

AUTOREFERAT

DO PRZEWODU HABILITACYJNEGO

1. Imię i Nazwisko: Anna Bohdanowicz-Pawlak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej:

1982 – uzyskanie tytułu lekarza, Akademia Medyczna we Wrocławiu,

1985 – uzyskanie tytułu lekarza chorób wewnętrznych, Urząd Wojewódzki we Wrocławiu, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej,

1993 – uzyskanie tytułu specjalisty z zakresu chorób wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie,

1992 – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych z zakresu medycyny – chorób wewnętrznych, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ estrogenów i progestagenów oraz dializatu śledzionowego na gospodarkę lipidową u kobiet po menopauzie”,

2000 – uzyskanie tytułu specjalisty z zakresu endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych:

1984–1993 – asystent w Katedrze i Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

1993– i obecnie, adiunkt w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (poprzednia nazwa Akademia Medyczna we Wrocławiu),

2013– i obecnie zastępca lekarza kierującego oddziałem – w Klinice Endokrynologii Diabetologii i Leczenia Izotopami w Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 we Wrocławiu.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule z zakresu sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Monografia „Stężenie witaminy D oraz polimorfizm genu jej receptora a wybrane czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie”.

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

Anna Bohdanowicz-Pawlak „Stężenie witaminy D oraz polimorfizm genu jej receptora a wybrane czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie” 2017, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ISBN 978-83-7055-231-2

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Witamina D (VD) odgrywa istotną rolę w homeostazie wapniowo-fosforanowej i metabolizmie tkanki kostnej. Niedobór VD jawi się jako częsty problem zdrowotny, rzadko rozpoznawany i leczony, a leżący u podstaw krzywicy, próchnicy i opóźnienia wzrastania u dzieci oraz osteomalacji, osteoporozy, obniżonego napięcia mięśni, upadków i wzrostu ryzyka złamań u dorosłych. Nadal jest mniej znane, pozakostne działanie witaminy D. Badania ostatnich lat wykazały aktywność 1α -hydroksylazy, enzymu niezbędnego do powstania aktywnej VD, w innych niż nerki tkankach, np. w mięśniu sercowym i mięśniach gładkich naczyń, makrofagach, keratynocytach, łożysku, przytarczycach, komórkach nowotworowych.

Działanie biologiczne $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na komórki docelowe odbywa się w mechanizmie pozagenomowym oraz poprzez działanie na genom. Pozagenomowe działanie VD jest związane z aktywacją kinaz tyrozynowych, a następnie uruchomieniem kaskady kinazy białkowej C. Działanie genomowe odbywa się poprzez receptor witaminy D (VDR), który jest członkiem rodziny receptorów jądrowych hormonów steroidowych. Działa jako zależny od liganda czynnik transkrypcyjny, który po związaniu odpowiednich sekwencji w promotorach genów docelowych reguluje ich ekspresję. Po przyłączeniu się witaminy D do domeny wiążącej ligand, VDR ulega

heterodimeryzacji z receptorem retinoidowym X (*Retinoid X Receptor* -RXR) co jest niezbędne do połączenia się ze swoistą sekwencją DNA. Ekspresję VDR obserwuje się nie tylko w tkankach takich jak kości, skóra, jelito czy nerki, ale również w mózgu, sercu, mięśniach gładkich naczyń, wyspach trzustkowych, przytarczycach, nadnerczach, sutku, gonadach, łożysku, prostaty, tkance tłuszczowej oraz prawie wszystkich komórkach układu immunologicznego. Liczne doniesienia wskazują na udział kalcytriolu w procesie kontrolowania ekspresji ponad 200 genów, dlatego wydaje się, że zaopatrzenie organizmu w witaminę D ma nie tylko znaczenie do prawidłowego metabolizmu kości i gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale też do prawidłowego funkcjonowania wielu innych narządów i tkanek organizmu.

Ostatnio wskazuje się na związek niedoboru witaminy D z przewlekłymi chorobami, w tym również układu sercowo-naczyniowego. Kalcytriol aktywując VDR wpływa na ekspresję genów związanych ze ścianami naczyń, kodujących białka strukturalne, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, metaloproteinazę biorącą udział w przebudowie naczyń i destabilizacji blaszek miażdżycowych, jak również na białka związane z regulacją ciśnienia tętniczego. Te mechanizmy sprawiają, że witamina D może uczestniczyć w większości procesów włączonych w patogenezę chorób naczyń, jak również chorób układu sercowo-naczyniowego. Bezpośredni wpływ witaminy D na układ sercowo-naczyniowy ma wynikać z oddziaływania na naczynia krwionośne, aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, procesy zapalne i układ krzepnięcia. Witamina D może również wpływać na układ sercowo-naczyniowy pośrednio poprzez wpływ na metabolizm glukozy, lipidów i ciśnienie tętnicze. Wyniki badań laboratoryjnych, eksperymentalnych i epidemiologicznych, jakkolwiek sugerują, że witamina D może redukować zagrożenie np. chorobą wieńcową, nie są jednoznaczne.

Niewyjaśniony i niejednoznaczny jest też związek polimorfizmu genu *VDR* z funkcją kodowanego przez ten receptor białka i związane z tym działanie biologiczne. Stężenie witaminy D oraz ekspresja VDR obniżają się z wiekiem, co może mieć znaczenie dla kobiet po menopauzie, u których niedobór estrogenów powoduje utratę masy kostnej, jak również zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i związanych z nią niekorzystnych odległych następstw, w tym chorób układu krążenia.

Celem badań była ocena związku stężenia witaminy D w surowicy oraz polimorfizmu genu jej receptora z wybranymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie.

Na podstawie badań przeprowadzonych w losowo dobranej grupie kobiet po menopauzie z aglomeracji wrocławskiej podjęto próbę odpowiedzi na pytania:

1. Jakie jest zaopatrzenie kobiet po menopauzie aglomeracji wrocławskiej w witaminę D i czy różni się ono istotnie od stwierdzanego w Polsce i Europie.
2. Czy istnieje różnica między antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w grupach kobiet prezentujących zróżnicowany stan zaopatrzenia w witaminę D?
3. Czy istnieje związek między stężeniem witaminy D a antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie?
4. Jaka jest częstość występowania polimorfizmu genu *VDR* (*Bsm-I*, *Taq-I*, *Apa-I* i *Fok-I*) w badanej grupie kobiet?
5. Czy polimorfizmy genu *VDR*: *Bsm-I*, *Taq-I*, *Apa-I* i *Fok-I* wykazują związek z antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie?

Do badań zaproszono korespondencyjnie 4000 kobiet w wieku 50- 60 lat wybranych losowo z aglomeracji wrocławskiej, których dane udostępnił Urząd Miasta Wrocławia. Na zaproszenie odpowiedziało 1731 kobiet (43,3%), wstępnie zakwalifikowano 445 kobiet. Ostatecznie badaniem objęto 321 kobiet po menopauzie (średni wiek $55,4 \pm 2,8$, średni wiek menopauzy $46,7 \pm 2,8$), które wyraziły pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniach, w tym na pobranie krwi do badań genetycznych, anonimowe publikowanie wyników badań oraz przetwarzanie naukowych danych osobowych. Kryterium włączenia do badań była data ostatniego krwawienia miesięcznego – menopauzy, co najmniej przed 12 miesiącami. Kryteriami wykluczającymi udział w badaniu były: palenie papierosów, stosowanie hormonalnej terapii estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej, stosowanie leków wpływających na gospodarkę węglowodanową i/lub lipidową, menopauza chirurgiczna, choroby nowotworowe, odmowa pobrania krwi na badania genetyczne. Przeprowadzono badanie podmiotowe (wywiad internistyczny oraz kobiecy) i badanie

przedmiotowe (badanie fizykalne). Wykonano pomiary ciśnienia tętniczego i tętna. Badania obejmowały pomiary masy i wysokości ciała oraz obwodu talii i bioder. Na podstawie uzyskanych wyników obliczano wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźnik talia/biodro (WHR). Wykonano badania antropometryczne i badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DXA) celem oceny zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej.

W surowicy oznaczano stężenie : estradiolu (E2), folitropiny (FSH), witaminy D-25(OH)D, parathormonu (PTH), insuliny (IN), glukozy (G), cholesterolu całkowitego (T-chol), frakcji HDL-cholesterolu (HDL-chol) i LDL-cholesterolu (LDL-chol), trójglicerydów (TG) oraz wybranych cytokin – leptyny (L), adiponektyny (A), interleukiny-6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α). Stężenia witaminy D, adiponektyny, leptyny, FSH i E2 oznaczano metodą RIA za pomocą zestawów komercyjnych. Również za pomocą gotowych zestawów badano stężenia IN, TNF- α , IL-6, PTH (metodą IRMA). Stężenie glukozy w surowicy oceniano metodą kolorymetryczną. Na podstawie stężeń IN i glukozy na czczo, dla każdej z kobiet wyliczono wskaźnik insulinooporności HOMA i insulino-wrażliwości QUICKI. Stężenie parametrów lipidowych w surowicy: TG, T-chol i frakcji HDL-chol oceniano metodą enzymatyczną za pomocą gotowych zestawów, stężenie frakcji LDL-chol wyliczano na podstawie wzoru Friedewalda. Z oznaczonych stężeń parametrów gospodarki tłuszczowej wyliczono wartości wskaźników aterogenności wg wzorów: LDL-chol/HDL-chol, wskaźnik Castelli'ego: $(T\text{-chol} - HDL\text{-chol})/HDL\text{-chol}$ wskaźnik AIP (Atherogenic Index of Plasma): $\log(TG/HDL\text{-chol})$. Ze względu na stężenie witaminy D w surowicy kobiety podzielono na 3 grupy: G1 z ciężkim niedoborem (stężenie VD w surowicy < 20 ng/dl), G2 z niedoborem (stężenie VD 20-29,9 mg/dl) i G3 ze stężeniem zalecanym (VD > 30 ng/dl).

Genomowe DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej metodami standardowymi. Przeprowadzono genotypowanie z zakresu polimorfizmu genu *VDR* : *Bsm-I*, *Taq-I*, *Foq-I* i *Apa-I* metodą PCR oraz minisekwencjonowania. Badano częstość występowania genotypów oraz alleli genu *VDR* oraz ich związek z masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej, ciśnieniem tętniczym, stężeniem glukozy, insuliny, parametrów lipidowych, wybranymi cytokinami, wskaźnikami insulinooporności, insulino-wrażliwości i aterogenności.

Najważniejsze wyniki badań

- Średnie stężenie witaminy D w surowicy w badanej grupie 321 kobiet po menopauzie wynosiło $24,1 \pm 11,1$ ng/ml. 75% badanych kobiet prezentowało niedobór witaminy D (ciężki niedobór < 20 ng/dl i niedobór – $20\text{--}29,9$ ng/dl), u pozostałych 25% zaopatrzenie w witaminę D było odpowiednie (stężenie witaminy D > 30 ng/dl). Stężenia witaminy D w surowicy kobiet badanych jesienią i zimą nie różniły się istotnie od obserwowanych u kobiet badanych wiosną i latem. Nie wykazano istotnych różnic z zakresu parametrów antropometrycznych, zawartości tkanki tłuszczowej oraz wartości ciśnienia tętniczego między kobietami w zależności od stanu zaopatrzenia w witaminę D. Nie wykazano również korelacji stężenia witaminy D z wymienionymi parametrami.
- Największe stężenie insuliny, najwyższe wartości wskaźnika HOMA i najniższe wskaźnika QIUCKI obserwowano w grupie kobiet z niedoborem witaminy D. Różnice były szczególnie widoczne między grupą z ciężkim niedoborem witaminy D (G1) a grupą z niedoborem D (G2). Podobnie, w grupie z ciężkim niedoborem witaminy D (G1) stwierdzono większe, na poziomie tendencji statystycznej, stężenie LDL-chol i wyższą wartość wskaźnika Castelli'ego oraz istotnie większą wartość wskaźnika aterogenności LDL-chol/HDL-chol w porównaniu do obserwowanych w grupie ze stężeniem zalecanym witaminy D (G3). Wskaźnik AIP był większy, na poziomie tendencji statystycznej, w grupie z niedoborem witaminy D (G2) w porównaniu do G3.
- Grupa z ciężkim niedoborem witaminy D (G1) prezentowała największe średnie stężenie leptyny, zwłaszcza w porównaniu do obserwowanego w grupie z poziomem zalecanym. Średnie stężenia PTH w różnych grupach były porównywalne niezależnie od stanu zaopatrzenia w witaminę D i nie obserwowano związku PTH ze stężeniem witaminy D w surowicy. Wykazano ujemną, statystycznie istotną korelację stężeń witaminy D i leptyny oraz tendencję do ujemnej korelacji między stężeniami witaminy D i insuliny. Stwierdzono ponadto dodatnią, na poziomie tendencji statystycznej, korelację witaminy D z adiponektyną, cytokiną o działaniu przeciwzapalnym i przeciwmiażdżycowym.
- Częstość występowania genotypów i alleli genu *VDR* (*Bsm-I*, *Taq-I*, *Apa-I* i *Fok-I*) była zgodna z prawem Hardy'ego-Weinberga. Była podobna do obserwowanej

przez innych badaczy w populacji dolnośląskiej, polskiej oraz porównywalna do stwierdzanych w innych populacjach rasy kaukaskiej.

- Kobiety po menopauzie z genotypem GG polimorfizmu *Bsm-I* prezentowały większy ($p=0,06$) wskaźnik HOMA oraz mniejsze ($p=0,079$) stężenie adiponektyny w porównaniu do kobiet z genotypami GA i AA.
- Nosicielki genotypu AA *Bsm-I* wykazywały istotnie wyższe stężenie LDL –chol i wartości wskaźników LDL-chol/HDL-chol, Castelli'ego oraz większe stężenia T-chol i TG oraz wskaźnika AIP w porównaniu do nosicielek genotypów GG i GA. Mogłoby to wskazywać, że genotyp GG jest związany z większą insulinoopornością, a genotyp AA z bardziej miażdżycorodnym lipidowym profilem surowicy, co może wskazywać na związek polimorfizmu *Bsm-I* z większym ryzykiem rozwoju miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie.
- Nosicielki genotypu TT polimorfizmu *Taq-I* prezentowały istotnie większy wskaźnik HOMA oraz istotnie mniejsze stężenie adiponektyny w surowicy w porównaniu do kobiet z genotypami TC i CC. Genotyp TT wydaje się bardziej niekorzystny metabolicznie, gdyż jest związany z insulinoopornością oraz bardziej prozapalną, miażdżycorodną konstelacją cytokin. Może to również wskazywać na związek polimorfizmu *Taq-I* z ryzykiem rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób układu krążenia.
- Nie wykazano związku polimorfizmu *Fok-I* i *Apa-I* z antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie.

Uzyskane wyniki badań pozwalają sformułować następujące wnioski:

1. Wśród badanych kobiet po menopauzie aglomeracji wrocławskiej 2/3 wykazuje niedobór witaminy D, średni stan zaopatrzenia w witaminę D w tej grupie nie różni się istotnie od obserwowanego w innych krajach Europy.
2. Nie wykazano związku między różnym zaopatrzeniem w witaminę D i antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia oraz ciśnieniem tętniczym.

3. Niedobór witaminy D u kobiet po menopauzie jest związany z insulinopornością, zwiększonym stężeniem leptyny i aterogennym profilem lipidowym surowicy co może zwiększać zagrożenie miażdżycą i chorobami układu krążenia.
4. Ujemna korelacja między stężeniami surowiczymi witaminy D i leptyny, a dodatnia korelacja między stężeniami witaminy D i adiponektyny mogą wskazywać na ich wzajemne oddziaływanie i potencjalne przeciwzapalne, a w konsekwencji ochronne w stosunku do układu sercowo-naczyniowego, działanie witaminy D.
5. Częstość występowania badanych genotypów i alleli polimorfizmu genu *VDR* była podobna do obserwowanych przez innych badaczy w populacji dolnośląskiej i polskiej, była również porównywalna do częstości występowania w innych populacjach rasy kaukaskiej.
6. Polimorfizmy *Bsm-I* i *Taq-I* genu receptora witaminy D wykazują związek z metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie. Mogą predysponować do insulinooporności oraz niekorzystnego profilu lipidowego przez co mogą zwiększać ryzyko chorób układu krążenia.
7. Polimorfizmy *Fok-I* i *Apa-I* genu receptora witaminy D nie wykazują związku z antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie.

Prezentowana praca jest – wg wiedzy autorki – jedną z nielicznych w Polsce oceniającą w dużej, homogennej grupie zdrowych kobiet po menopauzie stężenie witaminy D w surowicy oraz częstość występowania wybranych polimorfizmów genu jej receptora. Jest jedną z niewielu prac, w której podjęto próbę zbadania związku stężenia witaminy D oraz polimorfizmu genu jej receptora z antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, a także – co jest nowością – z wybranymi adipokinami i cytokinami zapalnymi. Wyniki dostępnych badań prezentują analizy związku witaminy D z czynnikami antropometrycznymi i metabolicznymi lub badają tylko związek polimorfizmu genu jej receptora z tymi czynnikami, oceniając najczęściej polimorfizm *Bsm-I* i *Fok-I* (do chwili obecnej najlepiej zbadane). W tej pracy badano również polimorfizm *Apa-I* i *Taq-I*, a wyniki tych badań okazały się interesujące, gdyż w przypadku *Taq-I* wykazano jego związek z insulinoopornością.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)

Mój dorobek naukowy obejmuje 82 publikacje pełnotekstowe (w tym 71 po obronie pracy doktorskiej) oraz 101 prezentacji zjazdowych. W tabeli poniżej przedstawiam ogólny podział i punktację moich publikacji.

Rodzaj publikacji	Liczba prac	IF (impact factor)	Punkty KBN/MNiSW
Oryginalne prace pełnotekstowe z IF	17	18,79	226
Oryginalne prace pełnotekstowe bez IF	27		117
Opisy przypadków z IF	2	1,87	30
Opisy przypadków bez IF	6		33
Prace poglądowe	1		3
Łącznie:		20,66	409
Rozdziały w podręcznikach krajowych	7		
Oryginalne prace pełnotekstowe w materiałach zjazdowych (międzynarodowych)	12		
Oryginalne prace pełnotekstowe w suplementach czasopism	1		
Prace popularnonaukowe	1		
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	53		
Streszczenia ze zjazdów krajowych	48		
Odpowiedź na list do redakcji czasopisma z IF	1	2,121	

Według punktacji wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (do niedawna punkty KBN/MNiSW) za pełnotekstowe publikacje uzyskałam sumarycznie **526 punktów** a *impact factor* wynosi **22,781**. Na prace z IF składa się 17 prac oryginalnych (17 publikacji po obronie pracy doktorskiej), 2 opisy przypadku i 1 odpowiedź na list do redakcji (wykaz biblioteki – załącznik 1a). W przypadku 11 publikacji z *impact factor* jestem pierwszym lub drugim autorem. Moje publikacje były **cytowane 226** razy (pomijając autocytowania), a **indeks Hirscha wynosi 8** (według ISI Web of Science, 14.10.2016 r.)

Główne kierunki prowadzonych przeze mnie badań naukowych obejmują następujące zagadnienia z zakresu endokrynologii:

1. Patogeneza i efekty leczenia w zespołach z androgenizacją, zaburzeniami miesiączkowania i płodności u kobiet, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu wielotorbielowatych jajników (PCOS).
2. Przydatność oceny stężenia 21-dezoksykortyzolu i 17-hydroksyprogesteronu w diagnostyce wrodzonego przerostu nadnerczy i w innych zespołach z androgenizacją u kobiet.
3. Guzy nadnerczy i zaburzenia funkcji nadnerczy.
4. Zaburzenia metaboliczne i jakość życia u osób dorosłych z niedoczynnością przysadki.
5. Znaczenie hormonów płciowych i otyłości jako czynników ryzyka zaburzeń metabolicznych i miażdżycy.
6. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i choroby przytarczyc.
7. Inne zagadnienia.

Ad. 1

W badaniach dotyczących hirsutyzmu, zespołów androgenizacji, zaburzeń miesiączkowania i płodności u kobiet, a zwłaszcza zespołu wielotorbielowatych jajników (PCOS) uczestniczę od lat osiemdziesiątych. W wyniku tych badań poczyniono wiele istotnych obserwacji:

- Badania androgenów nadnerczowych po stymulacji ACTH (Synacthen) sugerowały istnienie u niektórych kobiet z tzw. „hirsutyzmem idiopatycznym” zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej, a zwłaszcza niepełnego bloku enzymatycznego 3-beta-ol-dehydrogenazy, $\Delta 5-4$ izomerazy, 21-hydroksylazy.
- Wykazano, że leczenie za pomocą Diane 35 (estro-progestagenu z aktywnością antyandrogenową) reguluje krwawienia miesięczne, a ponadto zmniejsza objawy hiperandrogenizmu oraz wpływa korzystnie na profil lipidów w surowicy i w niewielkim stopniu zmniejsza hiperinsulinemię.

- Badania naszego zespołu należały do jednych z pierwszych, które potwierdzały istnienie insulinooporności w PCOS oraz jej związek z otyłością i hiperandrogenizmem. W późniejszym okresie, oprócz klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: insulinooporność, zaburzenia węglowodanowe i lipidowe, które często obserwuje się w PCOS, badaliśmy stężenia surowicze adiponektyny i czynników zapalenia: białka C-reaktywnego, czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), interleukiny 6. U kobiet otyłych z PCOS stwierdziliśmy mniejsze stężenia adiponektyny i TNF- α w porównaniu do kobiet zdrowych. Obniżone stężenie adiponektyny (proteiny produkowanej w tkance tłuszczowej, która ma między innymi działanie przeciwzapalne), sprzyja wystąpieniu cukrzycy typu II i zespołu metabolicznego. Zaobserwowaliśmy, że leczenie metforminą powodowało istotny wzrost stężenia adiponektyny, nie wpłynęło jednak na czynniki prozapalne w PCOS. Wyniki naszych badań przyczyniły się do propagowania leczenia metforminą u chorych z insulinoopornością w PCOS, co obecnie jest postępowaniem standardowym. Interesujące wyniki badań uzyskaliśmy badając związek między zespołem PCO i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD), polimorfizmem genu lipazy lipoproteinowej i zaburzeniami metabolicznymi w zespole wielotorbielowatych jajników. Wykazaliśmy, że zespół PCO nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia NAFLD, natomiast hiperandrogenizm – główna składowa zespołu – może pośrednio zwiększać ryzyko stłuszczenia wątroby poprzez insulinooporność oraz otyłość i bezpośrednio przez efekt hepatotoksyczny. Ma to istotne znaczenie w terapii i podtrzymuje zasadność stosowania metforminy w PCO oraz diety z niskim indeksem glikemicznym i oczywiście antyandrogenów jako leków kluczowych.

Wyniki powyższych badań przedstawiono w 11 publikacjach (II A: 8, 17, II D: 1, 2, 3, 10, 11, 12, 25, 42, 44, 49, 54)¹ i w prezentacjach zjazdowych (III B: 3, 18, 21, 26, 37, 46, 52, 68, 73, 99). Praca II A:8 jest jedną z najczęściej cytowanych prac w moim dorobku (44 cytowania).

¹ niniejsze oraz stosowane poniżej oznaczenia literowo-cyfrowe publikacji odpowiadają pozycjom „Wykazu opublikowanych prac naukowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki”

Ad. 2

Badania nad oceną przydatności oznaczania 21-dezoksykortyzolu i 17-hydroksyprogesteronu w diagnostyce wrodzonego przerostu nadnerczy były jednymi z pierwszych badań naukowych, w których uczestniczyłam w latach osiemdziesiątych. Badania były prowadzone we współpracy z Uniwersytetem w Heidelbergu. Przedmiotem badań była 21 hydroksylaza, enzym, który katalizuje konwersję 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) do 11-dezoksykortyzolu na szlaku biosyntezy glukokortykoidów. Defekt tego enzymu, oprócz następstw klinicznych, powoduje wzrost stężenia 17-OHP, co jest wykorzystywane w diagnostyce laboratoryjnej. Stwierdziliśmy, już przy niewielkim niedoborze 21-hydroksylazy, 17-OHP podlega 11-hydroksylacji bez wcześniejszej 21-hydroksylacji z wytworzeniem nadmiaru 21-dezoksykortyzolu (21-DF). 21-DF jest czułym markerem niedoboru 21-hydroksylazy, co może być wykorzystane w diagnostyce klasycznych oraz niepełnych, a także utajonych przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH). Ponieważ w odróżnieniu od 17-OHP, 21-DF nie jest produkowany w gonadach i łożysku, obserwowany przez nas wzrost jego poziomu w surowicy u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników i niektórych przypadkach tzw. „samoistnego hirsutyizmu”, umożliwił wykrycie zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej w tych zespołach. Wyniki powyższych badań były prezentowane na zjazdach i konferencjach naukowych II K: 2, 3 oraz (III B: 2, 4, 5, 8).

Ad. 3.

Zaburzenia czynności nadnerczy i guzy nadnerczy nadal pozostają tematem moich zainteresowań i badań jednak już w nieco innych aspektach niż przedstawione powyżej zespoły z hiperandrogenizmem. Byłam pomysłodawcą i kierownikiem projektów badawczych w tym temacie (II I: 5, 7). W badaniach, wraz z zespołem, ocenialiśmy funkcję i morfologię nadnerczy w grupie chorych z *incidentaloma* (166 osób), ważnym rezultatem naszych badań było wykrycie subklinicznej nadczynności nadnerczy z zakresu różnych osi hormonalnych u wielu chorych. Pozwoliło to wyodrębnić pacjentów, u których jest wskazane leczenie operacyjne. W subklinicznych zespołach Cushiga stwierdziliśmy częste występowanie zaburzeń metabolicznych, takich jak: insulinooporność i zaburzenia lipidowe oraz istnienie nadciśnienia tętniczego. Zajmowałam się także diagnostyką i leczeniem nadciśnienia

tętniczego uwarunkowanego chorobami nadnerczy, w tym guzem chromochłonnym, niedoborem 11 β -hydroksylazy nadnerczowej i różnymi rodzajami pierwotnego hiperaldosteronizmu. Jednym z rezultatów tych badań było wypracowanie schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych z *incidentaloma* nadnerczy, jak również wiele publikacji, rozdziałów w podręcznikach, referatów (II A: 13; II D: 18, 26, 32, 33, 37, 39; II K: 5) oraz prezentacji zjazdowych (III B: 49, 53, 72, 79, 82, 85, 86).

Ad. 4.

Badając funkcję przysadki u dorosłych z uszkodzeniami okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (byłam pomysłodawcą i prowadziłam projekt badawczy II I: 8) stwierdziliśmy, że niedobór hormonu wzrostu (GH) może zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, ponieważ istotnie zwiększa częstość otyłości brzusznej, miażdżycorodnego profilu lipidów oraz insulinooporności. Jest przyczyną osteopenii i osteoporozy. Wskazuje to na potrzebę substytucji GH nie tylko u dzieci, ale i u dorosłych z jego niedoborem. Zaobserwowaliśmy też, że chorobom przysadki u kobiet często towarzyszy niedobór androgenów, co jest przyczyną pogorszenia jakości ich życia i obniżenia libido. Wykazaliśmy, że u osób ze zmianami organicznymi podwzgórza i przysadki bardzo często dochodzi do zaburzeń sprzężenia między TSH i hormonami tarczycy. W wyniku powyższych badań powstały następujące publikacje: II A: 6; II D: 19, 24; II K: 4, oraz prezentacje zjazdowe (III B: 41, 42, 44, 54, 55, 63, 64, 84, 91).

Ad. 5.

Zmiany hormonalne zachodzące w organizmie u kobiet po menopauzie oraz ich znaczenie dla jakości życia, stanu zdrowia, a przede wszystkim dla zmian metabolicznych, dystrybucji tkanki tłuszczowej i metabolizmu tkanki kostnej są głównym tematem moich zainteresowań od wielu lat. Począwszy od badań nad wpływem niedoboru estrogenów na parametry gospodarki lipidowej oraz porównanie efektów hormonalnej terapii substytucyjnej i terapii niehormonalnej na te parametry i jakość życia, które przedstawiłam w mojej rozprawie doktorskiej po kontynuację w postaci publikacji wielu późniejszych prac, w których przedstawiłam wyniki moich badań prowadzonych w projektach badawczych (II I: 1, 2, 3). Byłam pomysłodawcą tych projektów oraz kierownikiem zespołu badawczego. Ocenialiśmy m.in. wpływ

hormonalnej terapii substytucyjnej na stan zdrowia i jakość życia kobiet po menopauzie ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na stan mózgowia i naczyń obwodowych, wybranych parametrów hemodynamicznych układu krążenia, gospodarki lipidowej, hiperinsulinemii, metabolizm węglowodanów i czynniki sprzyjające rozwojowi powikłań cukrzycy (badania były prowadzone wspólnie z Klinikami Neurologii i Kardiologii UM we Wrocławiu). Najważniejsze wyniki tych badań zostały opublikowane (II D: 6, 14, 15, 16, 35, 36, 42, 46, 48, 50, 51, 52) oraz przedstawione w licznych doniesieniach zjazdowych (III B: 9, 13, 16, 17, 20, 22, 25, 30, 31, 34, 38, 40, 43, 45, 47, 50, 56, 93, 94).

Uczestniczyłam w kilku badaniach oceniających związki między hormonami płciowymi, witaminą D, otyłością a zaburzeniami metabolicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka miażdżycy. Do najważniejszych wyników tych badań należy obserwacja, że u kobiet po menopauzie zwiększa się stężenie homocysteiny, co może być zredukowane podawaniem estradiolu. W ocenie dehydroepiandrosteronu (DHEA), który jest uważany za czynnik przeciwmiażdżycowy stwierdzono, że u kobiet przed menopauzą endogenny siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS) może stanowić czynnik ochronny przez miażdżycę, ponieważ jego stężenie w surowicy koreluje pozytywnie ze stężeniem cholesterolu HDL, a negatywnie ze stężeniem homocysteiny. W badaniach na królikach stwierdzono, że egzogenny DHEA chroni płytki krwi przed uszkodzeniem oksydacyjnym. Wyniki powyższych badań były przedmiotem publikacji naukowych II A: 1, 2, 3, 4, 9; II D: 17, 23, 52, oraz licznych prezentacji zjazdowych (III B: 12, 28, 33, 33, 34, 35, 36, 47, 51, 58, 62, 65, 78)

Ad. 6.

Tematem moich zainteresowań są również zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i zaburzenia funkcji przytarczyc. Brałam udział w pracach zespołu współpracującego z Kliniką Urologii i Onkologii Urologicznej oraz Kliniką Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Przyczyniło się to do rozpropagowania diagnostyki i leczenia zaburzeń wapniowo-fosforanowych i choroby metabolicznej kości w kamicy nerkowej z hiperkalciurią oraz w zespołach upośledzonego wchłaniania z przewodu pokarmowego. Wykazaliśmy, że u chorych z hiperkalciurią idiopatyczną często dochodzi do osteopenii i osteoporozy oraz że istnieje związek między polimorfizmem *Bsm-I* genu receptora witaminy D a wystąpieniem hiperkalciurii.

Stwierdziliśmy ponadto, że u dorosłych chorych zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego zwłaszcza w przebiegu celiakii, bardzo często są przyczyną niedoborów wapnia, fosforanów i witaminy D oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Wskazaliśmy, że u wielu dorosłych z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego oprócz leczenia przyczynowego jest potrzebna suplementacja witaminy D i wapnia.

Wieloletnie obserwacje kliniczne dużej grupy chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PNP), w tym we współpracy z Kliniką Chirurgii Szczękowo-Twarzowej UM we Wrocławiu, nasunęły zespołowi naszej kliniki szereg istotnych spostrzeżeń, wśród których bardzo ciekawe jest to, że guzy olbrzymiokomórkowe (brunatne), które były uważane do tej pory za końcowe stadium choroby, a także często mylnie rozpoznawane jako wykładniki rozsialego procesu nowotworowego, bywają również jedynym lub jednym z pierwszych objawów PNP.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, choroby przytarczyc i wyniki powyższych badań były przedmiotem publikacji naukowych: II A: 12, 14, 15, 16, 18; II D: 31, 53 i licznych prezentacji zjazdowych (III B: 57, 61, 69, 70, 74, 75, 76, 77, 81, 83, 87, 89, 90, 92, 95, 100, 101).

Ad. 7.

Pozostałe kierunki badań i publikacje wynikają z mojej aktywności jako lekarza praktyka – internisty i endokrynologa – pracującego wiele lat na oddziale klinicznym. Są to prace poglądowe i rozdziały w podręcznikach z zakresu endokrynologii oraz publikacje przedstawiające pacjentów, u których rozpoznałam choroby rzadko spotykane, sprawiające problem diagnostyczny lub terapeutyczny. Należą do nich między innymi przypadek choroby kociego pazura, nietypowy przebieg histiocytozy X, zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu pierwszego (MEN I), Uczestniczyłam również w badaniach oceniających obraz kliniczny i skuteczność leczenia u 130 chorych z akromegalią, pozostających pod opieką naszej kliniki oraz w badaniach (jednych z pierwszych w Polsce) oceniających rezultat leczniczy i tolerancję bromokryptyny o przedłużonym działaniu w terapii hiperprolaktynemii i akromegalii. W wyniku tych badań powstały następujące publikacje II A: 7; I D: 7, 8, 9, 13, 28, 29, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43.

6. Ogólne informacje o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i działalności popularyzującej naukę (szczegółowe informacje przedstawiono w „Wykazie opublikowanych prac naukowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki”).

Współpraca naukowa i działalność popularyzująca naukę

- Uczestniczyłam w 12 projektach badawczych (w tym w dwóch grantach krajowych MNiSW), przy czym byłam pomysłodawcą i kierownikiem dziewięciu projektów i członkiem zespołu pozostałych trzech (II. I.)
- Wygłosiłam 4 referaty na konferencjach i zjazdach naukowych (II. K.) oraz wiele referatów na posiedzeniach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.
- Uczestniczyłam aktywnie w międzynarodowych (53) i krajowych (48) konferencjach i kongresach naukowych (III. B.).
- Jestem członkiem Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE), w którym pełniłam wiele funkcji. W latach 2005-2012 byłam sekretarzem Oddziału Wrocławskiego PTE (III. H.).
- Byłam członkiem komitetów organizacyjnych czterech konferencji i zjazdów naukowych (III. C.).

Działalność dydaktyczna

- Moją podstawową aktywnością dydaktyczną od 1982 r. jest prowadzenie zajęć z zakresu chorób wewnętrznych i endokrynologii ze studentami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- W latach 2000–2005 byłam Opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Endokrynologii Diabetologii i Leczenia Izotopami (prace studentów Koła były nagradzane na VI i VII Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych w latach 2001 i 2002) (III.J.)
- W latach 2009–2014 pełniłam funkcję adiunkta dydaktycznego w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu (III.J.)
- Osobiście nadzoruję corocznie staże specjalizacyjne kilku lekarzy.
- Prowadziłam wykłady na kursach szkoleniowych dla lekarzy (III.I., III.J.)
- Byłam kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych lub endokrynologii sześciu lekarzy (III. J.)
- Jestem autorem 4 i współautorem 3 rozdziałów w podręcznikach i skryptach dla studentów i lekarzy (II. D: pkt.: 36-39, 40-42)

Za działalność naukową uzyskałam trzy nagrody (indywidualną i dwie zespołowe) Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za Ważne i Twórcze Osiągnięcia w Pracy Naukowo-Badawczej (II. J: 1–3) oraz dwie nagrody za prezentacje na międzynarodowych zjazdach naukowych (II. J: 4, 5). Za osiągnięcia w nauczaniu, szczególne zasługi dla oświaty i wychowania otrzymałam Medal Komisji Edukacji Narodowej nadany przez Ministra Edukacji Narodowej i Sportu (III. D.).

Wrocław, 18 lipca 2017 r.

Abdumalik-Pastal