

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: **Małgorzata Anna Wójcik** (nazwisko rodowe Nowak)

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- Dyplom ukończenia studiów wyższych medycznych na kierunku lekarskim z wynikiem bardzo dobrym – Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, 21.06.2004 r.
- Dyplom uzyskania stopnia doktora nauk medycznych, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 19. 03. 2009 r.
Tytuł rozprawy: *Wpływ zaburzeń metabolicznych w cukrzycy typu 1 na niektóre parametry funkcji serca u młodzieży w okresie pokwitania.*
- Dyplom uzyskania stopnia specjalisty w dziedzinie pediatria, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 20.10.2011 r.
- Dyplom uzyskania stopnia specjalisty w dziedzinie endokrynologia, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 23.11.2015 r.
- Dyplom uzyskania stopnia specjalisty w dziedzinie endokrynologia i diabetologia dziecięca, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 25.11.2015 r.

3. Dotychczasowe zatrudnienie w jednostkach naukowych

- 2005-2008 Studia Doktoranckie w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CMUJ
- 2008-nadal Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii PAIP CMUJ (Obecnie Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii Instytutu Pediatrii WL UJ) - asystent; (od 2011 r. adiunkt)

Z Kliniką Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CMUJ (obecnie Instytut Pediatrii WL UJ) jestem związana od trzeciego roku studiów. W ramach Studenckiego Koła Naukowego oraz indywidualnego toku studiów z poszerzeniem programu w zakresie pediatrii rozwijałam tam umiejętności praktyczne oraz zdobywałam pierwsze doświadczenia w pracy naukowej. Tam też po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim UJ i stażu podyplomowego w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie w 2004 r. rozpoczęłam studia doktoranckie pod opieką naukową Prof. dr hab. med. Jerzego B. Starzyka. W 2009 r. obroniłam z wyróżnieniem pracę pt. *Wpływ zaburzeń metabolicznych*

w cukrzycy typu 1 na niektóre parametry funkcji serca u młodzieży w okresie pokwitania, której część wyników została zaprezentowana w formie doniesienia na 49 Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej (49th European Society for Paediatric Endocrinology Meeting) w 2008 nominowanego do nagrody Prezydenta ESPE. Od 2008 r. jestem zatrudniona w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży na etacie naukowym (2008-2011 -asystent, 2011-nadal- adiunkt). W okresie 2005-2011 odbywałam szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie pediatrii w Klinice Chorób Dzieci Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, kierowanej wówczas przez Prof. dr hab. med. Jacka J. Pietrzyka. W październiku 2011 r. uzyskałam tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii, w kolejnym roku rozpoczęłam szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie endokrynologii, które zakończyłam uzyskując tytuł specjalisty w listopadzie 2015 r. W 2015 r. decyzją Ministra Zdrowia uznającego mój dotychczasowy dorobek naukowy i zawodowy, zostałam zakwalifikowana do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, który zdałam w listopadzie 2015 r z wynikiem bardzo dobrym. Wynikiem mojej dotychczasowej pracy naukowej jest współautorstwo lub autorstwo 30 publikacji oryginalnych, 12 kazuistycznych, 2 poglądowych, 30 rozdziałów w podręcznikach, w tym jednego w języku angielskim oraz 61 doniesień zjazdowych. Wyrazem uznania dla mojej działalności są nagrody krajowe oraz międzynarodowe, w tym najważniejsze: The Young Scientist Prize for the Paediatric Endocrinology Publication 2010, European Society of Paediatric Endocrinology oraz pierwsza nagroda Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej (PTED) im. Profesora Tomasza Romera za najlepszą publikację w dziedzinie endokrynologii pediatrycznej w Polsce w 2010 r. za pracę *Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Newborns – A Case Presentation and Literature Review* (J. Starzyk, M. Wójcik, J. Wojtyś, P. Tomasik, Z. Mitkowska, J.J. Pietrzyk *Hormone Research* 2009; 71(1):6060-64). Od 2013 r. roku jestem członkiem rady redakcyjnej czasopisma *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*, recenzowałam także prace dla sześciu czasopism zagranicznych. Istotną część mojego dorobku naukowego stanowią prace wykonane wspólnie z członkami Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, którego jestem opiekunem. Pod moją opieką powstało 6 prac opublikowanych w czasopismach polskich i zagranicznych oraz 19 doniesień zjazdowych, z których 8 zostało wyróżnionych lub nagrodzonych na polskich i zagranicznych konferencjach medycznych dla studentów medycyny. Byłam także opiekunem naukowym dwóch prac magisterskich, na Kierunku Dietetyka, Wydziale Lekarskim UJ CM. W czasie mojej pracy w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży brałam udział w organizacji 11 konferencji naukowych i szkoleniowych.

Ponadto w latach 2005-2012 pełniłam funkcję sekretarza zarządu Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Od 2006 r. współpracuję z wydawnictwem Medycyna Praktyczna początkowo zajmując się tłumaczeniami na język polski artykułów o tematyce medycznej, publikowanych w czasopismach Medycyna Praktyczna-Pediatrics i Medycyna Praktyczna –Szczepienia (łącznie 36 artykułów), a od 2014 r. opracowując materiały szkoleniowe o tematyce związanej z endokrynologią i diabetologią dziecięcą (3 publikacje).

4. Osiągnięcie wynikające z 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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Wpływ czynników wzrostu fibroblastów 19, 21 i 23 (FGF-19, FGF-21, FGF-23) na rozwój powikłań metabolicznych otyłości u dzieci i młodzieży ”

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (IF 6,338):

1. **Wójcik M, Dolezal-Oltarzewska K, Janus D, Drozd D, Sztefko K, Starzyk J.**
FGF23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents - preliminary results.
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2012;77(4):537-40. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04299.x.
Impact Factor ISI: 3.396
Punktacja MNiSW: 30.000
2. **Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K, Drozd D, Sztefko K, Starzyk JB.**
The association of FGF23 levels in obese adolescents with insulin sensitivity.
J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2012;25(7-8):687-90.
Impact Factor ISI: 0.747
Punktacja MNiSW: 20.000
3. **Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K, Kalicka-Kasperczyk A, Poplawska K, Drozd D, Sztefko K, Starzyk JB.**
A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of non-alcoholic fatty liver disease in obese adolescents.

J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2012;25(11-12):1089-93. doi: 10.1515/jpem-2012-0253. DOI: 10.1515/jpem-2012-0253

Impact Factor ISI: 0.747

Punktacja MNiSW: 20.000

4. **Wojcik M, Janus D, Zygmunt-Gorska A, Starzyk JB.**

Insulin resistance in adolescents with Turner syndrome is comparable to obese peers, but the overall metabolic risk is lower due to unknown mechanism.

J. Endocrinol. Invest. 2015;38(3):345-9. doi: 10.1007/s40618-014-0180-8. Epub 2014 Oct 11. DOI: 10.1007/s40618-014-0180-8

Impact Factor ISI: 1.448

Punktacja MNiSW: 15.000

c) Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Otyłość u dzieci i młodzieży stanowi obecnie jeden z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie. Szczególną uwagę zwraca ciągle obniżająca się granica wieku występowania insulinooporności i zależnych od niej powikłań metabolicznych otyłości. Wieloletnie obserwacje własne przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów, jak również nieliczne w tym zakresie dane literaturowe, wskazują na występowanie indywidualnych różnic w zakresie nasilenia insulinooporności i jej konsekwencji metabolicznych, niezależnie od masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej. Określenie czynników zwiększających ryzyko występowania powikłań otyłości u dzieci, u których nie występują jeszcze jawne powikłania metaboliczne, albo stopień ich zaawansowania jest niewielki ma zatem nie tylko istotne znaczenie poznawcze, ale także praktyczne. Praca w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży umożliwiła mi przeprowadzenie badań mających na celu określenie nowych, nieznanych wcześniej czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zaburzeń typowych dla zespołu metabolicznego u dzieci z otyłością. Należą do nich fibroblastowe czynniki wzrostu 19, 21 i 23 (ang. Fibroblast Growth Factor, FGF-19, FGF-21 i FGF-23). Choć zostały one pierwotnie opisane i sklasyfikowane jako czynniki wzrostowe, to jak wykazały dalsze badania ich główne znaczenie biologiczne związane jest z aktywnością hormonalną w zakresie regulacji metabolizmu glukozy, tłuszczów oraz wapnia i fosforu. Ich potencjalny wpływ

na powstawanie powikłań otyłości u dzieci i młodzieży był przedmiotem prowadzonych przez mnie badań, których wyniki zostały przedstawione w omówionych poniżej pracach.

Pierwsze, wstępne wyniki moich badań zostały opublikowane w 2012 r. w pracy nr 1 (*Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2012;77(4):537-40; IF 3,396). Badanie miało pionierski charakter, ponieważ nigdy wcześniej nie wykazano tak jednoznacznego związku pomiędzy stężeniem FGF-23 a insulinoopornością u dzieci w okresie pokwitania. Wcześniej, od czasu odkrycia, FGF-23 był postrzegany jedynie jako substancja o aktywności hormonalnej o silnym działaniu zwiększającym wydalanie fosforanów z moczem i hamującym syntezę aktywnej postaci witaminy D (1,25OHD). Wcześniejsze, nieliczne próby analizy związku pomiędzy FGF-23 a metabolicznymi powikłaniami otyłości prowadzone były u chorych w podeszłym wieku obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi, co z pewnością wpłynęło na niejednoznaczność uzyskiwanych wyników. W prospektywnym badaniu własnym obejmującym 68 pacjentów z otyłością oceniałam związek pomiędzy stężeniem FGF-23 a wybranymi parametrami oceny auksologicznej, metabolizmu glukozy oraz lipidów. Wstępne, opublikowane wyniki badania wskazały na istnienie znamiennej ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem FGF-23 a wskaźnikiem oporności na insulinę (HOMA-IR).

W trakcie kolejnego etapu badania skupiłam się na szczegółowej analizie porównawczej stężeń FGF-23 u chorych z otyłością i opornością na insulinę oraz bez insulinooporności. Wyniki badania zostały opublikowane w pracy nr 2 (*J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012;25(7-8):687-90; IF 0,747). Badanie zostało przeprowadzone na grupie 57 chorych z otyłością w wieku pokwitania. W tej grupie u 36 badanych stwierdzono biochemiczne cechy insulinooporności (średnia wartość HOMA-IR 5,37), pozostali, u których wartość HOMA-IR była prawidłowa dla okresu dojrzewania (<3,16) stanowili grupę porównawczą. Chorzy z insulinoopornością prezentowali znamienne niższe stężenie FGF-23 w porównaniu do otyłych rówieśników o podobnych parametrach auksologicznych i zawartości tkanki tłuszczowej, ale z prawidłowymi wynikami HOMA-IR. Wyniki obu badań przedstawionych w pracach nr 1 i 2 wykluczają istnienie zależności między stopniem nasilenia otyłości, zawartością tkanki tłuszczowej a stężeniem FGF-23. Wskazują natomiast na znaczenie zmniejszonego stężenia FGF-23 jako wcześnie występującego czynnika ryzyka rozwoju insulinooporności u dzieci w okresie dojrzewania płciowego.

Kolejnym analizowanym przeze mnie zagadnieniem był wpływ FGF-19 na rozwój powikłań otyłości. Wcześniejsze, nieliczne badania eksperymentalne i pojedyncze obserwacje prowadzone u ludzi wskazywały na prawdopodobne znaczenie FGF-19 w rozwoju zespołu

metabolicznego. FGF-19 jest czynnikiem o aktywności hormonalnej, powstającym w jelicie cienkim i wywierającym wpływ na krążenie kwasów żółciowych. Na podstawie badań przeprowadzonych u dorosłych z cukrzycą typu 2 podejrzewano także, iż może on mieć znaczenie w metabolizmie glukozy i lipidów oraz rozwoju stłuszczenia wątroby. W badaniu przeprowadzonym na grupie 23 otyłych dzieci w okresie dojrzewania płciowego z cechami niealkoholowego stłuszczenia wątroby (podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej oraz charakterystyczny obraz ultrasonograficzny), insulinoopornością i hipertrójglicydemią oraz w grupie kontrolnej (34 dzieci) o porównywalnych parametrach oceny auksologicznej ale bez powikłań otyłości oceniałam stężenie FGF-19. Wyniki badania zostały opublikowane w pracy nr 3 (*J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012;25(11-12):1089-93; *IF* 0,747). U chorych z otyłością powikłaną insulinoopornością i stłuszczeniem wątroby stężenie FGF-19 było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej. Określenie tego nowego czynnika ryzyka może mieć w przyszłości znaczenie diagnostyczne, jak również potencjalne znaczenie terapeutyczne, co zostało podkreślone przez jednego z recenzentów pracy.

Przedmiotem mojego zainteresowania naukowego jest również występowanie powikłań metabolicznych otyłości u dziewcząt z zespołem Turnera. Wiadomo, że ta chromosomopatia obok typowych cech fenotypowych – niskiego wzrostu i hipogonadyzmu, jest związana z większym ryzykiem występowania nadwagi, otyłości i jej powikłań. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko metaboliczne jest prowadzone prozrostowe leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. W badaniu, którego wyniki przedstawiłam w pracy nr 4 (*J. Endocrinol. Invest.* 2015 Mar;38(3):345-9; *IF* 1,448) analizowałam udział fibroblastowych czynników wzrostu (FGF-19, FGF-21 i FGF-23) w powstawaniu zespołu metabolicznego u dziewcząt z zespołem Turnera i otyłością leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu w porównaniu do rówieśniczek o podobnych parametrach auksologicznych, ale bez zespołu Turnera. Nie stwierdziłam znamienych różnic w zakresie stężeń FGF-23 i FGF-19. Interesująca była natomiast obserwacja znamienne zmniejszonego stężenia FGF-21 (293,9 vs 514,7 pg/ml, $p=0,007$). Spośród wszystkich trzech badanych przeze mnie fibroblastowych czynników wzrostu, FGF-21 ma najlepiej udokumentowane znaczenie metaboliczne. Z opublikowanych wcześniej badań wiadomo, że zwiększone stężenie FGF-21 jest istotnym czynnikiem ryzyka występowania zespołu metabolicznego. Może to tłumaczyć mniejsze nasilenie występowania powikłań otyłości u dziewcząt z zespołem Turnera, pomimo porównywalnego stopnia otyłości i oporności na insulinę, co także wykazano w pracy. Wyniki badania wskazują na istnienie odmienności

w zakresie rozwoju powikłań typowych dla zespołu metabolicznego u dziewcząt z zespołem Turnera.

Wyrazem uznania dla moich osiągnięć w badaniach nad rolą fibroblastowych czynników wzrostu 19, 21 i 23 w patogenezie powikłań otyłości u dzieci była druga nagroda w konkursie na najlepsze wystąpienie na sesji plenarnej V Zjazdu-XIX Sympozjum Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej w Warszawie w 2013 r. za pracę pt. *Rola FGF19, FGF21 oraz FGF 23 w rozwoju insulinooporności i zespołu metabolicznego u młodzieży z otyłością* oraz wyróżnienie w konkursie o Nagrodę Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej im. Profesora Tomasza Romera za najlepszą publikację w dziedzinie endokrynologii pediatricznej w 2012 r. za artykuł pt. *FGF23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents - preliminary results (praca nr 1)*.

Podsumowanie

- Fibroblastowe czynniki wzrostu FGF-19, FGF-21 i FGF-23 mają znaczenie w powstawaniu powikłań metabolicznych otyłości u dzieci i młodzieży.
- Zmniejszone stężenie FGF-23 jest związane z występowaniem insulinooporności u dzieci i młodzieży.
- Zmniejszone stężenie FGF-19 jest związane z występowaniem insulinooporności i jej powikłań w postaci hipertrójglicydemii oraz niealkoholowej choroby tłuszczoczeniowej wątroby u dzieci z otyłością.
- Zmniejszone stężenie FGF-21 u chorych z otyłością i zespołem Turnera jest związane z mniej nasilonymi powikłaniami typowymi dla zespołu metabolicznego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Analiza bibliometryczna dorobku naukowego

Sumaryczny Impact Factor według listy Journal Citation reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: 28,717

- prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, wchodzące w skład osiągnięcia IF: 6,338

- prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych nie wchodzące w skład osiągnięcia IF : 20,643

- prace opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych IF: 1,73

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 87

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 6

Rozdział w podręczniku lub monografii: 30

Liczba streszczeń: 61

Szczegółowy wykaz publikacji i doniesień konferencyjnych oraz analiza bibliometryczna zostały zawarte w załącznikach nr 3 i 5 dołączonych do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

b) Tematyka publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Poza pracami wybranymi jako osiągnięcie w rozumieniu ustawy, mój pozostały, recenzowany dorobek naukowy po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych, obejmuje współautorstwo 30 prac oryginalnych (10 pierwszy autor), 12 prac kazuistycznych (4 pierwszy autor), 2 prac poglądowych oraz 1 rozdziału w monografii zagranicznej i 29 rozdziałów w monografiach i podręcznikach polskich.

Poniżej omawiane prace są wynikiem mojej pracy w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Instytutu Pediatrii UJCM i dotyczą różnych zagadnień z zakresu pediatrii, endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Znaczna część publikacji pozostaje w związku tematycznym z pracami wybranymi jako osiągnięcie naukowe, ponieważ dotyczy problematyki otyłości i jej powikłań u dzieci i młodzieży. W pracy poświęconej częstości występowania zaburzeń metabolizmu lipidów u młodzieży z otyłością wykazaliśmy, iż zaburzenia lipidowe występują u około połowy otyłych nastolatków, a u jednej dziesiątej mają charakter dyslipidemii aterogennej. Wyniki pracy wskazują również, że jednym z najistotniejszych czynników zwiększającym ryzyko wystąpienia aterogennego profilu u młodzieży z otyłością jest insulinooporność, mniejsze znaczenie ma natomiast nasilenie otyłości wyrażone standaryzowanym BMI (BMI-SDS) (*Przeg. Lek 2010;67(11): 1168-1171*). Badanie to pozwoliło na modyfikację przyjętego wcześniej postępowania diagnostycznego mającego na celu określenie powikłań otyłości u dzieci i młodzieży. Moje zainteresowania szeroko pojętymi zaburzeniami metabolizmu lipidów dotyczą także uwarunkowanych genetycznie dyslipidemii. Znaczną grupę chorych pozostających pod moją opieką stanowią dzieci z rodzinną hipercholesterolemią. Dzięki współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Metabolicznych UJ CM mogłam uczestniczyć w projekcie poświęconym badaniu podłoża molekularnego i wybranych zagadnień

klinicznych rodzinnej hipercholesterolemii w populacji małopolskiej. Wyniki pracy były przedmiotem doniesień zjazdowych i publikacji (*Angiology* 2016, 67(5):471-7, *Atherosclerosis Supplemets* 2011; 12: 125). Moje zainteresowania naukowe związane z otyłością i jej powikłaniami u dzieci i młodzieży rozwijałam i realizowałam także w projektach badawczych poświęconych występowaniu nadciśnienia tętniczego u dzieci z nadmierną masą ciała. W pierwszej opublikowanej na ten temat pracy wykazaliśmy, że nadciśnienie tętnicze oceniane na podstawie pomiarów klasyczną metodą osłuchową (Korotkowa) występuje u ponad połowy badanych, czyli znacznie częściej niż podawano we wcześniej opublikowanych pracach. Nową obserwacją było wykazanie związku wartości ciśnienia tętniczego ze stężeniem kwasu moczowego (*Przeg. Lek.* 2013; 70 (1): 6-10). Rolę hiperurykemii jako czynnika ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego u młodzieży z otyłością potwierdziliśmy także w kolejnym badaniu z wykorzystaniem całodobowego, ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego. W tej samej pracy wykazaliśmy również istotny związek pomiędzy zaburzeniami dobowego rytmu ciśnienia tętniczego a nieprawidłowym profilem kortyzolemii i zwiększonym wydalaniem wolnego kortyzolu z moczem (*Neuroendocrinol. Lett.* 2015;36(6):583-8). Znaczenie hiperkortyzolemii w patogenezie zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego wykazaliśmy także w pracy poświęconej ocenie 24-godzinnego profilu ciśnienia tętniczego u chorych przewlekłe leczonych glikokortykosteroidami z powodu wrodzonego przerostu nadnerczy lub niewydolności nadnerczy (*J. Steroids Horm. Sci.* 2013, s 12). Wyniki tych obserwacji przyczyniły się do modyfikacji sposobu dawkowania leku i kontroli skuteczności leczenia poprzez większą indywidualizację podaży hydrokortyzonu i/lub fludrokortyzonu. Ważny kliniczny problem występowania nadciśnienia i innych powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy był także jednym z tematów poruszanych w pracy pogładowej poświęconej odległym następstwom leczenia glikokortykosteroidami prowadzonego w dzieciństwie i okresie dorastania (*Klin. Pediatr.* 2012; 20(2): 237-242). Dzięki współpracy z Kliniką Gastroenterologii i Żywienia Instytutu Pediatrii UJCM oraz Zakładem Biochemii Klinicznej Instytutu Pediatrii UJ CM mogłam doskonalić moje doświadczenie kliniczne i naukowe w zakresie diagnostyki i leczenia hepatologicznych konsekwencji otyłości. Chociaż niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby należy do najczęściej występujących powikłań otyłości wieku dziecięcego, dotychczas nie opracowano skutecznej, trafnej i bezpiecznej metody jej rozpoznawania. Prowadzone przez nas prace miały na celu ocenę przydatności nowych, nieinwazyjnych technik diagnostycznych – testu oddechowego z metacetyną oraz testu ELF (Enhanced Liver Fibrosis Test)

w rozpoznawaniu uszkodzenia hepatocytów u dzieci z otyłością (*Gastroenterol. Pol.* 2012; 19:119-122, *Neuroendocrinol. Lett.* 2015; 36(7):700-5). Wstępne wyniki badań nie pozwoliły na uznanie żadnej z metod za szczególnie przydatną, niemniej jednak przyczyniły się do znacznie lepszego poznania problemu i stały się punktem wyjścia do dalszych, kontynuowanych obecnie badań. Kolejną pracą, która dotyczyła patogenezy powikłań otyłości u dzieci było badanie prowadzone we współpracy z Katedrą Immunologii i Transplantologii Klinicznej UJ CM. Wyniki naszych badań wskazują, że u niektórych chorych insulinooporność występuje w znacznie młodszym wieku niż dotychczas uważano, już w pierwszych latach życia. Zjawisko to było związane ze zwiększoną ekspresją genów powiązanych z występowaniem otyłości brzusznej i cukrzycy typu 2 (*Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2015; 123 (4):252-9). Ważną częścią mojej pracy w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży jest także opieka nad pacjentami z cukrzycą typu 1. Szczególnie interesujący wydaje mi się problem diagnostyki i prewencji rozwoju powikłań w tej grupie chorych. Problematyka występowania przedklinicznych zmian w układzie krążenia była przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej. Wybrane wyniki zostały przedstawione w kilku doniesieniach zjazdowych, w tym na 49th European Society for Paediatric Endocrinology Meeting w 2008, gdzie zostałam nagrodzona nominacją do Nagrody Prezydenta ESPE. Wyniki moich badań wykazały występowanie upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory serca już u bezobjawowych chorych z cukrzycą typu 1 w okresie dojrzewania o niezadowalającym wyrównaniu metabolicznym w dłuższym, kilkuletnim okresie (*J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010;23(10):1055-64). Istotne znaczenie poznawcze miała także praca poświęcona epidemiologii cukrzycy typu 1, w której przeanalizowaliśmy występowanie nowych zachorowań w okresie 26 lat (*Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (10): 1319-24). W badaniu tym wykazaliśmy znamienne zwiększenie zapadalności na cukrzycę typu pierwszego wśród dzieci poniżej 15 roku życia (z 5,2/100000/rok w 1987 r. do 21,9/100 000/rok w 2012 r.), przy niemal nie zmienionym, relatywnie wysokim odsetku dzieci z ciężką kwasicą ketonową w chwili rozpoznania cukrzycy. Przedmiotem odrębnej publikacji była szczegółowa ocena dynamiki zmian stanu klinicznego u dzieci i młodzieży w momencie rozpoznania cukrzycy w okresie 6 lat obserwacji świeżych zachorowań (*Endokrynol. Pediatr.* 2014;13: 25-33). Rzadkie powikłania cukrzycy typu 1, takie jak hemoglobinuria towarzysząca cukrzycowej kwasicy ketonowej oraz lipoatrofia cukrzycowa były przedmiotem dwóch kolejnych opracowań (*Endokrynol. Pediatr.* 2008;7: 71-74, *Endokrynol. Pediatr.* 2012; 11: 27-31). Dzięki współpracy z Akademią Wychowania Fizycznego w Krakowie miałam możliwość przeprowadzenia badań dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na metabolizm glukozy

u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (*Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab* 2011;17:188-194 i *Endokrynol. Pediatr.* 2014; 13: 35-44). Znaczną część mojej pracy klinicznej stanowi opieka nad chorymi leczonymi ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu w ramach programów terapeutycznych oraz sponsorowanych badań klinicznych. Tematyka diagnostyki niedoboru wzrostu i jego leczenia były tematem rozdziałów w 2 podręcznikach pediatrii, których jestem współautorem. Typowe problemy związane z przewlekłym leczeniem takich pacjentów zostały przedstawione w 2 pracach poświęconych temu zagadnieniu (*Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2008;14: 57-60 i *Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, 2007, s. 19-26*). Doświadczenia zdobyte w pracy z chorymi pozwoliły mi na opublikowanie 2 prac poświęconych korzystnym efektem niestandardowego stosowania ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu u pacjentów z niedoborem wzrostu i przewlekłymi chorobami zapalnymi – młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i chorobą Leśniowskiego-Crohna (*Endokrynol. Otyłość Zaburzenia Przemiany Materii (Druk)* 2010;6: 67-71 i *Endokrynol. Otyłość Zaburzenia Przemiany Materii (Druk)* 2008;4: 95-99). Kontynuacją tej tematyki był rozdział pt. *Recombinant human growth hormone treatment in patients with growth deficiency and Crohn's Disease – New perspectives* (w. *Crohn Disease, Novapublishers 2008, New York*). W ramach badań prowadzonych w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży analizowaliśmy także wpływ leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu na gęstość mineralną kości u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki i wielohormonalną niedoczynnością przysadki (*Przegl. Lek.* 2010;67(11): 1160-1167). We współpracy z Kliniką Chorób Dzieci w ramach Katedry Pediatrii powstała praca wskazująca na istotne znacznie prognostyczne stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu - 1 (IGF-1) u dzieci w wieku 7 lat urodzonych z bardzo niską masą ciała (*J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*2011; 24(9-10):651-7). W mojej codziennej pracy w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży coraz częściej spotykam się z problemami powikłań w zakresie układu wydzielania wewnętrznego po leczeniu chorób nowotworowych. Analiza przypadków pacjentów leczonych w Klinice zaowocowała publikacją 4 prac, z których 2 poświęcone zostały diagnostyce i leczeniu odległych powikłań po leczeniu litych guzów ośrodkowego układu nerwowego (*Endokrynol. Otyłość Zaburzenia Przemiany Materii (Druk)*2009;5:1-6 i *Przeg. Lek.* 2010; 6: 1132-1135), a dwie kolejne zaburzeniom gospodarki wodno-elektrolitowej po operacjach neurochirurgicznych (*Indian J. Pediatr.* 2014; 81(12):1307-14, *Neuroendocrinol. Lett.* 2014; 35(4): 252-6). W związku tematycznym z wymienionymi powyżej pozostają również prace poświęcone współwystępowaniu zaburzeń strukturalnych i czynnościowych ośrodkowego układu nerwowego oraz endokrynopatii

(Przeg. Lek. 2010; 67:1120-1126 i Przeg. Lek. 2010;67: 1127-1131) oraz typowych zaburzeń endokrynologicznych u chorych z neurofibromatozą typu 1 (Przeg. Lek. 2010; 67: 1155-59). Odrębną grupę publikacji stanowią prace poświęcone opisom rzadkich, interesujących przypadków, które obok znaczenia poznawczego wydają się mieć szczególne znaczenie użytkowe. Na uwagę zasługuje szczególnie praca poświęcona wyjaśnieniu patomechanizmu powstawania zespołu hiperstymulacji jajników u wcześniaków, która zostało nagrodzone *The Young Scientist Prize for the Pediatric Endocrinology Publication 2010*, European Society of Paediatric Endocrinology oraz pierwszą nagrodą PTED im. Profesora Tomasza Romera za najlepszą publikację w dziedzinie endokrynologii pediatricznej w Polsce w 2010 r. (*Horm. Res. 2009;71(1): 60-4*). W pracy poświęconej atypowej prezentacji zespołu Cushinga z mikrogruczolakiem przysadki produkującym ACTH wykazaliśmy wpływ stosowania pochodnych kwasu retinowego na maskowanie typowej manifestacji choroby, a przez to opóźnienie postawienia właściwego rozpoznania (*Endocr. Pract. 2014, 20(11):219-24*). Praca w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży umożliwiła mi zapoznanie się z teoretycznymi oraz praktycznymi aspektami problematyki szeroko pojętych zaburzeń wydzielania wewnętrznego u dzieci i młodzieży. Rezultatem tego jest współautorstwo 5 rozdziałów w opracowaniach monograficznych, w tym jednym anglojęzycznym oraz 25 rozdziałów w dwóch podręcznikach pediatrii.

Małgorzata Węgrzyn

17.06.2016r.