



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska – Stankiewicz

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego

**Recenzja habilitacyjna dorobku naukowego dr n. med. Katarzyny Siewko
pt. „Analiza wybranych czynników immunologicznych i biochemicznych u
osób ze zwiększonym rodzinnym ryzykiem wystąpienia cukrzycy o podłożu
autoimmunizacyjnym oraz noworozpoznaną cukrzycą typu 1 i LADA”**

1. Dane biograficzne

Dr n. med. Katarzyna Siewko urodziła się w 1974 roku, tytuł lekarza uzyskała po ukończeniu studiów wyższych na wydziale lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w 1994 roku. Od chwili ukończenia studiów medycznych od początku związana z Kliniką Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych w Białymstoku.

2. Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.07.2019 – obecnie – wykładowca - pracownik dydaktyczny, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (UMB)

02.10.2017r. – 30.06.2019r. – adiunkt, pracownik naukowo-dydaktyczny, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

01.09.2007r. – obecnie – starszy asystent – Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) w Białymstoku

01.09.2006r. – 31.08.2007r. – młodszy asystent – Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

01.09.2001r. – 31.08.2006r. – rezydent – Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego SzpitalaKlinicznego w Białymstoku

01.06.2001r. – 31.08.2001r. – wolontariat - Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego SzpitalaKlinicznego w Białymstoku

31.03.1999r. – 31.03.2001r. – lekarz stażysta – Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

01.04.2015r. - obecnie – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii

3. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

27.12.2021r. – zamknięcie specjalizacji w dziedzinie medycyny nuklearnej, przed egzaminem specjalizacyjnym

16.12.2020r. – certyfikat w dziedzinie ochrony radiologicznej pacjenta w zakresie LMN (lekarz wykonujący procedury z zakresu medycyny nuklearnej)

05.05.2016r. – certyfikat uprawniający do samodzielnej pracy z pacjentami na osobistych pompach insulinowych w ramach I edycji „Szkoły Pompowej” PTD

23.11.2015r. – certyfikat w dziedzinie ochrony radiologicznej pacjenta w zakresie LMN (lekarz wykonujący procedury z zakresu medycyny nuklearnej)

25.04.2014r. – tytuł specjalisty w dziedzinie diabetologii

07.03.2013r. – certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego do samodzielnego wykonywania badań USG w zakresie narządów mięszkowych i tkanek miękkich szyi

26.04.2012r. – tytuł specjalisty w dziedzinie endokrynologii

02.04.2007r. – tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych

07.06.2006r. – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych, Akademia Medyczna w Białymstoku

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena wybranych immunologicznych i metabolicznych markerów wystąpienia cukrzycy autoimmunologicznej u krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę typu 1”

10.06.1999r. – uzyskanie dyplomu lekarza, kierunek Lekarski, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii, Akademia Medycznaw Białymstoku (dyplom nr 9141/33/99)

4. Staże zagraniczne – brak informacji
5. Nagrody i wyróżnienia

Grant naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przyznany na realizację projektu „Ocena parametrów immunologicznych, hormonalnych i epigenetycznych oraz współistnienia chorób z autoagresji u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą o podłożu autoimmunologicznym oraz u krewnych I stopnia osób z cukrzycą typu 1 i LADA.”

6. **Omówienie osiągnięć naukowych (art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).**

Tytuł osiągnięcia to:

„Analiza wybranych czynników immunologicznych i biochemicznych u osób ze zwiększonym rodzinnym ryzykiem wystąpienia cukrzycy o podłożu autoimmunizacyjnym oraz noworozpoznaną cukrzycą typu 1 i LADA”

W skład osiągnięcia naukowego habilitantka włączyła 4 prace (wszystkie niżej wymienione opublikowane w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych).

- I. **Siewko Katarzyna**, Popławska-Kita Anna, Telejko Beata, Maciulewski Rafał, Zielińska Anna, Nikołajuk Agnieszka, Górską Maria, Szelachowska Małgorzata. Insulin resistance and fasting plasma glucose in first degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2013: 27, 6, 593-596
IF: 1.925 MNiSW: 100 (punktacja MNiSW zgodna z listą z 2021 roku)
- II. **Siewko Katarzyna**, Popławska-Kita Anna, Telejko Beata, Maciulewski Rafał, Zielińska Anna, Nikołajuk Agnieszka, Górską Maria, Szelachowska Małgorzata. Prognostic markers for the development of type 1 diabetes in first-degree relatives of diabetic patients. *Endokrynologia Polska* 2014: 65, 3, 176-180
IF: 0.993 MNiSW: 70 (punktacja MNiSW zgodna z listą z 2021 roku)
- III. **Siewko Katarzyna**, Popławska-Kita Anna, Telejko Beata, Abdelrazek Saeid Soleman, Górską Maria, Szelachowska Małgorzata. Organ-specific antibodies in first degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej - Polish Archives of Internal Medicine* 2015 : 125, 1-2, s. 95-97
IF: 2.054 MNiSW: 100 (punktacja MNiSW zgodna z listą z 2021 roku)
- IV. **Siewko Katarzyna**, Maciulewski Rafał, Zielińska-Maciulewska Anna, Popławska-Kita Anna, Szumowski Piotr, Wawrusiewicz-Kuryłonek Natalia,

Lipińska Danuta, Milewski Robert, Górska Maria, Krętowski Adam, Szelachowska Małgorzata.

Interleukin-6 and interleukin-15 as possible biomarkers of the risk of autoimmune diabetes development. BioMed Research International 2019, Article ID 4734063, 7pp

IF: 2.276 MNiSW: 100 (punktacja MNiSW zgodna z listą z 2021 roku)

Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 7.248, a punktacja MNiSW 340.

- **Omówienie celu naukowego artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

Głównym zagadnieniem łączącym wszystkie 4 prace jest cukrzyca typu 1. Cukrzyca typu 1 powstaje w wyniku autoimmunizacyjnej destrukcji komórek beta wysp trzustkowych, co w konsekwencji prowadzi do znacznego zmniejszenia sekrecji insuliny. Moment ujawnienia się choroby poprzedza wieloletni okres bezobjawowy. W okresie tym w surowicy krwi pojawiają się markery immunologiczne skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych, a powolnej destrukcji komórek beta trzustki towarzyszy zmniejszona sekrecja hormonów: insuliny i peptydu C. Wskutek utraty 80–90% masy tych komórek i znacznego upośledzenia wydzielania endogennej insuliny niemożliwe staje się utrzymanie homeostazy węglowodanowej, czego konsekwencją jest ujawnienie się klinicznych objawów choroby. Do chwili obecnej nie potrafimy odpowiedzieć, kiedy rozpoczyna się proces autoimmunizacyjnego niszczenia komórek produkujących endogenną insulinę i jakie testy przesiewowe mogą precyzyjnie wyselekcjonować osoby, u których istnieje ryzyko jej rozwoju, a już z całą pewnością, kiedy choroba będzie miała swój początek u osób predysponowanych genetycznie. Dlatego też do dnia dzisiejszego nie wynaleziono również skutecznej metody prewencji chorób z autoagresji.

Krewni I stopnia chorych na cukrzycę o podłożu autoimmunizacyjnym należą do grupy o zwiększonym ryzyku wystąpienia choroby. Postępowanie prewencyjne, mające na celu zahamowanie procesu autoimmunizacyjnej destrukcji komórek beta, wydaje się możliwe właśnie w okresie przedklinicznym zwanym prediabetes. Recenzent pragnie podkreślić, że zainteresowanie tym zagadnieniem sięga niemal początków drogi naukowej habilitantki, czego dowodem jest monografia będąca podstawą jej przewodu doktorskiego z 2006 roku oraz prace poglądowe opublikowane w Przeglądzie Kardiodiabetologicznym.

W pierwszej pracy (**Insulin resistance and fasting plasma glucose in first degree relatives of patients with type 1 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications 2013**) autorka przeanalizowała związki między glikemią na czczo, obecnością autoprzeciwciał, pierwszą fazą wydzielania insuliny i insulinoopornością u krewnych pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 1. Badanych zdrowych krewnych, podzieliła na dwie grupy: grupę z „wysokim-prawidłowym” FPG (≥ 88 mg/dl) i grupę z „niskim-

prawidłowym” FPG (< 88 /mg/dl). U wszystkich badanych wykonany został dożylny test tolerancji glukozy wykluczający zaburzenia gospodarki węglowodanowej i obliczone zostały pierwsza faza wydzielania insuliny (First Phase of Insulin Release - FPIR), wskaźniki HOMA (Homeostatic Model Assessment): HOMA%B – (Homeostatic Model Assessment of β Cell Function) oraz HOMAIR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) oraz stosunek FPIR do HOMAIR. Krewni z „wysokim-prawidłowym” FPG byli starsi ($p = 0,0009$), charakteryzowali się wyższym BMI ($p < 0,0001$) i niższym HOMA%B ($p = 0,0004$), niższą FPIR ($p = 0,006$) oraz niższym stosunkiem FPIR do HOMAIR ($p = 0,004$) w porównaniu z grupą z „niskim-prawidłowym” FPG. Autoprzeciwciała były obecne u 40,9% i 21,7% badanych z odpowiednio „wysokim-prawidłowym” i „niskim-prawidłowym” FPG. W grupie z „wysokim-prawidłowym” FPG glikemia na czczo korelowała dodatnio z przeciwciałami przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA – glutamic acid dekarboxylase antibodies) ($r = 0,31$, $p = 0,04$) i HOMAIR ($r = 0,19$, $p = 0,02$) oraz ujemnie z HOMA%B ($r = -0,36$, $p = 0,001$), natomiast FPIR korelowało dodatnio z HOMA%B ($r = 0,55$, $p = 0,0001$) i BMI ($r = 0,30$, $p = 0,04$). Po skorygowaniu o wskaźnik masy ciała różnica w FPIR między grupami z „wysokim-prawidłowym” i „niskim-prawidłowym” FPG pozostała istotna statystycznie ($p = 0,025$), podczas gdy różnica w stosunku FPIR do HOMAIR stała się nieistotna. Uzyskane wyniki sugerowały, że biorąc pod uwagę możliwy wpływ wieku i wskaźnika masy ciała na insulinowrażliwość, krewni pierwszego stopnia pacjentów z cukrzycą typu 1 i „wysoką-prawidłową” glikemią na czczo mają mniejszą rezerwę komórek beta i mogą stopniowo tracić zdolność kompensowania oporności na insulinę i tym samym zdolność utrzymywania normoglikemii. Badanie to było pierwszym badaniem potwierdzającym wpływ stężenia glikemii na czczo, będącej jeszcze w granicach normy, na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1.

Celem kolejnej pracy (**Prognostic markers for the development of type 1 diabetes in first-degree relatives of diabetic patients. Endokrynologia Polska 2014**) wchodzącej w skład szczególnego osiągnięcia naukowego, była ocena funkcji komórek beta oraz wskaźników insulinooporności w odniesieniu do występowania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych u krewnych pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu do zdrowych osób, nieobciążonych chorobami z autoagresji w rodzinie. Wyniki badań wykazały, że 31,1% zdrowych krewnych posiadało co najmniej jedno dodatnie miano przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych. Najczęściej wykrywanymi przeciwciałami były przeciwciała przeciwinśulinowe (IAA - insulin autoantibodies) występujące u 22,2% badanych. W grupie kontrolnej nie stwierdziliśmy natomiast obecności przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych. Porównując grupę krewnych do grupy kontrolnej, krewni chorych na cukrzycę mieli istotnie obniżony wskaźnik pierwszej fazy wydzielania insuliny ($p < 0,005$), jak również znamienne wyższy wskaźnik HOMAIR ($p < 0,005$) i niższy wskaźnik HOMA%B ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Autorka wykazała dodatnią korelację między stężeniem IAA a HOMAIR ($r = 0,287$, $p < 0,005$) oraz ujemną korelację między stężeniem IAA a HOMA%B ($r = -0,226$, $p < 0,05$). Uzyskane wyniki wskazywały, że krewni pierwszego stopnia, pomimo prawidłowej tolerancji glukozy, charakteryzują się zaburzeniami pierwszej fazy

wydzielania insuliny oraz zmniejszoną wrażliwością na insulinę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 w przyszłości.

W kolejnej pracy (**Organ-specific antibodies in first degree relatives of patients with type 1 diabetes. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2015**) habilitantka porównała występowanie przeciwciał przeciwko 21- hydroksylazie (21-OH-Abs), przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym żołądka (GPC-Abs), przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (TG-Abs), przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO-Abs) i przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH (TSHR-Abs) u krewnych pierwszego stopnia osób z cukrzycą typu 1 w porównaniu do zdrowych osób z ujemnym wywiadem rodzinnym występowania chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Wyniki tych badań wykazały, że krewni osób z cukrzycą typu 1 mają istotnie wyższe stężenia GADA i IAA ($p < 0,05$; $p < 0,01$, odpowiednio), jak również 21-OH-Abs, GPC-Abs, TPO-Abs i TSHR-Abs ($p < 0,01$, odpowiednio) w porównaniu z grupą kontrolną. Co najmniej jedno dodatnie przeciwciało przeciwko antygenom wysp trzustkowych stwierdzono u 34,4% krewnych i u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Następnie grupę krewnych podzieliła na 2 podgrupy: bez i z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych. Okazało się, że 93,5% krewnych z podgrupy z obecnością przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych miało podwyższone stężenie co najmniej jednego innego przeciwciała. Istotnie wyższe były stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom okładzinowym żołądka, przeciwko peroksydazie tarczycowej oraz przeciwko receptorowi dla TSH w podgrupie krewnych z dodatnimi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych w porównaniu z podgrupą krewnych bez przeciwciał (8,0 vs 2,5 U/ml, $p < 0,001$; 102 vs 4,7 U/ml, $p < 0,001$; 1,3 vs 1. 0 U/ml, $p < 0,001$, odpowiednio). Stężenia tych przeciwciał nie różniły się pomiędzy podgrupą krewnych bez przeciwciał i grupą kontrolną. Wyniki badań dr n. med. Katarzyny Siewko wykazały, że krewni, a w szczególności z obecnością przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych, mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju w przyszłości nie tylko cukrzycy typu 1, ale także autoimmunizacyjnej choroby tarczycy oraz autoimmunizacyjnego zapalenia błony śluzowej żołądka. W najmniejszym odsetku występowały przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie, co sugeruje, że diagnostyka w kierunku choroby Addisona w tej grupie osób powinna być wykonywana w ostatniej kolejności.

Z uwagi na udział interleukiny 15 (IL-15) i interleukiny 6 (IL-6) w patogenezie kilku chorób z autoagresji i sprzecznych informacji dotyczących roli tych cytokin w procesie diabetogennym w kolejnej pracy (**Interleukin-6 and interleukin-15 as possible biomarkers of the risk of autoimmune diabetes development. BioMed Research International 2019**) habilitantka zbadała stężenia IL-15 i IL-6 u osób z noworozpoznaną cukrzycą autoimmunizacyjną (AD - autoimmune diabetes), u ich krewnych pierwszego stopnia oraz u zdrowych osób z grupy kontrolnej. W badaniu wzięło udział 54 pacjentów z cukrzycą o podłożu autoimmunizacyjnym (AD), w tym 28 osób z cukrzycą typu LADA i 26 chorych z cukrzycą typu 1, 70 ich krewnych pierwszego stopnia i 60 osób z grupy kontrolnej. W pracy autorka przeanalizowała również przydatność dwóch pośrednich wskaźników insulinooporności – HOMAIR i eGDR (the estimated Glucose Disposal Rate). Pacjenci z AD mieli istotnie wyższą IL-15, IL-6 i HOMAIR oraz niższy eGDR niż grupa kontrolna (odpowiednio $p < 0,001$) i krewni pierwszego stopnia (odpowiednio $p < 0,001$).

Następnie porównałam osoby z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu LADA. W LADA zaobserwowałam istotnie wyższe stężenia IL-15 i IL-6 ($p < 0,001$, odpowiednio) w porównaniu z cukrzycą typu 1. Krewni pierwszego stopnia charakteryzowali się również istotnie wyższym stężeniem GADA ($p = 0,01$), IAA ($p < 0,001$), IL-15 ($p < 0,001$) i IL-6 ($p < 0,001$), wskaźnikiem HOMAIR ($p < 0,001$) oraz niższym eGDR ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Analizując podgrupę krewnych z i bez przeciwciał, zaobserwowałam znamienne wyższe stężenia IL-15, IL-6 i HOMAIR w podgrupie krewnych z dodatnimi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych w porównaniu z krewnymi bez przeciwciał (odpowiednio: $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,02$) oraz z grupą kontrolną (odpowiednio $p < 0,001$). W podsumowaniu habilitantka stwierdziła, że uzyskane wyniki wskazywały na znamienne wyższe stężenia IL-15, IL-6 i wskaźnika HOMAIR oraz znamienne niższe wartości eGDR u pacjentów z noworozpoznaną cukrzycą o podłożu autoimmunizacyjnym, co może sugerować niezależną od masy ciała rolę tych cytokin prozapalnych i insulinooporności w patogenezie cukrzycy typu 1 i LADA. Ponadto, podwyższone stężenie IL-15 i IL-6, niższa wartość eGDR oraz wyższy indeks HOMAIR u krewnych pierwszego stopnia z dodatnimi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych sugerują, że stężenie IL-15 i IL-6 w surowicy może być wykorzystane jako biomarker ryzyka AD oraz, że insulinooporność może odgrywać rolę w stadium prediabetes. Dodatnia korelacja pomiędzy IL-15 a HOMAIR oraz ujemna korelacja z eGDR wskazują, że IL-15 potencjalnie wpływa również na insulinooporność. Uzyskane wyniki sugerują także, że obie metody pomiaru insulinooporności - HOMAIR i eGDR - okazują się równie przydatne do obliczania insulinooporności w cukrzycy o podłożu autoimmunizacyjnym.

Recenzent pragnie podkreślić, że wspólnym tematem 4 prac włączonych do dorobku na stopień doktora habilitowanego było i mam nadzieję będzie poszukiwanie i identyfikacja czynników wpływających na zahamowanie chorób ze autoagresją. Temat ten jest bardzo ważnym i aktualnym zadaniem współczesnej medycyny. Wyniki badań dr Katarzyny Siewko potwierdziły, że osoby ze zwiększonym ryzykiem mają większą predyspozycję do jej rozwoju jak i również innych chorób z autoagresji. Wobec dotychczasowego braku znanych na świecie możliwości terapeutycznych prewencji tych chorób, wydaje się zasadne wprowadzenie oznaczeń badanych przez habilitantkę markerów immunologicznych i biochemicznych do rutynowej praktyki lekarskiej. Ponadto wyniki badań dr n. med. Katarzyny Siewko mogą być pomocne w rozwoju nowych skutecznych metod terapii, a dzięki temu do ochrony milionów ludzi na całym świecie przed poważnym uszczerbkiem na zdrowiu.

- **Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze**

Tematyka prac badawczych

Publikacje naukowe dr n. med. Katarzyny Siewko (inne, niż prace wchodzące w skład osiągnięcia będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego) to:

1. Cukrzyca- etiopatogeneza, powikłania i leczenie

2. Choroba Gravesa- Basedowa, ze szczególnym uwzględnieniem orbitopatii
3. Zróżnicowany nowotwór tarczycy
4. Choroba Hashimoto, wole guzkowe oraz inne zaburzenia funkcji tarczycy
5. Inne

Ad. 1. Cukrzyca - etiopatogeneza, powikłania i leczenie

W kręgu głównych zainteresowań naukowych habilitantki są krewni pierwszego stopnia osób z cukrzycą typu 1, jak również przewlekłe powikłania cukrzycy.

W badaniu u krewnych pierwszego stopnia chorych z cukrzycą o podłożu autoimmunizacyjnym oceniono w tej grupie rolę peptydu C jako markera ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 (**Endokrynologia Polska 2009**).

Współpraca z Kliniką Okulistyczną Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku dotycząca oceny predyspozycji genetycznej w rozwoju retinopatii w cukrzycy typu 1 zaowocowała pierwszą publikacją z cyklu prac dotyczących powikłań cukrzycy (**Diabetologia Polska 2005**).

Kolejnym tematem badawczym była ocena wydalania glikozaminoglikanów (GAG) z moczem jako markera wczesnych stadiów przewlekłej cukrzycowej choroby nerek i progresji choroby (**Diabetes-Metabolism Research and Reviews 2008**).

Kolejne prace to związek pomiędzy chorobami przyzębia a cukrzycą (**Advances in Medical Sciences 2014, Progress in Health Sciences 2013**), wpływ wpływu betatrofiny na funkcję komórek beta u pacjentów z noworozpoznaną cukrzycą z autoagresji oraz cukrzycą typu 2 (**Clinical Diabetology 2019**).

Ponadto dr n. med. Katarzyna Siewko jest współautorem prac popularno-naukowych dotyczących roli blokady receptorów CB1 endokannabinoidowych w leczeniu zespołu kardiometabolicznego (**Terapia 2008**) oraz opisu przypadku pacjenta z otyłością i cukrzycą typu 2 leczonego analogiem insuliny i pochodną sulfonylomocznika (**Diabetologia na co dzień 2007**).

Ad.2. Choroba Gravesa- Basedowa, ze szczególnym uwzględnieniem orbitopatii

Zainteresowanie chorobą Gravesa- Basedowa, a w szczególności orbitopatią tarczycową sięgają początków pracy zawodowej jak i naukowej dr n. med. Katarzyny Siewko. W 2001r. habilitantka opublikowała 2 prace pogładowe (**Endokrynologia Polska**) pod tytułem „Markery aktywnej fazy oftalmopatii Gravesa - przewodnik wyboru odpowiedniego leczenia” oraz „Oftalmopatia Gravesa - aktualne poglądy na diagnostykę i leczenie”, w których opisała aktualny w tym okresie stan wiedzy na temat patomechanizmów oraz metod terapii orbitopatii tarczycowej. Kontynuacją tego tematu była praca oryginalna, która ukazała się w **Hormone and Metabolic Research w 2001** roku, której celem była ocena wpływu glikokortykosteroidów na stężenie interferonu gamma (IFN γ), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α - tumor necrosis factor α), interleukiny 4 (IL-4) i 10 (IL-10) w surowicy krwi pacjentów z chorobą Gravesa- Basedowa bez oftalmopatii, pacjentów z klinicznymi objawami oftalmopatii i zdrowych ochotników. Kortykosteroidoterapia polegała na dożylnych wlewach metyloprednizolonu,

a następnie leczeniu doustnym prednizonem. Wyniki badań wskazywały, że skuteczność terapii kortykosteroidami może być związana z ich wpływem na równowagę cytokinową profilu limfocytów pomocniczych typu Th1 i Th2. Wzrost stężenia IL-4 i IL-10 w surowicy krwi podczas skutecznego leczenia kortykosteroidami wskazywał na możliwość wykorzystania tych cytokin jako predyktorów korzystnego efektu kortykosteroidoterapii w oftalmopatii Gravesa-Basedowa.

Kolejną pracą (**Advances In Medical Sciences 2013**) była ocena wpływu wybranych markerów prozapalnych na dysfunkcję śródbłonka u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa. W pracy wykazano, że dysfunkcja śródbłonka występuje już w stadium subklinicznej nadczynności tarczycy, powodując zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej, nadkrzepliwość oraz wzrost stężenia badanych przez nas cytokin takich jak interleukina 6, 12 i 18. Białka te mogą więc spełniać rolę markerów aktywności choroby Gravesa-Basedowa. Obecność uszkodzenia śródbłonka już w stadium subklinicznej nadczynności, sugeruje natomiast rozważenie włączenia leczenia na etapie dysfunkcji hormonalnej.

Kolejna praca (**BMC Endocrine Disorders 2019**) dotycząca oceny przydatności badania ^{99m}Tc-DTPA SPECT/CT w diagnostyce orbitopatii Gravesa-Basedowa w porównaniu z innymi metodami. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że metoda ^{99m}Tc-DTPA SPECT/CT stanowi bardzo przydatne narzędzie do oceny aktywnej postaci orbitopatii i wydaje się, że może być stosowana, obok badania rezonansu magnetycznego, jako referencyjna technika diagnostyczna w oftalmopatii Gravesa-Basedowa.

Ad. 3. Zróżnicowany nowotwór tarczycy

Od 2015 roku habilitantka jest członkiem zespołu lekarskiego w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych USK w Białymstoku zajmującego się kompleksową opieką nad pacjentami z nowotworem tarczycy. Odbywa się to w ścisłej kooperacji z Zakładem Medycyny Nuklearnej i I Kliniką Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej - obecnie pod nazwą „Thyroid Unit Cancer”. Efektem pracy zespołu jest cykl publikacji w tym opisie bardzo rzadko występującego przypadku pacjentki z rakiem brodawkowatym tarczycy i przerzutem tego nowotworu do przysadki (**Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Report 2020**) oraz kilku prac oryginalnych. Jedna z nich dotyczy implikacji klinicznych stosowania dozymetrii podczas adiuwantowej terapii jodem 131 (¹³¹I) u chorych ze zróżnicowanym nowotworem tarczycy (**Scientific Reports 2021**).

Następna praca z udziałem habilitantki dotyczyła oceny przy użyciu aldehydu malonowego (MDA), aktywność stresu oksydacyjnego u pacjentów z nowotworem tarczycy leczonych dawką ablacyjną ¹³¹I (**Scientific Reports 2021**). MDA jest głównym, naturalnie występującym produktem peroksydacji lipidów i jest szeroko stosowany jako marker odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów z pierwotnym nowotworem gałki ocznej. Wykazaliśmy, że zwiększony stres oksydacyjny odzwierciedlony w pomiarach MDA u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy jest dodatkowo nasilany przez leczenie adiuwantowe, jednak ustępuje on po roku od podania dawki ablacyjnej ¹³¹I. Możemy

wstępnie przypuszczać, że MDA może być użytecznym wskaźnikiem stresu oksydacyjnego u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po terapii radiojodem, ale konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Kolejne zainteresowania Ośrodka skupiały się na badaniu wpływu terapii jodem radioaktywnym na rezerwę jajnikową. W pracy opublikowanej w **Endocrine Connections (2021)** oceniono wpływ leczenia jodem radioaktywnym na liczbę pęcherzyków antralnych (AFC – antral follicle count), na stężenie inhibiny B, hormonu folikulotropowego (FSH) i AMH u kobiet po terapii 131-I dzieląc je na 2 grupy w zależności od wieku: przed i po 35 roku życia. Zaobserwowano zmniejszenie AFC, stężenia AMH, inhibiny B rok po leczeniu 131-I. Stężenie AMH było istotnie niższe w obu grupach kobiet, co sugeruje, że leczenie radiojodem istotnie wpływa na funkcjonalną rezerwę jajnikową, co ma istotne znaczenie w okresie przedmenopauzalnym. Badane przez Ośrodek markery mogą być brane pod uwagę w ocenie rezerwy jajnikowej u kobiet z rakiem tarczycy. U kobiet przed menopauzą należy rozważyć ocenę markerów czynnościowej rezerwy jajnikowej przed rozpoczęciem leczenia 131-I.

Ad. 4. Choroba Hashimoto, wole guzkowe oraz inne zaburzenia funkcji tarczycy

Zainteresowania naukowe habilitantki skupiały się także wokół innych schorzeń gruczołu tarczowego w zależności od jego funkcji hormonalnej. I tak w pracach opublikowanych w **International Journal of Endocrinology (2013, 2014 i 2015)** oraz w **Progress In Health Sciences (2014)** tematyką wiodącą była choroba Hashimoto.

Analizując markery procesów autoimmunizacyjnych i apoptotycznych w inicjacji i progresji zapalenia tarczycy typu Hashimoto powstała praca opublikowana w 2020 roku w **Journal of Clinical and Medical Images**, w której wykazano, że zwiększona ekspresja TNF- α jest stymulowana przez wysokie miano przeciwciał skierowanych przeciwko peroksydazie tarczycowej, co prowadzi do większego nasilenia procesów zapalnych w tarczycy. Stężenie TNF zależnego liganda inicjującego apoptozę (TRAIL) zmniejsza się istotnie wraz z czasem trwania choroby, co wraz z proapoptotycznym ligandem Fas (FasL), prowadzi do zwiększenia liczby cytokin prozapalnych (chemokin CXCL9, CXCL10 i CXCL11), które aktywują procesy destrukcji tyreocytów typowe dla choroby Hashimoto. Podwyższone stężenie CXCL9 wydaje się odgrywać istotną rolę w inicjacji zapalenia typu Hashimoto, podczas gdy podwyższone stężenie CXCL10 i CXCL11 wpływają na progresję choroby.

Stała i ścisła współpraca Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych USK z Zakładem Medycyny Nuklearnej USK zaowocowała analizą randomizowanego badania kontrolowanego na temat zwiększenia skuteczności terapii 131-I w nietoksycznym wole wieloguzkowym poprzez zastosowanie metimazolu (**Endocrine 2020**).

Kontynuując tematykę zaburzeń płodności, kolejna praca dotyczyła oceny składu masy ciała i stężenia AMH u kobiet z zapaleniem typu Hashimoto w okresie eutyreozy (**Frontiers In Endocrinology 2021**). W badaniu oznaczono również stężenie leptyny. Stwierdzono, że kobiety z chorobą Hashimoto charakteryzują się obniżonym stężeniem AMH w surowicy krwi i związane jest to z większą masą tkanki tłuszczowej, niezależnie

od stężenia leptyny. Może to pośrednio świadczyć o zmniejszonej liczbie pęcherzyków antralnych, co potwierdzałoby u nich przyczynę problemów z zajściem w ciążę.

Ponadto w 2017 roku we współpracy z kilkoma wiodącymi Ośrodkami w Polsce między innymi Warszawskim, Krakowskim i Poznańskim, ustalono normy stężeń dla hormonu tyreotropowego oraz wolnych hormonów tarczycy w populacji polskich zdrowych kobiet będących w ciąży, czego efektem jest publikacja, która ukazała się w **European Thyroid Journal**.

Ad. 5. Inne

Habilitantka jest współautorem zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczących badań przesiewowych w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 (**Diabetologia Kliniczna 2013, Endokrynologia Polska 2013**), jak również 4 opisów przypadków pacjentów z endokrynopatiami: barwiakiem (**Endokrynologia Polska 2013**), glukagonoma (**Progress in Health Sciences 2016**), akromegalią (**Endokrynologia Polska 2016**) oraz guzem przysadki (**Gynecological Endocrinology 2020**). Ponadto brała udział w wieloosrodkowym badaniu, którego zwieńczeniem były 2 publikacje w **New England Journal of Medicine w 2012 roku**.

Temat guzów nadnerczy pojawił się też w pracy oryginalnej pt.: „Trudności diagnostyczne dotyczące 125 przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy” (**Endokrynologia Polska 2007**).

W uwagi na coraz liczniejsze dowody na związek betatrofiny z insulinopornością, cukrzycą typu 2, otyłością i cukrzycą ciążową, w kolejnej pracy była współautorem oceny stężenia betatrofiny u zdrowych kobiet w ciąży (**Diabetes&Metabolism 2016**).

W 2019 roku powstała praca na temat wariantu genu PROX1 warunkującego podatność na cukrzycę typu 2 u mężczyzn bez cukrzycy (**Nutrients 2019**). W badaniu oceniono poposiłkowe zmiany metaboliczne w zależności od genotypów rs340874: u nosicieli genotypu CC- wysokiego ryzyka i nosicieli allelu T - niskiego ryzyka.

W 2020 roku ukazały się wyniki badania dotyczącego analizy ewentualnego związku trzech chorób autoimmunizacyjnych - stwardnienia rozsianego (SM), cukrzycy typu LADA oraz choroby Gravesa-Basedowa (GD) z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP; rs1990760) w genie IFIH1 w populacji polskiej (**Immunobiology 2020**).

Ze współpracy z Doktorantem, którego habilitantka jest promotorem pomocniczym, powstała pierwsza praca na temat niealkoholowej choroby tłuszczyczeniowej wątroby (NAFLD) (**Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2021**).

7. Pozostałe osiągnięcia zawodowe i naukowo-dydaktyczne

Habilitantka może się również poszczycić dużym dorobkiem naukowym nie tylko w dziedzinie diabetologii ale i endokrynologii. Niezwykle istotna jest aktywność naukowa dr n. med. Katarzyny Siewko poza jednostką macierzystą, albowiem jest głównym badaczem lub współbadaczem w 6 projektach ogólnopolskich współpracujących z Centrum Metabolomiki i Bioanalizy (CEMBRIO) CEU Uniwersytetu w San Pablo

(Madryt/Hiszpania).

Od początku swojej pracy zawodowej zajmuje się nie tylko nauką, ale również działalnością dydaktyczną od 2015 roku pełni również funkcję konsultanta Wojewódzkiego dziedzinie endokrynologii

Ponadto habilitantka brała aktywny udział przygotowywaniu konkursów organizowanych przez EASD w 2005 roku w Kownie (Litwa) i 2006 we Wrocławiu.

8. Dane bibliometryczne

Poza publikacjami wchodzącymi w skład szczególnego osiągnięcia naukowego habilitantka jest autorem i/lub współautorem 46 publikacji naukowych w tym: 29 prac oryginalnych, 5 opisów przypadków, 6 prac poglądowych, 4 monografie oraz 2 publikacji w badaniach wielośrodkowych oraz autorem i współautorem 63 doniesień prezentowanych na 38 konferencjach krajowych i 25 kongresach międzynarodowych.

Łączna punktacja całości dorobku to:

Impact Factor - 66,502

MNiSW - 825

Liczba cytowań wg Web of Science:

Core Collection – 167 (166 bez autocytowań) h-index- 8

All Databases – 1859 (1855 bez autocytowań) h- index – 8

9. Podsumowanie

Cykl 4 publikacji spójnych tematycznie pt. „Analiza wybranych czynników immunologicznych i biochemicznych u osób ze zwiększonym rodzinnym ryzykiem wystąpienia cukrzycy o podłożu autoimmunizacyjnym oraz noworozpoznaną cukrzycą typu 1 i LADA” (o łączny IF 7.248 i 340 punktów MNiSW), będących podstawą ubiegania się dr Katarzyny Siewko o stopień doktora habilitowanego świadczy o dużym znaictwie przedmiotu, a wyżej wymienione prace stanowią istotny wkład w naukę polską w dziedzinie diabetologii.

Jako recenzent powołany przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Katarzynie Siewko w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne stwierdzam, że dorobek naukowy, działalność dydaktyczna oraz organizacyjna a także zaangażowanie jako konsultanta wojewódzkiego w problemy regionu wskazują na jej dużą dojrzałość naukową, nowoczesny warsztat badawczy i niezwykle zdolności organizacyjne. Zatem z prawdziwą przyjemnością zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Katarzyny Siewko do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii, Diabetologii
i Chorób Wewnętrznych

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz