

AUTOREFERAT

Jadwiga Szymczak

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

AUTOREFERAT DO PRZEWODU HABILITACYJNEGO

1. Imię i Nazwisko: Jadwiga Szymczak

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

1981 - uzyskanie tytułu lekarza, Akademia Medyczna we Wrocławiu (dyplom z wyróżnieniem).

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

1990 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

1990 - uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie endokrynologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Stężenia estrogenów i androgenów w ludzkiej tkance tłuszczowej i surowicy”.

1996 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

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

1981 - 1991 - asystent w Katedrze i Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej we Wrocławiu.

1991 - 2009 - adiunkt w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu.

2009 - starszy wykładowca w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (poprzednia nazwa Akademia Medyczna 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 w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Monografia „Stężenia osteoprotegeryny, liganda receptora aktywującego jądrocy czynnik κ B (RANKL) i markerów obrotu kostnego w surowicy oraz gęstość mineralna kości u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc leczonych operacyjnie lub alendronianem”

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

Jadwiga Szymczak „Stężenia osteoprotegeryny, liganda receptora aktywującego jądrocy czynnik κ B (RANKL) i markerów obrotu kostnego w surowicy oraz gęstość mineralna kości u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc leczonych operacyjnie lub alendronianem” 2014, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ISBN 978-83-7055-447-7.

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

Prawidłowa przebudowa kości wymaga precyzyjnej współpracy i wymiany informacji między komórkami resorbującymi i odbudowującymi kość, czyli osteoklastami i osteoblastami. Uczestniczy w tym wiele układów substancji aktywnych, wśród których jednym z najważniejszych jest odkryty w 1997 r. układ osteoprotegeryna / RANK / RANKL. Składają się na niego trzy cząstki należące do rodziny czynników martwicy nowotworów: receptor aktywujący jądrocy czynnik κ B (RANK), jego ligand (RANKL) i rozpuszczalny receptor kompetycyjny dla RANKL – osteoprotegeryna (OPG). OPG i RANKL w kościach są produkowane przez komórki linii osteoblastycznej. RANKL poprzez swój receptor RANK zlokalizowany w linii osteoklastów, stymuluje rekrutację preosteoklastów, ich różnicowanie i dojrzewanie, aktywuje dojrzałe osteoklasty, zmniejsza ich apoptozę, nasila więc resorpcję kości. RANKL występuje zarówno w formie związanej z błoną komórkową jak w postaci wolnej cząstki, wydzielanej do przestrzeni pozakomórkowej. Osteoprotegeryna może łączyć się z wolnym oraz związanym z błoną komórkową RANKL co uniemożliwia przyłączenie RANKL do RANK. W ten sposób OPG hamuje resorpcję, sprzyjając odbudowie kości.

Na układ OPG / RANK / RANKL wpływa szereg cytokin i hormonów, wśród których parathormon (PTH) wydaje się być jednym z najważniejszych, jakkolwiek mechanizm tego wpływu nie został jeszcze dokładnie poznany. Doniesienia z piśmiennictwa są niejednokrotnie sprzeczne, a opierają się głównie na badaniach *in vitro* i na badaniach w modelach zwierzęcych. Wyniki większości prac przemawiają za stymulującym wpływem PTH na produkcję RANKL, co klinicznie manifestuje się nasileniem resorpcji kości. W pierwszych badaniach oceniających wpływ PTH na OPG w modelach zwierzęcych i hodowlach komórkowych stwierdzono, że PTH zmniejsza ekspresję genów dla OPG. Wyniki ostatnich badań oceniających ekspresję w kościach i stężenia surowicze OPG u ludzi nie potwierdzają jednoznacznie poprzednich doniesień.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP), w której kości narażone są przewlekłe na nadmierne działanie PTH, stanowi dobry model dla obserwacji zależności między powyższym układem a parathormonem i gęstością mineralną kości (BMD).

Istotą pierwotnej nadczynności przytarczyc jest zwiększone wydzielanie parathormonu nieadekwatne do kalcemii i potrzeb organizmu, wynikające z pierwotnego defektu komórek przytarczyc. PNP jest trzecią, co do częstości występowania endokrynopatią i dotyczy około 1% populacji. Niesie ze sobą poważne następstwa kliniczne wynikające przede wszystkim ze wzmożonej resorpcji kości (osteoporoza, zniekształcenia i złamania kostne) oraz hiperkalcemii i hiperkalciurii (kamica moczowa, nefrokalcynoza i ich powikłania; zaburzenia funkcji układu nerwowego, układu krążenia i pokarmowego).

Leczeniem z wyboru w chorobie objawowej jest chirurgiczne usunięcie nadczynnych przytarczyc. U wielu osób, przez długi okres choroba może mieć niewielkie nasilenie i przebiegać skąpo- lub bezobjawowo. U tych chorych, jak również u chorych po nieskutecznej paratyreoidektomii, przy braku lokalizacji nadczynnych przytarczyc, oraz przy dużym ryzyku operacyjnym lub braku zgody na takie leczenie próbuje się stosować objawową farmakoterapię. Największe nadzieje wiąże się z leczeniem kalcimimetykami i bisfosfonianami. Podawanie kalcimimetyków zmniejsza wydzielanie PTH (ale nie normalizuje go), zmniejsza kalcemię i kalciurię lecz nie wpływa na kości. Nieliczne próby leczenia bisfosfonianami, które hamują czynność osteoklastów, dotyczyły przede wszystkim chorych bezobjawowych i prowadziły do zmniejszenia resorpcji kości ale nie normalizowały kalcemii. Istnieją badania sugerujące, że bisfosfoniany zastosowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej mogą stymulować produkcję OPG a hamować produkcję RANKL.

Założono, że w PNP, w której przy stałej nadmiernej produkcji parathormonu przeważają procesy niszczenia kości, dochodzi do zmian aktywności układu OPG / RANK / RANKL, a co za tym idzie zmian stężeń surowiczych OPG i RANKL. Spodziewano się, że porównanie wpływu chirurgicznego usunięcia nadczynnych przytarczyc i leczenia objawowego za pomocą alendronianu, który zmniejsza resorpcję kości, ale nie usuwa nadmiaru parathormonu, na stężenia OPG i RANKL w surowicy, może przyczynić się do zrozumienia zależności między PTH, OPG i RANKL.

Celem badania była próba odpowiedzi na następujące pytania:

- 1) Jakie są wartości stężeń OPG i RANKL w surowicy chorych na PNP w porównaniu do osób zdrowych?
- 2) Czy wybiórcza paratyreoidektomia i leczenie alendronianem w PNP, wpływają na stężenia OPG i RANKL?
- 3) Jakie inne czynniki wpływają na stężenia OPG i RANKL?
- 4) Jaka jest skuteczność leczenia operacyjnego i leczenia alendronianem chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc w aspekcie zaburzeń biochemicznych i gęstości mineralnej kości?

Główny praktyczny cel tej pracy, to ocena skuteczności leczenia operacyjnego i leczenia alendronianem u chorych z objawową PNP, która może stanowić w przyszłości pomoc w wyborze sposobu leczenia. Jeśli aktywność systemu OPG / RANK / RANKL jest istotna dla patomechanizmu zmian kostnych w PNP, to otwierają się kolejne możliwości terapeutyczne, np. zastosowanie przeciwciał blokujących RANKL.

Grupę badanych, objętych roczną obserwacją, stanowiło 62 chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc (w wieku $57,7 \pm 12,9$ lat), w tym 60 kobiet i 2 mężczyzn. U większości PNP miała charakter objawowy, co kwalifikowało ich do leczenia operacyjnego. Skuteczną paratyreoidektomię (PTX) przebyło 29 chorych. Pozostali (33 osoby), w tym chorzy po nieskutecznej PTX, osoby które nie zgodziły się na leczenie operacyjne, oraz chorzy skąpo- lub bezobjawowi byli leczeni zachowawczo przez 1 rok alendronianem (70 mg doustnie, 1 raz w tygodniu).

Grupę kontrolną stanowiło 50 ogólnie zdrowych ochotników o płci, wieku i wskaźniku masy ciała odpowiadających grupie badanych.

Kryteria wykluczające z badań obejmowały przede wszystkim osoby z innymi chorobami mogącymi wpłynąć na gospodarkę wapniowo-fosforanową i funkcję przytarczyc lub stosujące leki o takim działaniu. Nie włączano do badań osób z chorobami przewodu pokarmowego, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek i innymi ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi, kobiet w ciąży lub planujących posiadanie dzieci.

Badania laboratoryjne, densytometrię (DXA) kości (kręgosłup lędźwiowy, szyjka kości udowej, przedramię i całe ciało) oraz USG jamy brzusznej wykonano przed, po 6 i 12 miesiącach od paratyreoidektomii lub po 6 i 12 miesiącach leczenia alendronianem. W surowicy krwi, na potrzeby tej pracy, oznaczano stężenia: wapnia całkowitego, fosforanów nieorganicznych, kreatyniny, parathormonu, witamin 25(OH)D i 1,25(OH)₂D, markerów resorpcji kości (usieczowane C końcowe fragmenty telopeptydu kolagenu typu I - CTX i ICTP), markerów kościotworzenia (osteokalcyna (OC)) i aktywność fosfatazy alkalicznej (f. alk.)). Oznaczano stężenia surowicze cytokin: OPG i rozpuszczalnego RANKL zarówno wolnego (RANKL-F) jak i całkowitego (RANKL-T) czyli RANKL wolnego i związanego z OPG. Stężenia OPG, RANKL-F, RANKL-T oceniano metodami immunoenzymatycznymi za pomocą zestawów komercyjnych. Oceniano też wydalanie wapnia, fosforanów i kreatyniny z moczem dobowym.

Najważniejsze wyniki badań:

- Wyniki badań wstępnych były w grupie badanych typowe dla pierwotnej nadczynności przytarczyc. Stwierdzono zwiększoną kalcemię i kalciurię, mniejsze stężenia fosforanów nieorganicznych oraz większe stężenie witaminy 1,25(OH)₂D w surowicy, w porównaniu do osób zdrowych z grupy kontrolnej. Obrót kostny był zwiększony co przejawiało się podwyższonymi wartościami zarówno markerów resorpcji (ICTP, CTX) jak i odbudowy kości (f. alk., OC). Gęstość mineralna kości (BMD) była obniżona: osteoporozę stwierdzono u 77% a osteopenię u 19% badanych. Kamicy moczową lub nefrokalcynozę stwierdzono u 66% chorych.
- Średnie stężenia OPG, RANKL-F, RANKL-T były w grupie chorych na PNP istotnie większe niż w grupie kontrolnej, a współczynnik OPG / RANKL-F miał wartość istotnie mniejszą w grupie PNP.

- Stężenia OPG, RANKL i PTH w surowicy nie korelowały ze sobą. Stężenie OPG było pozytywnie skorelowane z wiekiem badanych zarówno w grupie chorych na PNP jak i u osób zdrowych w grupie kontrolnej. W grupie chorych, stężenie OPG korelowało też pozytywnie ze stężeniem ICTP, a negatywnie z gęstością mineralną kości.
- Leczenie alendronianem, podobnie jak leczenie operacyjne spowodowało wzrost współczynnika OPG / RANKL-F. Po roku od początku leczenia wartości współczynnika OPG / RANKL-F w podgrupach PNP i w grupie kontrolnej nie różniły się, mimo różnych stężeń OPG i RANKL-F w każdej z tych grup. W wyniku leczenia operacyjnego, które znormalizowało stężenie PTH, zmniejszyło się głównie stężenie RANKL-F a stężenie OPG nie zmieniło się. W czasie leczenia alendronianem w niewielkim stopniu wzrosło stężenie OPG a zmniejszyło się stężenie RANKL-F, mimo niezmienionego stężenia PTH.
- U chorych po skutecznej paratyreoidektomii stężenia PTH znormalizowały się i ustąpiły typowe zaburzenia wapniowo-fosforanowe. Szybko zmniejszył się obrót kostny mierzony stężeniem markerów obrotu kostnego. Stężenie CTX, który jest markerem resorpcji osteoklastycznej zmniejszyło się do wartości niższych niż w grupie kontrolnej i utrzymywało się na tym poziomie 12 miesięcy po PTX.
- W grupie leczonej objawowo alendronianem, po roku leczenia nie stwierdzono znaczącej zmiany stężeń PTH ani zmiany kalcemii i kalciurii. Spośród markerów obrotu kostnego, trwale i istotnie zmniejszyło się tylko stężenie CTX i aktywność fosfatazy alkalicznej.
- W obu grupach chorych z PNP, leczonych za pomocą PTX lub alendronianu stwierdzono istotny średni przyrost gęstości mineralnej kości (większy u operowanych), we wszystkich badanych miejscach oprócz części dystalnej przedramienia, gdzie dominuje kość korowa o małym obrocie metabolicznym.
- Przyrost gęstości mineralnej kości po PTX nie zależał od wieku chorych ale korelował dodatnio z wyjściowymi stężeniami parathormonu, wapnia i markerów obrotu kostnego oraz był tym większy im mniejsza była BMD przed leczeniem. W grupie leczonej alendronianem nie obserwowano takich zależności.

Wyniki badań wstępnych oraz ocena następstw skutecznej paratyreoidektomii i rocznego leczenia alendronianem w grupie chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc, pozwalają sformułować następujące wnioski:

- 1) Stężenia osteoprotegeryny i RANKL w surowicy chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc są większe niż u osób zdrowych, ale proporcja OPG / RANKL-F jest obniżona, przesunięta w kierunku proresorpcyjnie działającego RANKL. Leczenie operacyjne przywraca równowagę OPG / RANKL-F poprzez zmniejszenie stężenia RANKL-F, a leczenie alendronianem poprzez zwiększenie stężenia OPG i zmniejszenie stężenia RANKL-F.
- 2) Podwyższony poziom osteoprotegeryny w surowicy u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc i brak jego zmiany po skutecznej paratyreoidektomii sugeruje, że OPG jest zaangażowana w obrót kostny w PNP, ale nie zależy bezpośrednio od parathormonu. Osteoprotegeryna jest raczej substancją, która uczestniczy w odbudowie kości i przeciwdziała ich destrukcji. Przemawia za tym również pozytywna korelacja jej stężenia z wiekiem chorych i ze stężeniem markera niszczenia kości ICTP (przy określonym w poprzednich badaniach osteoprotekcyjnym działaniu OPG).
- 3) Roczne leczenie alendronianem zmniejsza resorpcję kości i zwiększa ich odbudowę u wielu chorych z objawową PNP. Może być alternatywą dla paratyreoidektomii, u tych pacjentów z chorobą kości, którzy nie mają jednoznacznych wskazań do operacji, nie mogą być operowani, lub u których operacja była nieskuteczna. Leczenie alendronianem nie zmienia istotnie stężenia PTH, kalcemii ani kalciurii u chorych z PNP.
- 4) Wzrost gęstości mineralnej kości po paratyreoidektomii jest tym większy im bardziej nasiloną była choroba przed leczeniem, oraz najbardziej intensywny w pierwszych miesiącach po operacji.
- 5) Długotrwałe, głębokie obniżenie stężeń markerów resorpcji kości w surowicy po paratyreoidektomii sugeruje, że stosowanie leków antyresorpcyjnych w leczeniu osteoporozy u chorych w pierwszym roku po PTX nie jest wskazane.
- 6) Podwyższone stężenie RANKL, w surowicy u chorych z PNP i jego obniżenie po paratyreoidektomii, wskazuje na istnienie związku między nadmiarem parathormonu i RANKL, który stymuluje resorpcję kości. Sugeruje to celowość zastosowania antagonisty RANKL w leczeniu objawowym choroby kości u pacjentów nie zakwalifikowanych do paratyreoidektomii. Można się spodziewać,

że denosumab, ludzkie przeciwciało, które wiąże i inaktywuje RANKL, zmniejszy kataboliczny i ujawni anaboliczny wpływ parathormonu na kości.

Praca stanowi według wiedzy autorki jedną z niewielu, które oceniały stężenia OPG i RANKL w pierwotnej nadczynności przytarczyc u ludzi, a nie w modelach zwierzęcych lub hodowlach komórkowych. Grupa badanych jest najbardziej liczna, obejmuje głównie pacjentów z objawami choroby, a uzyskane u nich wyniki badań porównano z wynikami osób zdrowych z grupy kontrolnej, czego nie uwzględniały wcześniejsze publikacje. Są to chyba pierwsze badania, które dotyczą wpływu leczenia alendronianem na OPG i RANKL w PNP u ludzi. Wyniki tej pracy mogą być przydatne w wyborze sposobu leczenia i ocenie jego skuteczności u chorych z różnym nasileniem pierwotnej nadczynności przytarczyc.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych (artystycznych).

Mój dorobek naukowy obejmuje 70 publikacji pełnotekstowych (w tym 53 po obronie pracy doktorskiej) oraz 64 prezentacje zjazdowe. 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	15	19,292	184,0
Oryginalne prace pełnotekstowe bez IF	17		80,0
Opisy przypadków z IF	1	0,857	8,0
Opisy przypadków bez IF	4		28,0
Prace poglądowe	7		23,5
Łącznie:		20,149	323,5
Rozdziały w podręcznikach krajowych	10		
Oryginalne prace pełnotekstowe w materiałach zjazdowych (międzynarodowych)	7		
Oryginalne prace pełnotekstowe w suplementach czasopism	6		
Prace popularnonaukowe	1		
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	38		
Streszczenia ze zjazdów krajowych	26		
Odpowiedź na list do redakcji czasopisma z IF	1	2,145	

Według punktacji wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (do niedawna punkty KBN/MNiSW) za pełnotekstowe publikacje uzyskałam sumarycznie **458,5 punktów** a *impact factor* wynosi **22,294**. Na prace z IF składa się 15 prac oryginalnych (w tym 14 publikacji po obronie pracy doktorskiej), 1 opis przypadku i 1 odpowiedź na list do redakcji (wykaz biblioteki – załącznik 1a). W przypadku dziesięciu publikacji z *impact factor* jestem pierwszym lub drugim autorem. Moje publikacje były **cytowane 263** razy (pomijając autocytowania), a **indeks Hirscha wynosi 8** (według ISI Web of Science, 21.05.2014 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. Rola sterydów płciowych w tkance tłuszczowej i tkankach sutka, ze szczególnym uwzględnieniem raka sutka.
4. Patogeneza i leczenie łagodnych schorzeń sutka.
5. Guzy nadnerczy i zaburzenia funkcji nadnerczy.
6. Zaburzenia metaboliczne i jakość życia u osób dorosłych z niedoczynnością przysadki.
7. Znaczenie hormonów płciowych i otyłości jako czynników ryzyka zaburzeń metabolicznych i miażdżycy.
8. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i choroby przytarczyc.
9. 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 szereg 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, Δ 5-4 izomerazy, 21-hydroksylazy.
- Wykazano, że u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników, leczenie spironolaktonem nie tylko obniża poziom androgenów w osoczu, ale może również redukować czynnościową hiperprolaktynemię.
- 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.
- Uważa się, że hiperprolaktynemia często obserwowana w zespole wielotorbielowatych jajników może wynikać z nadmiaru estrogenów powstających na drodze konwersji obwodowej z androgenów. Klomifen (cytrynian klomifenu), lek o działaniu antyestrogenowym i niewielkich właściwościach estrogenowych jest często stosowany do indukcji owulacji u kobiet z PCOS. W badaniach naszego zespołu zaobserwowano, że po zastosowaniu klomifenu w PCOS, u ponad 40% badanych zmniejszało się stężenie prolaktyny (PRL) w surowicy i wydalanie estrogenów z moczem oraz, korzystnie dla owulacji, wzrastała proporcja stężeń FSH/LH. U pozostałych kobiet nie było efektu leczenia, lub był odwrotny: wzrost stężenia PRL i niewielki wzrost wydalania estrogenów. Wskazało to na istnienie dużych różnic osobniczych we wrażliwości na klomifen, które nie wynikały z dawki leku, jak to sugerowały wcześniejsze badania.
- 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. Obniżony poziom 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.

Wyniki powyższych badań przedstawiono w 8 publikacjach (II A: 10; II D: 2, 3, 6, 8, 19, 22, 23, 38) i w prezentacjach zjazdowych (III B: 3, 4, 6, 8, 17, 40) *

* 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

Enzym 21 hydroksylaza 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. Dzięki badaniom prowadzonym we współpracy z Uniwersytetem w Heidelbergu stwierdziliśmy, że nawet przy niewielkim niedoborze 21-hydroksylazy, 17-OHP podlega alternatywnej 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, ale również niepełnych i utajonych przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH). W odróżnieniu od 17-OHP, 21-DF nie jest produkowany w gonadach i łożysku, więc 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 opublikowane drukiem (II A: 1; II D: 4, 5) oraz prezentowane na zjazdach i konferencjach naukowych (III B: 1, 2, 5, 7, 9).

Ad. 3.

W badania nad rolą steroidów płciowych w tkance tłuszczowej i tkankach sutka, które zespół naszej kliniki prowadził we współpracy z Laboratorium Endokrynologicznym Szpitala Uniwersyteckiego w Utrechcie, byłam zaangażowana przez cały czas ich trwania na przełomie lat 80. i 90. Tkanki i surowice do badań

gromadziłam w Polsce, a oznaczenia laboratoryjne wykonywałam w laboratorium w Utrechcie w czasie moich czterech tam pobytów. Wyniki tych badań umożliwiły wgląd w lokalne środowisko hormonalne w sutku, a co za tym idzie środowisko rozwoju raka sutka. Stwierdzono, że stężenia estrogenów są większe w tkankach sutka niż w surowicy, zwłaszcza u kobiet pomenopauzalnych, co wskazuje na istnienie lokalnej produkcji estrogenów w sutku. Nowotworowo zmieniona tkanka gruczołu piersiowego wykazuje inną zdolność metabolizowania estrogenów niż zdrowa tkanka, co powoduje kilkakrotnie większe stężenie estradiolu w tkance raka niż w okolicznej tkance tłuszczowej. Główne źródła lokalnej produkcji estrogenów w tkankach sutka to aromatyzacja z androgenów, odszczepianie z siarczanów estrogenów, interkonwersja estrogenów i w małym stopniu pochodne lipidowe. Obserwowane przez nas mniejsze stężenia estronu i estradiolu w tkankach nowotworowych u pacjentek polskich w porównaniu do kobiet z Holandii i Szkocji (przy mniejszej wówczas zapadalności na raka sutka w Polsce), wskazywały na znaczenie czynników środowiskowych w patogenezie raka sutka.

Ponieważ tkanka tłuszczowa jest uważana za ważne miejsce magazynowania, metabolizmu i uwalniania hormonów płciowych oraz główne źródło estrogenów u kobiet pomenopauzalnych i mężczyzn, zbadałam stężenia steroidów płciowych w tkance tłuszczowej brzusznej i piersiowej oraz w surowicy u zdrowych kobiet i mężczyzn, co było przedmiotem mojej dysertacji doktorskiej. Wykazałam między innymi, że stężenia steroidów płciowych (oprócz testosteronu), są większe w tkance tłuszczowej niż w surowicy, wykazałam różnice w stężeniach hormonów w zależności od lokalizacji tkanki, ze szczególnie większym stężeniem siarczanu estronu w tkance sutka. U kobiet otyłych zaobserwowałam silną korelację między stężeniami androstendionu i estronu w tkance tłuszczowej i surowicy, co podkreśla wpływ tkanki tłuszczowej na stężenia surowicze hormonów u osób otyłych. Były to jedne z pierwszych tak szeroko zakrojonych badań dotyczących tego tematu.

Wysokie poziomy estrogenów i androgenów w tkance tłuszczowej sugerowały, że lipofilne estry steroidów z kwasami tłuszczowymi (tzw. pochodne lipidowe) mogą być formą magazynowania i istotnym źródłem wolnych hormonów, w tym estrogenów. Opracowałam metodę oznaczania i wykonałam badania zawartości pochodnych lipidowych steroidów płciowych w tkankach i surowicy. Stwierdziłam, że wbrew oczekiwaniom i wstępnym doniesieniom z piśmiennictwa, stężenia pochodnych

lipidowych są mniejsze niż stężenia wolnych hormonów, co potwierdziły później badania przy zastosowaniu innych metod.

Jestem współautorem 10 publikacji wynikających z powyższych badań (II A: 2, 3, 5, 6; II D: 11, 12, 13, 14,16, 20), które doczekały się 142 cytowań. Wyniki tych badań były też prezentowane na licznych kongresach naukowych o światowym i krajowym zasięgu (III B 10, 11, 12, 13, 15, 16,18). Praca "Estrogens in breast tissues of women with breast cancer, benign breast disease and healthy individuals", której jestem pierwszym autorem, została nagrodzona na kongresie w Wiedniu ("IV European Congress on Menopause", 1997).

Ad. 4.

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia raka sutka u kobiet z niektórymi schorzeniami łagodnymi sutka, a zwłaszcza z mastopatią włóknisto torbielowatą, badaliśmy profil hormonalny i płyn z torbieli sutka u kobiet z mastopatią. Stwierdziliśmy, że u kobiet z mastodynią i mastopatią często istnieje hiperprolaktynemia czynnościowa, jak również bezwzględny, lub względny (przy niedoborze progestagenów) hiperestrogenizm. Stosowanie bromokryptyny (leku hamującego wydzielanie prolaktyny) u kobiet z hiperprolaktynią czynnościową korzystnie wpływało na objawy subiektywne, obraz sutków w USG i niewydolność lutealną. Podawanie progestagenów (zarówno drogą transdermalną jak i doustnie) zmniejszało nasilenie choroby oraz zmniejszało proporcję stężeń potasu i sodu w torbielach sutka. Wcześniej stwierdziliśmy, że wysoki stosunek stężeń K^+ / Na^+ częściej występuje w torbielach apokrynowych, które są typowe dla choroby o znacznie nasilonych objawach, a według piśmiennictwa, również częściej współistnieją z rakiem sutka. Opracowałam schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mastopatii włóknisto-torbielowatej i mastodynii. Wyniki naszych badań były prezentowane na kongresach naukowych (III B: 19, 23, 24) i przedstawione w publikacjach (IID: 15, 24, 27, 29).

Ad. 5.

Zaburzenia funkcji nadnerczy i guzy nadnerczy są przedmiotem moich zainteresowań od wielu lat, również w innych aspektach niż przedstawione powyżej zespoły z hiperandrogenizmem. Uczestniczyłam w badaniach oceniających funkcję i morfologię nadnerczy w grupie chorych z *incidentaloma* (166 osób), których ważnym rezultatem było wykrycie subklinicznej nadczynności nadnerczy w zakresie różnych

osi hormonalnych u wielu chorych. Pozwoliło to wyodrębnić pacjentów, u których wskazane jest 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 efektów tych badań było wypracowanie schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych z *incidentaloma* nadnerczy, jak również szereg publikacji (II A: 13; II D: 9, 28, 30, 48, 49, 50) i prezentacji zjazdowych (III B: 29, 30, 43, 49, 52, 53, 55).

Ad. 6.

Badając funkcję przysadki u dorosłych z uszkodzeniami okolicy podwzgórzowo-przysadkowej 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. Wykazałam, 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: 8; IID: 36, 43 oraz prezentacje zjazdowe (III B: 27, 28, 31, 32, 36, 37).

Ad. 7.

Uczestniczyłam w kilku badaniach oceniających związki między hormonami płciowymi, witaminą D, otyłością i 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 premenopauzalnych endogenne siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS) może stanowić czynnik ochronny przez miażdżycą, ponieważ jego stężenie w surowicy koreluje pozytywnie ze stężeniem cholesterolu HDL-2, a negatywnie ze stężeniem homocysteiny. W badaniach na szczurach

stwierdzono, że egzogenny DHEA chroni płytki krwi przed uszkodzeniem oksydacyjnym.

U mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca zaobserwowano, że małe stężenie adiponektyny jest związane z otyłością, opornością insulinową i miażdżycorodnym profilem lipidowym co sugeruje, że niedobór adiponektyny odgrywa ważną rolę w patogenezie miażdżycy naczyń wieńcowych. Chorobie niedokrwiennej serca u mężczyzn sprzyjał też niedobór testosteronu, obniżony indeks wolnych androgenów, wzrost stężenia estriolu i mniejsza proporcja stężeń testosteron/estradiol w surowicy. Wyniki powyższych badań przedstawiono w publikacjach: II A: 7, 11; II D: 39, 42 oraz w licznych prezentacjach zjazdowych (III B: 18, 20, 21, 22, 26, 34, 44, 60, 61).

Ad. 8.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i zaburzenia funkcji przytarczyc od kilku lat stanowią główny temat moich zainteresowań. Za bardzo ważny praktyczny aspekt tych badań uważam zainicjowanie współpracy 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.

Stwierdziłam, że u chorych z hiperkalciurią idiopatyczną często dochodzi do osteopenii i osteoporozy, oraz że istnieje związek między polimorfizmem Bsm1 genu receptora witaminy D i wystąpieniem hiperkalciurii.

Wykazałam, 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. Zwiększenie obrotu kostnego, osteomalację, osteoporozę, i złamania kostne obserwowano u badanych przez nas chorych nawet przy skąpoobjawowym przebiegu choroby przewodu pokarmowego. Zauważyliśmy wzrost stężenia osteoprotegeryny u chorych z celiakią, który prawdopodobnie powstaje w reakcji na zwiększoną resorpcję kostną. Wskazałam, że u wielu dorosłych z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego oprócz leczenia przyczynowego potrzebna jest suplementacja witaminy D i wapnia.

Wieloletnie obserwacje kliniczne dużej grupy chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PNP) nasunęły zespołowi naszej kliniki szereg istotnych spostrzeżeń,

wśród których bardzo ciekawym jest to, że guzy brunatne, które były uważane do tej pory za końcowe stadium choroby i często mylnie rozpoznawane jako wykładniki rozsiańego procesu nowotworowego, mogą być jednym z pierwszych objawów PNP.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, choroby przytarczyc i wyniki powyższych badań były przedmiotem licznych prezentacji zjazdowych (III B:33, 35, 38, 39, 41, 42, 45, 46, 47, 51, 54, 56, 57, 58, 59, 62, 64) i wykładów szkoleniowych, oraz publikacji naukowych (II A: 12, 14, 15, 16, IID: 25, 35, 37, 41, 54). Praca "Bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms in hypercalciuric renal calcium stone forming patients", której jestem pierwszym autorem, została nagrodzona w trakcie IV Polsko-Ukraińskiego Sympozjum Urologicznego, Przemysł-Krasiczyn, 2005 r.

Moje obecne zainteresowania naukowe dotyczą przede wszystkim pierwotnej nadczynności przytarczyc, a wyniki najważniejszych badań z tej dziedziny są przedmiotem przedłożonej rozprawy habilitacyjnej.

Ad. 9.

Pozostałe kierunki badań i publikacje wynikają z mojej aktywności jako lekarza praktyka - internisty i endokrynologa - pracującego od wielu lat w szpitalnym 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 zespołu Wernera, autoimmunologicznej niedoczynności wielogruczołowej typu I, raka w odszczepie tarczycy w sercu. Uczestniczyłam w badaniach oceniających obraz kliniczny i skuteczność leczenia u 130 chorych z akromegalią pozostających w opiece naszej kliniki. Brałam udział w ocenie kinetyki fenazonu w zaburzeniach funkcji tarczycy. Wykazano w nich zwiększenie eliminacji fenazonu u chorych z nadczynnością tarczycy, a zmniejszenie w niedoczynności tarczycy. Wskazało to na konieczność modyfikowania dawek leków o podobnej farmakokinetyce u chorych z zaburzoną czynnością tarczycy. Powyższe zagadnienia były przedstawione następujących w publikacjach (II A: 4, 9; II D: 1, 7, 10, 18, 21, 31, 32, 33, 41, 44, 45, 46, 47, 52, 53).

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

- Współpracowałam naukowo przez kilka lat z Laboratorium Endokrynologicznym Szpitala Uniwersyteckiego w Utrechcie w Holandii (III L).
- Odbyłam cztery staże zagraniczne i jeden staż krajowy (III L).
- Uczestniczyłam w 13 projektach badawczych, przy czym byłam kierownikiem czterech projektów, a pomysłodawcą dwóch kolejnych (II - I)
- Wygłosiłam 6 referatów na konferencjach i zjazdach naukowych (II K) oraz wiele referatów na posiedzeniach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.
- Uczestniczyłam aktywnie w międzynarodowych (38) i krajowych (26) konferencjach i kongresach naukowych (III B)
- Jestem członkiem Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE), w którym pełnię szereg funkcji. W latach 2005-2012 byłam przewodniczącą Oddziału Wrocławskiego PTE (III H).
- Byłam członkiem komitetów organizacyjnych sześciu konferencji i zjazdów naukowych (III C).

Działalność dydaktyczna

- Moją podstawową aktywnością dydaktyczną od 1981 r. jest prowadzenie zajęć z zakresu chorób wewnętrznych i endokrynologii ze studentami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- Od wielu lat jestem odpowiedzialna za organizację szkolenia podyplomowego w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami (III J).
- Osobiście nadzoruję staże specjalizacyjne kilku lekarzy rocznie.
- Prowadziłam wykłady na kursach szkoleniowych dla lekarzy (III –I, III J).
- Byłam kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych lub endokrynologii dla pięciu lekarzy (III J).
- Jestem autorem 8 i współautorem 2 rozdziałów w podręcznikach dla lekarzy i studentów (II D: 31-33, 44-47, 51-53)

Za działalność naukową uzyskałam pięć nagród (zespołowych i indywidualnych) Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za Ważne i Twórcze Osiągnięcia w Pracy Naukowo-Badawczej, Nagrodę Zespołową Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej (II J) oraz dwie nagrody za prezentacje na międzynarodowych zjazdach naukowych (przedstawione powyżej). Za osiągnięcia w nauczaniu, pracy organizacyjnej i popularyzowanie nauki otrzymałam Nagrodę Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu zostałam też odznaczona Złotym Krzyżem Zasługi przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej (III D).


.....

Wrocław, 8. 10. 2014.