

Dr hab. n. med.

Lublin 05-10-2018

Beata Matyjaszek- Matuszek

Katedra i Klinika Endokrynologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. NATALII ROGALI

„Ocena stężenia TSH i częstości występowania dysfunkcji tarczycy w populacji dolnośląskiej. Związek między subkliniczną hipotyreozą a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych”

Schorzenia tyreologiczne są najczęstszymi endokrynopatiami w populacji ogólnej, także wśród dzieci i młodzieży, zarówno w Polsce, jak i na świecie. W Polsce niedoczynność tarczycy dotyczy 1-10% populacji do 60. r.ż. ale sięga aż 20% po 60. r.ż., znacznie rzadziej stwierdzana jest nadczynność tarczycy, bowiem jedynie do 2% populacji dorosłych. Dysfunkcje gruczołu tarczowego występują 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, zaś w okresie okołomenopauzalnym ryzyko ich występowania jeszcze narasta. Prawdopodobnie jest to związane z proautoimmunologicznym działaniem estrogenów, ale też udziałem czynników genetycznych i być może mikrochimeryzmem matczynym. Istnieją również pośrednie dane wskazujące na związek tych chorób z nieprawidłowościami w zakresie chromosomu X, bowiem sugeruje się, że chromosom Y może pełnić rolę protekcyjną.

Pomiar stężenia TSH w surowicy krwi jest powszechnie akceptowanym i najbardziej czułym testem w skriningu pierwotnych zaburzeń hormonalnych gruczołu tarczowego. Wobec tego wiarygodna i szybka diagnostyka tyreologiczna, jak i weryfikacja skuteczności podjętej terapii ma duże znaczenie dla stanu zdrowia społeczeństwa. Wprowadzenie metod laboratoryjnych charakteryzujących się wysoką czułością $\leq 0,02$ mIU/l i brakiem reakcji krzyżowych, pozwala na wykrycie nawet niewielkich zaburzeń czynności tarczycy w postaciach subklinicznych. Jednak wiele leków i stanów patologicznych pozatarczycowych może wpływać na stężenie TSH. Interpretacja wyników TSH jest odmienna w pewnych grupach populacyjnych jak, dzieci do 14 r.ż., kobiety ciężarne a także pacjenci będących w ciężkim stanie ogólnym czy w wieku podeszłym.

W świetle tych wstępnych rozważań, wydaje się ciekawe i w pełni uzasadnione podjęcie tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez LEK. NATALIĘ ROGAŁĘ prowadzonej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n.med. Grażyny Bednarek-Tupikowskiej i dr hab. n.med. Katarzyny Zatońskiej.

Praca posiada typowy układ, z podziałem na podrozdziały, jak wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badawcze z opracowaniem statystycznym, wyniki, omówienie wyników badań z dyskusją oraz 3 wnioski końcowe adekwatne do celów. Praca razem z bardzo obszernym piśmiennictwem (383 pozycji), streszczeniem w języku polskim i angielskim, prezentacją graficzną, liczy 128 stron. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści i indeksem skrótów zastosowanych w pracy. Proponuję tych skrótów używać w tekście, jeżeli zostały już wcześniej wprowadzone, bowiem w rozdziale wyniki Doktorantka stosuje pełne nazwy TG, czy TC a w dyskusji już powraca do skrótów. Dodatkowo za Prof. Szczeklikiem „Choroby Wewnętrzne”, wydanie z 2005 roku stosujemy określenie triglicerydy zamiast trójglicerydy.

Praca jest napisana językiem jasnym i zrozumiałym, starannie przygotowana pod względem graficznym.

We wstępie Doktorantka w sposób jasny i ciekawy wprowadza nas w temat epidemiologii zaburzeń funkcji tarczycy, a potem dokładnie analizuje zasadność przedstawionych zakresów norm dla stężenia TSH, a zaraz potem koncentruje się na definicji, przyczynach i leczeniu SNT, przedstawiając jej odrębności przebiegu i obrazu klinicznego. W dalszej kolejności analizuje zależność SNT z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i skutecznie przekonuje czytającego o słuszności swojego wyboru. Ta część dysertacji oparta jest o najnowsze pozycje piśmiennictwa (153, ponad połowa z ostatnich 10 lat), a umiejętność poruszanych zagadnień świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza patofizjologii, endokrynologii, ale też diagnostyki laboratoryjnej i wydaje się, że może stanowić doskonały materiał na monografię.

Autorka uwagę swoją skoncentrowała na ocenie dysfunkcji tarczycy, a zwłaszcza hipotyreozy, w aspekcie zależności z wybranymi czynnikami ryzyka

chorób sercowo-naczyniowych. Aby odpowiedzieć na wiele poruszanych zagadnień Doktorantka postawiła sobie 3 następujące cele:

1. analiza stężeń TSH u mieszkańców Dolnego Śląska
2. ocena częstości występowania dysfunkcji tarczycy, a szczególnie SNT
3. zbadanie związku między występowaniem SNT a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: otyłością, nadciśnieniem, wybranymi zaburzeniami gospodarki cukrowej i lipidowej.

Z punktu widzenia recenzenta chciałabym podkreślić wielką przyjemność w zapoznaniu się z tą pracą doktorską i zwrócić uwagę na niewątpliwe walory merytoryczne a także logiczne zaplanowanie celów, co pozwoli na identyfikację najbardziej zagrożonych powikłaniami pacjentów oraz zastosowanie optymalnych metod terapii w procesie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozdział Materiał i Metody Doktorantka przedstawiła z poprawnością metodologiczną. Do analizy włączono imponującą liczbę 1754 osób, w wieku od 30 do 88 lat, zamieszkujących Wrocław i okolice, które wzięły udział w międzynarodowym programie PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study - Prospektywne Epidemiologiczne Badanie Ludności Miejskiej i Wiejskiej) w latach 2010-2013. U każdego uczestnika przeprowadzono wywiad i oceniano parametry antropometryczne (wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder, BMI, WHR), dwukrotnie zmierzono ciśnienie tętnicze krwi oraz pobrano krew na badania laboratoryjne (TSH, lipidogram, glikemia na czczo). Proszę zwrócić uwagę, że stężenia glikemii podawane są w miligramach na decylitr (mg/dl) a nie w samych mg. Dla każdego pacjenta wyliczono aż 5 wskaźników miażdżycorodnych: AIP, wskaźnik Castelli I i II, wskaźnik AC i iloraz TG/HDL.

Przeprowadzona analiza statystyczna wraz z zastosowanymi obliczeniami statystycznymi przedstawiona jest nowocześnie i nie budzi zastrzeżeń.

Kolejny rozdział, wyniki badań, podzielony jest dodatkowo na podrozdziały a w każdym z nich Doktorantka dokładnie przedstawia wyniki poszczególnych badań, adekwatnie do postawionych celów szczegółowych. Autorka zaprezentowała bardzo liczne wyniki swoich badań opisowo oraz w 19 tabelach i na 11 różnorodnych

rycinach określonych jako : 4 ryciny, 3 histogramy (a nie histiogramy) i 4 wykresy, ale wykres to inaczej diagram czy histogram. Dlatego do wszystkich nazw ilustracji (wykresów, histogramów, rysunków, schematów, itp.) w praktyce używa się jednolitego określenia rysunek lub rycina, a ich numeracja powinna być ciągła w całej pracy.

Analizy stężeń TSH w surowicy dokonano najpierw w całej badanej grupie wynoszącej 1754 Dolnoślązaków, następnie osobno w grupie 1539 osób, która powstała po wykluczeniu osób ze stężeniami TSH poza zakresem referencyjnym i wydaje się, że właśnie ta grupa, bez zaburzeń tyreologicznych, powinna być podstawą dalszego wnioskowania. Średnie stężenie TSH w tak wyselekcjonowanej grupie wynosiło $1,72 \pm 0,84$ mIU/ml, mediana 1,56 mIU/ml. Dolny kwartył stężenia TSH w badanej grupie wynosił 1,09 mIU/ml, z kolei górny – 2,23 mIU/ml. Wyselekcjonowaną grupę badanych w eutyreozy stanowiło 1539 osób (87,74%), a wśród nich najliczniejszą grupę tworzyły osoby ze stężeniem TSH od 1 do 2 mIU/ml (739 osób; 49,10%). Dominująca część wyników TSH, bo aż u 1065 osób, tj. 69,20%, mieściła się w przedziale od 0,27 do 2 mIU/ml, co potwierdza zdanie wielu autorytetów tyreologicznych, na temat obniżenia górnego zakresu normy TSH z 4 na 3 czy nawet 2,5 mIU/ml.

W drugiej części tego rozdziału Doktorantka analizowała związek między subkliniczną hipotyreozą a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Z populacji badanej wyodrębniono osoby z podwyższonym stężeniem TSH, i tę grupę stanowiło 86 osób, u których stężenia TSH wynosiły od 4,2 do 10 mIU/ml (średnia $5,5 \pm 1,4$ mIU/ml). Były to osoby w wieku od 36 do 88 lat (średnia $59,7 \pm 10,3$ lat). Wśród nich było 65 kobiet w wieku od 36 do 88 lat (średnia $59,5 \pm 10,5$ lat) oraz 21 mężczyzn w wieku od 38 do 77 lat (średnia $60,2 \pm 9,0$ lat). W całej grupie badanej 1721 osób odsetek kobiet z SNT był istotnie wyższy (5,7%), niż mężczyzn - 3,4%. Ta część rozprawy doktorskiej świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Autorki.

Rozdział omówienie wyników i dyskusja w ocenianej rozprawie jest obszerna (43 strony), ale i wszechstronna, co budzi duże uznanie, bowiem Doktorantka szczegółowo analizuje uzyskane wyniki badań z obserwacjami innych autorów. Stara się być obiektywna i prezentuje wiele czynników zakłócających proste

konkludowanie, jak np. niedobór jodu na porównywanych obszarach. Przedstawia także ograniczenia badawcze swojego materiału wynikające z założeń badania PURE, jak chociażby brak oznaczenia wolnej frakcji hormonów czy też przeciwciał p/tarczycowych. Należy też podkreślić logiczny i sensowny dobór cytowanego piśmiennictwa oraz wykorzystanie dorobku rodzimych autorów.

W podsumowaniu Doktorantka przedstawia 3 wnioski, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki a trzeci z nich, najbardziej rozbudowany, pozwala na identyfikację pacjentów z SNT, najbardziej zagrożonych powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Może to stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji i zaleceń klinicznych w kierunku optymalnych metod terapii, w tej grupie obciążonych pacjentów. Proponuję przedstawić pierwszy wniosek, jako średnie stężenie TSH w wyselekcjonowanej grupie, po wyeliminowaniu pacjentów z nieprawidłowymi stężeniami TSH oraz przyjmujących L-tyroksynę) ponieważ, według mnie, właśnie ta grupa, bez zaburzeń tyreologicznych, powinna być podstawą dalszego wnioskowania.

Moje drobne uwagi to tylko rady w zakresie przygotowania redakcyjnego pracy do druku i w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej tej rozprawy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że lek. Natalia Rogala w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego i ważnego społecznie i klinicznie problemu tyreologicznego. W pełni zrealizowała postawione wstępnie cele, zastosowała w pracy odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów wnioski.

Zatem stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Natalii Rogali spełnia wszystkie wymogi ustawowe stawiane pracy doktorskiej i mam zaszczyt przedstawić Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Natalii Rogali do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med.
Beata Matyaszek-Matuszek
Specjalista chorób wewnętrznych
Endokrynolog Diabetolog
1734198