



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Zakład Położnictwa, Ginekologii i Opieki Położniczo-Ginekologicznej
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Sławomir Jerzy Terlikowski

15-295 Białystok, ul. Szpitalna 37

tel. +48 85 686 50 36
fax. +48 85 686 50 37
e-mail: zppg@umb.edu.pl

Ocena

osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Diany Marii Jędrzejuk stanowiących podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Zgodnie z decyzją Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów Nr. BCK-IV-L-7332/19 z dnia 09.09.2019 roku powołującą mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie dr n. med. Dianie Marii Jędrzejuk, adiunktowi w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie medycyna, po zapoznaniu się z przedłożoną mi dokumentacją przedstawiam następującą opinię:

I. Przebieg kariery zawodowej.

Dr n. med. Diana Maria Jędrzejuk ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej we Wrocławiu w roku 1991. Już podczas studiów aktywnie uczestniczyła w pracach Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Katedrze i Klinice Endokrynologii prowadząc badania naukowe. Ich wyniki prezentowała na Studenckich Konferencjach Naukowych. Podczas dwóch ostatnich lat studiów odbywała we wspomnianej klinice wolontariat. Po odbyciu stażu podyplomowego we wrocławskim Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym (1991-1992) rozpoczęła studia doktoranckie przy Katedrze i Klinice Endokrynologii (1992-1996). Zwieńczyła je rozprawą na stopień doktora nauk medycznych pt.: „Czy fluorkowanie wody pitnej ma wpływ na gęstości i markery przebudowy kości?” (Akademia Medyczna we Wrocławiu, 1997). Posiada specjalizację w chorobach wewnętrznych oraz medycynie nuklearnej. Obie nadane z wyróżnieniem. W latach 1996-1997 pracowała w Wojewódzkiej Poradni Specjalistycznej a od grudnia 1997 do listopada 2017 w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1. W październiku 2002 została zatrudniona w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu a także w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym (2017-) gdzie pracuje do chwili obecnej.

II. Ocena działalności naukowej.

Dorobek naukowy dr n. med. Diany Marii Jędrzejuk jest spójny, wartościowy i twórczy. Wiodące kierunki Jej działalności naukowej to: badania metabolizmu tkanki kostnej z zastosowaniem różnych technik densytometrycznych oraz badania markerów tkanki kostnej, zaburzenia metaboliczne ze szczególnym uwzględnieniem roli hormonów płciowych oraz wykorzystanie metod izotopowych w diagnostyce i terapii. Zakres prezentowanej tematyki badawczej jest oryginalny, ukierunkowany i konsekwentnie realizowany. Kandydatka sprawnie porusza się zarówno w zakresie badań klinicznych jak i doświadczalnych. Odbyła staż zagraniczny w Utrechcie (Holandia, 1995). Czynnie uczestniczyła w utworzeniu

Regionalnego Centrum Menopauzy przy Katedrze i Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pozwoliło to na przeprowadzenie licznych oryginalnych badań dotyczących gęstości i jakości kości oraz składu ciała sportowców, dzieci, kobiet po menopauzie i chorych na akromegalię. Zainteresowania metabolizmem tkanki kostnej realizowała także w badaniach doświadczalnych.

Dr n. med. Diana Maria Jędrzejuk uczestniczyła w międzynarodowym wielośrodkowym grantie edukacyjnym popularyzującym objawy i leczenie menopauzy (Projekt Unii Europejskiej WOMAN II), co było inspiracją badań nad rolą adipokin i czynników genetycznych w zaburzeniach hormonalnych i metabolicznych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn w okresie andropauzy. Badała zaburzenia metaboliczne u kobiet po menopauzie i ich związek z polimorfizmem genów receptorów: estrogenowego, witaminy D, β -adrenergicznego, receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów oraz receptora endokannabinoidowego. Aspekty otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała u kobiet i mężczyzn analizowała w wielośrodkowym badaniu krajowym (grant KBN nr 0740/P05/2005/29). Koordynowała badania densytometryczne oraz uczestniczyła w opracowaniu wyników stanu hormonalnego i metabolicznego kobiet i mężczyzn powyżej 60 roku życia w wielośrodkowym programie rządowym pt.: „Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce – POLSENIOR” (2006-2011), projekcie zamawianym Nr PBZ-MEIN-9/2/2006 (GR-685/Z/2007-2010).

Uzyskana z wyróżnieniem specjalizacja w medycynie nuklearnej zmobilizowała Kandydatkę do starań o utworzenie przy Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami pracowni medycyny nuklearnej. Jej powstanie zaowocowało licznymi publikacjami w prestiżowych czasopismach specjalistycznych. Za działalność naukową dr n. med. Diana Maria Jędrzejuk była nagradzana zarówno przez Rektora uczelni macierzystej jak również Prezesa Polskiego Towarzystwa badań nad Otyłością.

Zestawienie bibliometryczne dorobku naukowego Kandydatki na dzień złożenia wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego (29.01.2019) sporządzone przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu to osiągnięcie naukowe stanowiące monotematyczny cykl 7 publikacji o łącznej punktacja IF=11,8 i 125 pkt. MNiSW oraz 58 prac oryginalnych, 33 poglądowe, 5 opisów przypadków, 12 rozdziałów w podręcznikach, 5 pełnotekstowych referatów w materiałach zjazdowych, 4 prace popularno-naukowe, list do redakcji, 9 prac pełnotekstowych w suplementach czasopism i 8 prac wielośrodkowych o IF=73,107 oraz punktacji MNiSW=981. Ich łączny IF=84,907 natomiast punktacja MNiSW=1106,0. Liczba cytowań opublikowanych prac wg Web of Science Core Collection wynosi 399 (bez autocytowań 375). Index Hirscha=12.

W dorobku naukowym Kandydatki należy także uwzględnić 127 doniesień prezentowanych na 50 zjazdach krajowych i 77 zagranicznych (w 31 jest pierwszym, a w 33 drugim autorem), 35 referatów programowych na konferencjach krajowych oraz liczne wykłady na zebraniach oddziałów regionalnych towarzystw naukowych i sympozjach dla pielęgniarek i techników elektroradiologii.

III. Ocena pracy habilitacyjnej.

Dr n. med. Diana Maria Jędrzejuk w oparciu o art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.) osiągnięcie naukowe przedstawiła w formie monotematycznego cyklu 7 publikacji pt. „Wybrane aspekty genetyczne, metaboliczne i środowiskowe w zespole policystycznych jajników”. Wszystkie powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk i zostały opublikowane w: *Gynecological Endocrinology* (3), *Hormone*

and Metabolic Research (1), *Polish Archives of Internal Medicine* (1) oraz *Polish Journal of Endocrinology* (2). Ich łączny IF wynosi 11,8 a punktacja MNiSW=125. W 4 pracach Kandydatka jest pierwszym autorem, w 1 autorem korespondującym.

W skrupulatnie zaplanowanych i konsekwentnie zrealizowanych badaniach własnych dr n. med. Diana Maria Jędrzejuk skoncentrowała się na zespole policystycznych jajników (PCOS), najczęstszej endokrynopatii leżącej u podłoża zaburzeń kobiecej płodności oraz licznych powikłaniach metabolicznych w późniejszych okresach ich życia. Uwzględniła w nich wieloczynnikową etiologię zespołu, poszukiwała jego genetycznych uwarunkowań, zwróciła również uwagę na znaczenie insulinooporności, sprzyjające jej wystąpieniu niedobory witaminy D oraz czynniki środowiskowe, takie jak bisfenol A.

Pracę „Selected CNR1 polymorphisms and hyperandrogenemia as well as fat mass and fat distribution in women with polycystic ovary syndrome” (*Gynecol Endocrinol.* 2015; IF=1.413; MNiSW=15.000) Kandydatka poświęciła ocenie polimorfizmu genu receptora kanabinoidowego 1 (CNR1) w etiologii zaburzeń hormonalnych i metabolicznych. W PCOS stwierdziła trzykrotnie częstsze występowanie GG genotypu w polimorfizmie rs12720071 oraz ośmiokrotnie częstsze genotypu CC w polimorfizmie rs806368 w odniesieniu do kobiet zdrowych. Przeanalizowała częstość występowania hiperandrogenizmu i stwierdziła, że u kobiet z genotypem GG polimorfizmu rs12720071 jest ona prawie czterokrotnie wyższa, a dla genotypu AA polimorfizmu rs1049353 prawie trzykrotnie wyższa niż u kobiet zdrowych. Zwróciła uwagę, że w genotypie CC polimorfizmu rs806368 istnieje niższe ryzyko hiperandrogenemii (na podstawie indeksu wolnych androgenów). Wykazała, że czynnikami predysponującymi do wystąpienia PCOS jest: masa ciała, obwód talii, indeks % zawartości tkanki tłuszczowej w depozycie androidalnym do % zawartości tkanki tłuszczowej w depozycie gynoidalnym oraz genotyp GG polimorfizmu rs806381 genu VDR. Przy braku tego polimorfizmu ryzyko PCOS rośnie wraz ze wzrostem masy ciała oraz z wyższym indeksem depozytu androidalnego do gynoidalnego. Badanie to, w świetle dostępnych publikacji ma charakter pionierski.

W pracy „Classic PCOS phenotype is not associated with deficiency of endogenous vitamin D and VDR gene polymorphisms rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs10735810 (FokI): a case-control study of lower Silesian women” (*Gynecol Endocrinol.* 2015; IF=1.413; MNiSW=15.000) Kandydatka oceniła stężenie witaminy D oraz częstość występowania polimorfizmów genu VDR u kobiet z klasycznym fenotypem PCOS (hiperandrogenizm, brak owulacji, objętość jajników $>10 \text{ cm}^3$) i kobiet zdrowych o zbliżonym czasie ekspozycji na promienie słoneczne. Stwierdziła istotnie statycznie wyższe stężenia testosteronu oraz indeksu wolnych androgenów w grupie kobiet z PCOS przy istotnie niższym stężeniu białka wiążącego hormony płciowe (SHBG). Wykazała, że profil lipidowy kobiet z PCOS charakteryzuje znacząco wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu i trójglicerydów przy niższym stężeniu HDL-cholesterolu, natomiast stężenia 25(OH)D są w grupach porównywalne i niestety niskie, podobnie jak częstość notowanych polimorfizmów genu VDR. Opisane w pracy zależności mają oryginalny charakter, wskazują także problem lokalnych niedoborów witaminy D.

Pracę pt.: „Association of serum glypican-4 levels with cardiovascular risk predictors in women with polycystic ovary syndrome-a pilot study” (*Gynecol Endocrinol.* 2016; IF=1.585; MNiSW=15.000) Kandydatka poświęciła zbadaniu stężeń surowiczych glipekanu 4 (GPC4) u kobiet z PCOS w aspekcie ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Wykazała, że stężenie GPC4 u kobiet z PCOS jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do kontroli. Wpływu GPC4 na profil lipidów nie wykazała, sugeruje jednak jego związek z poziomem insuliny i wartością HOMA. Badania te stanowią istotne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy o patogenezie zaburzeń metabolicznych w tym zespole. Nowatorskim jest wykazanie zależności pomiędzy stężeniami GPC4 a ilością i dystrybucją tkanki tłuszczowej, jak również

wrażliwością tkanek na insulinę u kobiet z PCOS. Na podkreślenie zasługuje wykorzystanie w badaniach precyzyjnej metody DXA.

Pracę pt.: „Serum vitamin D binding protein level associated with metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome” (Horm Metab Res. 2019; IF=2.560; MNiSW=20.000) Kandydatka poświęciła analizie stężeń 25(OH)D oraz białka wiążącego witaminę D (VDBP) u zdrowych i chorych kobiet w wieku 20-35 lat z BMI w normie oraz z nadwagą i otyłością. Wynikające z niej nowatorskie wnioski dotyczą kobiet z PCOS, u których otyłości i nadwadze towarzyszą wyższe stężenia biodostępnej witaminy D w odniesieniu do porównywalnej pod względem BMI grupy kobiet zdrowych. Lipidowe i węglowodanowe czynniki ryzyka kardiometabolicznego są silniej wyrażone w grupie z PCOS bez względu na BMI. Kandydatka wysnuwa stąd wniosek, że niskie stężenie VDBP może być markerem wystąpienia zespołu kardiometabolicznego. Mając na uwadze ubogie w tym zakresie piśmiennictwo badania te uważam za niezwykle istotne.

W pracy pt.: „Bisphenol A levels are inversely associated with serum vitamin D-binding protein and sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study” (Pol Arch Intern Med. 2019; IF=2.658; MNiSW=30.000) Kandydatka postanowiła zbadać czy bisfenol A (BPA) należący do grupy związków zaburzających funkcje endokrynne organizmu mając strukturę zbliżoną do dietylostilbestrolu i wiążąc się z receptorem estrogenowym i androgennym wpływa na metabolizm oraz gospodarkę hormonalną nieotyłych kobiet z PCOS. Nie wykazała różnic istotnych statystycznie w stężeniach BPA, 25(OH)D, VDBP jak również odsetku kobiet z niedoborem 25(OH)D w stosunku do kobiet zdrowych. Wykazała natomiast ujemną korelację pomiędzy stężeniem BPA a stężeniem VDBP i SHBG u kobiet z PCOS, co sugeruje negatywny wpływ BPA na produkcję białek wątrobowych. Potwierdziła to wykazując korelację stężenia BPA z poziomem bilirubiny nie tylko u kobiet z PCOS ale także w grupie porównawczej. Stawia tezę, że stężenie bilirubiny może być wczesnym markerem toksycznego wpływu BPA na wątrobę. Wniosek ten jest oryginalny i inspiruje do dalszych badań. Na podkreślenie zasługuje fakt zastosowania w metodyce najdokładniejszej w chwili obecnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z tandemowym spektrometrem mas (MS/MS).

Uzupełnieniem powyższych publikacji jest komunikat Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego na temat związków endokrynnie czynnych [Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs). (Endokrynol Pol. 2015; IF=1.112; MNiSW=15.000)] oraz stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Ginekologicznej na temat diagnostyki i terapii zespołu policystycznych jajników uwzględniające algorytmy postępowania w diagnostyce i terapii [The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. Endokrynol Pol. 2018; IF=1.059; MNiSW=15.000)]. Te dwa opracowania są ściśle związane z cyklem prac oryginalnych, dokumentują interdyscyplinarną współpracę oraz zaangażowanie Kandydatki w zgłębianie wiodących kierunków Jej zainteresowań naukowo-badawczych.

Uzyskane przez dr n. med. Dianę Marię Jędrzejuk wyniki badań oraz wysnute na ich podstawie wnioski sugerują konieczność wprowadzenia u kobiet z PCOS rutynowych badań poszukujących wykładników ryzyka chorób serca i wczesnego podjęcia terapii. W tej kwestii wysokie stężenia GPC4 i niskie VDBP mogą mieć wartość prognostyczną. Stwierdzone niedobory 25(OH)D wymagają niewątpliwie suplementacji. W kontekście badań środowiskowych Kandydatka wykazała, że obecny w wielu produktach codziennego użytku BPA ma hamujący wpływ na syntezę VDBP i SHBG u kobiet z PCOS, natomiast stężenie bilirubiny może być wczesnym markerem uszkodzenia przez BPA wątroby.

Przedłożone w tej formie osiągnięcie naukowe dr n. med. Diany Marii Jędrzejuk jest w mojej opinii niezwykle dojrzałe. Dostarcza nowych i istotnych danych świadczących o decydującej roli indywidualnej zmienności osobniczej w predyspozycji do wystąpienia PCOS. Przedstawione wyniki badań stanowią istotny wkład zarówno w rozwój nauk podstawowych jak i klinicznych, wyznaczając współczesne trendy metod diagnostycznych i terapeutycznych. Mając powyższe na uwadze, wartość naukową opracowania uważam za istotną.

IV. Ocena działalności organizacyjnej i dydaktycznej.

Dr n. med. Diana Maria Jędrzejuk jest koordynatorem zajęć z medycyny nuklearnej dla polsko- i anglojęzycznych studentów IV roku Wydziału Lekarskiego. Prowadzi zajęcia z diagnostyki izotopowej dla studentów III roku Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej. Prowadziła wykłady i ćwiczenia ze studentami Wydziału Fizyki i Astronomii w Instytucie Fizyki Doświadczalnej Uniwersytetu Wrocławskiego (2003-2011). Była tam promotorem ośmiu prac magisterskich. W Instytucie Fizyki Uniwersytetu Opolskiego prowadziła w latach 2006-2011 wykłady z Radionukleodiagnostyki i terapii. Brała udział w pracach Komitetów Naukowych Międzynarodowych Konferencji Młodych Naukowców (Poznań 2012, Wrocław 2013). Czynn timer uczestniczy w pracach Rady Wydziału Kształcenia Podyplomowego, wcześniej Akademii Medycznej (1992-1996) a obecnie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2012-). Jest członkiem komisji doktoranckiej przy Dziekanie ds. Studiów Doktoranckich Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim.

Była współwykonawcą polskiej części międzynarodowego programu edukacyjno-informacyjnego Komisji Unii Europejskiej „Woman II-Europejska sieć usług dla Zdrowia Kobiet” (2001-2003), koordynatorem i wykonawcą badań w programie „Wczesne wykrycie i prewencja ryzyka złamań na tle osteoporozy w polskim społeczeństwie-program EPOLOS” (2000-2002) oraz współwykonawcą projektu zamawianego „Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce-POLSENIOR” (2006-2011). Organizowała dwie międzynarodowe konferencje odbywające się w Polsce. Brała udział w pracach 4 komitetów organizacyjnych kongresów/konferencji a także w pracach 3 komitetów naukowych kongresów odbywających się w Polsce.

W Szpitalu Klinicznym nr 1 uruchomiła w roku 1997 Pracownię Densytometryczną a w 2001 Pracownię Medycyny Nuklearnej przy Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami. W obu pracuje do chwili obecnej. Była konsultantem wojewódzkim w dziedzinie medycyny nuklearnej dla województwa dolnośląskiego (2002-2014) i opolskiego (2006-2015).

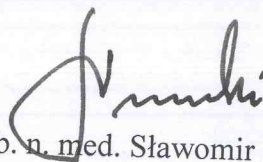
Była członkiem założycielem i skarbnikiem pierwszego w Polsce towarzystwa naukowego zajmującego się otyłością (Polskie Towarzystwo Patogenezy i Terapii Otyłości; 1995-2005). Od 1994 roku jest członkiem a od 2008 pracuje w strukturach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego jako skarbnik Zarządu Głównego (2008-2016), przewodnicząca Sekcji Osteoporozy (2016-) i skarbnik Dolnośląskiego Oddziału Terenowego Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (2016-).

Pracowała w radzie naukowej czasopisma Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii. Recenzowała prace w czasopismach: Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii oraz Journal Clinical Endocrinology and Metabolism.

V. Podsumowanie.

Biorąc pod uwagę sprecyzowany i merytorycznie znaczący dotychczasowy dorobek naukowy dr n. med. Diany Marii Jędrzejuk jak również Jej działalność dydaktyczną i organizacyjną jestem przekonany, że w pełni zasługuje na awans naukowy. Przedłożone osiągnięcie naukowe wnosi istotny wkład wiedzy i wraz z całokształtem dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego spełnia kryteria stawiane kandydatowi do stopnia doktora habilitowanego. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o nadanie dr n. med. Dianie Marii Jędrzejuk stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie medycyna.

Białystok, dn. 28.10.2019r.



Prof. dr hab. n. med. Sławomir Jerzy Terlikowski