktywnej chorobie powoduje zwiększony obrót kostny, którego miarą są podwyższone stężenia markerów kościotworzenia oraz resorpcji kości.

Akromegalia jest uważana za jedną z przyczyn wtórnej osteoporozy i częstszego występowania złamań kręgow, nawet u pacjentów z prawidłowymi wartościami gęstości mineralnej kości (BMD).

Dlatego wydaje się, że kontrola BMD nie jest wystarczająca do oceny ryzyka złamań w tej grupie pacjentów, a mechanizm zwiększonego obrotu kostnego i wtórnej osteoporozy jest bardziej skomplikowany niż tylko utrata masy mineralnej kości. Interesujące ze względów poznawczych, a być może także z powodu dalszych implikacji klinicznych, byłoby poznanie wpływu wysokich stężeń GH i IGF-1 stwierdzanych w akromegalii na wydzielanie sklerostyny, funkcję układu OPG/RANK-L i ich związku z BMD oraz ryzykiem wystąpienia złamań.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Jowity Halupczok-Żyła została przedstawiona do recenzji jako opracowany 118. stronicowy maszynopis zawierający 26 tabel i 30 rycin, spis cytowanych publikacji ułożonych w kolejności alfabetycznej. Praca ma typowy układ rozdziałów, są to: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, spis rycin i tabel, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp

W obszernym wstępie, Autorka pracy lek. med. Jowita Halupczok-Żyła, przedstawiła epidemiologię i etiopatogenezę oraz obraz kliniczny, kryteria rozpoznania i leczenie akromegalii. Omówiła również powikłania i choroby towarzyszące akromegalii, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu akromegalii na układ kostny. GH i IGF-1 odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu kostnego. GH pobudza wzrost kości na długość i odpowiada za osiągnięcie szczytowej masy kostnej u młodych dorosłych, a u osób starszych wpływa na utrzymanie masy kostnej.

Autorka pracy zwraca uwagę na związek akromegalii z licznymi powikłaniami i chorobami towarzyszącymi, w tym wtórną osteoporozą. Złamania kręgow są częściej obserwowane u chorych z aktywną postacią akromegalii w porównaniu do pacjentów z adekwatną kontrolą aktywności choroby. Badania wskaźnika kości beleczkowej (TBS, Trabecular Bone Score) wskazują na zaburzoną mikroarchitekturę tkanki kostnej.

We wstępie Autorka pracy zwraca też uwagę na rolę sklerostyny (SLC), syntetyzowanej głównie przez osteocyty, w metabolizmie kości. Autorka opisała regulację ekspresji genu kodującego sklerostynę *SOST*, a także mechanizm działania SCL. Hamowanie procesu kościotworzenia jest prawdopodobnie następstwem antagonistycznego działania SCL w stosunku do szlaku Wnt/ β -katenina. Autorka opisała też regulację stężenia sklerostyny przez hormony płciowe, glikokortykoidy i hormony tarczycy.

Bardzo szczegółowo i wnikliwie Autorka pracy omawia badania nad rolą układu OPG/RANK-L/RANK, mechanizmu działania tego szlaku, i regulacji ekspresji osteoprotegeryny i RANK-L przez estradiol, wit. D3, glikokortykoidy i hormony tarczycy.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje prac na temat korelacji stężenia SCL z BMD i ryzykiem złamań w akromegalii. Badania dotyczące oceny roli układu OPG/RANK-L w regulacji metabolizmu kostnego u chorych na akromegalię są nieliczne.

Dlatego lek.med Jowita Halupczok-Żyła podjęła trudny temat zbadania zależności pomiędzy składowymi układu OPG/RANK-L i sklerostyną, a osią GH/IGF-1 i ich wpływu na BMD i 10. letnie ryzyko wystąpienia złamań oszacowane za pomocą kalkulatora FRAX online u pacjentów z akromegalią w zależności od aktywności choroby.

Wstęp do recenzowanej pracy doktorskiej jest jednocześnie dobrze udokumentowanym przeglądem aktualnego piśmiennictwa, w którym lek. med. Jowita

Halupczok-Żyła wykazała się dobrą znajomością tematu i umiejętnością posługiwania się piśmiennictwem.

Cele pracy

Doktorantka przedstawiła następujące cele pracy:

1. Ocenę stężenia SCL, OPG i RANK-L w zależności od aktywności akromegalii oraz analiza związku między stężeniem SCL, OPG i RANK-L a stężeniem GH i IGF-1 u osób chorujących na akromegalię.
2. Analizę związku między stężeniem SCL, OPG i RANK-L a BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej oraz 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej u pacjentów z akromegalią.
3. Ocenę BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej oraz 10. letniego prawdopodobieństwa głównego złamania i złamania szyjki kości udowej w zależności od aktywności akromegalii.
4. Analizę zależności między stężeniem GH i IGF-1 a BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej oraz 10. letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej.

Cele rozprawy zostały sformułowane jasno, są dobrze uzasadnione w obszernym wstępie, dobór tematu oceniam jako interesujący i istotny klinicznie, wnoszący nowe podejście do tematu.

Material i Metody

Badanie przeprowadzono u 126 osób, w tym u 72 pacjentów chorych na akromegalię (wiek od 40 do 80 la) oraz u 54 osób z grupy kontrolnej (wiek od 40 do 75lat). Na podstawie badania klinicznego i wyników badań GH oraz IGF-1 pacjentów z akromegalią podzielono na trzy podgrupy: z **aktywną chorobą (AA)** – 9 osób, z **chorobą kontrolowaną** przy pomocy leków (**KA**) – 39 osób oraz **wyleczonych** pacjentów (WA) - 24 osoby.

Autorka określiła kryteria aktywnej akromegalii zgodnie z rekomendacjami PTE (2019): podwyższone stężenie IGF-1 (powyżej 1,3 ULN w odniesieniu do płci i wieku) i/lub brak hamowania GH w teście doustnego hamowania 75 g glukozy <1,0 µg/L (ng/ml).

Do podgrupy KA zaliczono pacjentów z prawidłowym stężeniem IGF-1 w trakcie stosowania analogów somatostatyny (SSA). Do podgrupy WA włączono osoby z prawidłowym stężeniem IGF-1 (maksymalnie do 1,3 ULN) po skutecznej operacji gruczolaka przysadki. Ponie-

waż pacjenci z akromegalia stanowią dość niejednorodną grupę, w pracy podjęto próbę oceny wpływu aktywności choroby na badane parametry i zastosowano trzy podziały uczestników projektu. W pierwszej analizie oceniano różnice oraz zależności między parametrami w 2 grupach: (AA+KA+WA) i GK. Drugi podział obejmował 3 grupy: AA, (KA+WA) i GK. Trzecia analiza dotyczyła wyodrębnienia 4 grup: AA, WA, KA i GK.

Uczestnikami badania byli pacjenci Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Wszyscy uczestnicy badania wyrazili dobrowolną, pisemną zgodę na udział w badaniu. Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu nr KB – 432/2017.

Zakres wykonywanych badań był szeroki i obejmował:

Pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne podstawowe, badania hormonalne (stężenie GH, IGF-1 oraz inne badania, które nie były analizowane w niniejszej pracy (PRL, LH, FSH, estradiol, testosteron całkowitego, siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), TSH, fT4, fT3, ACTH, PTH, 25(OH)witamina D i insulina, kortyzol). U wszystkich badanych oznaczono stężenie SCL, RANK-L oraz OPG w surowicy. Wykonano test OGTT z 75 g glukozy z oznaczeniem stężenia GH, glukozy i insuliny z uwzględnieniem przeciwwskazań.

Wykonano badanie gęstości mineralnej kości metodą DEXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz nasady bliższej kości udowej. Oceniono ryzyko złamań za pomocą kalkulatora FRAX.

Wyniki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku, wzrostu, masy ciała i BMI pomiędzy badanymi grupami, niezależnie od przyjętego podziału i płci.

W omawianej pracy Autorka wykazała, że stężenie IGF-1 było największe w grupie AA a najmniejsze w grupie GK, a stężenie GH na czczo było największe w grupie AA, natomiast najmniejsze w grupie GK, co świadczy prawidłowej klasyfikacji grup.

- - Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem SCL a stężeniami GH oraz IGF-1.
- - Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem SCL, a 10. letnim prawdopodobieństwem głównego złamania w grupach AA+KA+WA i KA+WA oraz pomię-

dzy stężeniem SCL a 10. letnim prawdopodobieństwem złamania szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA oraz KA.

- - Nie wykazano korelacji między stężeniem SCL a BMD.
- - Stężenie OPG było największe w grupie pacjentów z akromegalią kontrolowaną farmakologicznie, a najmniejsze w grupie kontrolnej. Stwierdzono znamiennej różnicę pomiędzy KA i WA oraz KA i GK
- - Nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w zakresie stężenia RANK-L. Obserwowano znamiennej statystycznie ujemną korelację między stężeniem OPG a stężeniem IGF-1 w grupach AA+KA+WA i KA+WA, natomiast istotnie dodatnia korelacja była uwidoczniła między stężeniem RANK-L a stężeniem IGF-1 w grupach AA+KA+WA, KA+WA, WA oraz AA.
- - Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem OPG a BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie KA oraz między stężeniem OPG a BMD w zakresie szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA oraz KA.
- - Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem RANK-L a BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupach AA+KA+WA i KA+WA oraz między stężeniem RANK-L a BMD w zakresie szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA, KA oraz WA.
- - W grupach AA+KA+WA, KA+WA, KA, WA oraz GK, wykazano dodatnią zależność między stężeniem OPG, a 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej.
- - Stwierdzono ujemną zależność pomiędzy stężeniem RANK-L, a 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA, AA, oraz GK.
- - 10. letnie prawdopodobieństwo głównego złamania i złamania szyjki kości udowej było większe w grupach AA+KA+WA, KA+WA, KA w porównaniu do grupy GK.
- - Nie obserwowano różnic w zakresie BMD pomiędzy badanymi grupami.
 - - Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IGF-1 a tym BMD w grupach AA+KA+WA oraz KA+WA oraz ujemną korelację między stężeniem IGF-1 a 10. letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA oraz WA. Czyli im wyższe IGF-1 tym wyższe BMD i tym niższe ryzyko złamania

Dyskusja Autorki z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy została przeprowadzona wnikliwie i świadczy o dużej znajomości zagadnień związanych z akromegalią, a także metabolizmem kości i wpływem SCL i układu OPG/RANK-L/RANK na kościotworzenie i resorpcję kości. Praca zawiera 178 pozycji aktualnego piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego, ale również publikacji polskich autorów, które jest poprawnie cytowane w tekście.

Wnioski z przeprowadzonej pracy odpowiadają na pytania postawione przez Autorkę i uzasadniają celowość podjętej pracy.

- 1. Stężenie sklerostyny (SCL) było obniżone w grupie chorych na akromegalię i nie zależało bezpośrednio od stężenia GH i IGF-1, co według Autorki może wynikać z dysfunkcji osteocytów i zmniejszonej syntezy SCL i przemawia za złożoną patofizjologią zaburzeń funkcji układu kostno-stawowego w akromegalii.
- 2. Autorka nie stwierdziła również bezpośredniej zależności między stężeniem SCL a BMD, ale wyższe stężenia SCL korelowały z większym 10. letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej u chorych na akromegalię.
- 3. W badanej grupie pacjentów chorych na akromegalię stwierdzono wyższe stężenie OPG, w szczególności u chorych z kontrolowaną farmakologicznie chorobą w porównaniu z grupą kontrolną, co może stanowić mechanizm kompensacyjny w stosunku do utrzymującego się zwiększonego obrotu kostnego. Nie stwierdzono różnicy stężenia RANK-L u chorych z akromegalią w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, co może sugerować, że regulacja procesu osteoklastogenezy w akromegalii odbywa się głównie poprzez kontrolę stężenia OPG.
- 4. Autorka wykazała, ujemną korelację pomiędzy stężeniem IGF-1 i stężeniem OPG oraz dodatnią korelację ze stężeniem RANK-1 u pacjentów z akromegalią, co może wskazywać na złożoną rolę IGF-1 w regulacji układu OPG/RANK-L u chorych z akromegalią.
- 5. Stwierdzono bezpośrednią zależność między stężeniem OPG i RANK-L a BMD. Ponadto przy stwierdzonym zwiększonym 10. letnim prawdopodobieństwie głównego złamania i złamania szyjki kości udowej w grupie chorych na akromegalię w porównaniu do grupy GK wzrasta stężenie OPG oraz maleje stężenie RANK-L, co przyczynia się do ograniczenia procesu resorpcji kości.
- 6. Autorka pracy wykazała dodatnią korelację stężenia IGF-1 z BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej oraz ujemną korelację z 10-

letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej u chorych z akromegalią, co wskazuje, że anaboliczny wpływ IGF-1 na kości przyczynia się do zmniejszenia ryzyka złamań w akromegalii.

- 7. 10. letnie prawdopodobieństwo głównego złamania i złamania szyjki kości udowej było większe u chorych na akromegalię w porównaniu do grupy GK pomimo braku różnic wartości BMD pomiędzy analizowanymi grupami. Autorka pracy uważa, że podwyższone ryzyko złamań w akromegalii może wynikać z zaburzonej mikrostruktury kości, tym samym nieprawidłowej jakości kości.

W podsumowaniu Doktorantka krytycznie ustosunkowała się do uzyskanych wyników, analizując ograniczenia wykonanych badań.

Jednym z ograniczeń omawianej pracy jest mała liczebność grupy pacjentów z aktywną akromegalią (AA – 9 pacjentów), a także heterogenność grupy chorych na akromegalię.. Autorka zwraca również uwagę na ograniczenia kalkulatora FRAX on-line, który zastosowała do oceny 10. letniego prawdopodobieństwa wystąpienia złamania w głównych lokalizacjach i złamania szyjki kości udowej. Trudno również ocenić w jakim stopniu stężenia SCL, OPG i RANK-L w osoczu odzwierciedlają warunki panujące w tkance kostnej.

Przedstawiona do recenzji praca posiada dużą wartość merytoryczną ponieważ dotyczy mało poznanej roli układu OPG/RANK-L/RANK oraz SCL w regulacji procesów związanych z przebudową tkanki kostnej w akromegalii. Dotychczas nie ukazały się publikacje analizujące związek stężenia SCL z BMD oraz ryzykiem złamań u pacjentów z akromegalią, a zależności pomiędzy składowymi układami OPG/RANK-L, a osią GH/IGF-1 są opisane zaledwie w trzech pracach. Nie określono przyczyn większego 10. letniego prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej u chorych na akromegalię w porównaniu do populacji ogólnej.

Dlatego też uważam, że uzyskane wyniki wnoszą nowe informacje i są cennym wkładem w poznanie roli układu OPG/RANK-L i SCL oraz ich związku z przebudową tkanki kostnej i zagrożeniem wystąpienia złamań u pacjentów z akromegalią w zależności od aktywności choroby. Uważam, że badania te powinny być kontynuowane, w szczególności w znacznie liczniejszej grupie pacjentów z aktywną akromegalią. Wyniki badań powinny być opublikowane ponieważ ukazują w nowym świetle złożoność procesów metabolicznych w kościach u chorych na akromegalię

Praca jest przygotowana bardzo starannie pod względem językowym i graficznym.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na pewne wątpliwości nasuwające się podczas analizy pracy, które powinny być wyjaśnione przed publikacją wyników badania i kilka komentarzy dotyczących wniosków.

- - W rozdziale „Metody” Autorka wymienia szereg badań laboratoryjnych wykonywanych u chorych na akromegalię i w grupie kontrolnej, takich jak PRL, LH, FSH, estradiol, testosteron, siarczan dehydroepiandrosteron, TSH, fT4, fT3, ACTH, PTH, 25(OH)witamina D i insulina, następnie dość szczegółowo opisuje metody, którymi się posłużyła. O wynikach tych badań nie wspomina w dalszych częściach doktoratu.
- - Posługując się regresją liniową i badając korelacje warto się zastanowić jak brzmi pytanie na które ma odpowiedzieć analiza statystyczna. Np. Ryc. 9 i 10. Autorkę interesuje czy jest korelacja między stężeniem IGF-1, które jest miarą aktywności akromegalii a BMD, a nie zależność stężenia IGF-1 od BMD. Dlatego, ponieważ $y=f(x)$, na osi rzędnych x powinno być zmieniające się stężenie IGF-1. Podobnie na wykresie 15 i 16 powinna być zależność stężenia osteoprotegeryny od stężenia GH i IGF-1.
- - Autorka powinna unikać niezręcznych sformułowań takich jak:

„stężenie RANK-L było największe w grupie AA” - było najwyższe;

nie „wzrost stężenia”, ale wyższe stężenia SCL, bo de facto one u pacjentów chorych na akromegalię były niższe niż w grupie GK

- - Przy interpretacji wyników należy zwracać również uwagę na niską wartość współczynnika r i słabą korelację, pomimo istotności statystycznej $P < 0.05$. - Wydaje się, że mała liczebność grupy AA w stosunku do KA i WA, mogła wpłynąć na ostateczne wyniki analizy statystycznej np. wartość współczynnika r.
- - Wniosek 1 – „Stężenie SCL jest obniżone u chorych na akromegalię”

A może świadczy o pobudzeniu kościotworzenia lub zmniejszeniu hamowania kościotworzenia? w odpowiedzi na zwiększoną resorpcję kości głównie beleczkowej ponieważ: stężenie SCL było najniższe w grupie chorych z czynną akromegalią AA i we wszystkich grupach chorych na akromegalię różniło się znamienne w porównaniu z GK niezależnie od przyjętego podziału, wartości BMD w grupach chorych na akromegalię i GK nie różniły się znamienne, a stężenie RANK-L było najwyższe w grupie AA, a najniższe w GK.

- - Wniosek 2 - jest bardziej powtórzeniem wyniku analizy statystycznej niż wnioskiem. To nie wzrost SCL powoduje zwiększenie 10. letniego ryzyka złamania, tylko wyższe

stężenia SCL wiązały się z większym ryzykiem. Bo stężenie SCL było najniższe w grupie AA – pacjentów z aktywną akromegalią, najwyższe w GK. A istotne statystycznie różnice stężeń stwierdzono pomiędzy wszystkimi grupami chorych na akromegalię a GK, niezależnie od przyjętego podziału. Być może większa resorpcja kości w akromegalii, dysfunkcja osteocyta, wzrost ryzyka złamania powoduje obniżenie stężenia SCL i zwiększa szanse na odbudowę kości. –

- - Wniosek 4 - IGF-1 wykazuje ujemną korelację ze stężeniem OPG i dodatnią ze stężeniem RANK-L.

W grupach chorych na akromegalię i GK wykazano również, że im niższe stężenie OPG tym wyższe stężenie RANK-L. Stężenie RANK-L było najwyższe w grupie AA, a najniższe w GK, aczkolwiek nie wykazano istotności statystycznej. Wyniki te sugerują, że IGF-1 w chorobie aktywnej może nasilać resorpcję kości, na wynik analizy statystycznej może wpływać mała liczebność grupy AA w porównaniu do grupy KA i WA.

- - Wniosek 5 - Autorka pisze, że „Stwierdza się bezpośrednią zależność między stężeniem OPG i RANK-L a BMD” u pacjentów z akromegalią. Tylko w szyjce kości udowej niższe wartości BMD wiązały się z wyższymi stężeniami OPG u pacjentów z akromegalią. W odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w szyjce kości udowej stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy BMD i RANK-L: niższe wartości BMD wiązały się z niższymi stężeniami RANK-L, co w efekcie ogranicza resorpcję kości i jest zgodne ze stwierdzeniem, że przy zwiększonym 10. letnim prawdopodobieństwie głównego złamania i złamania szyjki kości udowej w grupie chorych na akromegalię wzrasta stężenie OPG oraz maleje stężenie RANK-L.

Praca spełnia całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, a powyższe uwagi nie wpływają istotnie na ogólną wartość pracy. Oceniam ją bardzo wysoko za ogromny wkład pracy i nowe podejście do powikłań kostnych w akromegalii. Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu o dopuszczenie Autorki lek. med. Jowity Halupczok-Żyły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska

Kraków 25. 11. 2019 r.

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków

DZIEKAN
WYDZIAŁU LEKARSKIEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
UNIwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska

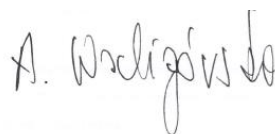
Wielce Szanowna Pani Dziekan,

Przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. med. Jowity Halupczyk-Żyła
pt.: „**Ocena układu osteoprotegeryna/ligand receptora aktywowującego czynnik jądrowy
kappa B i stężenia sklerostyny oraz ich związku z zagrożeniem wystąpienia złamań u
pacjentów z akromegalią**”

która powstała w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami pod
kierownictwem **Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski**

Uprzejmie informuję, że pracę oceniam bardzo wysoko, spełnia ona całkowicie
wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału
Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o
dopuszczenie autora lek. med. Jowity Halupczyk-Żyła do dalszych etapów przewodu
doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska