

Dr n. med. Mateusz Jagła

Autoreferat

w postępowaniu o uzyskanie tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych

Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Ciągłe monitorowanie glikemii - nowe narzędzie diagnostyki zaburzeń glikemii u
noworodków urodzonych przedwcześnie”**

Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii

Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Przemko Kwinta

Kraków, 2019

SPIS TREŚCI

1. ŻYCIORYS, PRZEBIEG KSZTAŁCENIA	3
1.1 Dane osobowe.....	3
1.2 Życiorys	3
2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE	5
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I DOSKONALENIU ZAWODOWYM	6
3.1 Zatrudnienie w placówkach leczniczych	6
3.2 Zatrudnienie w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum	6
4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIE WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 ROKU O STOPNIACH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2017 R. POZ. 1789)	7
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	7
4.2 Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	7
4.3 Omówienie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	9
5. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH	20
6. KIERUNKI ROZWOJU NAUKOWEGO	21
6.1 Znaczenie czynników genetycznych w rozwoju późnych powikłań wcześniactwa ...	21
6.2 Diagnostyka ultrasonograficzna u dzieci i noworodków	24
6.3 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w okresie noworodkowym.....	29
6.4 Diagnostyka genetyczna w zespołach mnogich wad rozwojowych	31
7. POZOSTAŁA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA	33
7.1 Kierowanie i udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych.....	33
7.2 Aktywne uczestnictwo w konferencjach międzynarodowych i krajowych.....	34
7.3 Członkostwo w towarzystwach i organizacjach naukowych	35
8. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA	36
8.1 Opieka naukowa nad studentami	36
8.2 Udział w szkoleniu podyplomowym	36
8.3 Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego.....	37
9. NAJWAŻNIEJSZE STAŻE I SZKOLENIA	38
10. SPIS SKRÓTÓW	39
11. PIŚMIENNICTWO	40

1 ŻYCIORYS, PRZEBIEG KSZTAŁCENIA

1.1 Dane osobowe

Imię i nazwisko: Mateusz Jagła

Stopień naukowy: Doktor nauk medycznych

1.2 Życiorys

Po ukończeniu II Liceum Ogólnokształcącym im. Króla Jana III Sobieskiego w Krakowie, rozpocząłem studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

W trakcie studiów swoje zainteresowania badawcze realizowałem pod opieką Pani Prof. dr hab. n. med. Aldony Dembińskiej-Kieć w Zakładzie Diagnostyki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. W tym czasie nabywałem praktycznych umiejętności w zakresie technik biologii molekularnej i diagnostyki genetycznej oraz przeprowadziłem pierwsze badania naukowe. Jako student byłem zaangażowany w projekt opracowania molekularnych metod wykrywania zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu G (HGV). Wyniki tych prac prezentowałem na krajowych i zagranicznych studenckich konferencjach naukowych.

Od 1997 roku jestem nieprzerwanie związany z Kliniką Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, gdzie pod opieką Pana Prof. dr hab. n. med. Jacka J. Pietrzyka realizowałem indywidualny tok studiów. W tym czasie brałem aktywny udział w pracach Studenckiego Towarzystwa Naukowego i Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Dzieci w którym pełniłem obowiązki przewodniczącego Koła (opiekun naukowy: Dr hab. n. med. Ewa Cichoń-Jarosz). Wynikiem prac Koła było wiele referatów zjazdowych prezentowanych na krajowych studenckich konferencjach naukowych.

W czasie studiów odbyłem również praktyki studenckie w klinikach pediatrycznych uniwersytetów w Düsseldorfie i Kolonii w Niemczech. Od II roku studiów otrzymywałem stypendium naukowe Uniwersytetu Jagiellońskiego, a na VI roku studiów stypendium Ministra

Zdrowia za bardzo dobre wyniki w nauce i osiągnięcia w pracy naukowej. Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum ukończyłem z wyróżnieniem w 2000 roku. W 2001 roku odbyłem staż podyplomowy w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.

Po ukończeniu stażu podyplomowego zostałem zatrudniony na stanowisku asystenta leczenia w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie. W 2008 roku uzyskałem tytuł specjalisty pediatrii z wyróżnieniem, uzyskując najlepszy wynik egzaminu w Polsce (kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek J. Pietrzyk). W 2012 roku zakończyłem szkolenie specjalizacyjne z neonatologii (kierownik: Dr n. med. Beata Rzepecka-Węglarz). W latach od 2004 do 2018 byłem lekarzem Zespołu Karetki Noworodkowej odpowiedzialnego za transport noworodków z regionu Polski południowo-wschodniej do Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Od 2012 roku pełnię obowiązki koordynatora Zespołu Karetki Noworodkowej. Od 2018 roku sprawuję również obowiązki zastępcy kierownika Kliniki Chorób Dzieci oraz kierownika Oddziału Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka USD w Krakowie.

Od 2001 roku byłem zatrudniony na stanowisku asystenta i wykładowcy w Klinice Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. W 2011 roku obroniłem pracę doktorską pt.: „Analiza sekwencji kodujących i regulatorowych genu TBX1 u pacjentów z fenotypowymi cechami zespołu delecji 22q11” (promotor: Prof. dr hab. n. med. Jacek J. Pietrzyk), uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych. Od 2012 jestem zatrudniony na stanowisku adiunkta w Klinice Chorób Dzieci kierowanej aktualnie przez Prof. dr hab. n. med. Przemka Kwintę.

Od kilkunastu lat zajmuję się diagnostyką i leczeniem noworodków w Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. W ciągu ostatnich kilku lat rozwijam temat zaburzeń glikemii u noworodków przedwcześnie urodzonych. Moje zainteresowania naukowe i kliniczne obejmują również diagnostykę

ultrasonograficzną, genetykę kliniczną oraz zagadnienia związane z transportem noworodków w stanie zagrożenia życia.

2 POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE

- 1990 - 1994** II Liceum Ogólnokształcące im. Króla Jana III Sobieskiego w Krakowie, ukończone z wyróżnieniem
- 1994 - 2000** Dyplom lekarza, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, ukończony z wyróżnieniem
- 2006** Certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego
- 2008** Dyplom specjalizacji w zakresie pediatrii, z wyróżnieniem
- 2011** Stopień doktora nauk medycznych
- Rozprawa pt.: „Analiza sekwencji kodujących i regulatorowych genu TBX1 u pacjentów z fenotypowymi cechami zespołu delecji 22q11” (promotor: Prof. dr hab. med. Jacek J. Pietrzyk)
- 2012** Dyplom specjalizacji w zakresie neonatologii

3 INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I DOSKONALENIU ZAWODOWYM

3.1 Zatrudnienie w placówkach leczniczych

2000 - 2001 Lekarz stażysta, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

2001 - 2018 Asystent/starszy asystent leczenia, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

2004 - 2018 Lekarz Zespołu Karetki Noworodkowej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

2012 – nadal Koordynator Zespołu Karetki Noworodkowej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

2018 - nadal Kierownik Oddziału Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Chorób Dzieci, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

2018 - nadal Zastępca kierownika Kliniki Chorób Dzieci, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

3.2 Zatrudnienie w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum

2001 – 2010 Asystent, Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

2003 – nadal Wykładowca, School of Medicine in English, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

2010 – 2012 Wykładowca, Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

2012 – nadal Adiunkt, Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

4 WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIE WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 ROKU O STOPNIACH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2017 R. POZ. 1789)

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

„Ciągłe monitorowanie glikemii - nowe narzędzie diagnostyki zaburzeń glikemii u noworodków urodzonych przedwcześnie”

Osiągnięciem będącym podstawą wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest spójny tematycznie cykl prac dotyczących możliwości stosowania ciągłego monitorowania glikemii jako nowego narzędzia diagnostyki zaburzeń glikemii u noworodków urodzonych przedwcześnie. Cykl składa się z trzech prac oryginalnych. We wszystkich pracach wnioskodawca jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Łączna wartość wskaźnika oddziaływania IF dla prezentowanego cyklu prac wynosi 5,601, a sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 68,000.

4.2 Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

4.2.1 Mateusz Jagła, Izabela Szymońska, Katarzyna Starzec, Przemko Kwinta. Preterm

Glycosuria - New Data from a Continuous Glucose Monitoring System. Neonatology (Basel) 2018; 114(1): 87-92

Charakterystyka merytoryczna: praca oryginalna

(IF 2,688; MNiSW 35,000)

Wkład: opracowanie koncepcji pracy, pozyskanie funduszy na przeprowadzenie badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja pacjentów do badania,

zbieranie danych, analiza i interpretacja uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

Uzyskałem zgodę wszystkich współautorów na wykorzystanie pracy.

4.2.2 Mateusz Jagła, Izabela Szymońska, Katarzyna Starzec, Olga Gach, Aneta Włodarczyk, Przemko Kwinta. Defining Glycemic Variability in Very Low-Birthweight Infants: Data from a Continuous Glucose Monitoring System.

Diabetes Technol Ther 2018; 20(11): 725-730

Charakterystyka merytoryczna: praca oryginalna

(IF 2,921; MNiSW 20,000)

Wkład: opracowanie koncepcji pracy, pozyskanie funduszy na przeprowadzenie badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych, analiza i interpretacja uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

Uzyskałem zgodę wszystkich współautorów na wykorzystanie pracy.

4.2.3 Mateusz Jagła, Izabela Szymońska, Katarzyna Starzec, Przemko Kwinta.

Impact of early glycemic variability on mortality and neurologic outcome of very low birth weight infants: Data from a continuous glucose monitoring system.

Dev Period Med 2019; 23(1): 7-14

Charakterystyka merytoryczna: praca oryginalna

(MNiSW 13,000)

Wkład: opracowanie koncepcji pracy, pozyskanie funduszy na przeprowadzenie badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych, analiza i interpretacja uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu, autor korespondencyjny.

Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

Uzyskałem zgodę wszystkich współautorów na wykorzystanie pracy.

4.3 Omówienie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są powszechne w grupie noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. VLBW – very low birth weight). Wiele aspektów związanych z epidemiologia, diagnostyką oraz leczeniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej pozostaje niewyjaśniona. Niejasne są również odległe konsekwencje dysglikemii m.in. dla rozwoju mózgu lub tzw. programowania metabolicznego. Wiele kontrowersji budzą także metody pomiaru glikemii, definicje hipoglikemii i hiperglikemii oraz kliniczne znaczenie zmienności glikemii (glycemic variability, GV).

Rutynowo pomiar glikemii w oddziałach noworodkowych jest dyskretny, nieciągły. Rozwój technologii pozwolił na wprowadzenie różnorodnych metod pomiaru ciągłego, zarówno inwazyjnych jak i nieinwazyjnych. Aktualnie ciągłe monitorowanie glikemii jest standardową procedurą w grupie pacjentów z cukrzycą. W oddziałach noworodkowych próby stosowania ciągłego pomiaru śródkankowego stężenia glukozy podejmowane są od kilkunastu lat ¹. Ciągły pomiar stężenia glukozy, krytycznego dla wszystkich komórek metabolitu, jest możliwy nawet u najmniejszych noworodków, u których potwierdzono jego skuteczność i bezpieczeństwo ².

Docelowy zakres prawidłowych stężeń glukozy u noworodków VLBW nie został określony. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w oddziałach noworodkowych w Australii i Nowej Zelandii, dolny limit prawidłowych stężeń glukozy określano pomiędzy 3-6 mmol/l (54-108 mg/dl) a górny sięgał 8 mmol/l (144 mg/dl)³. Opublikowane wytyczne dotyczące rozpoznania i postępowania w przypadku hipoglikemii dotyczą noworodków donoszonych i tzw. „późnych wcześniaków” przyjmują różne definicje hipoglikemii, od <2,6 mmol/l do <3,2 mmol/l^{4,5}. Zalecenia powstały w oparciu o pomiary dyskretne, a jakość badań będących podstawą powyższych zaleceń jest niska⁶.

Jeszcze mniej wiarygodnych danych dotyczy górnego zakresu prawidłowego stężenia glukozy u noworodków VLBW. Częstość hiperglikemii w tej grupie waha się od 20 do 80%, w zależności od przyjętej definicji i metody pomiaru. W przypadku pomiaru nieciągłego, około 50% nieprawidłowych wyników nie jest rozpoznawanych⁷. W badaniu NIRTURE hiperglikemia, definiowana jako stężenie glukozy >144 mg/dl dotyczyła 80%, a >180 mg/dl 32% noworodków VLBW². Warto zaznaczyć, że poza brakiem jednoznacznych zaleceń dotyczących zakresu prawidłowych stężeń glukozy u noworodków VLBW, nie przeprowadzono dotychczas wiarygodnych badań dotyczących sposobów postępowania w hiperglikemii⁶. W praktyce przyjęto, że hiperglikemię istotną klinicznie, tj. wymagającą interwencji należy rozpoznać gdy stężenie glukozy przekroczy 180 mg/dl lub gdy hiperglikemii towarzyszy glikozuria prowadząca do diurezy osmotycznej⁸. Wykazano, że diureza osmotyczna zwiększa ryzyko krwawienia dokomorowego, przetrwałego przewodu tętniczego i retinopatii wcześniaczej^{9,10}. Wykazano również wyższe ryzyko zgonu i uszkodzenia istoty białej mózgu w przypadku hiperglikemii u noworodków urodzonych przedwcześnie¹¹. Brak jednak systematycznych badań oceniających zależność pomiędzy stężeniem glukozy we krwi, stopniem glikozurii i ryzykiem wystąpienia poliurii wywołanej diurezą osmotyczną.

Zmienność glikemii jest nowym, budzącym w ostatnich latach duże zainteresowanie parametrem, oceniającym zmianę stężenia glukozy w czasie ¹². Wykazano, że wysoka zmienność glikemii nasila stres oksydacyjny, co prowadzi do uszkodzenia komórek i indukuje apoptozę ^{13,14}. Stres oksydacyjny jest istotny w patogenezie licznych powikłań wcześniactwa, w tym m.in. leukomalacji okołokomorowej, dysplazji oskrzelowo-płucnej czy retinopatii wcześniaczej ¹⁵. Wśród dzieci w stanie zagrożenia życia, wysoka GV jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu ¹⁶.

Do 2018 roku opublikowano wyniki trzech badań o zmienności glikemii wśród noworodków urodzonych przedwcześnie, jednak tylko w jednym z nich monitorowano glikemię metodą ciągłą ^{17,18,19}. W badaniach tym, Galderisi i wsp. wykazali ograniczenie zmienności glikemii w trakcie ciągłego monitorowania glikemii. Z kolei Tottman i Fendler, w pracach których stosowano dyskretny pomiar glukozy, wykazali zwiększoną śmiertelność i zachorowalność w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie z wyższą zmiennością glikemii.

Duże kontrowersje budzą również metody analizy zmienności glikemii pozyskanych z pomiaru ciągłego. Dostępne normy zmienności glikemii u osób dorosłych są obarczone błędem metodologicznym wynikającym z nieuwzględnienia log-normalnego rozkładu zmiennej ^{20,21}. Do 2018 roku nie opublikowano danych na temat zakresu zmienności glikemii wśród noworodków i dzieci.

4.4 Szczegółowy opis prac wchodzący w skład osiągnięcia naukowego – dotyczy 3 publikacji z cyklu

Powszechnie występujące zaburzenia gospodarki węglowodanowej wśród noworodków przedwcześnie urodzonych stały się podstawą do wnioskowania przeze mnie o grant badawczy „Early glycaemic profile and the risk of complications of prematurity”. W 2012 roku projekt uzyskał finansowanie Fundacji Naukowej Nutricia (RG 3/2012).

Celem badania była ocena wpływu wczesnego profilu glikemii na ryzyko wystąpienia powikłań u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Ponadto badano częstość hiperglikemii, hipoglikemii oraz zmienność glikemii w badanej kohorcie. Weryfikowano także bezpieczeństwo i skuteczność ciągłego monitorowania glikemii.

Badaniem objęto noworodki przyjęte do Oddziału Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w okresie od 1 stycznia 2013 do 31 stycznia 2015 roku. Kryteria włączenia do badania obejmowały: 1) przyjęcie w pierwszej dobie życia, 2) urodzeniową masę ciała <1500 gramów, 3) zgoda rodziców/opiekunów na udział w badaniu. Do badania nie rekrutowano noworodków u których stwierdzano: 1) duże wady rozwojowe, 2) cukrzycę u matki, 3) podejrzenie wrodzonego błędu metabolizmu, 4) uraz okołoporodowy lub 5) zamartwicę.

U pacjentów wykonywano pomiar śródtkankowego stężenia glukozy podczas pierwszego tygodnia życia. Pomiaru dokonywano za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii (Guardian Real-Time CGM®, Medtronic, Northridge, USA), z wykorzystaniem elektrody pokrytej oksydazą glukozową (SofSensor®, Medtronic, Northridge, USA) założonej do tkanki podskórnej bocznej części uda (Fot. 1). Pomiar wykonywano co 5 minut, tj. 288 pomiarów/dobę przez 6 kolejnych dób. Skuteczność i bezpieczeństwo systemu monitorowania glikemii

wykazano w badaniu pilotażowym oraz we wcześniejszych badaniach wielośrodkowych. Kalibrację systemu przeprowadzano co najmniej 3x /dobę, uzyskując próbkę krwi z tętnicy pępkowej lub promieniowej, których drożność zapewniano roztworem heparyny (1j. ad 1ml soli fizjologicznej). Do kalibracji używano wysokiej jakości, zwalidowanej metody enzymatycznej (Cobas b 221 POC, Roche Diagnostics, Germany). Akwizycję danych prowadzono w czasie rzeczywistym, ich analizę wykonywano retrospektywnie.



Fotografia 1. Elektroda i bezprzewodowy transponder systemu ciągłego monitorowania glikemii umieszczone w tkance podskórnej bocznej części uda.

Obecność glukozy w moczu wykrywano za pomocą pasków diagnostycznych (Keto-Diastix, Bayer, Niemcy). Ocenę wykonywano półilościowo (od 0, -/+, 1+, 2+, 3+ do 4+), oceniając zabarwienie pasków. Odczyt wykonywano po 30 sekundach kontaktu moczu z odczynnikiem paska, kolor paska testowego porównywano ze standardową skalą barw. Odpowiednie zakresy wynosiły: poniżej 100 mg/dl dla wyniku 0; od 100 do 250 mg/dl dla

wyniku -/+; 250 do 500 mg/dl dla wyniku 1+; od 500 do 1000 mg/dl dla wyniku 2+; 1000 do 2000 mg/dl dla wyniku 3+; i powyżej 2000 mg/dl dla wyniku 4+. Paski zwilżano w moczu pobranym z cewnika lub przez dociśnięcie paska do mokrej pieluszki. Wszystkie paski były odczytywane niezależnie przez dwie doświadczone pielęgniarki neonatologiczne.

Wobec wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badań stosowano ujednolicony sposób żywienia pozajelitowego i dojelitowego (Tabela 1).

Tabela 1. Przyjęty w badaniu protokół żywienia.

Podaż płynów i jonów	od 60-80 ml/kg/dobę, stopniowo zwiększana o 10-20 ml/kg/d w kolejnych dobach życia do 160 ml/kg/dobę, przy zachowaniu stężenia Na 130-145 mmol/l i K 3,5-5,5 mmol/l
Glukoza	od 6 mg/kg/min, stopniowo zwiększana do około 10 mg/kg/min w 7 dobie życia, podaż glukozy zabezpieczała około 50% zapotrzebowania kalorycznego
Białko	od 3 g/kg/dobę, stopniowo zwiększane o około 0,5 g/kg/dobę do 4 g/kg/dobę, podaż białka odpowiadała do 10-15% zapotrzebowania kalorycznego (postępowanie zależny do stężenia mocznika)
Tłuszcz	1,5 g/kg/dobę, stopniowo zwiększane o 0,5-1,0 g/kg/dobę do docelowej podaży 3,0-3,5 g/kg/dobę, podaż tłuszczu zabezpieczała około 40% zapotrzebowania kalorycznego
Minimalne żywienie dojelitowe	Okolo 10-20 ml/kg/dobę pokarmu naturalnego lub mieszanki dla wcześniaków, przy spełnieniu kryteriów stabilnego stanu dziecka: - prawidłowe ciśnienie tętnicze/pH krwi - PaO ₂ > 55 mmHg - mniej niż 2 epizody desaturacji (< 80%) na godzinę

Prawidłowy zakres glikemii ustalono w zakresie od 70 do 180 mg/dl. W przypadku stwierdzenia śródkankowego stężenia glukozy poza docelowym zakresem, stosowano ujednolicony protokół interwencyjny (Tabela 2).

Tabela 2. Protokół interwencji w hiperglikemii > 180 mg/dl lub hipoglikemii < 70 mg/dl.

Hiperglikemia > 180 mg/dl	- redukcja podaży glukozy o 1-2 mg/kg/min, nie mniej niż do 4 mg/kg/min - insulina od 0,02 j/kg/h do 0,1 j/kg/h
Hipoglikemia < 70 mg/dl	- objawowa hipoglikemia (potwierdzone stężenie glukozy < 47 mg/dl) – 10% glukoza 2 ml/kg w 5- minutowej infuzji - bezobjawowa – zwiększenie podaży glukozy o 1-2 mg/kg/min, nie więcej niż 10-12 mg/kg/min

Jako punkty końcowe przyjęto: pierwotny - zgon przed ukończeniem 36 tygodnia wieku postmenstrualnego (PMA), wtórne – wczesne i późne powikłania wcześniactwa zgodnie z standardowymi definicjami:

1. Krwawienie dokomorowe (intraventricular hemorrhage, IVH) wg klasyfikacji Papille’a, na podstawie badania ultrasonograficznego wykonywanego w 7 dobie życia (aparatem Philips HD 11, głowica microconvex, szerokopasmowa 3-8 MHz).
2. Leukomalacja okołokomorowa (periventricular leukomalatio, PVL) na podstawie badania rezonansu magnetycznego wykonywano w wieku 36-40 tygodni PMA wykorzystując urządzenie 1.5 T (General Electric Healthcare, Milwaukee, USA) z 8-kanalową cewką. Standardowe badanie morfologiczne wykonywano w sekwencjach T1-zależnych, T2-zależnych i T2-FLAIR.
3. Dysplazja oskrzelowo-płucna (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) na podstawie stwierdzenia tlenozależności w 36 tygodniu PMA.
4. Retinopatii wcześniaczej (Retinopathy of prematurity, ROP) w oparciu o kryteria diagnostyczne International Classification of Retinopathy of Prematurity oceniane przez

doświadczonych okulistów i weryfikowane urządzeniem RetCam (Clarity Medical Systems, USA).

Do badania zrekrutowano 74 noworodki zgodnie z kryteriami włączenia, charakterystykę demograficzną i kliniczną noworodków zawiera Tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy

Liczba pacjentów	74
Masa urodzeniowa, g, średnia (SD)	1066 (267)
Płeć, męska n (%)	44 (59,5)
Wiek płodowy, tygodnie, mediana (IQR)	28 (27-30)
Skala CRIB II, mediana (IQR)	7 (5-10)
Małe do wieku płodowego, n (%)	6 (8,1)
Steroidy prenatalne, n (%)	47 (62,6)
Zgon przed 7 dobą życia, n (%)	3 (4,0)
Zgon przed 36 PMA, n (%)	7 (9,5)

PMA postmenstrual age – wiek postmenstrualny; SD (Standard Deviation) - odchylenie standardowe; IQR (interquartile range) – rozstęp ćwiartkowy

4.4.1 Mateusz Jagła, Izabela Szymońska, Katarzyna Starzec, Przemko Kwinta. Preterm Glycosuria - New Data from a Continuous Glucose Monitoring System. Neonatology (Basel) 2018; 114(1): 87-92.

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy śródkankowym stężeniem glukozy, a stopniem glikozurii i objętością diurezy u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową. Do badania zakwalifikowano 74 noworodków zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia i wyłączenia. Metodykę badania opisano powyżej.

Wyniki: Za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii uzyskano 102 334 pomiarów. Średni czas monitorowania wyniósł 135,4 godziny/pacjenta (zakres 52,5-164,8h). Wykonano 2684 oznaczenia glukozy w moczu (przeciętnie 37/pacjenta; IQR 35,25-39,0). W 2332 (92,06%) oznaczeniach nie stwierdzono obecności glukozy w moczu. Śladową ilość glukozy (+/-) stwierdzono w 86 próbkach (3,39%). Wzrastające stopnie glikozurii (od 1+ do 4+) stwierdzono odpowiednio w 67 (2,65%), 25 (0,99%), 13 (0,51%) i 10 (0,40%) porcjach moczu. W badaniu wykazano istotne statycznie różnice pomiędzy śródkankowym stężeniem glukozy w kategoriach glikozurii 0, +/- i 1+ ($p < 0,001$), przy brak różnicy pomiędzy kategoriami od 1+ do 4+. Wykazano również zależność pomiędzy stopniem glikozurii a godzinową objętością diurezy. W przypadku braku glukozy w moczu (kategoria 0) diureza była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,01$) w porównaniu do jej obecności (kategorie od +/- do 4+). Znacząca poliuria (7,4-12,2 ml/kg/h) występowała jedynie w przypadkach glikozurii 4+. Potwierdzono dobrą korelację ($r_s = 0,56$; $p < 0,001$) pomiędzy śródkankowym stężeniem glukozy a objętością diurezy w przypadkach glikozurii 1+ lub wyższej. Uwzględniając wszystkie kategorie glikozurii, powyższa korelacja była znacznie niższa ($r_s = 0,11$; $p < 0,001$).

4.4.2 Mateusz Jagła, Izabela Szymońska, Katarzyna Starzec, Olga Gach, Aneta Włodarczyk, Przemko Kwinta. Defining Glycemic Variability in Very Low-Birthweight Infants: Data from a Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20 (11): 725-730.

Celem pracy była ocena zmienności glikemii w kohorcie 74 noworodków z bardzo małą masą urodzeniową, u których prowadzono ciągle monitorowanie glikemii przez pierwszy tydzień życia. Do badania zakwalifikowano pacjentów zgodnie z przyjętymi wcześniej kryteriami włączenia i wyłączenia. Metodykę pomiaru śródtkankowego stężenia glukozy opisano powyżej. Do kalkulacji poszczególnych wskaźników zmienności glikemii wykorzystano oprogramowanie udostępnione na stronie Uniwersytetu Oksfordzkiego EasyGV, (<https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>) dostępne do użytku akademickiego.

Wyniki: Większość wskaźników zmienności glikemii w badanej kohorcie wykazywała rozkład log-normalny. Do oszacowania zakresu norm przyjęto wartości średniej geometrycznej i geometrycznego odchylenia standardowego: M-value 2,28 ($\div/\times 1,82$), Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE 1,89 ($\div/\times 1,34$), Average Daily Risk Ratio, ADRR 2,22 ($\div/\times 2,56$), Lability Index, LI 0,46 ($\div/\times 1,71$), J-Index 0,46 ($\div/\times 1,71$), Low Blood Glucose Index, LBGI 2,05 ($\div/\times 1,66$), High Blood Glucose Index, HBGI 1,11 ($\div/\times 2,44$), Continuous Overlapping Net Glycemic Action, CONGA 5.54 ($\div/\times 1,16$), Mean of Daily Differences, MODD 1,23 ($\div/\times 1,38$). Jedynie Standard Deviation (SD) stężenia glukozy wykazywało rozkład normalny, do opisu tego parametru wykorzystano średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe 1,24 ($+/-0,37$). Stosowanie systemu ciągłego pomiaru u noworodków urodzonych przedwcześnie było bezpieczne.

4.4.3 Mateusz Jagła, Izabela Szymońska, Katarzyna Starzec, Przemko Kwinta.

Impact of early glycemc variability on mortality and neurologic outcome of very low birth weight infants: Data from a continuous glucose monitoring system. *Dev Period Med* 2019; 23(1): 7-14.

Celem pracy była ocena wpływu hipoglikemii, hiperglikemii i zmienności glikemii (odchylenia standardowego, SD; współczynnika zmienności, CV; oraz średnią amplitudę odchyień glikemii, MAGE) na śmiertelność i powikłania neurologiczne: krwawienie dokomorowe stopnia 3 lub 4 (IVH), leukomalację okołokomorowa (PVL) i wymagająca leczenia retinopatię wcześniaków (ROP) u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową. Badanie zaprojektowano jako otwarte badanie kohortowe. Metodę badania podano wyżej.

Wyniki: Analiza jednoczynnikowa wykazała, że zaburzenia glikemii występujące w pierwszym tygodniu życia nie były związane z śmiertelnością i PVL. Wyższa GV korelowała z IVH stopnia 3/4 (MAGE $p=0,032$) i wymagającą leczenia ROP (MAGE = 0,029). Jednakże, w wieloczynnikowej regresji logistycznej nie wykazano związku między GV a IVH stopnia 3 lub 4 lub wymagającą leczenia ROP. Konieczne są dalsze prospektywne badania w celu pełnego zbadania wpływu zmienności glikemii na śmiertelność i zachorowalność u noworodków przedwcześnie urodzonych. Należy również rozważyć potencjalne korzyści z ograniczenia wahań stężeń glukozy u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową. Stosowanie systemu ciągłego pomiaru u noworodków urodzonych przedwcześnie było bezpieczne, nie wiązało się z uogólnionymi lub miejscowymi objawami niepożądanymi.

Wnioski:

1. Ciągłe monitorowanie glikemii jest bezpieczną metodą pomiaru stężeń glukozy u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała.
2. Próg nerkowy dla glukozy u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała wynosi od 150 do 180 mg/dl. Brak glikozurii wyklucza istotną klinicznie hiperglikemię. Obecność glukozy w moczu $\geq 1+$ jest wskazaniem do pomiaru glikemii. Poliuria wywołana diurezą osmotyczną jest rzadkim powikłaniem hiperglikemii, występuje w przypadku wysokich stężeń glukozy w moczu (4+).
3. Wskaźniki zmienności glikemii u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała mają rozkład log-normalny. Do ich opisu należy stosować średnią geometryczną i geometryczne odchylenie standardowe.
4. Nie wykazano związku pomiędzy zmiennością glikemii, a śmiertelnością lub powikłaniami neurologicznymi u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała.
5. Pomiar ciągły ogranicza liczbę pomiarów dyskretnych. Zmniejsza liczbę epizodów hipoglikemii, hiperglikemii oraz zmienność glikemii. Istotnie ogranicza konieczność stosowania insuliny.

5 ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wielośrodkowych

Na mój dorobek naukowy składa się 28 publikacji w czasopismach medycznych, 19 doniesień zjazdowych oraz praca doktorska. Sumaryczny IF publikacji wynosi 28,304 punktacja KBN/MNiSW 434,0.

Jestem autorem lub współautorem:

- 21 prac oryginalnych polskich i anglojęzycznych, w tym w 9 jestem pierwszym autorem
- 2 prac popularno-naukowych polskiej i anglojęzycznej, w obu jako pierwszy autor

- 5 opisów przypadków prezentowanych w czasopismach anglojęzycznych, w tym w trzech jestem pierwszym autorem
- 5 doniesień zjazdowych prezentowanych ustnie oraz w formie 14 plakatowej, w tym na 11 konferencjach polskich i 8 zagranicznych
- 1 pracy doktorskiej

6 KIERUNKI ROZWOJU NAUKOWEGO (PEŁNA LISTA PUBLIKACJI W ZAŁĄCZENIU)

6.1 Znaczenie czynników genetycznych w rozwoju późnych powikłań wcześniactwa

Dzięki dofinansowaniu ze środków mechanizmu finansowego Europejskiego Obszaru Gospodarczego EEA GRANTS, w Klinice Chorób Dzieci we współpracy z Instytutem Badań w Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego Rikshospitalet w Oslo, w latach 2008-2011 realizowano projekt, którego celem było poznanie mechanizmów genetycznych, związanych z ryzykiem późnych powikłań wcześniactwa: leukomalacji okołoporodowej, retinopatii wcześniaczej i dysplazji oskrzelowo-płucnej. Celem badań była ocena ekspresji całego genomu wśród noworodków urodzonych przed 32 tygodniem trwania ciąży. Do badania zakwalifikowano 111 noworodków, z średnim wiekiem płodowym 27,8 tygodni (SD 2,5) i średnią masą urodzeniową 1029 gramów (SD 290). We wszystkich pracach brałem udział jako wykonawca uczestnicząc w rekrutacji pacjentów, zbieraniu danych i interpretacji wyników. Swój wkład w przygotowaniu każdej z prac oceniam na 10%. Badania te zaowocowały cyklem czterech oryginalnych publikacji o łącznym IF 8,216, MNiSW 110,0.

7.1.1 Pietrzyk JJ, Kwinta P, Wollen EJ, Bik-Multanowski M, Madetko-Talowska A, Gunther CC, Jagła M, Tomasik T, Saugstad OD. Gene expression profiling in preterm infants:

new aspects of bronchopulmonary dysplasia development. PLoS One 2013; 8(10): 1-11. (IF 3,534; MNiSW 40,0)

Celem pracy była ocena ekspresji całego genomu w 5, 14 i 28 dobie życia w populacji noworodków z dysplazją oskrzelowo-płucną (Bronchopulmonary dysplasia, BPD). mRNA oceniano na macierzy ekspresyjnej porównując próbki noworodków, u których rozpoznano BPD (n=68) z próbkami uzyskanym od noworodków bez BPD (n=43). Różnice w ekspresji dotyczyły ponad 2000 genów w 5 dobie życia, 324 genów 14 dobie życia i blisko 3500 genów w 28 dobie życia. Różnice dotyczyły przede wszystkim ekspresji genów cyklu komórkowego i odpowiedzi zapalnej. Najwyraźniej zaznaczone było ograniczenie ekspresji genów biorących udział w drodze sygnałowej receptora limfocytów T. Wyniki tych badań potwierdzają udział odpowiedzi zapalnej w rozwoju BPD.

Wkład: rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych i interpretacja wyników badań obrazowych. Swoją wkład w przygotowaniu pracy szacuję na 10%.

7.1.2 Saugstad OD, Kwinta P, Wollen EJ, Bik-Multanowski M, Madetko-Talowska A, Jagła M, Tomasik T, Pietrzyk JJ. Impact of antenatal glucocorticosteroids on whole-genome expression in preterm babies. Acta Paediatr 2013; 102(4): 349-355 (IF 1,842; MNiSW 30,000)

W pracy analizowano wpływ stosowania sterydoterapii prenatalnej na ekspresję całego genomu. Do badania zakwalifikowano noworodki urodzone przed 32 tygodniem trwania ciąży, u których stosowano sterydoterapię prenatalną (n=40) lub jej nie stosowano (n=70). Analizie poddano próbki mRNA krwi pobrane w 5 i 28 dobie życia. Badanie wykazało niewielką różnicę w ekspresji genów w limfocytach krwi w 5 dobie życia - 13 genów. Różnice dotyczyły genów związanych z wzrastaniem komórki, regulacją cyklu komórkowego, metabolizmu i apoptozy. W próbce mRNA pobranej w 28 dobie życia nie stwierdzono różnic w ekspresji.

Wkład: rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych i interpretacja wyników badań obrazowych. Swój wkład w przygotowaniu pracy szacuję na 10%.

7.1.3 Pietrzyk JJ, Kwinta P, Bik-Multanowski M, Madetko-Talowska A, Jagła M, Tomasik T, Mitkowska Z, Wollen EJ, Nygard S, Saugstad OD. New insight into pathogenesis of retinopathy of prematurity. Assessment of whole genome expression. *Pediatr Res* 2013; 73(4): 476-483 (IF 2,840; MNiSW 35,000)

Celem pracy była porównawcza ocena ekspresji całego genomu w populacji noworodków z retinopatią wcześniaków (Retinopathy of prematurity, ROP). Analizie poddano próbki mRNA krwi pobrane w 5, 14 i 28 dobie życia od noworodków z ROP (n=50) i bez ROP (n=61). Różnice w ekspresji dotyczyły odpowiednio 794 genów w 5 dobie życia, 1077 genów w 14 dobie życia oraz 3223 genów w 28 dobie życia. We wszystkich punktach oceny dominowało zmniejszenie ekspresji genów związanych z regulacją odpowiedzi zapalnej.

Wkład: rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych. Swój wkład w przygotowaniu pracy oceniam na 10%.

7.1.4 Pietrzyk JJ, Kwinta P, Mitkowska Z, Jagła M, Bik-Multanowski M, Madetko-Talowska A, Tomasik T. Ocena ekspresji genów u wcześniaków z leukomalacją okołokomorową przy zastosowaniu metody mikromacierzy. *Prz Lek* 2011; 68(11): 1117-1122 (MNiSW 5,000)

Celem pracy była ocena ekspresji całego genomu wśród noworodków urodzonych przed 32 tygodniem trwania ciąży, u których stwierdzono leukomalację okołokomorową (Periventricular leukomalatio, PVL). mRNA oceniano na macierzy ekspresyjnej porównując próbki noworodków, u których rozpoznano PVL (n=16) z próbkami uzyskanym od noworodków bez PVL (n=95). Co najmniej 2-krotną różnicę w ekspresji stwierdzono w 5 dobie

życia w przypadku 6 genów, w 14 dobie życia w przypadku 21 genów, a w 28 dobie życia w przypadku 1 genu. Po zastosowaniu korekcji na testowanie wielu hipotez, obserwowane różnice nie wykazały istotności statystycznej. Nie stwierdzono, aby którykolwiek ze szlaków genetycznych zawartych w bazach danych wykazywał istotnie zmniejszenie lub zwiększenie ekspresji w grupie dzieci z PVL.

Wkład: rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych. Swój wkład w przygotowaniu pracy oceniam na 10%.

6.2 Diagnostyka ultrasonograficzna u dzieci i noworodków

W mojej pracy naukowej i codziennej praktyce klinicznej szczególne miejsce zajmują zagadnienia związane z diagnostyką ultrasonograficzną. Od ponad 15 lat samodzielnie wykonuje badania USG, a od 10 lat posiadam certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego uprawniający do wykonywania badań USG u dzieci i noworodków. Swoje doświadczenie w tym zakresie wykorzystuję w Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka oraz w pracy Zespołu Karetki Noworodkowej, która jako jedyna w Polsce dysponuje mobilnym aparatem ultrasonograficznym. Zakup tego aparatu był możliwy dzięki projektom statutowym finansowanym ze środków Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Zasadnicze kierunki moich badań związanych z ultrasonografią obejmują odległe powikłaniem wcześniactwa, znaczenie ultrasonografii i echokardiografii czynnościowej w stabilizacji stanu noworodków podczas transportu oraz opisy przypadków klinicznych. Na podstawie tych badań opublikowano trzy prace oryginalne i trzy opisy przypadków, o łącznym IF 6,966, MNiSW 130,000.

Poniżej przedstawiam cykl publikacji oryginalnych i opisów przypadków poświęconych zagadnieniom diagnostyki ultrasonograficznej. W większości z tych prac byłem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Swój wkład w napisanie każdej z nich szacuję

w zakresie od 10 do 50%. Mój udział w przygotowaniu niżej wymienionych prac polegał na opracowaniu koncepcji pracy, nadzorze merytorycznym i formalnym nad realizacją badań, zbieraniu i analizie danych, interpretacji uzyskanych wyników oraz napisaniu manuskryptu.

6.2.1 Jagła M, Kruczek P, Kwinta P. Association between X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia syndrome and lenticulostriate vasculopathy in neonate. J Clin Ultrasound 2008; 36(6): 387-390. (IF 0,853; MNiSW 15,000)

Opis przypadku noworodka z rzadką, genetycznie uwarunkowaną wadą rozwojową ośrodkowego układu nerwowego przebiegającą z zaburzenia rozwoju narządów płciowych wywołany mutacją w genie ARX. W pracy opisano dodatkową zmianę morfologiczną w obrębie wzgórz i jąder podkorowych określaną jako waskulopatia prążkowiowo-wzgórzowa. Omówiono znacznie waskulopatii w różnych chorobach. Obecność powyższej zmiany może być pomocna w diagnostyce zespołu.

Wkład: rozpoznanie, zebranie i opracowanie danych, napisanie manuskryptu, odpowiedź na uwagi recenzentów i przygotowanie ostatecznej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

6.2.2 Jagła M, Szymońska I, Kruczek P. Sonographic findings in a neonate with Cobb syndrome. J Clin Ultrasound 2013; 41(4): 258-260 (IF 0,801; MNiSW 20,000)

Opis przypadku noworodka z wadą rozwojową rdzenia kręgowego przebiegającą z malformacjami naczyniowymi skóry (*cutis marmorata telangiectatica congenita*). Na przykładzie zespołu Cobba, opisano znacznie ultrasonografii u noworodków wadami rdzenia kręgowego.

Wkład: rozpoznanie, zebranie i opracowanie danych, napisanie manuskryptu, odpowiedź na uwagi recenzentów i przygotowanie ostatecznej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

6.2.3 Kwinta P, Jagła M, Grudzień A, Klimek M, Zasada M, Pietrzyk JJ. From a regional cohort of extremely low birth weight infants: cardiac function at the age of 7 years. *Neonatology (Basel)* 2013; 103 (4): 287-292. (IF 2,369; MNiSW 35,000)

Celem pracy była ocena odległych powikłań kardiologicznych w kohorcie noworodków urodzonych z skrajnie małą urodzeniową masą ciała (Extremely Low Birth Weight, ELBW). Do badania zakwalifikowano 81 dzieci wieku 7 lat urodzonych w latach od 2002 do 2004. Do grupy kontrolnej włączono 40 równolatków, urodzonych w tym samym okresie czasu jako zdrowe, donoszone noworodki. U wszystkich dzieci wykonywano badania echokardiograficzne i 24-godzinny, ciągły ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (Ambulatory Blood Pressure Measurements, ABPM). Wykazano, że w grupie 7 latków, urodzonych jako noworodki ELBW czynność serca było wyższa, wymiary serca mniejsze, natomiast ciśnienie tętnicze w godzinach nocnych wyższe. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane, może wskazywać na większe ryzyko powikłań kardiologicznych w wieku dorosłym.

Wkład: nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

6.2.4 Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediat Nephrol* 2016; 31(11): 2119-2126. (IF 2,516; MNiSW 30,000)

Celem pracy była ocena odległych powikłań nefrologicznych w kohorcie noworodków urodzonych z skrajnie małą urodzeniową masą ciała (ELBW). Do badania zakwalifikowano 64

dzieci wieku urodzonych w latach od 2002 do 2004. Badania długofalowe (follow up) wykonywano w wieku 7 i 11 lat. Do grupy kontrolnej włączono 36 równolatków, urodzonych w tym samym okresie czasu jako zdrowe, donoszone noworodki. U wszystkich dzieci wykonywano dwukrotnie badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z pomiarem wielkości nerek oraz dokonano pomiaru wybranych biochemicznych parametrów nerkowych (stężenia cystatyny C, kreatyniny, mocznika). W kohorcie dzieci urodzonych z ELBW stwierdzono: mniejsze wymiary nerek w wieku lat 7 i 11, narastające w czasie stężenia cystatyny C i podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej stężenia mocznika w wieku lat 11.

Wkład: nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

6.2.5 Jagła M, Tomasik TB, Czyż A, Krol M, van Houdt JK, Kwinta P, Nowakowska BA.

Rubinstein-Taybi because of a novel EP300 mutation with novel clinical findings.

Clin Dismorphol 2017; 26(3): 160-174. (IF 0,427; MNiSW 15,000)

Opis przypadku noworodka z rzadką mutacją w genie EP300 prowadząca do atypowej postaci zespołu Rubinstein-Taybi'ego. W pracy opisano współistnienie dodatkowych markerów ultrasonograficznych, ułatwiających rozpoznanie.

Wkład: rozpoznanie, zebranie i opracowanie danych, napisanie manuskryptu, odpowiedź na uwagi recenzentów i przygotowanie ostatecznej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

6.2.6 Jagła M, Krzeczek O, Buczyńska A, Zakrzewska Z, Kwinta P. The safety of pulmonary ultrasonography in the neonatal intensive care unit.

Dev Period Med 2018; 22(1): 75-80. (MNiSW 13,000)

Celem badania była ocena zależności pomiędzy ultrasonografią płuc, a ryzykiem krwotoku płucnego u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową. Na modelu zwierzęcym wykazano, że długotrwałe badanie ultrasonograficzne głowicami o niskiej częstotliwości zwiększa ryzyko krwotoków płucnych. Przeprowadzono retrospektywną analizę danych noworodków z VLBW przyjętych w latach 2008-2011 (n=297), gdy zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej było zasadniczym testem diagnostycznym do oceny układu oddechowego, oraz w latach 2013-2016 (n=286), kiedy wiodącą metodą była ultrasonografia płuc. W badaniu nie stwierdzono różnicy w częstości krwotoków płucnych pomiędzy grupami.

Wkład: koncepcja badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników, odpowiedź na uwagi recenzentów i przygotowanie ostatecznej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

Kolejna praca oryginalna o tytule „Lung ultrasound in the diagnosis of neonatal respiratory failure prior to patient transport” została przyjęta do publikacji w Journal of Clinical Ultrasound (IF 0,978; MNiSW 20,000). W pracy tej jestem pierwszy autorem i autorem korespondencyjnym (pracy nie wykazano w analizie bibliometrycznej).

Aktualnie realizuję projekt, którego celem jest ultrasonograficzna ocena lokalizacji stożka rdzenia u noworodków przedwcześnie urodzonych przed wykonaniem nakłucia lędźwiowego.

6.3 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w okresie noworodkowym

Aktualnie, moje główne zainteresowania badawcze skupiają się wokół zaburzeń gospodarki węglowodanowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Poza osiągnięciem naukowym, poniżej prezentuję dwie kolejne oryginalne publikacje poświęcone tym zagadnieniom. Swój wkład w przygotowanie poniższych prac szacuję na 30%. Polegał on na opracowaniu koncepcji pracy, zdobyciu funduszy na przeprowadzenie badania, nadzorze merytorycznym i formalnym nad realizacją badania, rekrutacji pacjentów do badania, zbieraniu danych, analizie statystycznej i interpretacji uzyskanych wyników.

6.3.1 Szymońska I, Jagła M, Starzec K, Hrcniar K, Kwinta P. The incidence of

hyperglycaemia in very low birth weight preterm newborns. Results of a continuous glucose monitoring study - preliminary report. *Dev Period Med* 2015; 19(3): 305-312. (MNiSW 13,000)

Celem badania było określenie częstości hiperglikemii w populacji noworodków przedwcześnie urodzonych oraz ocena czynników ryzyka jej wystąpienia. Do pomiaru stężenia glukozy wykorzystano system ciągłego monitorowania. Do badania włączono 63 noworodki przedwcześnie urodzone (Hbd 27,7; SD 2,4), z bardzo małą masą urodzeniową (1059 gramów; SD 262). Hiperglikemię >150 mg/dl stwierdzono u 27 noworodków (42,9%), w tym ciężką, >180 mg/dl u 8 (12,7%) pacjentów. Czynnikiem ryzyka hiperglikemii były: niższy wiek płodowy ($p=0,02$), wyższa punktacja w skali CRIB II ($p<0,01$) i posocznica o wczesnym początku ($p<0,01$).

Wkład: opracowanie koncepcji pracy, zdobycie funduszy na przeprowadzenie badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych, analiza statystyczna uzyskanych danych, interpretacja uzyskanych wyników. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

6.3.2 Szymońska I, Jagła M, Starzec K, Kwinta P. Glycemic variability in continuous glucose monitoring negatively correlates with gestational age in very low birth weight infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2019; 6: 1-8. (IF 1,493; MNiSW 20,000)

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy zmiennością glikemii (Glycemic variability, GV) a wiekiem płodowym u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową (Very Low Birth Weight, VLBW). Przeprowadzono analizę danych pozyskanych w trakcie ciągłego monitorowania glikemii u 74 noworodków, wykazując ujemną korelację pomiędzy wiekiem płodowym i zmiennością glikemii (Spearman $\rho = -0.453$).

Wkład: opracowanie koncepcji pracy, zdobycie funduszy na przeprowadzenie badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych, analiza statystyczna uzyskanych danych, interpretacja uzyskanych wyników. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

Aktualnie, na ponowną recenzję (pierwsza recenzja - minor revision) w czasopiśmie *Retina* (IF 4,013; MNiSW 35,000), oczekuje praca "Glycaemic variability is associated with treatment requiring retinopathy of prematurity: a case-control study". W modelu wieloczynnikowym potwierdzono zależność pomiędzy wysoką zmiennością glikemii w pierwszym tygodniu życia, a ryzykiem wystąpienia ciężkich, wymagających leczenia postaci ROP (Typ 1) u noworodków z urodzeniową masą < 1250 gramów. Pracy nie wykazano w analizie bibliometrycznej.

Powstaje kolejna publikacja oceniająca wpływ profilu glikemii w pierwszym tygodniu życia na integralność istoty białej ocenianego za pomocą obrazowania tensora dyfuzji (DTI, diffusion tensor imaging) u noworodków VLBW. W 2019 roku planuję pozyskanie finansowania i kontynuację badań nad zmiennością glikemii w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie.

6.4 Diagnostyka genetyczna w zespołach mnogich wad rozwojowych

6.4.1 Rydzanicz M, Jagła M, Kosinska J, Tomasik T, Sobczak A, Pollak A, Herman-

Sucharska I, Walczak A, Kwinta P, Płoski R. KIF5A de novo mutation associated with myoclonic seizures and neonatal onset progressive leukoencephalopathy. (M.

Rydzanicz, M. Jagła - these authors contributed equally). Clin Genet 2017; 91(5): 769-773. (IF 3,512; MNiSW 30,000)

Opis ciężkiej encefalopatii padaczkowej odpornej na leczenie. Rozpoznanie postawiono dzięki sekwencjonowaniu genomowemu, wykazując obecność tzw. „niszczącej” mutacji w genie KIF5A. Pierwszy opis przypadku nowej choroby, potwierdzonej w przeciągu roku u dwóch kolejnych noworodków ze Stanów Zjednoczonych.

Wkład: nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja do badania, zbieranie i analiza danych, interpretacja uzyskanych wyników. Mój udział procentowy szacuję na 30 %.

6.4.2 Derwińska K, Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Jagła M, Rudziński A, Pietrzyk J,

Kawalec W, Ziółkowska L, Kutkowska-Kaźmierczak A, Gambin T, Sykulski M, Shaw C, Gambin A, Mazurczak T, Obersztyn E, Bocian E, Stankiewicz P.

Assessment of the role of copy-number variants in 150 patients with congenital heart defects. Med. Wieku Rozw 2012; 16(3):175-182 (MNiSW 13,000)

Celem badania była ocena występowania zaburzeń liczby kopii genów u 150 pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Do badania kwalifikowano pacjentów z wadami stożka naczyniowego. W badaniach wykorzystano metodę porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy oraz multipleksową amplifikację sond zależną od ligacji (MLPA) dla regionu 22q11.2. Stosowano całogenomową mikromacierz oligonukleotydową zawierającą znane geny pełniące ważną rolę w rozwoju mięśnia sercowego oraz geny odpowiedzialne za

powstawanie wad serca. Stwierdzono 21 rearanżacji genomowych, w tym 13 znanych patogennych nieprawidłowości (12 delecji 22q11.2 oraz jedną delecję 7q11.23), trzy potencjalnie patogenne duplikacje (5q14.2, 15q13.3 i 22q11.2) oraz pięć prawdopodobnie łagodnych wariantów. Potwierdzono genetyczne podłoże wad stożka naczyniowego u 14% pacjentów.

Wkład: pozyskanie funduszy na przeprowadzenie badania, nadzór merytoryczny i formalny nad realizacją badania, rekrutacja pacjentów do badania, zbieranie danych.

Mój udział procentowy szacuję na 30 %

7 POZOSTAŁA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA

7.1 Kierowanie i udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

7.1.1 Grant nr WŁ/151/PKL/L (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum)

Kierownik projektu: lek. Mateusz Jagła

Ocena ekspresji czynnika transkrypcyjnego T-bet w limfocytach T pomocniczych izolowanych z krwi obwodowej pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Okres realizacji: 2003-2005 r. Udział: kierownik, główny badacz

7.1.2 Grant promotorski nr N N407 044537 (MNiSW)

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Jacek J Pietrzyk

Analiza mutacji w sekwencjach kodujących i regulatorowych genu TBX1 u pacjentów z fenotypowymi cechami zespołu delecji 22q11 (22q11DS).

Okres realizacji: 2009-2011 r. Udział: główny badacz

7.1.3 Grant nr E023/P01/2008/02/85 (EOG)

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Jacek J Pietrzyk

Odległe powikłania wcześniactwa: od eksperymentu do zapobiegania

Okres realizacji: 2009-2012 r. Udział: wykonawca

7.1.4 Grant nr K/PBI/000060 (Nutricia Foundation)

Kierownik projektu: Dr n. med. Mateusz Jagła

Strict versus liberal glucose control in very low birth weight preterm infants – short-term outcome. Okres realizacji: 2013-2015 r. Udział: kierownik, główny badacz

7.1.5 Grant nr K/ZDS/004527 (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum)

Kierownik projektu: Dr n. med. Mateusz Jagła

Diagnostyka ultrasonograficzna w transporcie noworodka w stanie zagrożenia życia

Okres realizacji: 2014-2017 r. Udział: kierownik, główny badacz

7.1.6 Grant nr K/ZDS/007920 (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum)

Kierownik projektu: Dr n. med. Mateusz Jagła

Ultrasonograficzny pomiar odległości od stożka rdzenia kręgowego do punktu wykonania punkcji lędźwiowej u noworodków urodzonych przedwcześnie

Okres realizacji: od 2017 r. Udział: kierownik, główny badacz

7.2 Aktywne uczestnictwo w konferencjach międzynarodowych i krajowych

05.2007 Czy wcześniaki chorują na choroby atopowe częściej niż ich rówieśnicy? XXIX

Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Łódź, Polska

09.2007 Hemoglobinuria u dwóch chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzyca typu 1. XVII

Symposium Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej, Kraków, Polska

09.2008 Hemoglobinuria in patients with newly diagnosed type 1 diabetes without glucose

6-phosphate dehydrogenase deficiency - A novel observation. 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Istanbul, Turcja

02.2010 Kwalifikacja do transportu karetką noworodkową - kontrowersje etyczne. III

Kontrowersje w Pediatрії, Kraków, Polska

09.2010 Względna niedoczynność kory nadnerczy we wstrząsie. I Szkoła Polskiego

Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej, Kraków, Polska

10.2010 Impact of intrauterine growth on renal function and renal size at the age of 7 of

ELBW infants. 2nd International Congress of UENPS, Istanbul, Turcja

10.2010 Renal function and size at the age of 7 years of ELBW infants. 3rd Congress of the

European Academy of Paediatric Societies, Copenhagen, Denmark

10.2010 Whole genome expression in very low birthweight (VLBW) infants with and

without retinopathy of prematurity - Preliminary results. 3rd Congress of the

European Academy of Paediatric Societies EAPS, Copenhagen, Denmark

- 12.2010 Renal problems among 7 years-old extremely low birth weight infants - regional cohort fellow-up study. Excellence in Pediatrics Conference, London, UK
- 05.2014 Ocena wielkości nerek u dzieci w wieku 11 lat urodzonych z ekstremalnie małą masą ciała - dalsza obserwacja regionalnej kohorty biorącej udział w badaniu stanu zdrowia w wieku 7 lat. Spotkania Kliniczne Chirurgów Dziecięcych z Pediatrami, Kraków, Polska
- 09.2014 Ultrasonografia nadnerczy i narządu rodnegu u noworodka, III Szkoła Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Kraków, Polska
- 01.2015 Hyperglycemia in neonate – should we treat it. 3rd Controversies in Neonatology Kraków, Polska
- 09.2015 Stany hipoglikemiczne u noworodków – od objawu do leczenia i zapobiegania, Krakowska Jesień Pediatryczna, Kraków, Polska
- 11.2015 USG w transporcie noworodka w stanie zagrożenia życia, noworodka. I Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Ultrasonografia w Ratownictwie i Praktyce SOR, Kraków, Polska
- 09.2016 Lung ultrasound in interfacility transport of neonates with respiratory failure, 2nd Edition of Transport of High Risk Infants, Copenhagen, Denmark
- 09.2017 Cardiopulmonary Point-Of-Care ultrasound (POCUS) in the neonatal transportation. 3rd Edition of Transport of High Risk Infants, Oxford, UK

7.3 Członkostwo w towarzystwach i organizacjach naukowych

Polskie Towarzystwo Pediatryczne

Polskie Towarzystwo Neonatologiczne

Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

8 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

8.1 Opieka naukowa nad studentami

W ramach pracy dydaktycznej od 2001 roku prowadzę zajęcia z pediatrii i neonatologii na studiach stacjonarnych i niestacjonarnych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Jestem również wykładowcą w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców afiliowanej przy Uniwersytecie Jagiellońskim. W Klinice Chorób Dzieci pełnię obowiązki koordynatora odpowiedzialnego za organizację i przebieg zajęć ze studentami oraz przygotowanie i organizację egzaminów testowych. Jestem współautorem sylabusów i programów nauczania z pediatrii. W latach 2006-2017 byłem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Dzieci.

8.2 Udział w szkoleniu podyplomowym

Wielokrotnie prowadziłem wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych z pediatrii „Wprowadzenie do specjalizacji w dziedzinie pediatrii” i „Postępy w pediatrii” oraz z kardiologii „Patofizjologia i intensywna terapia noworodka z wrodzoną wadą serca”, organizowanych przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. W Instytucie Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum pełnię również obowiązki koordynatora kształcenia podyplomowego, odpowiedzialnego za przygotowanie i organizacji kursów specjalizacyjnych z pediatrii.

W latach 2013-2016 byłem organizatorem i wykładowcą akredytowanych przez Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne kursów ultrasonograficznych, organizowanych przez Klinikę Chorób Dzieci we współpracy z Fundacją „O Zdrowie Dziecka”. Jako wykładowca brałem również udział w szkoleniach specjalizacyjnych z neonatologii organizowanych przez Małopolską Okręgową Izbę Pielęgniarek i Położnych.

We współpracy z amerykańską fundacją HOPE uczestniczyłem trzykrotnie w szkoleniach personelu lekarskiego w oddziale neonatologicznym w Braszowie, w Rumunii. Tematyk szkoleń obejmowała zagadnienia resuscytacji noworodków, wentylacji mechanicznej i ultrasonografii.

Byłem lub jestem kierownikiem specjalizacji z pediatrii u 5 osób:

- lek. Katarzyna Hrnciar - tytuł specjalisty w 2014 roku
- lek. Zofia Pacek - tytuł specjalisty w 2014 roku
- lek. Katarzyna Niedrygas - tytuł specjalisty w 2018 roku
- lek. Dagmara Boduch - tytuł specjalisty w 2019 roku
- lek. Katarzyna Gach - w trakcie specjalizacji

Ponadto jestem kierownikiem specjalizacji z neonatologii lek. Wojciecha Durlaka.

8.3 Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego

Jestem promotorem pomocniczym dwóch doktoratów:

1. „Czynniki wpływające na wyniki leczenia hipotermią terapeutyczną noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną”.

Doktoranka: lek. Katarzyna Starzec

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Przemko Kwinta

Otwarcie przewodu doktorskiego: 21.06.2018

2. „Wczesny profil glikemii u noworodków przedwcześnie urodzonych z bardzo małą masą urodzeniową”

Doktoranka: lek. Izabela Szymońska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Przemko Kwinta

Otwarcie przewodu doktorskiego: 21.03.2019

9 NAJWAŻNIEJSZE STAŻE I SZKOLENIA

1. 2002 - Good Clinical Practice, Medycyna Praktyczna, Kraków, Polska
2. 2006 - Newborn Life Support Provider Course, ERC, Kraków, Polska
3. 2007 - Kursy podstawy echokardiografii dla neonatologów - Polkard I, Bydgoszcz, Polska
4. 2008 - Kurs podstawy echokardiografii dla neonatologów - Polkard II, Toruń, Polska
5. 2012 - Pediatric Cardiology, Ipokrates Seminars, Monachium, Niemcy
6. 2013 - Golden First Hours after Birth, Ipokrates Seminars Kraków, Polska
7. 2013 - aEEG, MRI and NIRS workshops, UMC, Utrecht, Holandia
8. 2014 - Infectious Diseases and Immunologic Disorders in Neonates and Children, Ipokrates Seminars, Wrocław, Polska
9. 2014 - Newborn Life Support Course, ERC, Kraków, Polska
10. 2014 - The best of Ipokrates: an Update in Neonatology, Leuven, Belgia
11. 2015 - Neonatal Hemodynamic Course, Monachium, Niemcy
12. 2015 - Functional Echocardiography Workshop, Monachium, Niemcy
13. 2017 - Kurs biostatystyki dla lekarzy, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska
14. 2017 - The best of Ipokrates: an Update in Neonatology, Ipokrates Seminars, Amsterdam, Holandia
15. 2018 - Euroson School, Ultrasonografia płuc dla zaawansowanych, PTU, Zamość, Polska
16. 2019 – Opiniodawstwo sądowo-lekarskie dla lekarzy i lekarzy dentystów, OIL, Kraków, Polska

10 SPIS SKRÓTÓW

ABPM	– ciągły ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego
BPD	– dysplazja oskrzelowo-płucna
CGM	– ciągłe monitorowanie glikemii
CRIB II	– kliniczna skala ryzyka dla noworodków
CV	– współczynnik zmienności
DTI	– obrazowanie tensora dyfuzji
ELBW	– skrajni mała urodzeniowa masa ciała
GV	– zmienność glikemii
IQR	– rozstęp kwantylowy
IVH	– krwawienie dokomorowe
MAGE	– średnia amplituda odchyłeń glikemii
MRI	– rezonans magnetyczny
NIRTURE	– neonatal insulin replacement therapy in Europe
PMA	– wiek postmenstrualny
PVL	– leukomalacja okołokomorowa
ROP	– retinopatia wcześniacza
SD	– odchylenie standardowe
USD	– Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
VLBW	– bardzo mała urodzeniowa masa ciała

11 PIŚMIENNICTWO

1. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(4):F307-10. doi:10.1136/adc.2004.051979
2. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010;157(5):715-9.e1-3. doi:10.1016/j.jpeds.2010.04.032
3. Alsweiler JM, Kuschel CA, Bloomfield FH. Survey of the management of neonatal hyperglycaemia in Australasia. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(9):632-635. doi:10.1111/j.1440-1754.2007.01158.x
4. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851
5. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057
6. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007615. doi:10.1002/14651858.CD007615.pub3
7. Iglesias Platas I, Thió Lluch M, Pociello Almiñana N, Morillo Palomo A, Iriundo Sanz M, Krauel Vidal X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology.* 2009;95(3):217-223. doi:10.1159/000165980
8. Rozance PJ, Hay WW. Describing hypoglycemia — Definition or operational

- threshold? *Early Hum Dev.* 2010;86:275-280. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.05.002
9. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2003;23(3):186-194. doi:10.1038/sj.jp.7210879
 10. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia Is a Risk Factor for Early Death and Morbidity in Extremely Low Birth-Weight Infants. *Pediatrics.* 2006;118(5):1811-1818. doi:10.1542/peds.2006-0628
 11. Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(3):e584-91. doi:10.1542/peds.2009-0449
 12. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: The third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? how to measure it? *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6). doi:10.1177/193229680800200618
 13. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;295(14):1681. doi:10.1001/jama.295.14.1681
 14. Wu N, Shen H, Liu H, Wang Y, Bai Y, Han P. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):109. doi:10.1186/s12933-016-0427-0
 15. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2768365. doi:10.1155/2016/2768365
 16. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity*. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(4):361-366.

doi:10.1097/PCC.0b013e318172d401

17. Galderisi A, Facchinetti A, Steil GM, et al. Continuous Glucose Monitoring in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20171162. doi:10.1542/peds.2017-1162
18. Tottman AC, Bloomfield FH, Cormack BE, et al. Relationships Between Early Nutrition and Blood Glucose Concentrations in Very Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(6):960-966. doi:10.1097/MPG.0000000000001929
19. Fendler W, Walenciak J, Mlynarski W, Piotrowski A. Higher glycemic variability in very low birth weight newborns is associated with greater early neonatal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(7):1122-1126. doi:10.3109/14767058.2011.624220
20. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928. doi:10.1089/dia.2010.0247
21. Limpert E, Stahel WA. Problems with using the normal distribution--and ways to improve quality and efficiency of data analysis. Rogers S, ed. *PLoS One*. 2011;6(7):e21403. doi:10.1371/journal.pone.0021403

Handwritten signature