

Warszawa, dn. 6.10.2018 r.

Dr hab. n. med. Małgorzata Gietka-Czernel

Klinika Endokrynologii

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. med. Natalii Rogala

Z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

USK we Wrocławiu

pt.: „Ocena stężenia TSH i częstości występowania dysfunkcji

tarczycy w populacji dolnośląskiej.

**Związek między subkliniczną hipotyreozą a wybranymi
czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych”.**

Promotorzy:

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska

Dr hab. n. med. Katarzyna Zatońska

W literaturze medycznej od wielu lat podnoszony jest problem, jaki jest rzeczywisty zakres normy dla stężenia tyreotropiny (TSH) w surowicy, podstawowego parametru oceniającego czynność tarczycy, ale nadal pozostaje on nierozstrzygnięty. Wątpliwości dotyczą zwłaszcza górnego zakresu normy, powyżej którego rozpoznawana jest pierwotna niedoczynność tarczycy. Wykazano, że wartość stężenia TSH w surowicy determinują między innymi takie czynniki, jak: wiek, płeć, cechy etniczne, polimorfizm genów kodujących receptor TSH i enzymy uczestniczące w syntezie i metabolizmie hormonów tarczycy, podaż jodu, czy użyta metoda analityczna. Wyniki badań epidemiologicznych, tj.: amerykańskiego National Health and Nutrition Examination Survey III (J Clin Endocrinol Metab 2007), australijskiego Busselton Thyroid Study (Clin Endocrinol, 2005), czy autorów europejskich (Voltzke H. et al., Thyroid 2005; Hoogendorn E. et al. Clin Chem 2006) wskazują, że zakres normy TSH może być nieco inny w populacjach zamieszkujących różne kontynenty. Przyjęcie określonych wartości normy TSH przekłada się na częstość rozpoznawania subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy i wdrażanie określonego leczenia. Niesie to za sobą poważne konsekwencje zdrowotne, ekonomiczne i społeczne. Szczególnie ważnym i nierozstrzygniętym zagadnieniem są skutki zdrowotne wynikające z subklinicznej hipotyreozy przebiegającej z podwyższonym stężeniem TSH, ale nieprzekraczającym wartości 10 mIU/l. Ta łagodna forma niedoczynności gruczołu tarczowego stanowi 75% wszystkich przypadków subklinicznej hipotyreozy i jednocześnie budzi największe wątpliwości odnośnie do potencjalnego ryzyka sercowo-naczyniowego i zasadności rutynowego wdrażania leczenia substytucyjnego L-tyroksyną.

Doktorantka podjęła badania dotyczące oceny stężenia TSH i częstości występowania zaburzeń czynności tarczycy w populacji dolnośląskiej. Przeprowadziła także analizę związku pomiędzy subkliniczną niedoczynnością tarczycy a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Badania były prowadzone w ramach międzynarodowego programu PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study).

Podjęty temat pracy doktorskiej uważam za naukowo bardzo interesujący, ważny oraz mający znaczenie praktycznie i konsekwencje społeczne. Warto przy tym podkreślić, że na gruncie polskim jest on bardzo nowatorski, ponieważ w Polsce opublikowano dotychczas

zaledwie jedno badanie kohortowe dotyczące częstości występowania zaburzeń czynności tarczycy (badanie PolSenior, Bar-Andziak E. i WSP., Endokrynol Pol 2012).

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Natalii Rogala została mi przedstawiona w postaci oprawionego, liczącego 128 stron maszynopisu, zawierającego 19 tabel, 8 rycin i 383 pozycje piśmiennictwa. Praca ma typowy układ rozdziałów, są to: spis treści, objaśnienia stosowanych skrótów i symboli, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorantka przedstawia dane dotyczące epidemiologii zaburzeń czynności tarczycy, zmienności stężenia TSH w zależności od czynników osobniczych i środowiskowych, górną wartość zakresu referencyjnego TSH ustalaną w oparciu o badania populacji żyjących na różnych kontynentach i zróżnicowanym zaopatrzeniu w jod. Autorka wskazuje na konieczność brania pod uwagę również innych przyczyn podwyższonego stężenia TSH, niż pierwotna choroba tarczycy. Doktorantka podaje definicję subklinicznej niedoczynności tarczycy, jej przyczyny i obraz kliniczny, potencjalny niekorzystny wpływ na procesy metaboliczne, zapalne i ryzyko sercowo-naczyniowe, oraz zasady leczenia i monitorowania choroby. Wywód liczący 24 strony i oparty na 153 pozycjach piśmiennictwa wskazuje na głęboką znajomość zagadnienia i mógłby stanowić oddzielną publikację o charakterze pogładowym.

Cele pracy zostały przedstawione w 3 punktach:

1. „ Analiza stężeń TSH u mieszkańców Dolnego Śląska,
2. Ocena częstości występowania dysfunkcji tarczycy, a szczególnie subklinicznej hipotyreozy,
3. Zbadanie związku między występowaniem subklinicznej niedoczynności tarczycy a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: otyłością, nadciśnieniem, wybranymi zaburzeniami gospodarki cukrowej i lipidowej”.

Grupę badaną stanowiły 1754 osoby zamieszkujące Wrocław i jego okolice, w wieku od 30 do 88 lat, będące uczestnikami międzynarodowego wielośrodkowego badania PURE. U badanych przeprowadzono wywiad, w którym uwzględniono przebyte choroby tarczycy i aktualne leczenie L-tyroksyną oraz badanie przedmiotowe z oceną

parametrów antropometrycznych, tj.: wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder, BMI i WHR. W surowicy krwi zbadano stężenie TSH, glukozy, lipidogram oraz wyliczono wartości 5 wskaźników miażdżycorodnych: AIP, Castelli I i II, wskaźnik AC, iloraz TG/HDL. W grupie z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i stężeniem TSH ≤ 10 mIU/ml zbadano, czy istnieje związek między podwyższonym stężeniem TSH a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Metody badań oraz analiza statystyczna zostały opisane szczegółowo i nie budzą wątpliwości. Zastosowane metody badawcze świadczą o umiejętności prowadzenia badań naukowych.

Wyniki zostały przez Doktorantkę zaprezentowane w 2 częściach: w pierwszej przedstawiono częstość występowania zaburzeń czynności tarczycy w badanej populacji, wyniki stężenia TSH w całej badanej grupie i oddzielnie w wyselekcjonowanej grupie liczącej 1539 osób bez laboratoryjnych cech dysfunkcji tarczycy i nieprzyjmujących L-tyroksyny.

W części drugiej przedstawiono ocenę zależności pomiędzy subkliniczną hipotyreozą przebiegającą ze stężeniem TSH ≤ 10 mIU/ml a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Wyniki badań zostały zaprezentowane w formie przejrzystych tabel i rycin. W podsumowaniu ich można stwierdzić, że zaburzenia czynności tarczycy występowały u 6,8% Dolnoślązaków: przeważała niedoczynność dotycząca 5,5%, rzadszą formą dysfunkcji tarczycy była nadczynność, obserwowana u 1,25% badanych. Zaburzenia czynności tarczycy dotyczyły częściej kobiet niż mężczyzn i ludzi starszych.

Średnie stężenie TSH w całej badanej grupie wynosiło $2,02 \pm 2,56$ mIU/ml i wzrastało wraz z wiekiem, co prawdopodobnie wynikało z częstszego występowania hipotyreozy u osób starszych.

W wyselekcjonowanej grupie w eutyreozie średnie stężenie TSH było niższe, wynosiło $1,72 \pm 0,84$ mIU/ml i nie wykazywało tendencji wzrostowej wraz z wiekiem. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki są bardzo interesujące, wykazują zgodność z innymi badaniami europejskimi i nie potwierdzają obserwacji autorów amerykańskich oraz australijskich, że u osób bez chorób tarczycy rozkład stężeń TSH przesuwają się wraz z wiekiem w stronę wartości wyższych.

Badając wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy z TSH ≤ 10 mIU/ml na występowanie nadwagi i otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej, Doktorantka nie znalazła zależności istotnych statystycznie, ale odnotowała niekorzystne tendencje. Podobne wyniki uzyskali również inni autorzy, stąd amerykańskie i europejskie

towarzystwa endokrynologiczne w publikowanych wytycznych nie rekomendują rutynowego włączania L-tyroksyny w przypadkach niewielkiej subklinicznej hipotyreozy, ale zalecają podejście zindywidualizowane, uwzględniające dolegliwości chorego i istniejące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Uzyskane wyniki badań skłoniły lek. med. Natalię Rogala do sformułowania następujących **wniosek**ów:

1. „ Średnie stężenie TSH u mieszkańców Dolnego Śląska wynosi $2,02 \pm 2,56$ mIU/ml, jest wyższe u kobiet i u osób starszych po 80 r.ż.
2. Dysfunkcje tarczycy występują u 6,8% Dolnoślązaków, subkliniczna hipotyreoza występuje u 4,9%, jawna hipotyreoza u 0,6% badanych, częściej u kobiet.
3. Subkliniczna niedoczynność tarczycy może wywierać pewien stosunkowo niewielki ale niekorzystny wpływ na niektóre czynniki ryzyka chorób serca i naczyń:
 - a. sprzyjać występowaniu nadwagi i otyłości, zwłaszcza typu androidalnego
 - b. sprzyjać podwyższeniu ciśnienia tętniczego, szczególnie skurczowego u kobiet i występowaniu nadciśnienia tętniczego
 - c. predysponować do występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz częstszego występowania cukrzycy typu 2, zwłaszcza u płci męskiej
 - d. wpływać niekorzystnie na profil lipidów powodując pewną tendencję do wyższych stężeń TC, LDL-C, TG i niekorzystnych wartości wskaźników miażdżycorodnych
 - e. sprzyjać częstszemu występowaniu zespołu metabolicznego”.

Dyskusja Autorki z wynikami badań uzyskanymi przez innych badaczy została przeprowadzona bardzo wnikliwie i świadczy o dużej znajomości tematu, aktualnego piśmiennictwa oraz umiejętności analizowania faktów i wyciągania wniosków.

Piśmiennictwo którym posłużyła się Doktorantka jest imponująco bogate, odpowiednio dobrane, zawiera najnowsze pozycje w badanym temacie i uwzględnia także dorobek autorów polskich.

Poza dużą i niepodważalną wartością merytoryczną praca została przygotowana starannie pod względem językowym i graficznym. Jestem przekonana, że uzyskane wyniki badań, poza wartością poznawczą, przełożą się na wybór postępowania praktycznego.

Praca ta spełnia całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Z obowiązku Recenzenta muszę zwrócić uwagę na pewne drobne uchybienia, które winny być poprawione podczas przygotowania wyników do publikacji.

Powszechnie przyjęta definicja subklinicznej niedoczynności tarczycy, którą Autorka zresztą przytacza we wstępie, to stan charakteryzujący się podwyższonym stężeniem TSH i prawidłowymi poziomami wolnych hormonów tarczycy. Dysponując jedynie oznaczeniem stężenia TSH, nie można było podać, jak to uczyniła Autorka we wniosku nr.2, częstości występowania subklinicznej i jawnej hipotyreozy w badanej grupie Dolnoślązaków.

Według większości obserwacji stężenie TSH w subklinicznej niedoczynności tarczycy na ogół nie przekracza 20 mIU/ml, zatem przyjęte przez Autorkę założenie, że subkliniczna niedoczynność tarczycy odpowiada przedziałowi stężeń TSH od 4,2 do 10 mIU/ml obejmuje tylko część tych przypadków, chociaż przeważającą. W związku z tym w badaniu zależności pomiędzy subkliniczną niedoczynnością tarczycy a wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo naczyniowych, należałoby zaznaczyć, że analiza dotyczy subklinicznej hipotyreozy przebiegającej ze stężeniem TSH ≤ 10 mIU/ml. Ta uwaga nie umniejsza wartości pracy, ponieważ subkliniczna hipotyreoza ze stężeniem TSH ≤ 10 mIU/ml jest najczęściej występującą dysfunkcją tarczycy i zagadnienie jej wpływu na chorobowość populacji jest przedmiotem największego zainteresowania i kontrowersji wśród badaczy.

W rozdziale opisującym materiał badawczy brakuje wzmianki odnośnie do oceny badanych pod kątem przebytych i aktualnych chorób tarczycy oraz występowania wola. Dopiero w Omówieniu wyników badań i dyskusji (rozdział 6. 1.1. strona 60.) pojawia się informacja, że z wyselekcjonowanej grupy w eutyreozy Autorka eliminowała osoby z wolem i leczone w przeszłości z powodu chorób tarczycy.

W pracy są drobne błędy literowe i nieścisłości. Np.: w opisie często przywoływanego badania PolSenior Autorka podaje w różnych miejscach inny wiek analizowanej populacji: powyżej 55, powyżej 60 i powyżej 65 rż. W rozdziale 4.6. stężenie TSH w surowicy wyrażone w mIU/ml to milijednostki międzynarodowe ma mililitr, a nie mikrojednostki. W tabeli 8. prawdopodobnie błędnie podano wartość maksimum TSH u palących – 14131 mIU/ml.

Te drobne uchybienia nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy.

W podsumowaniu recenzji – pracę oceniam bardzo wysoko i stawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Wrocławskiego im. „Piastów Śląskich” o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę również o przyznanie Doktorantce nagrody naukowej z uwagi na nowatorstwo tematyki, znaczenie pracy dla praktyki lekarskiej, wielką skrupulatność w opracowaniu wyników i doskonałą znajomość piśmiennictwa.

Dr hab. n. med. Małgorzata Gietka-Czernel

