

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Marii Adamarczuk-Janczyszyn

„Ocena wybranych czynników ryzyka miażdżycy u chorych z jawną i utajoną niedoczynnością tarczycy”

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy łącznie 94 strony i posiada układ rozdziałów typowy dla dysertacji doktorskiej. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści. Prace podzielono na 10 rozdziałów zatytułowanych: Spis skrótów, Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i Metody badań, Omówienie wyników badań i dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo, Streszczenie, Summary. W tekście pracy umieszczono 14 tabel z tytułem i opisem w rozdziale „Wyniki badań”. Proporcje części opisowej do części badawczej oraz objętości poszczególnych rozdziałów są poprawne. Spis piśmiennictwa jest bardzo obszerny i obejmuje 225 pozycji. *Nie wszystkie dane bibliograficzne przedstawione są w jednolity sposób, Autorka czasem używa skrótów nazw czasopism niezgodnie z Index Medicus, a czasem pełnej nazwy czasopisma, zdarzają się błędy literowe.*

Wstęp

We wstępie liczącym 27 stron Doktorantka przedstawiła stan aktualnej wiedzy dotyczący tematyki pracy doktorskiej, opierając się na dostępnym piśmiennictwie światowym oraz krajowym. W szczególności Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością założeń i wyników dużych badań klinicznych istotnych dla poznania czynników ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń metabolicznych, które mogą towarzyszyć jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy (SNT). W poszczególnych podrozdziałach omówiła wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na metabolizm lipidów, stężenie homocysteiny, która uważana jest za niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP).

Rozdział napisany jest przejrzysto i przedstawia istotne dla pracy kontrowersje na temat rozpoznawania i leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy. Doktorantka zauważa, że kontrowersje te wynikają z braku badań randomizowanych dużych grup pacjentów i dowodów EBM na korzyść wynikające z leczenia L-tyroksyną.

Autorka dysertacji włącza się w dyskusję czy i kiedy leczyć subkliniczną niedoczynność tarczycy i jako **cel pracy** stawia sobie:

- ocenę czynników ryzyka miażdżycy zarówno klinicznych: ciśnienie tętnicze, masa ciała (BMI, WHR), jak i laboratoryjnych: lipidogram, stężenie hormonów tarczycy, TSH, stężenie CRP oraz stężenie homocysteiny w surowicy osób z SNT w porównaniu z chorymi na jawną niedoczynność tarczycy i grupą kontrolną.
- ocenę wpływu leczenia l-tyroksyną na badane czynniki ryzyka w w/w grupach chorych.

Material i metody

Material i metodykę badań przedstawiono na kolejnych 5. stronach. Badaniami objęto 187 kobiet w wieku od 50-70 lat z Poradni Endokrynologicznej w Bolesławcu. *Badanie ma charakter prospektywny, co jest bardzo cenne w tego rodzaju badaniach klinicznych.*

Pacjentki z SNT i jawną niedoczynnością tarczycy leczono przez 6 msc L-tyroksyną w odpowiedniej dawce obniżającej TSH do wartości prawidłowych. Uzyskane po 6 msc leczenia wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych porównano z wynikami wyjściowymi i grupą kontrolną. Doktorantka wyliczyła również dla każdej pacjentki 3 wskaźniki aterosenne: iloraz LDL-C/HDL-C, wskaźnik Castelli oraz iloraz apoB/apoA1. Przedstawione metody auksjologiczne, laboratoryjne i statystyczne nie budzą wątpliwości merytorycznych. *W pracy nie podano jaką metodą oznaczano stężenie HDL-C. Z rozdziału Material i Metody nie wynika jasno czy badania końcowe wykonywano po 6 miesiącach od osiągnięcia eutyreozy czy po 6 miesiącach od włączenia L-tyroksyny.*

Wyniki

Prezentacja uzyskanych wyników badań oraz analizy statystycznej, w formie opisowej i w 14. bardzo starannie przygotowanych tabelach, zawarta jest w rozdziale składającym się z 15 stron.

Zarówno pacjentki z jawną jak i subkliniczną niedoczynnością tarczycy miały wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą kontrolną, które obniżało się istotnie po leczeniu L-tyroksyną. **W pracy brakuje informacji jakimi lekami leczono nadciśnienie, bo zakładam, że L-tyroksyna nie była jedynym lekiem jaki stosowano. Czy były to leki z tych samych grup w dawkach zależnych od wysokości ciśnienia tętniczego, czy w czasie 6. miesięcznej obserwacji leczenie było modyfikowane? Brakuje również oceny korelacji stężenia TSH i HT z wartościami ciśnienie skurczowego i rozkurczowego, co można by oszacować przed przygotowaniem publikacji.**

W ocenie parametrów gospodarki lipidowej interesujące jest, że po leczeniu L-tyroksyną obniżało się stężenie nie tylko TC i LDL-C, ale również HDL-C: w grupie z jawną i subkliniczną niedoczynnością tarczycy.

Stężenie ApoA1 w obu badanych grupach było niższe niż w grupie kontrolnej i nie zmieniało się po leczeniu L-tyroksyną.

Pacjentki z subkliniczną niedoczynnością tarczycy miały większe wartości wskaźników aterogennych: Castelli i ilorazu LDL-C/HDL-C w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjentki z jawną klinicznie niedoczynnością tarczycy miały więcej czynników ryzyka miażdżycy w porównaniu z grupą SNT i większe wartości badanych trzech wskaźników aterogennych w porównaniu z grupą kontrolną, które obniżyły się znamienne po leczeniu L-tyroksyną (LDL-C/HDL-C oraz apoB/apoA). Bardzo interesująca jest korelacja dodatnia stężenia TSH i FT4 ze wskaźnikami aterogennymi w grupie z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, której nie ma w grupie z jawną niedoczynnością tarczycy.

Stężenia ApoB, homocysteiny i CRP nie różniły się między badanymi grupami.]

W tabelach Autorka podaje tylko wartości średnie i odchylenia standardowe, tak jakby grupy porównywano tylko przy pomocy testu t-Studenta, chociaż w „Metodach statystycznych” wymienia również testy nieparametryczne. Doktorantka nie podaje jakimi testami oceniła normalność rozkładu danych w badanych grupach (test Shapiro-Wilka?) i nie podaje wartości median (min, max lub IQR) w odpowiednich grupach danych o rozkładzie nieparametrycznym. W podpisie pod tabelami należałoby podać przy pomocy jakiego testu oceniono znamienność statystyczną. Z drugiej strony udowodniono, że test t-Studenta jest odporny na odstępstwo od normalności jeżeli próba jest większa od 50 elementów i dlatego w niektórych przypadkach można stosować ten test również w przypadku rozkładów różnych od normalnego (wariant testu, który nie wymaga założenia równości wariancji w porównywanych grupach), ale należałoby to zaznaczyć w „Metodach statystycznych” i podpisie pod tabelami.

Omówienie wyników badań i dyskusja

W liczącej 20 stron Dyskusji, Doktorantka dokonała analizy swoich wyników oraz porównała je z wynikami innych autorów. Podział na podrozdziały powoduje, że dyskusja jest uporządkowana co ułatwia czytanie i rozumienie interpretacji wyników przez Doktorantkę. Zwraca uwagę szerokie i wnikliwe omówienie kolejno wszystkich istotnych wyników badań własnych. Wybór piśmiennictwa z uwzględnieniem najnowszych publikacji, oceniam jako właściwy. Sposób przedstawiania argumentów oraz wnioskowania potwierdza znajomość

literatury naukowej, gruntowną wiedzę w zakresie tematyki pracy doktorskiej oraz dobre przygotowanie do pracy naukowej, tym cenniejsze, że Doktorantka nie wykonywała badań w dużym ośrodku uniwersyteckim, ale w swoim codziennym miejscu pracy.

Autorka w Dyskusji obszernie porusza temat nadciśnienia tętniczego w jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy i niezrozumiale jest *dlaczego nie sprawdziła czy w badanych grupach pacjentów istnieje korelacja pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem TSH i FT4, badając korelacje wszystkich pozostałych parametrów.*

Brak wpływu leczenia L-tyroksyną na BMI, WHR, stężenie homocysteiny i CRP Autorka tłumaczy słusznie pewnymi ograniczeniami tej pracy takimi jak stosunkowo mała grupa pacjentek, duże BMI około 30 kg/m² zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, zawansowany wiek pacjentek, krótki czas obserwacji. Należy podkreślić, że w dostępnym piśmiennictwie istnieją duże rozbieżności w ocenie wpływu SNT i jej leczenia L-tyroksyną na badane przez Doktorantkę parametry i tym cenniejszy jest jej wkład do toczącej się dyskusji.

Wnioski:

Podsumowaniem są 4 wnioski, wykazujące spójność z założonymi na wstępie celami pracy. Autorka wykazała, że subkliniczna niedoczynność tarczycy wpływa niekorzystnie na profil lipidowy, niektóre wskaźniki aterogenne i ciśnienie tętnicze. Leczenie L-tyroksyną poprawia parametry gospodarki lipidowej i obniża ciśnienie tętnicze. Doktorantka w toczącej się dyskusji nad stosowaniem L-tyroksyny w leczeniu subklinicznej niedoczynności tarczycy opowiada się we **Wniosku końcowym** po stronie zwolenników, uważając, że leczenie substytucyjne może zmniejszać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Uwagi ogólne


Oceniana rozprawa doktorska charakteryzuje się staranną formą oraz dbałością o utrzymanie jednorodnego sposobu przedstawiania wyników badań w postaci tabel. Redagując prace Autorka nie uniknęła drobnych błędów literowych, ortograficznych (np. hipotyreoza poprawnie w j. polskim) oraz stylistycznych, szczególnie w angielskojęzycznym streszczeniu, które przed publikacją wymaga gruntownej korekty. Powyższe uwagi nie wpływają w żadnym stopniu na wartość merytoryczną pracy.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca stanowi samodzielny fragment badań naukowych, stanowiący istotny wkład w poznanie roli subklinicznej niedoczynności tarczycy jako czynnika ryzyka chorób układu naczyniowo - sercowego.

Posiada znaczenie praktyczne dla postępowania terapeutycznego z chorymi z SNT.
Spełnia ustawowe wymagania stawiane rozprawie doktorskiej.

Wniosuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. **med.**
Marii Adamarczuk-Janczyszyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Agata Baldys-Waligórska



Katedra i Klinika Endokrynologii UJCM

ul. Kopernika 17

31-501 Kraków