

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 tel. 22 546-33-86
**KLINIKA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ
I MEDYCYNY NUKLEARNEJ**
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Katarzyny Adamczewskiej**

**p.t. „Wpływ czynników pozataarczycowych na modulację
wydzielania TSH u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem
czynników infekcyjnych, hormonów szlaku oreksygenicznego
i hormonów tkanki tłuszczowej“**

Promotor dr hab. n. med. Renata Stawerska

Hormony tarczycy mają kluczowe znaczenie dla rozwoju organizmu zarówno na etapie rozwoju zarodkowego, płodowego jak i w dalszym rozwoju noworodków, niemowląt i dzieci. Hormon tyreotropowy (TSH) jest istotnym elementem osi podwzgórze-przysadka-tarczyca, a oznaczanie jego stężenia w surowicy krwi stanowi podstawę do wstępnej oceny aktualnego stanu tyreometabolicznego organizmu. Fluktuacje stężenia TSH mogą świadczyć o zaburzeniach czynności gruczołu tarczowego, ale istnieje wiele innych czynników, które wpływają na syntezę i wydzielanie TSH wpływając tym samym pośrednio lub bezpośrednio na stężenie TSH w surowicy krwi. Z tego względu ocena stężenia TSH jest jedynie przybliżeniem funkcji tarczycy a oparcie oceny stanu tyreometabolicznego o izolowane oznaczenie tego hormonu może prowadzić do nieprawidłowej diagnozy. Interpretacja wyniku badania TSH musi być powiązana z kontekstem klinicznym a profil badań w razie wątpliwości należy poszerzyć o oznaczenie stężenia innych parametrów np. wolnych hormonów tarczycy.

Oceniana rozprawa doktorska oparta o cykl prac jest poświęcona ocenie wpływu wybranych czynników pozataarczycowych na modulację wydzielania TSH u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem czynników infekcyjnych, wybranych hormonów szlaku

oreksygenicznego i hormonów tkanki tłuszczowej. Wzrost dostępności do oznaczeń hormonalnych i częstość wykrywanych anomalii stężenia TSH u dzieci czyni badania Doktorantki bardzo aktualnymi i potrzebnymi w codziennej praktyce klinicznej.

Rozprawa doktorska liczy 77 stron i obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, komentarz do cyklu prac w języku polskim, komentarz do cyklu prac w języku angielskim, kopie prac tworzących publikacji, dwie opinie Komisji Bioetycznych oraz informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach. Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji. W skład rozprawy przedstawionej do recenzji wchodzi trzy publikacje oryginalne – jedna z tych prac jest pracą oryginalną, opublikowaną w 2021 r. w czasopiśmie ze współczynnikiem oddziaływania (ang. impact factor, IF): IF=3,39; (70 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego- MNiSW), druga praca oryginalna opublikowana w 2020 r. - IF 4,41 (100 punktów MNiSW), trzecia praca oryginalna opublikowana w 2022 r. - IF 5,55 (100 punktów MNiSW). Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 13,357 (270 punktów MNiSW). Prace wchodzące w skład cyklu są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Wkład Doktorantki niniejszej rozprawy w publikacjach został określony jako 55%, 50% i 50%, co znalazło potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, które zostały zawarte na końcu rozprawy.

W odniesieniu do pracy, Doktorantka dokonała wyboru tematu i koncepcji publikacji, przeglądu piśmiennictwa oraz odegrała główną rolę w opracowaniu manuskryptu. Doktorantka miała wiodącą rolę w zaplanowaniu prac badawczych będących przedmiotem tych publikacji, w opracowaniu i analizie wyników uzyskanych w badaniach oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

W pracy numer 1 Doktorantka poddała ocenie czy występuje istotna statystycznie różnica między stężeniem TSH oznaczonym u dzieci w trakcie ostrej infekcji dróg oddechowych a tym oznaczonym po powrocie do pełni zdrowia.

Doktorantka przebadła łącznie 94 dzieci z ostrą infekcją układu oddechowego (45 dziewcząt i 49 chłopców) w wieku od 2 do 17 lat, z wyłączeniem dzieci z wcześniej stwierdzonymi chorobami tarczycy. Doktorantka poddała ocenie stan ogólny dzieci, występowanie lub brak gorączki, oznaczano morfologię krwi obwodowej ze wzorem

odsetkowym leukocytów, białko C-reaktywne oraz dwukrotnie stężenie TSH i FT4: następnego dnia po zgłoszeniu się do poradni oraz po około 2 tygodniach po wyzdrowieniu.

Wśród badanych dzieci u około 10% stwierdzono umiarkowanie podwyższone stężenie TSH (przy prawidłowym stężeniu FT4), które uległo normalizacji po powrocie do zdrowia. Zaobserwowano również, że stężenia TSH u około 65% dzieci w trakcie infekcji (pozostając w zakresach wartości referencyjnych) były istotnie wyższe w stosunku do badania kontrolnego. W podsumowaniu doktorantka wykazała, że w przypadku stwierdzenia umiarkowanie podwyższonej wartości tego hormonu w trakcie trwającej ostrej infekcji układu oddechowego, należy badanie powtórzyć po wyleczeniu infekcji co pozwoli unikać kosztownej i uciążliwej dla dziecka diagnostyki w poradni specjalistycznej.

W Publikacji Numer 2 Doktorantka poddała ocenie wzajemne korelacje pomiędzy stężeniami greliny, hormonu wzrostu (GH), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) oraz TSH i FT4 u dzieci (w stanie eutyreozy) z idiopatycznym niedoborem wzrostu (nie związanym z niedoborem GH ani żadną inną znaną przyczyną niedoboru wzrostu). Badaniem Doktorantka objęła 85 dzieci (36 dziewcząt i 49 chłopców) w wieku średnio 9.65 +/- 3.02 lat. Doktorantka wykazała istnienie u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu silnej dodatniej korelacja pomiędzy wydzielaniem greliny i TSH. Ciekawą obserwacją Doktorantki, jest stwierdzenie faktu, że im wyższe jest stężenie greliny i TSH, tym niższe nocne wydzielanie GH i IGF-1. Doktorantka sugeruje, iż raczej podwyższony poziom greliny (jak i być może TSH) jest odpowiedzią na obniżone stężenie IGF-1. Powyższa obserwacja może być wstępem do dalszych interesujących badań nad rolą greliny i TSH w procesie wzrastania.

Celem pracy jaki postawiła sobie Doktorantka w pracy nr 3 była ocena wpływu stanu odżywienia i stężeń wybranych hormonów tkanki tłuszczowej (adipocytokin) na stężenia TSH i FT4 u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu (ISS), u których nie stwierdza się morfologicznych czy autoimmunizacyjnych wykładników choroby tarczycy. Badaniem objęto 115 dzieci (50 dziewcząt i 65 chłopców) z ISS w wieku średnio 10,4 +/- 3,34 lat. U wszystkich dzieci oznaczano stężenie TSH, FT4, leptyny, adiponektyny i rezystyny, IGF-1 oraz oceniono wydzielanie GH podczas testów stymulacyjnych. Na podstawie obliczonego wskaźnika masy ciała, dzieci podzielono na 3 podgrupy: szczupłe (n=26), otyłe (n=21) i o prawidłowej masie ciała (n=68).

W grupie dzieci otyłych Doktorantka stwierdziła wyższe niż w pozostałych podgrupach stężenie leptyny, nie zaobserwowała jednak spodziewanej dodatniej korelacji między stężeniem leptyny a stężeniem TSH. Stężenie TSH i FT4 w tej grupie nie różniły się od

stężeń tych hormonów w grupach dzieci szczupłych i o prawidłowej masie ciała. W podsumowaniu, Doktorantka stwierdza, że u dzieci otyłych z ISS wyższe stężenie leptyny nie wpływa na zwiększenie wydzielania TSH.

Co warte podkreślenia, Doktorantka zaobserwowała dodatkowo, że wyższymi stężeniami leptyny towarzyszyło niższe (niż w pozostałych podgrupach) wydzielanie GH w teście stymulacyjnym po podaniu klonidyny. Brak stymulującego wpływu leptyny na sekrecję TSH i gorsze wydzielanie GH w tych przypadkach wskazuje w opinii Doktorantki na możliwość zaburzeń przewodnictwa sygnałowego w podwzgórze, dotyczącego zarówno TSH, jak i GH, co w konsekwencji być przyczyną nieprawidłowego tempa wzrastania. Podsumowując Doktorantka stwierdza, że podwyższone TSH u niskiego, otyłego dziecka wymaga czujności i zindywidualizowanego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.

Wnioski uzyskane z powyższych prac potwierdzają postawioną na wstępie tezę, że interpretacja wyniku badania stężenia TSH w surowicy krwi u dzieci powinna być oparta o ocenę stanu klinicznego. Stężenie TSH, zawierające się w granicach wartości referencyjnych, nie jest dowodem na prawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca jak Doktorantka wykazała w grupie niskorosłych otyłych dzieci. Z drugiej strony podwyższone stężenie TSH nie zawsze stanowi wskazanie do wdrożenia terapii preparatem L-tyroksyny.

Metodyka i wyniki zawarte w tych publikacjach zostały już ocenione przez recenzentów czasopism, w których ukazały się i merytorycznie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Autorka rozprawy opisała tematykę, cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski wynikające z pracy oryginalnej, zawartej w cyklu publikacji. W streszczeniu (w języku polskim i angielskim) Doktorantka zawarła podsumowanie zagadnień omawianych w rozprawie oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Są one poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione.

Bardzo dobrze napisany komentarz do publikacji zawiera piśmiennictwo obejmujące 12 bardzo aktualnych pozycji literatury. Z obowiązku recenzenta zwracam jedynie uwagę, że pozycje te nie są przyporządkowane tekstowi komentarza, co oczywiście w żaden sposób nie wpływa na jakość pracy ani na przejrzystość i zrozumiałość dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca dowodzi umiejętności stawiania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia wyników badań i ich rzetelnej, krytycznej interpretacji. Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Adamczewskiej charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Praca jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa

naukowego i ma dużą wartość kliniczną, zarówno dla lekarza pediatry pracującego w ramach POZ jak specjalisty endokrynologa.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Katarzyny Adamczewskiej spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie lek. Katarzyny Adamczewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoką jakość wszystkich opublikowanych prac będących elementami cyklu, potwierdzoną bardzo wysokim wskaźnikiem oddziaływania, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii Onkologicznej
i Medycyny Nuklearnej
prof. dr hab. n. med. Marek Dedezius
12.05.2022