



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
tel.(61) 869 13 30

60-355 Poznań

fax (61) 869 16 82
endosk2@umed.poznan.pl

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail nsawicka@ump.edu.pl

Poznań, 22.12.2021

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK
O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE
LEK. JUSTYNY MILCZAREK-BANACH

*„Mała tarczyca” jako czynnik predykcyjny występowania niedoczynności
tarczycy o etiologii innej niż autoimmunizacyjna u kobiet w wieku rozrodczym-
ocena wpływu bisfenolu A i jego analogów.*

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką promotora Pana dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jedną z publikacji powstała we współpracy z Zakładem Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania do pracy doktorskiej wykonano bez finansowania ze źródeł zewnętrznych.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech spójnych tematycznie publikacji. Dwa artykuły oryginalne zostały opublikowane w czasopiśmie z listy

JCR o wysokiej punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki; artykuł poglądowy został opublikowany w języku angielskim w czasopiśmie o wieloletniej tradycji.

Cykl składa się z

- prac oryginalnych

1. „Small thyroid gland” in reproductive women without autoimmune thyroid disease- ultrasonographic evaluation as a useful screening tool for hypothyroidism. *Journal of Clinical Medicine* 2021 Apr 22;10(9):1828 **IF 3,303 MEiN 140**

2. Exposure to bisphenol A analogs and the thyroid function and volume in women of reproductive age- cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Jan 19; 11:587252 **IF 3,644 MEiN 100**

- pracy poglądowej

3. The role of bisphenol A and its analogues as endocrine disruptors influencing the thyroid gland: a short review. *Journal of Medical Science*. 2020 Sep 30; 89(3):e441 **MEiN 20**

Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich publikacji i zgodnie z oświadczeniami Jej wkład jest znaczący i stanowi odpowiednio 60%, 40% i 90%. W pracach oryginalnych Doktorantka współtworzyła koncepcję i metodologię badania, gromadziła dane i opracowywała statystycznie uzyskane wyniki oraz przygotowała tekst manuskryptu. W pracy poglądowej wkład Doktorantki polegał na współtworzeniu koncepcji publikacji, zebraniu piśmiennictwa i przygotowaniu tekstu.

Układ rozprawy doktorskiej jest typowy dla nowego typu prac doktorskich składających się z monotematycznego cyklu artykułów recenzowanych i opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Całość składa się z 70 stron maszynopisu. Praca zawiera: 1. Stronę tytułową wraz z podziękowaniami i dedykacją 2. Analizę bibliometryczną przedstawionego cyklu publikacji 3. Spis treści 4. Wykaz stosowanych skrótów 5. Streszczenie w języku polskim i angielskim 6. Wstęp 7. Założenia i cel pracy 8. Kopie opublikowanych

prac 9. Podsumowanie 10. Wnioski 11. Piśmiennictwo 12. Opinię Komisji Bioetycznej 11. Oświadczenia współautorów publikacji

Streszczenia w języku polskim i angielskim napisane są przejrzysto i poprawnie.

We wstępie Doktorantka podaje definicję i klasyfikację niedoczynności tarczycy, ogólne informacje o epidemiologii i etiologii hipotyreozy. Jako najczęstszą przyczynę wymienia przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (zdanie powtórzone w *Założeniach pracy*). Należałoby tutaj podkreślić, że w skali świata nadal niedobór jodu stanowi wiodącą przyczynę niedostatecznej syntezy hormonów tarczycy. Wstęp zawiera również omówienie obrazu klinicznego pacjentek z niedoczynnością tarczycy z uwzględnieniem kobiet ciężarnych. W omówieniu kryteriów diagnostycznych niedoczynności tarczycy w ciąży posłużono się zbyt dużym uproszczeniem, podając wspólne punkty odcięcia dla stężenia TSH dla PTE i ETA. Według zaleceń PTE z 2011 r. za górną granicę normy dla każdego trymestru ciąży przyjęto stężenie $TSH \leq 2,5$ m.j.m./l. Dużą wartość przedstawia syntetyczne i zarazem wyczerpujące omówienie wpływu bisfenolu A i jego analogów na funkcję i objętość tarczycy.

Cele pracy są jasno sformułowane i konsekwentnie realizowane w podjętych działaniach naukowych. W pierwszej kolejności dotyczą one analizy związku pomiędzy objętością gruczołu tarczowego a jego funkcją wydzielniczą u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. Następnie zbadano wpływ narażenia na BPA i jego wybrane analogi na funkcję i objętość tarczycy.

Pierwsza praca z cyklu prezentuje wyniki badania obserwacyjnego. Autorzy podejmują trud oszacowania objętości gruczołu tarczowego, która będzie predyktorem odpowiedniej aktywności wydzielniczej u kobiet w okresie prekoncepcyjnym. Autorzy konkludują, że „mała” tarczyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka niedoczynności tarczycy. Wartość odchylenia standardowego oraz przedział wartości jodurii w Tabelach 1 i 3 sugerują, że u pewnego odsetka badanych kobiet stwierdzono niedobór jodu. W dyskusji Autorzy wspominają, że związek między objętością tarczycy a zaopatrzeniem w jod nie jest jednoznaczny-prosiłabym Doktorantkę o doprecyzowanie, u ilu kobiet stwierdzono niedobór jodu oceniony na podstawie jodurii? U 30% badanych kobiet stwierdzono zmiany ogniskowe tarczycy. Wobec tego jakie ultrasonograficzne kryteria włączenia przyjęto? Czy w opinii Doktorantki powyższe aspekty oraz palenie papierosów

obecne i w przeszłości zareportowane przez 36% badanych mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki?

W drugiej pracy Autorzy podjęli bardzo nowatorskie wyzwanie naukowe, badając stężenia BPA i jego 10 analogów (BPS, BPC, BPE, BPF, BPG, BPM, BPP, BPZ, BPFL, BPBP) w surowicy i moczu u kobiet w wieku reprodukcyjnym w odniesieniu do funkcji i objętości tarczycy. Wykazano, że im wyższe stężenie BPC w moczu tym mniejsza objętość gruczołu tarczowego. Ponadto, obecność BPC wiązała się z wyższym stężeniem TSH. Uzyskane wyniki Autorzy tłumaczą podobieństwem między BPC a tyroksyną. Podczas interpretacji uzyskanych wyników Autorzy zastosowali poprawkę Bonferroniego dla porównań wielokrotnych. Podejście to jest uzasadnione, ale w naukach medycznych tak istotne zredukowanie poziomu istotności niesie za sobą ryzyko pominięcia wyników o potencjalnej wartości poznawczej. W tym miejscu pragnę więc prosić Doktorantkę o komentarz dla korelacji istotnych statystycznie, gdyby poziom istotności pozostawić dla $p < 0,05$: BPG i BPBP w surowicy z objętością tarczycy oraz BPC i BPS w moczu a TSH; BPA w surowicy a FT4.

Trzecia praca stanowi przegląd aktualnej wiedzy na podstawie światowej literatury na temat wpływu bisfenolu A i jego analogów na gruczoł tarczowy. Autorzy rozpoczynają wstępem, w którym przybliżają czytelnikowi zagadnienie powstania analogów BPA oraz ich potencjalnych interakcji. Następnie opisano wpływ omawianych substancji chemicznych na funkcję wydzielniczą tarczycy, guzotworzenie i procesy autoimmunizacyjne. Pracę kończy podsumowanie, w którym Autorzy wyrażają przekonanie, że analogi BPA stanowią poważne zagrożenie zdrowotne.

W podsumowaniu Doktorantka jasno i logicznie opisuje założenia, metodologię i uzyskane wyniki. Wnioski sformułowane są na podstawie cyklu prac. Unikalbym jednak określenia „obniżona objętość tarczycy”, skoro objętość równą i mniejszą niż 9 ml stwierdzono u 40% badanych kobiet.

Po podsumowaniu i wnioskach zamieszczono piśmiennictwo, w którym wymieniono 49 pozycji. Następnie znajdujemy opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym dotyczącą zgody na realizację podjętych działań naukowych. Rozprawę zamykają oświadczenia pozostałych współautorów o wkładzie w poszczególne artykuły.

Uwagi redakcyjne:

Z obowiązku recenzenta proponuję używać „leki przeciwtarczycowe” zamiast „tyreostatyki” oraz „substytucja” zamiast „suplementacja” w kontekście

leczenia lewotyroksyną. Na stronie 17 wkradł się błąd w zdaniu o rozpoznaniu niedoczynności tarczycy wg kryteriów ATA (zamiast $TSH < 4 \text{ mU/l}$ powinno być $TSH > 4 \text{ mU/l}$).

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie lek. Justyny Milczarek-Banach do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Równocześnie- z uwagi na wysoką wartość naukową rozprawy doktorskiej- potwierdzoną publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych- wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej WUM o wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj

*dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj
specjalista chorób wewnętrznych
i endokrynologii*