



Warszawa 09.08.2016

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Kozacz zatytułowanej
„ Zaburzenia ciepłotwórczego działania glukozy i jej tolerancji
u kobiet z niedoczynnością tarczycy”

Przedłożona do oceny rozprawa jest niezwykle ważnym i inspirującym dziełem. Rozprawa dobitnie dowodzi erudycji, logiki, precyzji prowadzenia wywodu i umiejętności formułowania hipotez przez doktorantkę.

Część doświadczalną rozprawy poprzedza wstęp dotyczący fizjologii gruczołu tarczowego ze szczególnym uwzględnieniem roli tyroksyny i mechanizmu działania trójjodotyroniny.

Rozdział ten charakteryzuje:

- Doskonała synteza danych z piśmiennictwa.
- Przejrzysta, konsekwentna narracja bezpośrednio prowadząca do sformułowania celów pracy.
- Niezwykle ciekawy wywód, że podstawową rolą gruczołu tarczowego jest utrzymanie stałego poziomu T_3 i T_4 zarówno związanych z transporterami białkowymi jak i w postaci wolnej (a więc ich całkowitej puli) w osoczu krwi. Pogląd ten, znajdujący swe uzasadnienie w bogatym piśmiennictwie, diametralnie zmienia podręcznikowy paradygmat o regulacji sekrecji T_3 i T_4 „ad hoc”.
- Przejrzyste przedstawienie głównych mechanizmów odpowiedzialnych za regulację wewnątrzkomórkowego stężenia trójjodotyroniny.

Z tej części rozprawy wyłania się diametralnie inna - niż obiegowa - rola tarczycy. Rola ta polegałaby na utrzymaniu stałej zawartości T_3 i T_4 w osoczu krwi. Parametr ten pełniłby funkcję hormonalnego układu buforowego w sposób ciągle regenerowanego przez tarczycę.

Z wywodu doktorantki wynika jeszcze jeden istotny wniosek, że efekty metaboliczne T_3 i T_4 mogą być tkankowo i narządowo odmienne. To bardzo ważny wniosek.

Sekrecja T_3 i T_4 przez gruczoł tarczowy determinowana jest przez złożony układ sprzężeń zwrotnych obejmujących podwzgórze (jądro przykomorowe) - przysadkę - tarczycę - stężenie T_3 . Tej pętli regulacyjnej doktorantka poświęca zaledwie dziesięcioliniowy akapit. Piszący te słowa rozumie intencje doktorantki, która chciała zachować klarowność wywodu. Jednak rozszerzenie wspomnianego akapitu, zdaniem recenzenta, nie zachwiałoby spójnością tej części rozprawy zwłaszcza, że do tego zagadnienia doktorantka odniesie się w dyskusji rozprawy.

Każdy układ ujemnych sprzężeń zwrotnych charakteryzują dwa parametry: współczynnik wzmocnienia i tzw. punkt nastawczy (set point). Względnie stałe stężenie hormonów tarczycy w osoczu wskazuje, że współczynnik wzmiankowanej pętli jest (jak na układy biologiczne) bardzo wysoki. A co z punktem nastawczym? Wielkość syntezy tyreoliberyny przez neurony jądra przykomorowego jest regulowana przez projekcję neuronalną z wielu struktur mózgu. Wykazano, że synteza tyreoliberyny jest hamowana podczas reakcji emocjonalno-obronnej. Ulega zmniejszeniu, lub zwiększeniu w zależności od bilansu energetycznego, temperatury otoczenia, fazy rytmu dobowego itd. Zatem w warunkach pełnego zdrowia wartość punktu nastawczego pętli regulacyjnej podwzgórze-przysadka-tarczyca nie jest wielkością zadaną raz na zawsze. Powstaje zatem pytanie jak wpływa zmiana punktu regulacyjnego puli hormonów tarczycy z ich wewnątrzkomórkową dostępnością. Recenzent jest świadom, że w chwili obecnej odpowiedź na postawione pytanie jest nie możliwa. Pytanie to jest wyrazem refleksji piszącego te słowa. Refleksji, której źródłem jest lektura wstępu ocenianej rozprawy doktorskiej.

Założenia i cele pracy

W tej części rozprawy doktorantka formułuje trzy racjonalne założenia. W celu ich weryfikacji planuje główne cele pracy.

W tym podrozdziale jest jedno niedomówienie, a raczej lapsus. Na str. 35 doktorantka pisze „Wiadomym jest, że właśnie hormony tarczycy są elementem decydującym o poziomie termogenezy i fakultatywnej.....” a trzy linijki niżej formuje zdanie „Mimo to w nielicznych, dostępnych publikacjach nie wykazano roli hormonów tarczycy w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej”.

Materiał i metody

Bardzo profesjonalne przedstawienie i opis badanych grup. Precyzyjne określenie kryteriów włączenia i wykluczenia do/z grup badanych jak i kontrolnych. Zastanawia jednak dlaczego grupę kobiet z niedoczynnością tarczycy porównywano jedynie z odpowiednio dobraną grupą kobiet zdrowych. Ciekawym byłoby również porównanie badanych parametrów przed i po farmakologicznym wyrównaniu stężenia hormonów tarczycy, a więc w tej samej grupie kobiet.

Przedstawiony protokół pomiarów wydatku energetycznego jak również testów tolerancji glukozy i insulinooporności nie budzi zastrzeżeń. Z redakcyjnego punktu widzenia wydaje się, że właściwszym byłoby poprzedzenie metod obliczeniowych opisem metod pomiarowych. Chodziłoby zatem tylko o zmianę kolejności odpowiednich podrozdziałów.

Wyniki

Uzyskane wyniki, w formie opisowej jak również w postaci wykresów i tabel, doktorantka przedstawiła w trzech podrozdziałach, opatrując każdy z nich syntetycznym podsumowaniem. Tą część rozprawy charakteryzuje przejrzystość i elegancja prezentacji.

Do najważniejszych osiągnięć zaliczyć należy udokumentowanie że:

- W grupie chorych z rozpoznąną niedoczynnością tarczycy wzrost wydatku energetycznego po spożyciu glukozy wystąpił jedynie w 105 min testu, natomiast w grupie kontrolnej wzrost ten wystąpił już po 15 minutach i utrzymywał się do końca testu.
- Spoczynkowa przemiana materii była obniżona zarówno u leczonych jak i nie leczonych kobiet z niedoczynnością tarczycy.

- U kobiet z wyrównaną farmakologicznie niedoczynnością tarczycy wzrost wydatku energetycznego w odpowiedzi na spożycie glukozy w ogóle nie wystąpił.
- Efekt termogeny glukozy był znacząco mniejszy w grupie z rozpozną niedoczynnością tarczycy i farmakologicznie uzyskaną eutyreozą w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych.
- Poziom glikemii po spożyciu glukozy był znamienne wyższy u kobiet z farmakologicznie uzyskaną eutyreozą w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Dynamika stężeń amin katecholowych po obciążeniu glukozą, miała odmienny przebieg u kobiet z nieleczoną jak i z leczoną niedoczynnością tarczycy w porównaniu do kobiet zdrowych.

Pełna dokumentacja uzyskanych wyników została zamieszczona w aneksie rozprawy, który składa się z 47 zestawień statystycznych. Rzetelne i w pełni profesjonalne opracowanie statystyczne uzyskanych wyników w połączeniu z umiejętnością ich przedstawienia to niezaprzeczalnie duży walor rozprawy.

Biorąc pod uwagę postawione cele rozprawy recenzent zastanawia się czy dodatkowych informacji nie dostarczyłoby :

1. Oznaczenie hormonów tarczycy w trakcie pomiaru wydatku energetycznego po spożyciu glukozy.
2. Podjęcie próby zbadania zależności pomiędzy wyjściowym stężeniem hormonów tarczycy a wydatkiem energetycznym po obciążeniu glukozą.

Dyskusja

W tej części rozprawy autorka, w oparciu o szeroko cytowane piśmiennictwo, przedstawiła logiczną interpretację uzyskanych wyników.

Doktorantka udokumentowała istotną rolę hormonów tarczycy w termogenezie indukowanej obciążeniem glukozą – jest to pierwsze doniesienie w piśmiennictwie światowym. Fakt ten nie podlega dyskusji.

Pierwszym problemem, z którym jednak musiała zmierzyć się doktorantka to interpretacja faktu, że uzyskanie normalizacji stężeń fT_3 i fT_4 u pacjentek z niedoczynnością tarczycy nie wpłynęło na normalizację badanych parametrów metabolicznych i wskaźników aktywności układu współczulnego. Doktorantka wprowadza rozróżnienie eutyreozy rozumianej jako mieszczące się w granicach

normy stężenia hormonów tarczycy w osoczu od eutyreozy komórkowej. Przeprowadza precyzyjny wywód, że „osoczowej eutyreozie” może towarzyszyć hypotyreoza tkankowa. Doktorantka na kolejnych stronach dyskusji omawia potencjalne mechanizmy, które mogłyby powodować powyższą rozbieżność. Szczególnie ważnym jest uwypuklenie roli innych niż T_3 i T_4 hormonów uwalnianych przez tarczycę. W tym kontekście dyskusja roli tyronamin w efektach metabolicznych determinowanych przez tarczycę jest w pełni uzasadniona. Zwieńczeniem dyskusji o niejednoznaczności pojęć „osoczowa eutyreoza” i „tkankowa eutyreoza” jest przywołanie początków terapii niedoczynności tarczycy – ekstraktami tego gruczołu, które z dużym prawdopodobieństwem zawierały wszystkie substancje w nim powstające.

Zabierając głos w dyskusji: czy jest możliwe, że depresja efektu termogenego glukozy u pacjentek leczonych L-tyroksyną była wynikiem eliminacji mechanizmów sprzężenia podwzgórze-przysadka-tarczyca? Inaczej, czy substytucja farmakologiczna nie spowodowała czynnościowej dezaktywacji tarczycy?

W dalszej części dyskusji doktorantka, w oparciu o szeroko cytowane piśmiennictwo, omawia mechanizm zmniejszonej tolerancji glukozy w grupie kobiet z nieleczoną i leczoną niedoczynnością tarczycy. Autorka założyła, w pierwszej części rozprawy, że niedoczynność tarczycy prowadzi do insulinooporności. Tymczasem uzyskane wyniki wskazują, że najbardziej prawdopodobną przyczyną złej tolerancji glukozy w niedoczynności tarczycy jest sekrecyjna dysfunkcja komórek β wysp Langerhansa. Końcowa część dyskusji koncentruje się na roli układu współczulnego w poposiłkowej termogenezie. Wyniki własne w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa upoważniają doktorantkę do stwierdzenia, że wielkość poposiłkowej termogenezy jest wynikiem interakcji hormonów tarczycy i aktywności układu współczulnego.

Wnioski

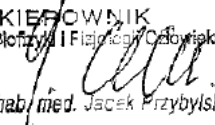
Rozprawa zwieńczona jest dziewięcioma wnioskami. Wnioski 3 i 6 dotyczą bardziej opisu wyników niż syntetycznego uogólnienia.

Podsumowanie

Stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr. Agnieszki Kozacz pt.: „Zaburzenia ciepłotwórczego działania glukozy i jej tolerancji u kobiet z niedoczynnością tarczycy” spełnia wszystkie, określone ustawą, wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora.

Przedkładam przeto Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN wniosek o dopuszczenie mgr. Agnieszki Kozacz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Oryginalność hipotez, nienaganność metodyczna, logika dyskusji i niezaprzeczalne aspekty poznawcze i praktyczne przedłożonej rozprawy upoważniają piszącego te słowa do przedłożenia wniosku o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Zakładu Biologii i Fizjologii Człowieka

Prof. dr hab. med. Jacek Przybylski