

Aleksandra Gilis-Januszewska  
Katedra i Klinika Endokrynologii UJ CM  
w Krakowie

Kraków, 04.04.2024

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Danieli Dadej, „**Znaczenie nowych biomarkerów ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej i chorób sercowo-naczyniowych w wybranych endokrynopatiach**”

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała  
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w  
Poznaniu  
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych w  
Poznaniu

## **Dotychczasowe osiągnięcia i sylwetka naukowa doktorantki**

Lek. med. Daniela Dadej jest doktorantką w Szkole Doktorskiej UMP w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Marka Ruchały, stypendystką Stypendium Rektora dla Najlepszych Studentów. Zainteresowania naukowe rozwijała już w trakcie studiów na kierunku lekarskim UMP, działając w różnych w kołach naukowych. Uczestniczyła w międzynarodowych studenckich konferencjach naukowych, otrzymała wyróżnienia za prezentację prac, była współautorem prac oryginalnych i kazuistycznych.

Doktorantka uczestniczyła również w przygotowaniu publikacji dotyczącej wpływu wysiłku fizycznego na cytokiny oraz prac poświęconych chorobom przysadki i tarczycy, artykułów poglądowych dotyczących farmakoterapii cukrzycy i innych chorób oraz prac oryginalnych nad wykorzystaniem krzemionek mezoporowatych jako nośników substancji trudno rozpuszczalnych. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Obecny dorobek naukowy stanowi 20 prac (8 prac oryginalnych, 9 prac poglądowych oraz 3 prace kazuistyczne) o sumarycznej wartości IF: 45,272 (MEiN: 1496) oraz 8 wystąpień podczas krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych.

### **Praca doktorska**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została przeprowadzona w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu. Praca była zrealizowana w ramach grantu badawczego z dotacji statutowej dla młodych naukowców - doktorantów szkoły doktorskiej i studiów doktoranckich UMP na rok 2021.

Rozprawa doktorska lekarz Danieli Dadej podejmuje ważny i aktualny temat badawczy poszukiwania nowych biomarkerów zaburzeń metabolicznych towarzyszących/wtórnych do chorób endokrynologicznych.



Zespół Cushinga oraz akromegalia i zaburzenia funkcji tarczycy zwiększają ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące hiperkortyzolemii, akromegalii i chorobom tarczycy są potencjalnie odwracalne, zwłaszcza jeśli choroby te zostaną wcześniej wykryte i skutecznie leczone. W diagnostyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych, w tym wtórnych do chorób endokrynologicznych trwają intensywne prace nad poszukiwaniem markerów prognostycznych tych powikłań. W przedstawionej pracy doktorskiej analizowano możliwości wykorzystania cyklin: fetuiny A, białka wiążącego kwasy tłuszczowe 4 (FABP4) i białka wiążącego retinol 4 (RBP4) w prognozowaniu przebiegu zaburzeń metabolicznych oraz ich leczenia w wybranych endokrynopatiach.

Na osiągnięcie naukowe lekarz Danieli Dadej, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, składa się cykl trzech, spójnych tematycznie i bezpośrednio związanych z tematem pracy badawczej publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach z listy Journal Citation Reports, :

**1. Tytuł:** Interplay between fatty acid binding protein 4, fetuin-A, retinol binding protein 4 and thyroid function in metabolic dysregulation.

**Autorzy:** Dadej Daniela, Szczepanek-Parulska Ewelina, Ruchała Marek.

**Czasopismo:** *Metabolites* 2022, 12(4), 1-18

doi: 10.3390/metabo12040300

IF: 4,1 MEiN: 100

**2. Tytuł:** Cushing's syndrome is associated with altered adipokine profile.

**Autorzy:** Dadej Daniela, Szczepanek-Parulska Ewelina, Wrotkowska Elżbieta, Ruchała Marek.

**Czasopismo:** *Frontiers in Endocrinology* 2022, 13, 1-8

doi: 10.3389/fendo.2022.1032329

IF: 5,2 MEiN: 100

**3. Tytuł:** Fetuin A and retinol binding protein 4 are associated with insulin resistance in acromegaly.

**Autorzy:** Dadej Daniela, Szczepanek-Parulska Ewelina, Krygier Aleksandra, Bromińska Barbara, Wrotkowska Elżbieta, Ruchała Marek

**Czasopismo:** *Polish Archives of Internal Medicine* 2023, 133(10), 1-5

doi: 10.20452/pamw.16558

IF: 4,8 MEiN: 200

Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* dla powyższego cyklu publikacji wynosi 14.1.

Znaczący udział doktorantki w powyższych publikacjach potwierdzają oświadczenia współautorów. We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. Wartość merytoryczna przedstawionych prac została pozytywnie oceniona przez recenzentów w procesie publikacyjnym.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 31 stron, z podziałem na spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz użytych skrótów, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, omówienie kolejnych publikacji, podsumowanie wyników oraz wnioski, piśmiennictwo, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

Ponadto, do pracy załączono kopie publikacji wchodzące w skład rozprawy oraz oświadczenia współautorów publikacji.

We wstępie doktorantka w bardzo wyczerpujący sposób przybliży informacje dotyczące epidemiologii i patomechanizmów prowadzących do zaburzeń metabolicznych wtórnych do chorób endokrynologicznych. Przybliży również znaczenie uznanych w codziennej praktyce biomarkerów zaburzeń metabolicznych. Szczegółowo przedstawiony jest znany i sugerowany udział nowych, badanych w pracy doktorskiej cyklin: fetuiny A, FABP4 i RBP4 w powstawaniu zaburzeń metabolicznych w chorobach tarczycy, endogennej hiperkortyzolemii i akromegalii.

Ta część pracy dowodzi przemyślanego doboru tematyki, zrozumienia badanego zagadnienia i uzasadnia sformułowanie celów pracy.

W kolejnej części doktorantka jasno określiła cele badawcze pracy jako:

- podsumowanie dotychczasowych doniesień dotyczących zależności pomiędzy cytokinami: fetuiną A, FABP4 i RBP4 oraz dysfunkcją tarczycy,
- podsumowanie dotychczasowych doniesień dotyczących zależności pomiędzy cytokinami: fetuiną A, FABP4 i RBP4 oraz zespołem Cushinga i akromegalią, a także ocena stężeń fetuiny A, FABP4 i RBP4 w zespole Cushinga oraz fetuiny A i RBP4 w akromegalii w aspekcie aktywności choroby, gospodarki węglowodanowej, profilu lipidowego i ryzyka sercowo-naczyniowego.

Główna część pracy doktorskiej składa się z omówienia trzech publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

W pierwszej pracy: "Interplay between fatty acid binding protein 4, fetuin-A, retinol binding protein 4 and thyroid function in metabolic dysregulation", będącej przeglądem niesystematycznym podsumowano dotychczasowe badania nad zależnością pomiędzy hormonami osi podwzgórze-przysadka-tarczyca a fetuiną A, FABP4 i RBP4.

W pracy tej podkreślono, że hormony tarczycy i fetuina A zapobiegają kalcyfikacji naczyń i zapobiegają miażdżycy, natomiast FABP4 i RBP4 przyczyniają się do jej progresji. Cytokiny te sprzyjają insulinooporności i hiperglikemii, natomiast hormony tarczycy działają przeciwnie. Podkreślono, że cytokiny oraz hormony osi podwzgórze-przysadka-tarczyca mogą wzajemnie regulować swoją syntezę i aktywność. Dysfunkcja tarczycy może być związana ze zmianami stężeń cytokin, natomiast fetuina A, FABP4 i RBP4 mogą przyczyniać się do rozwoju powikłań metabolicznych w chorobach tarczycy.

W drugiej z przedstawionych prac: „Cushing’s syndrome is associated with altered adipokine profile” analizowano stężenia fetuiny A, FABP4 i RBP4 w surowicy oraz ich związku z parametrami metabolicznymi w endogennym zespole Cushinga. Do badania włączono 21 osób z zespołem Cushinga oraz 24 osoby zdrowe. Oznaczono stężenia cytokin, glukozy, insuliny, hemoglobiny glikowanej, profilu lipidowego, kortyzolu i ACTH. Oceniono dobowe wydalenie kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu. Wykonano pomiary antropometryczne oraz oszacowano HOMA-IR i SCORE.



Wykazano, że stężenia fetuiny A są niższe, natomiast stężenia FABP4 i RBP4 są wyższe w zespole Cushinga w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenia cytokin korelowały z nasileniem hiperkortyzolemii i stężeniem ACTH. Stężenia cytokin nie były powiązane ze stężeniem glukozy na czczo oraz HOMA-IR. Stężenia hemoglobiny glikowanej korelowały dodatnio ze stężeniem FABP4 i ujemnie ze stężeniem fetuiny A. Poziomy cholesterolu LDL i triglicerydów były powiązane ze stężeniem cytokin. Fetuina A korelowała z ryzykiem sercowo-naczyniowym ocenianym za pomocą SCORE.

W trzeciej pracy: „Fetuin A and retinol binding protein 4 are associated with insulin resistance in acromegaly” badano stężenia fetuiny A i RBP4 w surowicy w akromegalii oraz badano ich związek z aktywnością choroby, parametrami gospodarki węglowodanowej i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Do badania zakwalifikowano 46 osób z akromegalią (27 z chorobą aktywną i 19 z kontrolowaną) i 36 zdrowych osób. Oznaczono stężenia cytokin, insulinopodobnego czynnika wzrostu-1, hormonu wzrostu, glukozy, insuliny, hemoglobiny glikowanej i profilu lipidowego. Oceniono wskaźnik masy ciała, HOMA-IR, SCORE2 i aktywność akromegalii za pomocą narzędzia SAGIT. Stwierdzono, że stężenie fetuiny A jest wyższe w aktywnej akromegalii w porównaniu z chorobą kontrolowaną i grupą kontrolną. Stwierdzono również korelację pomiędzy fetuiną A a parametrami aktywności choroby. Stężenia fetuiny A i RBP4 korelowały dodatnio ze stężeniem glukozy na czczo i HOMA-IR. Fetuina A była negatywnie związana z ryzykiem sercowo-naczyniowym ocenianym za pomocą SCORE2.

Przedstawione wnioski wynikające z opublikowanych prac stanowią podsumowanie wyników.

Wnioski te są zgodne z założonymi celami badawczymi.

Moje pytania i sugestie dotyczą metodyki oraz liczebności i homogenności grup badanych w pracach oryginalnych.

W pracy dotyczącej endogennej hiperkortyzolemii interesująca wydaje się odpowiedź na pytanie czy oznaczenie stężenia ACTH w surowicy oraz wolnego kortyzolu w moczu były wykonywane jednorazowo, czy też wykonywane były 2-3 krotnie, a podane wartości są wartościami średnimi.

W kontekście korelacji badanych cytokin z ACTH, pytanie dotyczy tego, jakie były stężenia ACTH u pacjentów z ektopowym wydzielaniem ACTH oraz w chorobie Cushinga i czy korelację badano również osobno u pacjentów o różnej etiologii zespołu Cushinga.

W pracy dotyczącej akromegalii pytania dotyczą homogenności grupy z chorobą dobrze kontrolowaną oraz potencjalnego wpływu na badane markery leczenia SSA. Należy również zauważyć znamienne różnice w wieku porównywanych grup pacjentów; pacjenci z kontrolowaną chorobą (po zabiegu neurochirurgicznym i leczeni SSA) byli starsi od pacjentów z aktywną chorobą i grupą kontrolną.

Należy podkreślić, że w obu publikacjach, w dyskusji Autorzy odnoszą się do tych problemów, sugerując przeprowadzenie w przyszłości podobnych analiz na większych grupach pacjentów.

Podsumowując pragnę podkreślić, że cykl publikacji składający się na osiągnięcie naukowe oceniam bardzo pozytywnie. Przedstawiona praca doktorska lekarz Danieli Dadej stanowi ważny, nowatorski i interesujący cykl publikacji. Praca została dobrze zaplanowana i przeprowadzona. Stanowi wartościowy wkład w rozwój wiedzy dotyczący nowych biomarkerów ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej i chorób sercowo-naczyniowych w wybranych endokrynopatiach.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Aleksandra Gillis-Januszkowska  
Prof. UJ dr hab. n. med.  
specjalista endokrynolog  
specjalista chorób wewnętrznych  
5898152