

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk  
Zakład Patofizjologii  
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zabrze, 03.04.2024 r.

## Ocena

### rozprawy doktorskiej lekarz **Danieli Dadej**

#### *pt. Znaczenie nowych biomarkerów ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej i chorób sercowo-naczyniowych w wybranych endokrynopatiach*

Rozprawa doktorska przedłożona przez lekarz Daniełę Dadej pochodzi z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, placówki znanej i cenionej nie tylko z powodu wysokiego profesjonalizmu w zakresie leczenia chorób gruczołów dokrewnych, ale również z powodu prowadzenia szeroko zakrojonych wielokierunkowych badań dotyczących różnych aspektów endokrynologii.

W ostatniej dekadzie bardzo intensywnie zgłębiane są kierunki badawcze zmierzające do poszukiwania zaburzeń metabolicznych pojawiających się w niektórych endokrynopatiach, wyjaśnianie ich podłoża i określanie klinicznego znaczenia, głównie w zakresie gospodarki węglowodanowej oraz układu sercowo-naczyniowego. Wydaje się, że współcześnie nie rozumiemy jeszcze pełnego rozmiaru problemu. Przykładem są tu fetuina A, białko wiążące kwasy tłuszczowe typu 4 (FABP4) oraz białko wiążące retinol typu 4 (RBP4). Ich wybór dokonany przez Autorkę niniejszej rozprawy nie jest przypadkowy. Niemało w tym obszarze nauki pytań, jak dotąd bez odpowiedzi. Część eksperymentalna niniejszej rozprawy ogniskuje się na intrygujących, z wielu powodów, jednostkach chorobowych jakimi są akromegalia i endogenny zespół Cushinga, a część opisowa (poglądowa) na tychże, ale i innych klasycznych, i często spotykanych endokrynopatiach. W takim kontekście temat dysertacji doktorskiej lekarz Danieli Dadej dotyczy zagadnienia aktualnego, ambitnego, wymagającego badań i obserwacji. Autorka nie tylko wpisuje się w aktualne trendy badawcze, ale realizuje

również zapotrzebowanie klinicystów, w szczególności endokrynologów na tego typu analizę. Opracowanie i zrealizowanie przez Doktorantkę zadań badawczych opisanych w rozprawie świadczy też o Jej sprecyzowanych zainteresowaniach naukowych i posiadanych umiejętnościach klinicznych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska opiera się na trzech pracach opublikowanych w latach 2022-2023. Do cyklu prac stanowiących rozprawę włączono następujące pozycje: 1. Dadej D, Szczepanek-Parulska E, Ruchała M (2022) Interplay between Fatty Acid Binding Protein 4, Fetuin-A, Retinol Binding Protein 4 and Thyroid Function in Metabolic Dysregulation. *Metabolites*, 12(4), 1-18. <https://doi.org/10.3390/metabo12040300> 2. Dadej D, Szczepanek-Parulska E, Wrotkowska E, Ruchała M (2022). Cushing's syndrome is associated with altered adipokine profile. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1032329> 3. Dadej D, Szczepanek-Parulska E, Krygier A, Bromińska B, Wrotkowska E, Ruchała M (2023) Fetuin A and retinol-binding protein 4 are associated with insulin resistance in acromegaly. *Polish Archives of Internal Medicine*, 133(10), 1-5. <https://doi.org/10.20452/pamw.16558> Powyższe prace 1, 2, 3 są tematycznie spójne, ich łączna punktacja IF to 14.1, a MEiN to 400. MNiSW to 280. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Analiza powyższych artykułów dowodzi, że wkład Doktorantki w realizację projektu badawczego i powstanie publikacji był decydujący, a wykorzystanie przez Nią publikacji dla potrzeb rozprawy doktorskiej jest oczywiste. Czy mam jakieś krytyczne uwagi do przedstawionej mi do oceny rozprawy? Nie. Opublikowane prace są dla mnie dziełem skończonym pod względem treści i formy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 85 stron i została podzielona na klasyczne rozdziały stosowane w tego typu opracowaniach.

Rozpoczyna ją strona tytułowa. Tytuł w jasny sposób oddaje ogólny cel jaki postawiła sobie Autorka dysertacji.

Po stronie tytułowej następują podziękowania dla Promotora - Profesora Marka Ruchały, Współpracowników, a w szczególności dla Profesor Eweliny Szczepanek-Parulskiej oraz Bliskich Doktorantce osób.

Na początku rozprawy zamieszczono też źródła finansowania, słowa kluczowe oraz wykaz używanych skrótów i akronimów. Wykaz ten jest dobrze opracowany, jest przejrzysty, a zastosowane skróty są właściwe i nieprzypadkowe, co ułatwia czytanie rozprawy.

Wyjaśnienia skrótów i akronimów podano w języku angielskim i polskim gdyż w dużej mierze powstały z ich pierwotnej i pełnej nazwy w języku angielskim.

Powyższych 6 stron Autorka nie wliczyła do rozprawy (tak wynika z numeracji stron). Rozprawa więc liczy w istocie 85 stron, a nie jak opisano w stopkach 79.

Spis treści (1 strona) jest krótki i czytelny, i stanowi odzwierciedlenie podziału rozprawy na rozdziały.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską zajmuje 1 stronę. Autorka podaje w nim parametry bibliometryczne poszczególnych publikacji. Nie podaje podsumowania tej punktacji, a jest to IF 14.1 i MEiN 400.

Na kolejnych dwóch stronach Doktorantka przedstawiała swą aktywność naukową. W części rozprawy Przedmiot badań i komentarz Autorka wskazuje na jej założenia, cele, w tym szczegółowe, i omawia w skrócie prace stanowiące rozprawę doktorską.

We Wstępie, będącym w istocie założeniami rozprawy, bardzo dobrze stawia akcenty i precyzyjnie wskazuje cele niniejszej rozprawy doktorskiej (łącznie 7 stron). W tej części rozprawy połączono kilka faktów uzasadnionych patofizjologicznie. Akromegalia, zespół Cushinga oraz określone zaburzenia czynności tarczycy są chorobami charakteryzującymi się występowaniem licznych zaburzeń metabolicznych, prowadzących do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i będących przyczyną zwiększonej śmiertelności w tych grupach chorych, a aktywność wydzielnicza fetuiny A, FABP4 oraz RBP4 zmienia się w tych chorobach. Do niniejszego można dodać fakt, że istotną cechą zaburzeń metabolicznych rozwijających się w przebiegu endokrynopatii jest ich potencjalna odwracalność, choć zmiany narządowe często są nieodwracalne.

W rozdziale Omówienie prac stanowiących rozprawę doktorską (10 stron) Autorka oddzielnie omawia każdy z trzech składających się na dysertację artykułów. Podziwiam tu liczebność grup badanych obejmujących pacjentów z akromegalią czy też z zespołem Cushinga. Ta część pracy jest logiczna i zrozumiała. Rozdział zawiera 4 ryciny, które wpleciono w tekst. Pierwsza z rycin jest autorskim, co warto podkreślić, schematem przedstawiającym interakcje między FABP4, fetuiną A i RBP4 oraz hormonami osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej w kontekście ich wpływu na śródbłonek naczyń krwionośnych, komórki beta trzustki i tkankę tłuszczową. Rozdział ten dobitnie potwierdza i podkreśla spójność tematyczną opublikowanych artykułów.

Rozdział Podsumowanie i wnioski zajmuje jedną stronę. Proponowane trzy wnioski znajdują oparcie w całości wywodów Doktorantki: 1. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na możliwy związek zaburzeń czynności tarczycy, hiperkortyzolemii i akromegalii ze

zmianami stężeń fetuiny A, FABP4 i RBP4 w surowicy. 2. W zespole Cushinga stężenie fetuiny A w surowicy ulega obniżeniu, natomiast stężenia FABP4 i RBP4 w surowicy wzrastają proporcjonalnie do nasilenia hiperkortyzolemii. W akromegalii stężenie fetuiny A w surowicy wzrasta proporcjonalnie do aktywności choroby, ocenianej na podstawie parametrów biochemicznych i klinicznych. Metoda leczenia akromegalii może mieć wpływ na stężenie fetuiny A. Analizowane cytokiny mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie jako pomocnicze wskaźniki oceny aktywności zaburzeń endokrynologicznych. 3. Fetuina A może służyć jako negatywny predyktor ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z zespołem Cushinga oraz akromegalią. Fetuina A i RBP4 mogą odzwierciedlać stan insulinooporności w przebiegu akromegalii i wiązać się z większym ryzykiem cukrzycy. Wnioski te korespondują z celami pracy, co ułatwiło mi określenie w jakim stopniu Autorka zrealizowała postawione przed sobą zadania. Wydaje mi się, że w tak ważnym miejscu rozprawy można byłoby unikać stwierdzeń takich jak, co mogłoby wynikać z dalszych badań?, jak one powinny wyglądać lub, że konieczne jest ich przeprowadzenie. Niemało czasopism, już w wytycznych dla autorów, zaleca unikanie tego typu sformułowań.

Dobór piśmiennictwa jest w podjętym temacie kompletny. Dla potrzeb rozprawy jej Autorka wybrała 44 artykuły i ułożyła je w kolejności cytowania. Mam pewne zastrzeżenie związane ze sposobem cytowania w rozprawie niektórych pozycji piśmiennictwa (12, 24, 29, 30) gdyż w powszechnie stosowanych formatach cytowań (jak AMA, APA, MLA, NLM) nie używa się informacji typu [internet], [cited], [available from].

Kolejny rozdział tj. Streszczenie pracy (2 strony) jest bardzo dobry. Po nim następuje wersja Streszczenia w języku angielskim (2 strony).

Kopie publikacji stanowiących rozprawę obejmują 31 stron co odpowiada ilości stron opublikowanych w przytoczonych powyżej trzech recenzowanych czasopismach naukowych.

Na końcu rozprawy zamieszczono stosowne dokumenty tj. oświadczenia współautorów (na 13 stronach) oraz Orzeczenie Komisji Bioetycznej.

Przechodząc do zbiorczej oceny pracy doktorskiej przedłożonej przez lek. Daniełę Dadej stwierdzić trzeba, że dysertacja ta dotyczy zagadnienia aktualnego, ważnego i interesującego nie tylko ze względów poznawczych, lecz także – może nawet przede wszystkim ze względów praktycznych, klinicznie użytecznych. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę pozwalają sądzić, że analizowane cytokiny tj. fetuina A, FABP4 i RBP4 mogą stanowić użyteczne uzupełnienie dotychczasowych modeli prognostycznych służących ocenie ryzyka wystąpienia cukrzycy i incydentów sercowo-naczyniowych w przebiegu chorób

endokrynologicznych, szczególnie tych, w których obraz kliniczny takie ryzyko jest wpisane. Doktorantka dostarczyła też dowodów na zasadność zastosowania tych cytokin w ocenie aktywności choroby rozumianej jako nasilenie zaburzeń hormonalnych u pacjentów z zespołem Cushinga i akromegalią. Jej zasługą jest stworzenie możliwości spersonalizowania postępowania w leczeniu zaburzeń metabolicznych rozwijających się w zespole Cushinga i akromegalii.

W publikacjach ujętych w pracy doktorskiej za każdym razem zwracała moją uwagę rzeczowa dyskusja co dowodzi szerokiej i rzetelnej wiedzy Doktorantki dotyczącej poruszanych zagadnień, umiejętności wykorzystania aktualnych danych z piśmiennictwa jak również umiejętności krytycznego rozpatrywania argumentów przemawiających za wnioskami. Zauważone przez mnie w rozprawie drobne błędy literowe i edycyjne są czasem trudne do uniknięcia.

Oceniana rozprawa wskazuje na bardzo dobrą ogólną wiedzę Doktorantki w zakresie endokrynologii, a także dowodzi umiejętności prowadzenia pracy badawczej w tym zakresie. Zebrany materiał jest wystarczający dla należytego udokumentowania wniosków a metodyka postępowania badawczego jest dobrana właściwie, precyzyjnie opisana i opublikowana w prestiżowych czasopismach. Powyższe spostrzeżenia raczej niż uwagi Recenzenta w żadnym wypadku nie podważają znaczenia uzyskanych wyników. Autorkę cechuje umiejętność właściwego postawienia aktualnego problemu badawczego oraz poprawnego jego rozwiązania w granicach określonych celem badań, a oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego.

Zdaniem Recenzenta zakres prowadzonych badań, rzetelność ich wykonania i udokumentowania, a nade wszystko kliniczna wartość merytoryczna, co przełożyło się na opublikowanie uzyskanych wyników badań w renomowanych czasopismach medycznych, uzasadniają wystąpienie o wyróżnienie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zgłaszam przeto do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, wniosek o dopuszczenie lekarz Danieli Dadej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

