

Prof. dr hab. n. med. Maria Górska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK.MAGDALENY STEFANOWICZ-RUTKOWSKIEJ:

WYSTĘPOWANIE POWIKŁAŃ MIKRONACZYNIOWYCH U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI FUNKCJI TARCZYCY ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM AUTOIMMUNIZACYJNEJ CHOROBY TARCZYCY I CUKRZYCĄ TYPU 1

Cukrzyca i choroby tarczycy często ze sobą współwystępują, szczególnie postaci tych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Dobrze poznany jest wpływ nadmiaru i niedoboru hormonów tarczycy na metabolizm glukozy. Wiadomo również, że nadczynność i niedoczynność tarczycy wpływają na przebieg współistniejącej cukrzycy i konieczna jest w tych sytuacjach modyfikacja leczenia. Niewiele jest natomiast danych o wpływie współwystępowania tych chorób na występowanie powikłań naczyniowych cukrzycy. Lekarka Magdalena Stefanowicz-Rutkowska zaplanowała ocenę występowania zależności między zaburzeniami funkcji tarczycy, również o podłożu autoimmunizacyjnym a rozwojem powikłań mikronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 1. Doktorantka korzystała z bogatej bazy danych Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego.

Na rozprawę doktorską składają się trzy prace opublikowane w recenzowanych czasopismach : praca poglądowa „Thyroid dysfunction in patients with diabetic retinopathy” opublikowana w Endokrynologii Polskiej w 2020 roku oraz dwie prace oryginalne : 1.” Autoimmune thyroid disease is associated with lower prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1

diabetes mellitus „, opublikowana w *Medicina-Lithuania* w 2020 roku oraz 2. „, Is there a relationship between the prevalence of autoimmune thyroid disease and diabetic kidney disease „, w trakcie publikacji w *Open Life Sciences*. Łączny IF tych publikacji wynosi 3,217 a punktacja MNiSW 150. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. W pracy przeglądowej przedstawia dane dotyczące współwystępowania cukrzycy i chorób tarczycy. Przytacza dane z piśmiennictwa na temat wpływu nadmiaru lub niedoboru hormonów tarczycy na przebieg kliniczny cukrzycy. Próbuje też znaleźć wspólne cechy występujące w patogenezie retinopatii cukrzycowej i niedoczynności tarczycy. W obu tych patologiach stwierdzano cechy przewlekłego stanu zapalnego. Podwyższone stężenia śródbłonkowego czynnika wzrostu stwierdzano u pacjentów z retinopatią cukrzycową jak również u osób z nieleczoną chorobą Graves Basedowa i chorobą Hashimoto. Część tego przeglądu poświęcona jest również roli stresu oksydacyjnego w patogenezie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy i retinopatii cukrzycowej. Dalej analizuje niezbyt bogate piśmiennictwo dotyczące występowania retinopatii cukrzycowej w grupach osób z cukrzycą i towarzyszącymi chorobami tarczycy. Wynika z nich, że u pacjentów z niższymi wartościami TSH jest też mniejsze ryzyko retinopatii cukrzycowej, natomiast subkliniczna niedoczynność tarczycy towarzysząca cukrzycy typu 1 zwiększa to ryzyko. Wpływ ten był niezależny od wyrównania i czasu trwania cukrzycy. W przeglądzie piśmiennictwa Autorka przytoczyła też pracę wykazującą, że pacjenci z cukrzycą typu 1 i obecnością przeciwciał aTPO, aTg i TRab rzadziej mają powikłania z zakresu mikroangiopatii cukrzycowych niż chorzy nie wykazujący obecności tych przeciwciał. Te nie do końca wyjaśnione zależności zainspirowały Doktorantkę do podjęcia własnych badań w tym zakresie. Lek. Magdalena Stefanowicz-Rutkowska wykorzystała bogate archiwum Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Przeanalizowała dokumentację 200 pacjentów z cukrzycą typu 1. 89 osób z tej grupy miało również autoimmunizacyjną chorobę tarczycy. Grupy były dobrane pod względem wieku, BMI i czasu trwania cukrzycy, natomiast różniły się pod względem płci. W grupie z towarzyszącą chorobą autoimmunizacyjną tarczycy ponad 90% stanowiły kobiety, co wynika z częstszego występowania tych chorób właśnie u kobiet. Doktorantka wykazała istotnie lepsze parametry wyrównania cukrzycy, takie jak HbA1c, Tg, HDL-cholesterol, skurczowe ciśnienie tętnicze w grupie ze współistnieniem autoimmunizacyjnej choroby tarczycy. W tej grupie istotnie rzadziej występowała też nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa. Analiza regresji statystycznej wykazała istotnie mniejsze ryzyko rozwoju nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej u chorych ze współistniejącą autoimmunizacyjną

choroba tarczycy. Te obserwacje zostały opublikowane w 2020 roku w czasopiśmie *Medicina*. Autorka w dyskusji zaznacza krytycznie słabe punkty swojego badania, takie jak między innymi brak doboru grup pod względem płci. Trudno też jednoznacznie wyjaśnić lepsze wyrównanie cukrzycy i lepsze parametry lipidowe w tej grupie. Wszyscy pacjenci z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy byli leczeni l-tyroksyną. Nie określono jasno czy to byli pacjenci z chorobą Hashimoto, czy też z chorobą Graves Basedowa po leczeniu J131 lub strumektomii. Hormony tarczycy korzystnie wpływają na profil lipidowy a trójiodotyronina działa na śródbłonek naczyniowy zwiększając syntezę tlenu azotu. Jednakże w tym badaniu nie było różnic w stężeniu FT3 między grupami, trudno więc w ten sposób tłumaczyć obserwowane różnice. Warto w tym kierunku prowadzić dalsze analizy. Druga praca oryginalna składająca się na cykl tworzący rozprawę doktorską poświęcona jest ocenie ewentualnego wpływu współistnienia autoimmunizacyjnych chorób tarczycy na występowanie cukrzycowej choroby nerek. Wiadomo, że hormony tarczycy mają wpływ na funkcje nerek : przepływ nerkowy, filtracje kłębuszkową, wydzielanie i wchłanianie w kanalikach nerkowych. W zaawansowanych, przewlekłych chorobach nerek obserwowano zmniejszenie konwersji T4 do T3. Tym razem Doktorantka analizowała również dokumentację pacjentów z cukrzycą typu 1. Utworzyła grupę chorych z towarzyszącą co najmniej od roku autoimmunizacyjną chorobą tarczycy oraz dobrała pod względem wieku, BMI, czasu trwania cukrzycy oraz metabolicznego wyrównania grupę bez autoimmunizacyjnej choroby cukrzycy. Tak jak w poprzednim badaniu grupy nie były dobrane pod względem płci. Cukrzycową chorobę nerek rozpoznawano zgodnie z krajowymi i światowymi zaleceniami w przypadku wydalania albumin z moczem >30 mg/g lub eGFR <60 ml/min. Analizie poddano dokumentację 144 pacjentów. Analiza ta nie wykazała wpływu współwystępowania autoimmunizacyjnej choroby tarczycy na rozwój nefropatii cukrzycowej. Natomiast wykazano, że pacjenci z cukrzycową chorobą nerek mają istotnie statystycznie niższe stężenia FT3. Analiza regresji logistycznej wykazała większe ryzyko występowania cukrzycowej choroby nerek u pacjentów z niższymi wartościami FT3. Po uzyskaniu interesujących wyników w poprzedniej pracy można się było spodziewać podobnych zależności w przypadku cukrzycowej choroby nerek i słusznie dokonano analizy dokumentacji pod tym kątem. Głównym czynnikiem wpływającym na rozwój powikłań naczyniowych cukrzycy jest hiperglikemia, ale poza tym są różnice w patogenezie retinopatii, nefropatii i neuropatii cukrzycowej. Brak podobnych zależności we wpływie współistnienia autoimmunizacyjnych chorób tarczycy na rozwój badanych mikroangiopatii może być wskazówką do podjęcia dalszych badań wyjaśniających te zależności. Z drugiej strony trzeba

zwrócić uwagę, że w analizowanym materiale było zaledwie 5 osób z cukrzycową chorobą nerek. Na pewno potrzebna jest analiza znacznie większej grupy pacjentów, na co zresztą zwraca uwagę Doktorantka. Lek. Magdalena Stefanowicz-Rutkowska podjęła się analizy występowania związków między współwystępowaniem autoimmunizacyjnych chorób tarczycy a rozwojem powikłań mikronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 1. Jest to temat ważny. Problem dotyczy prawie 30% chorych z cukrzycą typu 1 i dotychczas przeprowadzono pojedyncze analizy tego typu. Doktorantka przeprowadza przegląd piśmiennictwa dotyczący problemu w pierwszej publikacji i na tej podstawie formułuje cele swoich dociekań. Następnie analizuje dokumentacje pacjentów i stara się dobrać jak najprecyzyjniej grupy które następnie porównuje. Jak w każdym badaniu prospektywnym Autorka spotkała się z pewnymi ograniczeniami. Nie było możliwości doboru grup pod względem płci. W dokumentacji nie było również dostatecznie dużo danych, które pozwoliłyby na wyjaśnienie mechanizmów, które wiążą współwystępowanie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy z mniejszą częstością powikłań w postaci retinopatii cukrzycowej i brakiem takiej zależności w przypadku nefropatii cukrzycowej. Lek. Magdalena Stefanowicz-Rutkowska w dyskusji swoich wyników krytycznie ocenia ograniczenia swoich badań. Rozprawa zakończona jest 4 wnioskami. Trudno się zgodzić z drugim wnioskiem, że autoimmunizacyjne choroby tarczycy zmniejszają szansę rozwoju nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. Jest to tylko obserwacja kliniczna wykazująca, że współwystępowanie tych dwóch schorzeń autoimmunizacyjnych wiąże się z rzadszym występowaniem retinopatii cukrzycowej. Publikacje Doktorantki nie wyjaśniają dlaczego tak się dzieje. Wymaga to oczywiście dalszych badań. Podsumowując należy stwierdzić, że publikacje składające się na rozprawę doktorską lek. Magdaleny Stefanowicz-Rutkowskiej są wartościowe, wnoszą nowe wartości poznawcze i stanowią podstawę do dalszych analiz i badań. Należy podkreślić, że Doktorantka jest również współautorką 17 publikacji, których impact factor wynosi 9,016. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że lekarz Magdalena Stefanowicz-Rutkowska powinna zostać dopuszczona do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Górka

Białystok, 8.10. 2021r