



UNIwersYTET MEDYCZNY **IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

dr n. med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

Spis treści:

1	Imię i nazwisko:.....	3
2	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
2.1	Dyplomy	3
2.2	Stopnie naukowe.....	3
3	Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	4
3.1	Zatrudnienie akademickie	4
3.2	Zatrudnienie kliniczne	4
4	Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	5
4.1	Tytuł osiągnięcia naukowego:	5
4.2	Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:.....	6
4.3	Omówienie celu naukowego cyklu prac i osiągniętych wyników oraz omówienie ich ewentualnego wykorzystania.	8
4.4	Piśmiennictwo cytowane podczas omówienia celu naukowego	25
4.5	Opis dodatkowych osiągnięć naukowych	30
4.5.1	Opis pozostałego dorobku naukowego, sumaryczny IF i indeks Hirscha.....	30
4.5.2	Omówienie głównych kierunków badań niezwiązanych z tematyką cyklu.	31
5	Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	42
5.1	Współpraca z profesorem Márta Korbonits (Centre for Endocrinology, Barts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, United Kingdom)	42
5.2	Współpraca z profesorem Grzegorzem Zielińskim (Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa).....	42
5.3	Współpraca z profesorem Przemysławem Witkiem (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny).....	43
5.4	Współpraca z profesorem Martin Bidlingmaier (Endocrine Laboratory, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany).....	44
5.5	Współpraca z profesorem Mathias Strowski (Department of Hepatology and Gastroenterology and the Interdisciplinary Centre of Metabolism: Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Charité-University Medicine Berlin, Berlin, Germany).....	44
5.6	Warsztaty i szkolenia międzynarodowe	46
6	Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych.....	46
6.1	Promotor pomocniczy	46

6.2	Zajęcia dydaktyczne	46
6.3	Opiekun Studenckiego Koła Naukowego	47
6.4	Opiekun studentów	48
6.5	Członek Komisji Dydaktycznej	48
6.6	Członek Zespołu ds. Organizacji Egzaminu OSCE	48
6.7	Opiekun Indywidualnego Toku Studiów	48
6.8	Referaty na zjazdach krajowych i międzynarodowych.....	49
6.9	Recenzje w czasopismach zagranicznych	56
6.10	Uczestnictwo w badaniach naukowych.	56
6.10.1	Granty dla młodych naukowców:.....	56
6.10.2	Projekty badawczo-naukowe w ramach przyznanej subwencji na działalność badawczą jednostek.	56
6.10.3	Projekt badawczo-naukowy wyłoniony w ramach konkursu na działalność badawczą jednostek	57
6.11	Członkostwo w Towarzystwach Naukowych:.....	57
6.12	Inne formy aktywności naukowej na rzecz propagowania nauki.	57
6.12.1	Referaty naukowe.....	57
6.12.2	Udział w organizacji konferencji krajowych i międzynarodowych:	57
6.13	Nagrody i osiągnięcia	58
6.14	Kształcenie podyplomowe	59
6.15	Działalność kliniczna.....	59
7	Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.	60

Autoreferat

1 Imię i nazwisko:

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska

2 Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2.1 Dyplomy

27.06.2006 r. Dyplom ukończenia z wyróżnieniem Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu i otrzymanie Odznaki Wzorowy Student nadanej przez Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu

14.11.2013 r. Dyplom ukończenia specjalizacji z Chorób Wewnętrznych wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

16.11.2017 r. Dyplom Ukończenia specjalizacji z Endokrynologii wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2.2 Stopnie naukowe

2011 Stopień doktora nauk medycznych

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

Tytuł rozprawy: **„Rola oreksyny A w zaburzeniach metabolicznych u osób chorujących na akromegalię.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

 prof. dr hab. n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska

Rozprawa została wyróżniona decyzją Rady Wydziału Lekarskiego Akademii

Medycznej we Wrocławiu 29.06.2011 r.

3 Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

3.1 Zatrudnienie akademickie

2013 – obecnie	Adiunkt <i>Pracownik naukowo-dydaktyczny</i> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
2010-2013	Asystent <i>Pracownik naukowo-dydaktyczny</i> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

3.2 Zatrudnienie kliniczne

2013 – obecnie	Starszy asystent Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
2007-2013	Młodszy asystent Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu
2006 – 2007	Staż podyplomowy, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny, Klinika Kardiologii, Wrocław

- 4 Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Podstawą do ubieganie się o stopień doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej ust 2 pkt 2 lit. B.

Poniżej znajduje się opis głównego osiągnięcia naukowego złożonego z **cyklu pięciu publikacji**. Wszystkie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. We wszystkich publikacjach jestem zarówno pierwszym jak i korespondencyjnym autorem. Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe znajdują się w załączniku nr 5. Uzyskałam zgody i oświadczenia od wszystkich współautorów prac na wykorzystanie ich celem stworzenia rozprawy habilitacyjnej (załącznik nr 6).

Cykl publikacji obejmuje zagadnienia dotyczące aktywności akromegalii i oceny ryzyka wystąpienia powikłań akromegalii, możliwości poszukiwania i wykorzystania nowych markerów/narzędzi w aspekcie diagnostyki i leczenia, które mogą się przyczynić do ich szybszej identyfikacji, a tym samym poprawić skuteczność jej leczenia. Przed publikacją w recenzowanych czasopismach naukowych, wstępne wyniki badań zostały przedstawione na międzynarodowych konferencjach naukowych.

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego:

Identyfikacja i ocena przydatności nowych markerów aktywności akromegalii oraz ryzyka rozwoju jej powikłań.

IF całego cyklu: 21.340

MEiN – 455

4.2 Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

Praca 1

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła, Marek Bolanowski

Soluble α -Klotho - a new marker of acromegaly?

Endokrynologia Polska 2016;67(4):390-6. doi: 10.5603/EP.a2016.0048. Epub 2016 Jul 8, PMID: 27387242.

IF= 1,341 MEiN = 15

Badanie to powstało z mojej inicjatywy. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, wyborze metodyki badania, zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych i ich weryfikacji, analizie statystycznej, interpretacji wyników, sporządzeniu rycin i tabel, przygotowaniu manuskryptu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Byłam też autorem korespondencyjnym i przygotowywałam odpowiedzi do recenzentów.

Praca 2

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła, Katarzyna Kolačková, Łukasz Gojny, Agnieszka Zembska, Marek Bolanowski

Association of vitamin D receptor polymorphisms with activity of acromegaly, vitamin D status and risk of osteoporotic fractures in acromegaly patients.

Frontiers in Endocrinology 2019 Vol.10 art.643 [8 s.], DOI:10.3389/fendo.2019.00643. PMID: 31616375; PMCID: PMC6768940.

IF= 3,644, MEiN= 100

Badanie to powstało z mojej inicjatywy. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współdziale w opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, wyborze metodyki badania, zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych i ich weryfikacji, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Byłam też autorem korespondencyjnym i przygotowywałam odpowiedzi do recenzentów.

Praca 3

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Dorota Szcześniak, Marta Ciułkiewicz. Marek Bolanowski, Joanna Rymaszewska

Importance of illness acceptance among other factors affecting quality of life in acromegaly.

Frontiers in Endocrinology 2020 Vol.10 art.899 [10 s.],
DOI:10.3389/fendo.2019.00899

IF= 5,555, MEiN=100

Badanie to było realizowane w ramach grantu dla młodych naukowców, którego byłam kierownikiem. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, wyborze metodyki badania, a także współudziale w zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych i ich weryfikacji, interpretacji wyników, sporządzeniu tabel, współudziale w powstawaniu tekstu manuskryptu, zebraniu piśmiennictwa, przygotowaniu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Byłam też autorem korespondencyjnym i przygotowywałam odpowiedzi do recenzentów.

Praca 4

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła Jowita, Joanna Syrycka Agnieszka Zembska, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Marek Bolanowski

Trabecular bone score and osteoprotegerin as useful tools in the assessment of bone deterioration in acromegaly.

Frontiers in Endocrinology 2022, Vol. 13, pp. art.862845 [9 s.],
DOI:10.3389/fendo.2022.862845

IF= 5,2 MEiN = 100

Badanie to powstało z mojej inicjatywy. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, wyborze metodyki badania, zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych i ich weryfikacji, interpretacji wyników, sporządzeniu tabel, przygotowaniu manuskryptu, zebraniu piśmiennictwa, przygotowaniu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Byłam też autorem korespondencyjnym i przygotowywałam odpowiedzi do recenzentów.

Praca 5

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Justyna Kuliczowska-Plaksej, Katarzyna Kolačkov, Agnieszka Zembska, Jowita Halupczok-Żyła, Małgorzata Rolla, Michał Miner, Marcin Kałużny, Marek Bolanowski

FTO gene polymorphisms and their roles in acromegaly

International Journal of Molecular Sciences 24, no. 13: 10974.,

<https://doi.org/10.3390/ijms241310974>

IF= 5,6

MEiN = 140

Badanie to powstało z mojej inicjatywy. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, analizie piśmiennictwa, wyborze metodyki badania, zebraniu danych klinicznych, stworzeniu bazy danych i ich weryfikacji, interpretacji wyników, sporządzeniu tabel, przygotowaniu manuskryptu, zebraniu piśmiennictwa, przygotowaniu i akceptacji ostatecznej wersji manuskryptu. Byłam też autorem korespondencyjnym i przygotowywałam odpowiedzi do recenzentów.

4.3 Omówienie celu naukowego cyklu prac i osiągniętych wyników oraz omówienie ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą, spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, growth hormone) i jego obwodowego mediatora tj. insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1, insulin-like growth factor-1), po zakończeniu okresu wzrastania. Nadmiar GH jest w większości przypadków spowodowany obecnością gruczolaka przysadki (99%) [1, 2]. GH i IGF-1 są markerami wykorzystywanymi do potwierdzenia choroby, a także oceny skuteczności jej leczenia, a tym samym jej aktywności. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi u pacjentów z typowymi objawami choroby należy w pierwszej kolejności wykonać oznaczenie IGF-1. W przypadku jego podwyższonego poziomu obowiązkowe jest wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą (OGTT, oral glucose tolerance test) z podaniem 75 g glukozy. Brak supresji wydzielania GH < 1 µg/l podczas testu OGTT a czasem nawet jego

patologiczny wzrost pozwala na rozpoznanie akromegalii. U chorych z rozpoznaną cukrzycą, należy kilkakrotnie oznaczyć stężenie GH, np. co 30 minut przez 2-3 godziny. Skuteczność leczenia chirurgicznego potwierdza normalizacja stężenia IGF-1 i supresja GH w teście OGTT $< 1 \mu\text{g/l}$. Prawidłowo kontrolowana aktywność choroby w trakcie terapii farmakologicznej to mieszczące się w granicach normy stężenie IGF-1 oraz stężenie GH $< 1 \mu\text{g/l}$, w każdorazowym oznaczeniu [2]. Diagnoza i monitorowanie choroby mogą być szczególnie trudne, gdy dwa te parametry są rozbieżne. Na zależność pomiędzy GH a IGF-1 może wpływać wiele czynników, takich jak: płeć, wiek, współistniejące choroby wątroby i nerek, doustne stosowanie estrogenów, a także niedożywienie. Testy diagnostyczne mają również swoje ograniczenia techniczne związane z czułością i swoistością. Czynniki te mają wpływ na długoterminowy monitoring pacjenta a także wczesne rozpoznanie nawrotu. Z tych względów poszukiwanie nowych, czułych i specyficznych markerów/narzędzi do oceny aktywności akromegalii jest potrzebne [3-5].

Konsekwencją nadmiernej sekrecji GH i IGF-1 są liczne zmiany w wyglądzie zewnętrznym (m. in. deformacja szkieletu, zmiana rysów twarzy), ale także liczne i ciężkie powikłania ogólnoustrojowe. Prospektywne obserwacje potwierdzają 2,5-krotnie większą śmiertelność i średnio o 10 lat krótszy okres przeżycia u chorych z czynną akromegalią, a także znaczne pogorszenia w jakości życia tej grupy chorych [6,7]. Główny problem stanowi opóźnienie w diagnozie, a także brak jednolitych, dodatkowych narzędzi, które pozwolą na przewidywanie skuteczności leczenia, ocenę ryzyka wznowy choroby, a także monitorowanie ryzyka wystąpienia powikłań. Obecnie uważa się, że normalizacja stężenia IGF-1 oraz stężenie GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ pozwala zmniejszyć śmiertelność do poziomu populacji ogólnej. Nie jesteśmy jednak w stanie do końca przewidzieć jakie jest ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań u pacjentów z akromegalią, z uwzględnieniem aktywności choroby i ewentualnych predyspozycji genetycznych. Jest to ważne z uwagi na fakt, iż mimo skutecznego leczenia, nie u wszystkich chorych udaje się odwrócić ryzyko powikłań związane z wcześniejszym nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu i może mieć to podłoże genetyczne.

Akromegalia jest chorobą przewlekłą, wymagającą współpracy lekarzy wielu specjalizacji, a przede wszystkim współpracy ze strony pacjenta. Wobec czego, ważnym aspektem oceny skuteczności leczenia jest również ocena jakości życia chorych na akromegalię, gdyż ona determinuje status psychiczny chorego, co wpływa na zaangażowanie chorego w proces diagnostyczny oraz leczniczy. Ocena jakości życia staje się więc ważnym narzędziem do monitorowania skuteczności leczenia [6-12]. Na przełomie lat zmieniły się możliwości diagnostyczne i lecznicze w akromegalii. Z uwagi na znaczny rozwój farmakoterapii

i umiejętności neurochirurgów, spadał współczynnik śmiertelności, w porównaniu do wcześniejszego okresu. Z drugiej strony badania epidemiologiczne wykazywały wzrost częstości zgonów z powodu nowotworów. Z tych względów ważna jest również ocena częstości występowania poszczególnych powikłań na przełomie lat, a także stworzenie nowych możliwości diagnostycznych i ich wykorzystywania w procesie opieki nad chorym z akromegalią [13–15].

Cel badania

Głównym celem prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego było poszukiwanie **nowych markerów do oceny aktywności akromegalii w aspekcie diagnostycznym i terapeutycznym oraz poszukiwanie nowych markerów/narzędzi do oceny ryzyka rozwoju powikłań akromegalii, możliwości ich szybszej diagnostyki, a tym samym poprawy skuteczności leczenia.**

Na główny cel pracy składały się następujące tematy badań:

1. Poszukiwanie nowych markerów aktywności akromegalii.
2. Ocena wpływu polimorfizmu genu receptora witaminy D3 (VDR, vitamin D receptor) na ryzyko wystąpienia osteoporozy i poszukiwania nowych metod diagnostycznych oraz nowych markerów do szybszej identyfikacji zaburzeń w tkance kostnej u pacjentów z akromegalią. Dodatkowo oceniany był wpływ aktywności choroby na stan tkanki kostnej.
3. Uwzględnienie oceny jakości życia w zakresie kontroli aktywności i skuteczności leczenia akromegalii.
4. Określenie związku polimorfizmu genu FTO (fat mass and obesity-associated gene) z występowaniem powikłań metabolicznych w zakresie gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, również w aspekcie aktywności akromegalii. Dodatkowo ocena związku polimorfizmu genu FTO z funkcją osi GH i IGF-1.

Nowy marker aktywności akromegalii

(na podstawie publikacji nr 1 z cyklu)

Pierwsza publikacja dotyczyła oceny stężenia białka Klotho (sKlotho – soluble Klotho) w surowicy u pacjentów z akromegalią w odniesieniu do aktywności choroby a także w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu wzięło udział 55 pacjentów z akromegalią i 29 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Pacjentów z akromegalią podzielono na trzy

podgrupy według minimalnego stężenia GH podczas OGTT oraz stężenia IGF-1: grupa wyleczonej operacyjnie akromegalii (SCA, surgically cured acromegaly), grupa dobrze kontrolowanej akromegalii (WCA, well-controlled acromegaly) oraz grupa aktywnej akromegalii (AA, active acromegaly). U wszystkich badanych pobrano próbki krwi w celu oceny stężenia sKlotho, GH, IGF-1 oraz markerów biochemicznych. Największe średnie stężenie sKlotho było w grupie aktywnej akromegalii, zaś najmniejsze w grupie akromegalii wyleczonej chirurgicznie. Różnice stężeń sKlotho były istotne statystycznie, gdy grupę aktywnej akromegalii porównano z pozostałymi grupami pacjentów z akromegalią (tj. SCA, $p=0,000$, WCA, $p=0,002$), ale także z grupą kontrolną ($p=0,001$). Różnica była również istotna statystycznie, gdy grupę AA porównywaliśmy do połączonej grupy WCA + SCA ($p=0,000$). Nie było natomiast znaczących różnic w stężeniach sKlotho między grupami SCA, WCA i CG. Stężenie sKlotho korelowało dodatnio, istotnie statystycznie ze stężeniem IGF-1 w grupie aktywnej akromegalii ($r=0,589$, $p=0,021$) oraz ze stężeniem GH w grupie WCA i WCA + SCA ($r=0,666$, $p=0,009$; $r=0,366$, $p=0,047$, odpowiednio).

Klotho to białko transbłonowe, osłabiające sygnał na szlaku insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1). Przeprowadzone wcześniej pojedyncze badania sugerowały, że sKlotho jest również podwyższone w akromegalii [16–18]. Nasze badania wykazały, że sKlotho jest podwyższone u pacjentów z aktywną akromegalią i ulega normalizacji po skutecznym wyleczeniu. W naszej pracy, podobnie do wcześniejszych publikacji, obserwowaliśmy pozytywną korelację białka sKlotho z stężeniem IGF-1. Po pierwsze białko sKlotho może być więc nowym, niezależnym markerem aktywnej akromegalii. Podwyższone w aktywnej akromegalii stężenie białka sKlotho może być również wyrazem mechanizmu adaptacyjnego, pozwalającego na zmniejszone działanie nadmiaru IGF-1. Wykazano bowiem, iż białko sKlotho może być odpowiedzialne za hamowanie aktywności receptora IGF-1 (IGF-1R, insulin-like growth factor-1 receptor). Wiadomo, iż niektóre czynniki jak wiek, płeć, BMI, funkcja nerek mogą wpływać na stężenie sKlotho. W naszym badaniu nie wykazano żadnej korelacji stężenia białka sKlotho z pomiarami antropometrycznymi, co może wskazywać na autonomię somatotropowego gruczołka w zakresie stymulacji sekrecji białka sKlotho.

Ocena wpływu polimorfizmu genu receptora witaminy D3 (VDR, vitamin D receptor) na ryzyko wystąpienia osteoporozy oraz poszukiwania nowych metod diagnostycznych oraz nowych markerów do szybszej identyfikacji zaburzeń w tkance kostnej u pacjentów z akromegalią. Dodatkowo ocena wpływ aktywności choroby na stan tkanki kostnej.

(na podstawie publikacji nr 2 i 4)

U pacjentów z akromegalią rozwijają się różne powikłania prowadzące do przedwczesnej śmierci, jak i gorszej jakości życia. Jednym z kluczowych powikłań akromegalii jest osteoporoza [1, 19, 20]. Pacjenci z akromegalią są narażeni na zwiększone ryzyko złamań, nawet gdy gęstość mineralna kości (BMD, bone mineral density) mieści się w granicach normy lub jest nieznacznie obniżona [21-22]. Z tego względu ciągle są prowadzone poszukiwania nowych markerów, czynników jak i narzędzi diagnostycznych, które pozwolą na szybszą identyfikację zaburzeń, a tym samym ich skuteczniejsze leczenie.

Gen receptora witaminy D (VDR, vitamin D receptor) położony jest na ramieniu długim (q) chromosomu 12. Złożony on jest z promotora, sześciu sekwencji regulatorowych oraz siedmiu eksonów, które kodują sześć domen białka. W bazie dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) opisano do chwili obecnej wiele polimorfizmów genu VDR i dla kilku z nich opisano efekt fenotypowy związany głównie z regulacją poziomu ekspresji genu VDR. W naszej pracy oceniano cztery polimorfizmy, których nazwy pochodzą od enzymów restrykcyjnych, służących do ich identyfikacji:

1). *FokI* (rs107035819) położony w części kodującej, w kodonie START – forma polimorficzna powoduje powstanie białka krótszego o 3 aminokwasy.

2. *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) położonych w części sekwencji 3'-UTR, odpowiedzialnej za stabilność powstałego mRNA.

Poszczególne formy polimorficzne receptora VDR charakteryzują się zmiennym poziomem ekspresji, co przekłada się na osłabienie (w przypadku zmniejszonej ekspresji) lub wzmocnienie (w przypadku zwiększonej ekspresji) działania witaminy D w poszczególnych komórkach. Gen receptora witaminy D należy do jednych z najszerzej badanych genów związanych z nowotworzeniem [23–25]. Nie było natomiast wcześniej badań, które oceniałyby wpływ polimorfizmów tego genu na przebieg akromegalii, a także ryzyko wystąpienia jednego z poważniejszych powikłań akromegalii tj. osteoporozy. Pacjenci chorujący na akromegalię mają zwiększone ryzyko złamań, co może być skorelowane z zaburzoną jakością tkanki kostnej [27]. Można to wytłumaczyć zaburzeniem mikroarchitektury kości, co stanowi niezależny wykładnik zmniejszenia jakości kości, a tym samym powoduje upośledzenie odporności mechanicznej. Wiadomo, że zastosowanie FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) w akromegalii nie jest zwalidowane, jednak nie mamy wystarczająco dużo innych przydatnych narzędzi do oceny rzeczywistego ryzyka złamań. Wczesna diagnostyka akromegalii, a także poszukiwanie nowych narzędzi pozwalających na oszacowanie ryzyka złamań osteoporotycznych jest zatem bardzo potrzebne. Cennym narzędziem w ocenie struktury kości

jest pomiar TBS (wskaźnik kości beleczkowej, Trabecular Bone Score) w celu uzyskania pewnych informacji zastępczych na temat mikroarchitektury kości z rutynowo wykonanej densytometrii kręgosłupa lędźwiowego. Wysoka wartość TBS odzwierciedla lepszą strukturę kości, podczas gdy niska wskazuje na uszkodzone struktury i jej podatność na złamania [28].

Celem pracy nr 2 była ocena możliwości wpływu polimorfizmu genu VDR na przebieg akromegalii. Ponadto ocenie został poddany związek występowania poszczególnych polimorfizmów genu VDR z parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej (stężenie witaminy D, wapnia, fosforu nieorganicznego) jak i z jakością kości (wyrażoną w wartościach wskaźnika TBS) i ryzykiem złamania.

W badaniu wzięło udział 69 pacjentów z akromegalią i 51 zdrowych osób z grupy kontrolnej (CG, control group). Chorych na akromegalię podzielono na trzy podgrupy na podstawie aktywności choroby (AA, active acromegaly- aktywna akromegalia; CD, controlled disease - choroba kontrolowana; CA, cured acromegaly - wyleczona akromegalia). U wszystkich pacjentów pobrano próbki krwi w celu oceny stanu hormonalnego, metabolicznego oraz analizy genetycznej. Polimorfizmy VDR określono za pomocą dwóch metod: reakcji łańcuchowych polimerazy (PCR) i minisekwencjonowania (SNaPshot). Rozkład genotypów VDR *Apal*, *TaqI*, *BsmI* i *FokI* był zgodny z prawem Hardy'ego-Weinberga (HWE) zarówno w grupie z akromegalią, jak i w grupie kontrolnej. Nie było statystycznie istotnej różnicy w dystrybucji genotypów czterech polimorfizmów VDR między pacjentami z akromegalią, a grupą kontrolną, co w konsekwencji wskazuje na brak związku między ryzykiem wystąpienia akromegalii, a częstością występowania tych czterech polimorfizmów VDR.

W badaniu wykazaliśmy ujemną korelację między stężeniem hormonu wzrostu na czczo, a genotypem *FokI* ff we wszystkich grupach chorych z akromegalią oraz z stężeniem IGF-1 w grupie wyleczonej choroby. Co więcej, w grupie wyleczonej akromegalii wykazano dodatnią korelację między genotypami Ff a IGF-1. Wiadomo, że allel f odpowiada wariantowi białka VDR o długości 427 aminokwasów i mniejszej aktywności transkrypcyjnej, podczas gdy allel F powoduje powstanie krótszego (424 aa) i bardziej aktywnego wariantu [25]. W grupie aktywnej akromegalii stwierdziliśmy również statystycznie istotną ujemną korelację między stężeniem GH na czczo a genotypami TT (*TaqI*), Aa (*Apal*) i BB (*BsmI*) oraz dodatnią korelację między stężeniem GH na czczo i przypadkowym GH z genotypami tt (*TaqI*), aa (*Apal*) i bb (*BsmI*). Wyniki te mogą sugerować możliwe oddziaływanie w/w polimorfizmów na przebieg akromegalii, wpływając na nasilenie zaburzeń hormonalnych w jej przebiegu. Te polimorfizmy są zlokalizowane na obszarze regulacyjnym 3', co ma wpływ na stabilność mRNA. Wymaga to jednak dalszych badań. Druga część pracy dotyczyła oceny wpływu analizowanych

polimorfizmów na stan tkanki kostnej u pacjentów z akromegalią i poszukiwania nowych narzędzi diagnostycznych. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości TBS pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów z akromegalią i grupą kontrolną, ale pokazała istotną statystycznie dodatnią korelację między wskaźnikiem TBS, a wartościami BMD szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego. Zaobserwowaliśmy ujemne korelacje między wartościami TBS, a ryzykiem poważnych złamań osteoporotycznych i złamań szyjki kości udowej. Wykonana analiza wykazała statystycznie istotną ujemną korelację między występowaniem genotypów tt (*TaqI*), aa (*ApaI*) i bb (*BsmI*) u pacjentów chorujących na akromegalię, a ryzykiem poważnych złamań osteoporotycznych ($r = 0,27$, $p = 0,01$; $r = 0,22$, $p = 0,04$; $r = 0,27$, $p = 0,01$, odpowiednio) jak i ryzykiem złamania szyjki kości udowej ($r = 0,24$, $p = 0,03$; $r = 0,23$, $p = 0,03$; $r = 0,24$, $p = 0,03$, odpowiednio). Ta zależność była istotna statystycznie również w grupie pacjentów z kontrolowaną akromegalią dla genotypów tt (*TaqI*) i bb (*BsmI*). Z drugiej strony wykazaliśmy, iż wartości TBS były wyższe u pacjentów z akromegalią oraz obecnością genotypów tt (*TaqI*), aa (*ApaI*), and bb (*BsmI*) zarówno w grupie wszystkich pacjentów z akromegalią, jak i w grupie aktywnej i kontrolowanej akromegalii, ale były to wyniki nieistotne statystycznie. Obserwowaliśmy również tendencje do negatywnej zależności między wartością TBS, a obecnością genotypów TT, Tt (*TaqI*), Aa (*ApaI*) oraz BB, Bb (*BsmI*). Wykazaliśmy również, w grupie aktywnej akromegalii, negatywną, istotną statystycznie korelację między obecnością genotypu Ff (*FokI*), a BMD szyjki kości udowej ($r = 0,63$, $p = 0,04$) jak i wartościami TBS ($r = 0,86$, $p = 0,007$). Z drugiej strony istotnie wyższe wartości TBS były u pacjentów z obecnością genotypu ff (*FokI*) ($r = 0,63$, $p = 0,04$). Nie stwierdziliśmy istotnych różnic ani korelacji w zakresie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej między analizowanymi grupami (25(OH)D₃, wapń, fosfor nieorganiczny).

Podsumowując przeprowadzone badania sugerują możliwą rolę genotypu ff (*FokI*) w aspekcie wpływu na skuteczność leczenia akromegalii, jak i wpływu na lepszą jakość kości. Ponadto obecność polimorfizmów tt (*TaqI*), aa (*ApaI*) i bb (*BsmI*) genu VDR może być związana z lepszą jakością kości i mikroarchitekturą tkanki kostnej (wyższym TBS), co prowadzi do mniejszego ryzyka złamań osteoporotycznych u pacjentów z akromegalią. TBS może być użytecznym narzędziem do przewidywania ryzyka złamań u pacjentów chorujących na akromegalię.

Wyniki uzyskane w przedstawionej pracy stały się bodźcem do przeprowadzenia kolejnego badania, którego celem była ocena stanu kości (wartości BMD i TBS) u pacjentów

z akromegalią pod kątem aktywności choroby i w porównanie z grupą kontrolną (praca nr 4). Ponadto przeanalizowaliśmy stężenia ludzkiego usieciowanego N-telopeptydu kolagenu typu I (NTX, human cross-linked N-telopeptide of type I collagen), osteokalcyny (OC, osteocalcin) oraz osteoprotegeryny (OPG, osteoprotegerin) oraz ich związek z BMD i TBS. Ocenialiśmy również, czy istnieje związek między aktywnością akromegalii, a stanem kości. Populacja badana składała się z 61 pacjentów z akromegalią (AG, acromegaly group, 35 kobiet i 26 mężczyzn, średnia wieku $60,92 \pm 11,0$ lat) oraz 42 osób zdrowych jako CG (control group, 25 kobiet i 17 mężczyzn, średnia wieku $56,50 \pm 11,2$ lat). Grupę badaną podzielono na 3 podgrupy (akromegalia aktywna (AA, active acromegaly), akromegalia kontrolowana leczeniem (TCA, treatment-controlled acromegaly) oraz akromegalia wyleczona (CA, cured acromegaly).

Wśród pacjentów z akromegalią, najwyższą wartość TBS miała grupa wyleczonej akromegalii (CA), a najniższą grupa akromegalii dobrze kontrolowanej (TCA). W badaniu wykazaliśmy statystycznie istotną różnicę wartości TBS między całą grupą pacjentów chorujących na akromegalię w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,0019$), a także między grupą kontrolowaną farmakologicznie akromegalii, a grupą kontrolną ($p=0,023$), oraz połączoną grupą wyleczonej, jak i kontrolowanej akromegalii, w stosunku do grupy kontrolnej ($p=0,0072$). Najwyższa wartość TBS wystąpiła w grupie kontrolnej. Co ważne, nie zaobserwowaliśmy żadnej istotnej statystycznie różnicy w całkowitej gęstości mineralnej kości (BMD) odcinka lędźwiowego oraz szyjki kości udowej pomiędzy grupami, niezależnie od zastosowanego podziału.

Stężenie OPG było statystycznie istotnie niższe w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy pacjentów z akromegalią. W tym badaniu wykazaliśmy również związek między wartościami TBS, a stężeniem osteoprotegeryny. Statystycznie istotne ujemne korelacje zaobserwowano między tymi dwoma parametrami w całej grupie pacjentów z akromegalią ($r=0,314$, $p=0,015$), jak również w grupie połączonej chorych wyleczonych i kontrolowanych ($r=0,334$, $p=0,012$). Ta ujemna korelacja była również istotna statystycznie w grupie kontrolnej ($r=0,407$, $p=0,007$). Przeprowadziliśmy również wieloczynnikową regresję liniową, w której zebraliśmy najważniejsze niezależne czynniki, aby znaleźć istotne parametry wpływające na wartości TBS wśród pacjentów z akromegalią. Pierwszy model obejmował następujące czynniki: wiek, płeć, wzrost, masę ciała, IGF-1, estradiol i prolaktynę. Najsilniejszymi czynnikami determinującymi wartość TBS były wiek oraz IGF-1. Drugi model obejmował płeć, wzrost, masę ciała, OPG, IGF-1, estradiol i prolaktynę. Istotnym czynnikiem była osteoprotegeryna.

Uzyskane wyniki pokazały, że pacjenci z akromegalią mają niższe wartości TBS. Wiadomo, że pomiary densytometryczne odzwierciedlają całkowitą gęstość powierzchniową

(beleczkową i korową) oraz ilość kości. Ryzyko złamań może być niedoszacowane przez ocenę gęstości mineralnej kości, ponieważ w akromegalii zaburzona jest również jakość kości. W naszych badaniach nie zaobserwowaliśmy żadnej istotnej statystycznie różnicy BMD LS oraz BMD szyjki kości udowej pomiędzy grupami niezależnie od zastosowanego podziału. Natomiast obserwowaliśmy różnice w wartościach TBS. Według wartości TBS większość pacjentów z akromegalią miała zdegradowaną mikroarchitekturę, a co za tym idzie, była w grupie wysokiego ryzyka złamania. Te wyniki potwierdzają, iż TBS i BMD odzwierciedlają różną cechy kości i jednocześnie wyjaśniają, dlaczego u pacjentów z akromegalią występują złamania, pomimo prawidłowych wartości BMD. Najniższa wartość TBS była obserwowana u pacjentów z dobrze kontrolowaną akromegalią, co wskazuje na potrzebę długoterminowej kontroli stanu kości u pacjentów z akromegalią, nawet pomimo kontroli aktywności choroby. Badanie potwierdziło, że pacjenci z akromegalią mają zmienioną mikrostrukturę kości, na co wskazuje zmniejszona TBS niezależnie od aktywności choroby i wartości BMD. TBS może być więc dobrym narzędziem diagnostycznym, które pozwoli na przewidywanie ryzyka złamań u pacjentów z akromegalią. Dodatkowo osteoprotegeryna może być markerem destrukcji mikrostruktury kości, ale potrzebne są dalsze badania. Istnieje również potrzeba określenia związku między niektórymi czynnikami (TBS, poziomami GH i IGF-1 w surowicy, czasem trwania choroby, wiekiem, płcią itp.), aby stwierdzić, które z nich są najważniejsze i które można monitorować w celu zmniejszenia ryzyka złamań.

Uwzględnienie oceny jakości życia w zakresie kontroli aktywności i skuteczności leczenia akromegalii (na podstawie publikacji nr 3)

Celem pracy była analiza występowania różnych czynników psychologicznych u pacjentów chorujących na akromegalią oraz ocena ich związku z jakością życia (QoL, Quality of Life) w kontekście kontroli choroby. W badaniu udział wzięło 50 pacjentów z akromegalią (31 kobiet i 19 mężczyzn), którzy zostali podzieleni na dwie podgrupy tj.: pacjentów z niekontrolowaną akromegalią (UA, uncontrolled acromegaly, $n = 28$) i pacjentów z kontrolowaną akromegalią (CA, controlled acromegaly, $n = 22$).

W grupach pacjentów zastosowano następujące instrumenty:

1. Arkusz do oceny profilu socjodemograficznego,

2. Arkusz profilu klinicznego, który zawierał następujące dane: początek i czas trwania choroby, opóźnienie w rozpoznaniu, pierwsze objawy, leczenie, choroby współistniejące oraz parametry hormonalne i biochemiczne,
3. 26-punktowa polską wersję kwestionariusza oceny jakości życia wg. WHO Quality of Life Scale-BREF (WHOQoL-BREF). Obejmuje ona subiektywną ocenę jakości życia w ciągu ostatnich 2 tygodni w 4 domenach: zdrowie fizyczne (PhyHealth), zdrowie psychiczne (PsyHealth), relacje społeczne (SocRel) i środowiskowe (Enviro),
4. Polską wersją kwestionariusza AcroQoL do oceny jakości życia u pacjentów z akromegalią (po uzyskaniu zgody autorów). Kwestionariusz składa się z 22 pozycji QoL (AcroTotal) i jest podzielony na 2 skale, które mierzą aspekty fizyczne (AcroPhy) i psychologiczne (AcroPsy). Skala psychologiczna jest dalej podzielona na 2 podskale tj. wygląd (AcroApp) i relacje osobiste (AcroRel),
5. 28-punktowy Kwestionariusz Ogólnego Zdrowia (General Health Questionnaire GHQ-28) [29] w polskiej adaptacji [30]. Skala pozwala zmierzyć ogólny stan zdrowia i jego cztery składowe (każda składa się z 7 pytań): A – GHQ – objawy somatyczne, B – GHQ – lęk oraz bezsenność, C – GHQ – dysfunkcja społeczna oraz D – GHQ – ciężka depresja. Wyższe wyniki wskazują na większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń psychicznych,
6. Standaryzowana Skala Akceptacji Choroby (AIS, Acceptance of Illness Scale) w polskiej adaptacji [31] składająca się z 8 pytań opisujących konsekwencje złego stanu zdrowia. Wyższe wyniki wskazują na lepszą akceptację choroby.

Wszyscy pacjenci zostali poddani porównawczej, przekrojowej ocenie obejmującej:

- a) jakość życia - QoL (kwestionariusze: AcroQoL, WHOQoL-BREF),
- b) zachorowalność na choroby psychiczne (kwestionariusz: GHQ- 28),
- c) stopień akceptacji choroby (kwestionariusz: AIS)

Powyższe parametry były również oceniane w aspekcie wpływu leczenia, chorób współistniejących, objawów oraz aktywności choroby na ich występowanie.

Obie grupy z akromegalią nie różniły się jakością życia mierzoną kwestionariuszami AcroQoL i WHOQoL. Uzyskane wyniki wykazały jednak pogorszenie jakości życia we wszystkich podskalach, a uczestnicy badania mieli obniżoną punktację w porównaniu z wartościami referencyjnymi. Nie było różnic w zakresie występowania objawów psychopatologicznych pomiędzy grupami, ale najwięcej zaburzeń zaobserwowano w skali lęku i bezsenności, w całej grupie pacjentów z akromegalią, jak i w obu badanych grupach oddzielnie. Poziom akceptacji choroby był podobny w obu grupach i wskazywał na umiarkowaną akceptację. Zbadano interakcję związku między stopniem akceptacji choroby

(AIS) a aktywnością choroby oraz rozpowszechnienie wszystkich objawów psychopatologicznych i aktywnością choroby. Wykazano statystycznie istotne różnice w kontekście jakości życia - QoL w kwestionariuszach AcroQoL i jego domenach w odniesieniu do przebiegu choroby. W obu grupach pacjentów, im wyższy był poziom akceptacji choroby, tym wyższe wyniki w całym kwestionariuszu AcroQoL osiągalni pacjenci, ale w grupie niekontrolowanej akromegalii efekt wpływu był mniejszy ($r = 0,0885$, $r = 0,432$, odpowiednio). Podobne zależności obserwowano w 3 domenach AcroQoL. W obu grupach, im większa była akceptacja choroby, tym wyższe wyniki osiągalni pacjenci w skali fizycznej (AcroPhy), psychologicznej (AcroPsy) i relacji osobistych (AcroRel), ale tu podobnie efekt oddziaływania w grupie niekontrolowanej akromegalii był mniejszy. Dodatkowo wykazano, iż poziom akceptacji choroby wpływał na ocenę wyglądu (AcroApp), niezależnie od aktywności choroby. Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów akromegalii i liczbie chorób współistniejących między dwoma analizowanymi grupami, ale te dwa parametry wpływały na wyniki QoL w kwestionariuszach AcroQoL i ich domenach, niezależnie od aktywności choroby. Rozpowszechnienie objawów psychopatologicznych (GHQ-28) wpływało na poziom akceptacji choroby, niezależnie od aktywności choroby ($r = -0,55$ vs $r = -0,30$, odpowiednio). Podobnie objawy somatyczne (GHQ-A), lęk i bezsenność (GHQ-B) oraz dysfunkcja społeczna (GHQ-C) wpływały na poziom akceptacji choroby, niezależnie od aktywności choroby. Co więcej, czas trwania choroby miał znaczący wpływ na poziom akceptacji choroby, niezależnie od jej aktywności ($r = -0,47$, $r = -0,21$, odpowiednio). Poziom akceptacji choroby nie zależał natomiast od wieku pacjenta, objawów i ilości chorób współistniejących. Stężenia GH miało wpływ na uzyskiwane wyniki QoL w AcroQoL jak i na występowanie objawów somatycznych (GHQ-A), niezależnie od aktywności choroby. Podobnie stężenie IGF-I wpływało na częstość występowania objawów psychopatologicznych (GHQ-28) niezależnie od aktywności choroby. W celu wskazania najważniejszych parametrów determinujących jakość życia u pacjentów z akromegalią przeprowadzono wieloczynnikową regresję liniową. Najsilniejsze predyktory warunkujące jakość życia to poziom akceptacji choroby oraz stężenie hormonu wzrostu.

Ocena stężenia GH i IGF-I są uznanymi parametrami służącymi do oceny skuteczności leczenia. Niemniej jednak uzyskanie kontroli biochemicznej nie może być traktowane jako jedyna miara sukcesu leczenia. Przeprowadzone badania wskazują na znaczenie akceptacji choroby i parametrów na nią wpływających w aspekcie wpływu na jakość życia pacjentów chorujących na akromegalię. Przeprowadzone badania wyraźnie wskazują na konieczność innego postrzegania pacjentów z chorobą dobrze kontrolowaną i niekontrolowaną. Pacjenci z akromegalią mają gorszą jakość życia. Pomimo braku wykazania różnic w jakości życia,

w zależności od stopnia kontroli akromegalii, istnieje wyraźna różnica w zakresie parametrów, które ją warunkują i na nią wpływają. Przeprowadzona analiza wykazała, iż u pacjentów z niekontrolowaną akromegalią, dążenie do uzyskania kontroli biochemicznej wydaje się ważniejsze dla ich jakości życia, podczas gdy u pacjentów z kontrolowaną akromegalią, fundamentalną rolę w jakości życia odgrywają zmienne psychologiczne, jak, przede wszystkim akceptacja choroby. Włączenie oceny akceptacji choroby przez chorego, do rutynowej oceny podczas kontroli pacjenta z akromegalią, byłoby wyrazem holistycznego podejścia do opieki nad pacjentem i wzmacniałoby relację lekarz - pacjent, w której stale są oceniane oczekiwania i spostrzeżenia pacjenta. Należy również podkreślić obecność różnych psychopatologii (jak choćby depresji, bezsenności, lęku), które w przeciwieństwie do wieku pacjenta, czasu trwania choroby, płci należą do czynników potencjalnie odwracalnych. Odpowiednia diagnostyka i zastosowane leczenie mogą wpłynąć na poprawę jakości życia pacjentów z akromegalią.

**Identyfikacja związku polimorfizmu genu *FTO* z występowaniem
powikłań metabolicznych w zakresie gospodarki lipidowej i
węglowodanowej, również w aspekcie aktywności akromegalii.**

**Dodatkowo ocena związku polimorfizmu genu *FTO* z funkcją osi GH i
IGF-1.**

(na podstawie publikacji nr 5)

Jedną z głównych przyczyn zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności pacjentów chorujących na akromegalię są choroby sercowo-naczyniowe (CVDs, cardiovascular diseases). Intensywne badania nad ludzkim genomem, wykazały rolę tła genetycznego w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i współwystępujących zaburzeń metabolicznych. Podstawą międzyosobniczej zmienności genetycznej są polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP – single nucleotide polymorphisms), wynikające z mutacji punktowych: tranzykcji lub transwersji. SNP odpowiadają za większość zmienności ludzkiego DNA i definiuje się je jako występujące u co najmniej 1% populacji, co odróżnia je od tradycyjnej mutacji, która występuje znacznie rzadziej i może prowadzić do dysfunkcji genów, lub ma konsekwencje kliniczne. Wartością używaną do określenia częstości występowania alleli w populacji jest częstość występowania rzadszego allelu (MAF – minor allele frequency). W 2007 roku, w ciągu trzech miesięcy, dwa badania wykazały odkrycie genu *FTO* (fat mass and obesity-associated gene) jako pierwszego genu podatności na otyłość zidentyfikowanego w badaniach asocjacyjnych

całego genomu (GWAS, genome-wide associations studies) [32–34]. Według dotychczasowych badań polimorfizmy *FTO* są związane z otyłością, a także ze zwiększonym ryzykiem CVDs [35–38]. Gen *FTO* jest genem polimorficznym zlokalizowanym na chromosomie 16 (16q12.2), składającym się z dziewięciu eksonów zajmujących powierzchnię ponad 400 kb. Koduje demetylazę kwasu nukleinowego zależną od 2-oksoglutaranu, która bierze udział w naprawie DNA oraz metabolizmie kwasów tłuszczowych i glukozy. mRNA *FTO* ulega ekspresji w wielu tkankach, w tym w tkance tłuszczowej, ale najwyższą ekspresję obserwuje się w jądrach podwzgórza, które kontrolują bilans energetyczny i przyjmowanie pokarmu. Podkreśla się istotną rolę ośrodkowego układu nerwowego w predysponowaniu do otyłości [39,40]. Obszar mózgu, w którym widoczna jest ekspresja genu *FTO*, odpowiada również za regulację osi GH–IGF-1. Sugerowano, że *FTO* może również pośredniczyć w działaniu IGF-1. Dane pokazują, że nosiciele alleli ryzyka genu *FTO* mają niższe stężenia IGF-1, co może prowadzić do otyłości. Sugeruje się, że oś GH/IGF-1 może być mediatorem zależności między genem *FTO* a BMI [41].

Celem naszej pracy było określenie związku czterech polimorfizmów genu *FTO* (rs1121980, rs1421085, rs9930506, rs9939609) z wybranymi parametrami metabolizmu lipidów i glukozy oraz stężeniami IGF-1 i GH w grupie chorych na akromegalię porównywanych do grupy kontrolnej. To badanie jest kontynuacją wcześniejszego badania, w którym badaliśmy tylko częstość alleli dwóch polimorfizmów genów *FTO*: rs9939609 oraz rs9930506. Ponadto, w poprzednim badaniu nie było porównania do grupy kontrolnej i nie oceniano związku między aktywnością choroby, a parametrami metabolicznymi.

Grupę badaną stanowiło 104 pacjentów z akromegalią oraz 64 osoby zdrowe stanowiące grupę kontrolną. W analizowanej grupie wykazaliśmy taki sam rozkład alleli ryzyka polimorfizmów genu *FTO* u pacjentów z akromegalią, jak w grupie kontrolnej. Nie było statystycznie istotnej różnicy w dystrybucji tych czterech polimorfizmów *FTO* między pacjentami z akromegalią, a grupą kontrolną, co w konsekwencji wskazuje na brak związku między ryzykiem wystąpienia akromegalii, a polimorfizmem genu *FTO*.

Nie wykazaliśmy związku pomiędzy polimorfizmem *FTO*, a zaburzeniami gospodarki lipidowej w całej grupie pacjentów z akromegalią, niemniej jednak taki związek był zauważalny przy analizie zależnej od stopnia aktywności choroby. W grupie z dobrze kontrolowaną akromegalią homozygotyczni nosiciele trzech alleli ryzyka polimorfizmów genu *FTO* mieli niższe stężenie cholesterolu HDL (rs1121980, rs1421085, rs9939609). W tej grupie nie obserwowaliśmy związku pomiędzy polimorfizmem rs9930506, a lipidami. Natomiast w grupie wyleczonej akromegalii homozygotyczni nosiciele alleli ryzyka rs9930506 mieli

wyższe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. Zależności tych nie obserwowaliśmy się w grupie kontrolnej. Co więcej w grupie dobrze kontrolowanej akromegalii wykazaliśmy, iż obecność przynajmniej jednego allelu ochronnego polimorfizmu genu *FTO* wiąże się z wyższymi stężeniami cholesterolu HDL dla wszystkich analizowanych polimorfizmów (rs1121980; p=0,011, rs1421085; p= 0,005, rs993609; p=0,030, rs9930506; p=0,052). Nie udało nam się wykazać tych zależności u pacjentów z aktywną akromegalią, ale wynikało to najpewniej z faktu zbyt małej grupy pacjentów (16 osób). W grupie aktywnej akromegalii nie było homozygotycznych nosicieli alleli ryzyka dla 3 polimorfizmów: rs1421085 (CC), rs993609 (AA); rs9930506 (GG), a dla rs1121980 (TT) był tylko jeden pacjent, który był homozygotą. To z pewnością wpłynęło również na wyniki otrzymane w całej grupie pacjentów z akromegalią. To co wymaga jednak podkreślenia to fakt, iż powyższych zależności nie obserwowano w grupie kontrolnej. Patomechanizm związku pomiędzy polimorfizmem genu *FTO*, a stężeniem cholesterolu HDL nie jest znany i wymaga dalszych badań, niemniej jednak dostępne dane literaturowe wskazują, iż czynniki genetyczne mogą wpływać na stężenie HDL i jednym z tych czynników może być gen *FTO*. W niniejszej pracy wykazaliśmy, że w całej grupie pacjentów z akromegalią homozygotyczni nosiciele alleli ryzyka (rs1421085 (p= 0,08), rs9930506 (p= 0,048), rs9939609 (p= 0,041)) oraz nosiciele tylko jednego allelu ryzyka (rs1421085 (p= 0,041), rs9930506 (p= 0,056), rs9939609 (p= 0,029)) mają mniejszy odsetek stężenia IGF-1 w górnej granicy normy (%ULN IGF-1). Do tej pory związek pomiędzy *FTO*, a IGF-1 został oceniony tylko w jednym badaniu. Roskopf i współpracownicy pokazali, iż w grupie pacjentów poniżej 55 r.ż., homozygotyczni nosiciele allelu ryzyka rs992628 (AA) mają niższe stężenie IGF-1. Nie znaleziono natomiast zależności pomiędzy obecnością tego allelu oraz stężeniem IGF-1 u osób powyżej 55 r.ż. W badaniach na myszach Gao i współpracownicy wykazali, że brak genu *FTO* wpływa na obniżenie stężenia IGF-1, opóźnienie wzrostu oraz znaczny spadek gęstości mineralnej kości, co może sugerować wpływ *FTO* na regulację podwzgórze-przysadka w zakresie osi somatotopowej [42].

Przedstawione wyniki badań sugerują występowanie związku pomiędzy polimorfizmem genu *FTO*, a metabolizmem lipidów u pacjentów z akromegalią i są zgodne z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzanych na różnych populacjach pacjentów w aspekcie wpływu *FTO* na metabolizm lipidów. Może to sugerować związek polimorfizmu genu *FTO* z wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z akromegalią. Wyniki te również wskazują na związek genu *FTO* z stężeniem IGF-1, co może sugerować, że polimorfizm genu *FTO* wpływa lub modyfikuje syntezę bądź sekrecję IGF-1. Niemniej jednak,

aby dostarczyć dokładniejszych dowodów, potrzebne są dalsze badania na większej populacji pacjentów.

Implikacje praktyczne i naukowe

(na podstawie publikacji nr 1, 2, 3, 4 oraz 5 z cyklu)

Poszukiwania nowych markerów aktywności akromegalii, ryzyka wystąpienia powikłań, z uwzględnieniem jakości życia, a także identyfikacja nowych narzędzi diagnostycznych stanowią ciągle wyzwanie dla holistycznej opieki nad pacjentami chorującymi na akromegalię. Akromegalia to choroba przewlekła, diagnozowana często z 5-10 letnim opóźnieniem, której powikłania dotyczą praktycznie każdego układu, w tym funkcjonowania pacjenta w życiu rodzinnym i społecznym. Niestety znaczne opóźnienie w rozpoznaniu, a także niedoskonałości związane z diagnostyką powikłań niosą za sobą znaczne konsekwencje dla pacjenta. Wykorzystanie nowych narzędzi diagnostycznych staje się więc kluczowe dla zapewnienia odpowiedniej opieki pacjentowi. Uzyskane wyniki badań przedstawione w cyklu habilitacyjnym wskazują na kierunek dalszych działań. Ciągłe istnieje potrzeba poszukiwania nowych markerów diagnostycznych, które pozwolą, obok oceny stężenia IGF-1 i GH, na diagnostykę akromegalii jak i późniejszą ocenę skuteczności leczenia, zwłaszcza przy wystąpieniu sprzeczności pomiędzy stężeniami IGF-1 i GH. Wykonana analiza sugeruje, że jednym z takich markerów może być ocena stężenia białka sKlotho. Nasze wyniki wskazujące, że białko sKlotho może być więc nowym markerem aktywności akromegalii, zostały również potwierdzone przez innych badaczy w kolejnych latach [43].

Obok diagnostyki akromegalii i monitorowania skuteczności leczenia, bardzo ważna jest dynamika w zakresie wykrywania powikłań akromegalii i również ich aktywne leczenie. Jednym z nowych narzędzi diagnostycznych może być TBS, który pozwala na prognozowanie ryzyka złamań u pacjentów z akromegalią, niezależnie od BMD. Pacjenci z akromegalią mają zmienioną mikrostrukturę kości, na co wskazuje zmniejszona wartość TBS i są w grupie zwiększonego ryzyka złamań, niezależnie od aktywności choroby. TBS wydaje się być bardzo ważnym narzędziem analitycznym ułatwiającym ocenę ryzyka złamań w tej grupie pacjentów. Bardzo ważne jest jak najszybsze stworzenie optymalnego narzędzia do oceny jakości kości, gdyż profilaktyka ich nieodwracalnych skutków, mogłaby skutkować zmniejszeniem ryzyka złamań w przebiegu akromegalii. Kolejnymi markerami, które pozwolą na szybszą diagnostykę może być ocena polimorfizmu genu receptora witaminy D (VDR) jak i ocena stężenia osteoprotegeryny jako markera destrukcji mikrostruktur kości, ale potrzebne są dalsze badania,

na większej grupie pacjentów. Jesteśmy przekonani, że kontynuowanie badań nad tym obszarem jest zasadne, ponieważ mogłoby posłużyć do oceny dynamiki obrotu kostnego w przebiegu akromegalii. Ponadto mogą to być nieinwazyjne narzędzia pomagające monitorować skuteczność leczenia preparatami antyresorpcyjnymi, stosowanymi również wśród pacjentów z akromegalią.

Do ważnych powikłań akromegalii należą powikłania sercowo-naczyniowe, determinowane w dużej mierze przez powikłania metaboliczne. Analiza związku między polimorfizmami genu *FTO*, a metabolizmem lipidów sugeruje, że gen *FTO* może być związany z wyższym ryzykiem CVDs u pacjentów z akromegalią. Z codziennej praktyki klinicznej dobrze wiemy, że wyleczenie akromegalii, czy też uzyskanie kontroli farmakologicznej, nie zawsze wiąże się z poprawą parametrów metabolicznych. Stąd ciągłe poszukiwanie markerów, które mogłyby pomóc na wytypowanie pacjentów, u których pomimo skutecznego leczenia akromegalii, nadal nie ma poprawy metabolicznej i którzy wymagają szybszego włączenia chociażby leków hipolipemizujących. Przedstawione wyniki badań sugerują, iż polimorfizm genu *FTO* może być jednym z takich markerów. Przedstawione badania sugerują również, iż istnieje związek między polimorfizmami genu *FTO*, a stężeniem IGF-1, co sugeruje, że gen *FTO* może wpływać na syntezę IGF-1 bądź ją modyfikować. Konsekwentnie wiedza o tym czy *FTO* reguluje oś GH i/lub inne osie tropowe przysadki mogłaby w przyszłości pomóc w wyjaśnieniu fizjologicznej funkcji *FTO*. Wpływ różnych wariantów genu *FTO* na syntezę i/lub wydzielanie GH i konsekwentnie IGF-1, oznaczałaby wpływ na skuteczność leczenia. Aby dostarczyć dokładniejszych dowodów, wymagane są dalsze badania na większą skalę.

Konieczność oceny jakości życia u pacjentów z akromegalią, poza wyrównaniem hormonalnym/biochemicznym, stała się jedną z kluczowych aspektów w monitorowaniu skuteczności leczenia. Z uwagi na liczne powikłania akromegalii jak również liczne choroby współistniejące, w ostatnich latach podkreśla się konieczność kompleksowej opieki interdyscyplinarnej, uwzględniającej również opiekę psychiatryczną oraz psychologiczną zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu oraz monitorowaniu pacjentów z akromegalią. Celem leczenia akromegalii staje się więc nie tylko normalizacja hormonalna (tj. dążenie do prawidłowego stężenia GH oraz IGF-1), ale także utrzymanie jakości życia na określonym dobrym poziomie. Celem codziennego postępowania medycznego jest kontrola aktywności choroby, która ma przywrócić oczekiwaną długość życia, obniżyć liczbę chorób współistniejących oraz konsekwentnie doprowadzić do redukcji kosztów terapii. Coraz więcej pojawia się postulatów, że uzyskanie normalizacji hormonalnej jest niewystarczające do poprawy jakości życia pacjentów chorujących na akromegalię. Przeprowadzona przez nas

analiza (publikacja nr 3) wyraźnie wskazuje na konieczność innego postrzegania pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią. Mając na uwadze osoby z niekontrolowaną akromegalią, kontrola czynników biochemicznych wydaje się ważniejsza dla percepcji QoL, podczas gdy wśród pacjentów z kontrolowaną akromegalią, obserwuje się, że to przede wszystkim akceptacja choroby odgrywa fundamentalną rolę w jakości życia. Należy również pamiętać o występowaniu różnych objawów psychiatrycznych, w tym depresji, lęku, bezsenności, a także znacznego obniżenia samoakceptacji w zakresie postrzegania własnego ciała z uwagi na charakterystyczne zmiany wyglądu w przebiegu akromegalii. Przedstawione wyniki wyraźnie podkreślają, iż pacjent chorujący na akromegalię powinien być także pod opieką psychologa, a w wielu przypadkach także lekarza psychiatry.

Podsumowanie

Przedstawiony w niniejszym autoreferacie cykl publikacji stanowi moje główne osiągnięcie naukowe i ilustruje potrzebę holistycznego podejścia do pacjentów chorujących na akromegalię. Jako badaczka, mam nadzieję, że będzie uznany za ważny dowód mojego wkładu w próbę lepszej diagnostyki, leczenia i monitorowania skuteczności leczenia akromegalii i jej powikłań, a tym samym poprawę opieki nad pacjentem z akromegalią.

4.4 Piśmiennictwo cytowane podczas omówienia celu naukowego

1. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
2. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):2-18. doi: 10.5603/EP.a2018.0093.
3. Kanakis GA, Chrisoulidou A, Bargiota A, Efstathiadou ZA, Papanastasiou L, Theodoropoulou A, et al. The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Nov;85(5):681-688. doi: 10.1111/cen.13129.
4. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):166-70. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03556.x.
5. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med*. 2021 Mar 9;10(5):1147. doi: 10.3390/jcm10051147.
6. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jul;179(1):59-71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.
7. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc*. 2022 Feb;97(2):333-346. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007.
8. Szczepanek-Parulska E, Sokolowski J, Dmowska D, Klimek J, Stasikowski T, Zdebski P, et al. Lipid profile abnormalities associated with endocrine disorders. *Endokrynol Pol*. 2022;73(5):863-871. doi: 10.5603/EP.a2022.0059.
9. Parolin M, Dassie F, Martini C, Mioni R, Russo L, Fallo F, et al. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018 Dec;21(6):653-662. doi: 10.1007/s11102-018-0911-5.
10. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106-11. doi: 10.1159/000375451.
11. Jawiarczyk-Przybyłowska A, Szczesniak D, Ciulkowicz M, Bolanowski M, Rymaszewska J. Importance of Illness Acceptance Among Other Factors Affecting

- Quality of Life in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 14;10:899. doi: 10.3389/fendo.2019.00899.
12. Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):167-72. doi: 10.17219/acem/38156.
 13. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, et al. Health Outcomes in Acromegaly: Depression and Anxiety are Promising Targets for Improving Reduced Quality of Life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Jan 6;5:229. doi: 10.3389/fendo.2014.00229.
 14. Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Sep;20(3):365-381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.
 15. Kasuki L, Rocha PDS, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Nov-Dec;63(6):630-637. doi: 10.20945/2359-3997000000193.
 16. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
 17. Varewijck AJ, van der Lely AJ, Neggers SJ, Lamberts SW, Hofland LJ, et al. In active acromegaly, IGF1 bioactivity is related to soluble Klotho levels and quality of life. *Endocr Connect*. 2014 Apr 15;3(2):85-92. doi: 10.1530/EC-14-0028.
 18. Sze L, Neidert MC, Bernays RL, Zwimpfer C, Wiesli P, et al. Gender dependence of serum soluble Klotho in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):869-73. doi: 10.1111/cen.12385.
 19. Sze L, Bernays RL, Zwimpfer C, Wiesli P, Brändle M, et al. Excessively high soluble Klotho in patients with acromegaly. *J Intern Med*. 2012 Jul;272(1):93-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02542.x.
 20. Padova G, Borzì G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011 Sep;8(3):37-43.

21. Hong AR, Kim JH, Kim SW, Kim SY, Shin CS. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. *Osteoporos Int.* 2016 Mar;27(3):1123-1129. doi: 10.1007/s00198-015-3344-2.
22. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4649-55. doi: 10.1210/jc.2008-0791.
23. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, Zillikens MC, van Meurs JB, et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):475-83. doi: 10.1530/EJE-10-1005.
24. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May;14(5):342-57. doi: 10.1038/nrc3691.
25. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004 Sep 1;338(2):143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
26. Slattery ML. Vitamin D receptor gene (VDR) associations with cancer. *Nutr Rev.* 2007 Aug;65(8 Pt 2):S102-4. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00332.x.
27. Rolla M, Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Bone densitometry by radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) in acromegaly patients. *Endokrynol Pol.* 2020;71(6):524-531. doi: 10.5603/EP.a2020.0056.
28. Calatayud M, Pérez-Olivares Martín L, Librizzi MS, Lora Pablos D, González Méndez V, et al. Trabecular bone score and bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Jul;95(1):58-64. doi: 10.1111/cen.14439.
29. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979 Feb;9(1):139-45. doi: 10.1017/s0033291700021644.
30. Makowska Z, Merecz D. Przydatność Kwestionariuszy Ogólnego Stanu Zdrowia: GHQ-12 i GHQ-28 D. Goldberga w diagnozowaniu zdrowia psychicznego osób pracujących. *Med Pr.* 2000;
31. Felton BJ, Revenson TA, Hinrichsen GA. Stress and coping in the explanation of psychological adjustment among chronically ill adults. *Soc Sci Med.* 1984;18(10):889-98. doi: 10.1016/0277-9536(84)90158-8.

32. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007 Jun;39(6):724-6. doi: 10.1038/ng2048.
33. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007 Jul;3(7):e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.
34. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007 May 11;316(5826):889-94. doi: 10.1126/science.1141634.
35. Liu C, Mou S, Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Aug 19;8(8):e71901. doi: 10.1371/journal.pone.0071901.
36. Doaei S, Mosavi Jarrahi SA, Sanjari Moghadam A, Akbari ME, Javadi Kooshesh S, et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol Concepts.* 2019 Dec 18;10(1):237-242. doi: 10.1515/bmc-2019-0025.
37. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med.* 2011 Jun 8;9:71. doi: 10.1186/1741-7015-9-71.
38. Doaei S, Mosavi Jarrahi SA, Sanjari Moghadam A, Akbari ME, Javadi Kooshesh S, et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol Concepts.* 2019 Dec 18;10(1):237-242. doi: 10.1515/bmc-2019-0025.
39. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet.* 2010 Jun;26(6):266-74. doi: 10.1016/j.tig.2010.02.006.
40. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep.* 2014;14(5):486. doi: 10.1007/s11892-014-0486-0.
41. Rosskopf D, Schwahn C, Neumann F, Bornhorst A, Rimmbach C, et al. The growth hormone--IGF-I axis as a mediator for the association between FTO variants and body mass index: results of the Study of Health in Pomerania. *Int J Obes (Lond).* 2011 Mar;35(3):364-72. doi: 10.1038/ijo.2010.158.
42. Gao X, Shin YH, Li M, Wang F, Tong Q, Zhang P. The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice. *PLoS One.* 2010 Nov 16;5(11):e14005. doi: 10.1371/journal.pone.0014005.

43. Schweizer JROL, Schilbach K, Haenelt M, Giannetti AV, Bizzi MF, et al. Soluble Alpha Klotho in Acromegaly: Comparison With Traditional Markers of Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13;106(8):e2887-e2899. doi: 10.1210/clinem/dgab257.

4.5 Opis dodatkowych osiągnięć naukowych

4.5.1 Opis pozostałego dorobku naukowego, sumaryczny IF i indeks Hirscha.

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje 49 publikacji (w tym 38 publikacji z IF). Poza cyklem habilitacyjnym, w 7 pracach jestem zarówno pierwszym autorem jak i autorem korespondencyjnym, poza tym w 2 kolejnych pracach jestem autorem korespondencyjnym, a w 3 publikacjach jestem ostatnim autorem, 2 razy jestem pierwszym autorem w rozdziałach monografii.

Po wyłączeniu 5 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, mój dorobek naukowy stanowią 44 artykuły (w tym 33 artykuły z IF) o łącznej punktacji:

IF=81,086 MEiN = 1811,0; w tym:

- prac oryginalnych – 26
- prac poglądowych - 14
- opisów przypadków – 7
- publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism - 2

Ponadto jestem autorem lub współautorem 46 doniesień zjazdowych (plakaty), w tym 28 na konferencjach międzynarodowych oraz autorem 5 rozdziałów w monografiach naukowych.

Sumaryczna punktacja wynosi **IF= 102,426 (MEiN = 2266,0)**

Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi **230** (wg WEB of Science Core Collection, stan na 18.08.2023)

Indeks Hirscha wynosi **8** (wg. WEB of Science Core Collection, stan na 18.08.2023)

4.5.2 Omówienie głównych kierunków badań niezwiązanych z tematyką cyklu,

Moje główne obszary badań poza tematyką cyklu habilitacyjnego to:

- [1] Aspekty diagnostyczne i terapeutyczne nowotworów neuroendokrynnych.
- [2] Osteoporoza w chorobach przysadki.
- [3] Różnorodność manifestacji klinicznych chorób endokrynologicznych i jej powiązań z innymi schorzeniami.
- [4] Zastosowanie nowoczesnej diagnostyki genetycznej w chorobach układu dokrewnego.
- [5] Wpływ infekcji SARS-CoV-2 na układ dokrewny.

4.5.2.1 Aspekty diagnostyczne i terapeutyczne nowotworów neuroendokrynnych.

Szybsza i doskonalsza diagnostyka nowotworów neuroendokrynnych oraz zastosowanie nowoczesnych metod terapeutycznych jest ważnym aspektem w codziennej pracy klinicznej. Temat akromegalii i nowych możliwości diagnostycznych jest głównym tematem moich zainteresowań w życiu zawodowym. Celem prowadzonych badań, poza aspektami wykazanymi w cyklu habilitacyjnym, było wykorzystywanie nowoczesnych metod diagnostycznych do identyfikacji akromegalii, ale także innych nowotworów neuroendokrynnych. Będąc lekarzem klinicystą, bezpośrednio opiekującym się pacjentami z guzami neuroendokrynnymi, byłam współinicjatorem i współautorem prac, których celem była charakterystyka, diagnostyka jak i leczenie tych chorych. Ważnym aspektem mojej pracy jest ocena jakości życia pacjentów z akromegalią i dążenie do jej poprawy. W ramach współpracy z Kliniką Psychiatrii, a w szczególności z panią dr n. med. Dorotą Szcześniak, udało nam się zapewnić szeroki dostęp pacjentów z akromegalią do konsultacji psychologicznych. Wyniki naszych dotychczasowych badań, oprócz pracy wykazanej w cyklu, zostały przedstawione w następujących artykułach naukowych:

Dorota Szcześniak, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Joanna Rymaszewska.

The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2015 Vol.24 no.1 s.167-172

IF= 1,127, MEiN = 15

Dorota Szcześniak, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Łukasz Matusiak, Anna Bolanowska, Julian Maciaszek, Małgorzata Siemińska, Joanna Rymaszewska, Marek Bolanowski
Is there any difference in acromegaly and other chronic disease in quality of life and psychiatric morbidity?

Endokrynol. Pol. 2017 T.68 nr 5 s.524-532

IF= 1,059, MEiN= 15

Kobyłko Agnieszka, Szcześniak Dorota, Halupczok-Żyła Jowita, Dominik Marciniak, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski, Joanna Rymaszewska.

The clinical complexity of patients with acromegaly, *Journal of Psychosomatic Research*, 2022, vol. 159, art.110946 [8 s.]. DOI:10.1016/j.jpsychores.2022.110946

IF= 4,7, MEiN = 100

W kolejnych pracach zwróciłam uwagę na nowe markery biochemiczne (oreksyna A, FGF-21, witamina D3), które mogą pozwolić na lepszą ocenę ryzyka powikłań u pacjentów chorujących na akromegalię, a tym samym przyczynić się do szybszej ścieżki diagnostycznej i terapeutycznej. W swojej pracy doktorskiej stwierdziłam niższe wartości oreksyny A u pacjentów chorujących na akromegalię, co może wpływać dodatkowo na zaburzenia syntezy GH i przyczyniać się do nasilenia zaburzeń metabolicznych. Zmiany w stężeniu FGF-21, jak i niedobór witaminy D3 u pacjentów z akromegalią, mogą wpływać na zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza w aspekcie niekorzystnego wpływu na zaburzenia lipidowe. Kolejna praca, tym razem retrospektywna, dotyczyła rodzaju i częstości powikłań akromegalii, które wystąpiły u pacjentów Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami w ciągu 18 lat obserwacji (lata 2000-2018). W naszej analizie wykazaliśmy spadek liczby pacjentów z aktywną akromegalią i wzrost liczby pacjentów dobrze kontrolowanych w miarę poprawy dostępności do nowoczesnej farmakoterapii. Ponad 50% pacjentów wykazywało współistnienie zaburzeń kardiologicznych, metabolicznych i endokrynologicznych, a tylko 5% pacjentów nie cierpiało na żadne schorzenia z tych głównych grup, co potwierdza znaczenie konieczności jak najwcześniejszego rozpoznania akromegalii i następnie dążenia do kontroli aktywności choroby. Co więcej, bardzo ważne jest regularne wykonywanie badań diagnostycznych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, a także zapewnienie kompleksowości opieki specjalistycznej.

Rezultatem publikacji licznych prac dotyczących akromegalii było zaproszenie jako Guest Editor do realizacji cyklu „Health-related complications of acromegaly” w *Frontiers in Endocrinology*, która zakończyła się wspólną publikacją (editorial).

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski.

The role of orexin A in metabolic disturbances in patients with acromegaly. *Endokrynol.Pol.* 2012 T.63 nr 6 s.463-469

IF= 1,07, MEiN = 10

Jowita Halupczok-Żyła, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Skrzypski, Mathias Z. Strowski, Marek Bolanowski.

Fibroblast growth factor 21 in patients with acromegaly. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabet.* 2017 Vol.125 no.10 s.649-654

IF= 1,623, MEiN = 15

Jowita Halupczok-Żyła, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski

Patients with active acromegaly are at high risk of 25(OH)D deficiency. *Front.Endocrinol.* 2015 Vol.6 art.89 [7 s.],

Małgorzata Rolla, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Jowita Halupczok-Żyła, Marcin Kałużny, Bogumił M. Konopka, Izabela Błoniecka, Grzegorz Zieliński, Marek Bolanowski. Complications and comorbidities of acromegaly - retrospective study in Polish Center, *Frontiers in Endocrinology*, 2021, vol. 12, art.642131 [10 s.], DOI:10.3389/fendo.2021.642131

IF= 6,05, MEiN = 100

Marek Bolanowski, Cesar L. Boguszewski, Annamaria Colao, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**

Editorial: Health-related complications of acromegaly.

Front.Endocrinol. 2020 Vol.11 art.496 [3 s.]

Od początku swojej pracy w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami jestem zaangażowana w nowoczesne leczenie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, w tym liczne badania kliniczne, które pozwoliły na dostęp pacjentów do nowych opcji terapeutycznych, a także na poznanie ich skutków ubocznych. Zastosowanie nowoczesnej terapii wiąże się z większą skutecznością leczenia, a także pozwala na uniknięcie licznych powikłań charakterystycznych dla tych chorób. Analiza korzyści jak i skutków ubocznych

związanych z zastosowania nowoczesnych terapii są także elementem współpracy z innymi ośrodkami naukowymi w Polsce. Dotychczasowe efekty badań z zastosowaniem nowoczesnych terapii zostały zawarte w następujących pracach naukowych:

Aleksandra Jawiarczyk, Marcin Kałużny, Marek Bolański, Grażyna Bednarek-Tupikowska.
Additional Metabolic Effects of Adding GH Receptor Antagonist to Long-Acting Somatostatin Analog in Patients with Active Acromegaly. *Neuroendocrinol.Lett.* 2008 Vol.29 No.4 S.571-576
IF= 1,359, MEiN = 20

Aleksandra Jawiarczyk, Marek Bolański, Joanna Syrycka, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Marcin Kałużny, A. Kołodziejczyk, Paweł Domosławski.
Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabet.* 2012 Vol.120 no.2 s.68-72.
IF= 1.555, MEiN = 15

Ewa Orlewska, Beata Kos-Kudła, Jerzy Sowiński, Krzysztof Sworczak, Wojciech Zgliczyński, Elżbieta Andrysiak-Mamos, Anna Babińska, Agata Bąldys-Waligórska, Elżbieta Bandurska-Stankiewicz, Krzysztof Błaut, Paweł Bolko, Wanda Foltyn, Danuta Jakubczyk, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Roman Junik, Olga Juraniec, Ewelina Lewkowicz, Anna Lewczuk, Beata Matyjaszek-Matuszek, Krzysztof Michałek, Sławomir Mucha, Renata Orłowska-Florek, Marta Peszel-Barlik, Sławomir Pynka, Violetta Rosiek, Marek Ruchała, Joanna Rutkowska, Julia Słynko-Krzyżostaniak, Agnieszka Stefańska, Janusz Strzelczyk, Anelli Syrenicz, Małgorzata Trofimiuk-Muldner, Joanna Waligórska-Stachura, Ryszard Waśko, Przemysław Witek, Danuta Zalewska-Rydzkowska, Piotr Zdunowski, Anna Zemczak.
Assessment of real-world usage of lanreotide AUTOGEL 120 in Polish acromegalic patients - results from the prospective 12-month phase of Lanro-Study. *Współcz.Onkol.* 2013 Vol.17 no.5 s.460-465
IF= 0,215, MEiN = 15

Marek Bolański, Wojciech Zgliczyński, Jerzy Sowiński, Agata Bąldys-Waligórska, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Przemysław Witek, Grzegorz Zieliński, Włodzimierz Liebert, Lucyna Siemińska, Elżbieta Andrysiak-Mamos, Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk, Joanna Malicka, Violetta Rosiek, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**
Therapeutic effect of presurgical treatment with longacting octreotide (Sandostatin® LAR®) in patients with acromegaly. *Endokrynol.Pol.* 2020 Vol.7 no.4 s.285-291
IF= 1,582, MEiN = 70

Przemysław Witek, Marek Bolanowski, Katarzyna Szamotulska, Agnieszka Wojciechowska-Luźniak, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marcin Kałużny.

The effect of 6 months' treatment with pasireotide LAR on glucose metabolism in patients with resistant acromegaly in real-world clinical settings. *Front.Endocrinol.* 2021 Vol.12 art.633944 [8 s.],

IF= 6.055, MEiN = 100

Marcin Kałużny, Marek Bolanowski, Małgorzata Sukiennik-Kujawa, Piotr Ponikowski, Daria Handkiewicz-Junak, Barbara Jarząb, **Aleksandra Jawiarczyk**, Joanna Syrycka.

Long-term survival and nearly asymptomatic course of carcinoid tumour with multiple metastases (treated by surgery, chemotherapy, ⁹⁰Y-DOTATATE, and LAR octreotide analogue): a case report. *Endokrynol.Pol.* 2009 T.60 nr 5 s.401-406

Marek Bolanowski, Marcin Kałużny, Przemysław Witek, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska** Pasireotide- a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2022, vol. 23, no. 3, pp.601-620. DOI:10.1007/s11154-022-09710-3

IF= 8,2, MEiN = 140

Przemysław Witek, Anna Mehlich, Aleksandra Stasiewicz, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski:

Osilodrostat - an emerging drug for the medical management of Cushing's disease, *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 2022, vol. 73, no. 2, pp.371-374. DOI:10.5603/EP.a2022.0009

IF= 2,1, MEiN = 70

4.5.2.2 Osteoporoza w chorobach przysadki

Destrukcja tkanki kostnej, pogorszenie jej jakości, a w konsekwencji osteoporoza i jej powikłania są powszechne wśród pacjentów, w tym pacjentów z guzami przysadki. Zaburzenia te występują zarówno jako konsekwencja nadmiaru wydzielanych hormonów i ich negatywnego oddziaływania na tkankę kostną, ale także jako skutek uszkodzenia przysadki i tym samym jej niedoczynności, a także stosowanej substytucji w zakresie osi adrenokortykotropowej. Ze względu na podstępny, często bezobjawowy przebieg, osteoporoza jest określana jako tzw. „cicha pandemia”, a jej powikłania są powszechną przyczyną zgonów. Podstawowym narzędziem diagnostycznym jest densytometria, która niestety nie daje pełnej

i wystarczającej wiedzy na temat jakości tkanki kostnej. Z tych powodów próba analizy podłoża i obrazu osteoporozy u pacjentów z guzami przysadki oraz poszukiwania nowych markerów i narzędzi diagnostycznych do ich identyfikacji jest niezbędna. Wyniki dotychczasowych badań zostały zawarte w następujących pracach naukowych:

Beata Zadrożna-Śliwka, Marek Bolanowski, **Aleksandra Jawiarczyk**, Marcin Kałużny, Joanna Syrycka.

The role of cyclase activating (CAP) and cyclase inhibiting (CIP) parathormone fractions in the assessment of bone metabolism disturbances in women with hyperprolactinemia of various origin. *Neuroendocrinol.Lett.* 2008 Vol.29 no.1 s.178-184.

IF= 1,359, MEiN = 20

Marek Bolanowski, Beata Zadrożna-Śliwka, **Aleksandra Jawiarczyk**, Joanna Syrycka.

The influence of other than prolactin hormones on bone mineral density in women with hyperprolactinaemia of various origins. *Gynecol.Endocrinol.* 2010 Vol.26 no.8 s.623-627

IF= 1,46, MEiN = 20

Marek Bolanowski, Jowita Halupczok, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**

Pituitary disorders and osteoporosis. *Int.J.Endocrinol.* 2015 Vol.2015 art.ID 206853 [7 s.]

IF= 2,376, MEiN =20

Marek Bolanowski, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Jowita Halupczok-Żyła.

Osteoporosis in pituitary diseases: lessons for the clinic. *Expert Rev.Endocrinol.Metab.* 2015 Vol.10 no.2 s.169-176. DOI: 10.1586/17446651.2015.983473

Małgorzata Rolla, Jowita Halupczok-Żyła, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski.

Bone densitometry by radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) in acromegaly patients. *Endokrynol.Pol.* 2020 Vol.71 no.6 s.524-531

IF= 1,582, MEiN = 70

Marek Bolanowski, **Aleksandra Jawiarczyk**, Diana Jędrzejuk, Andrzej Milewicz.

Forearm SXA densitometry in 1,122 Polish women - a cohort study. *Endokrynol.Pol.* 2011 T.62 nr 1 s.8-13

IF= 1,239, MEiN = 9

Marek Bolański, Wojciech Pluskiewicz, **Aleksandra Jawiarczyk**.

Utility of the phalangeal ultrasonometry in the assessment of osteoporosis risk.

Przegl.Menopauzal. 2005 nr 3 s.36-42

MEiN = 4

4.5.2.3 Różnorodność manifestacji klinicznych chorób endokrynologicznych i jej powiązania z innymi schorzeniami.

Prezentacja kliniczna chorób endokrynologicznych, a zwłaszcza tych rzadkich, jak chociażby zespół Cushinga, guzy szyi imitujące guzy tarczycy, współistnienie gruczolaka przysadki o charakterze TSH-oma z białaczką limfatyczną, może być bardzo zróżnicowana. Punktem wyjścia do prawidłowej diagnostyki i leczenia staje się więc obraz kliniczny i wiedza na temat różnych manifestacji klinicznych oraz konieczności współpracy lekarzy wielu specjalizacji. W świetle aktualnie rozwijających się nowoczesnych terapii, zwłaszcza w chorobach nowotworowych, bardzo ważna jest również znajomość powikłań endokrynologicznych przy stosowaniu nowoczesnych terapii onkologicznych, z którymi coraz częściej spotykamy się w codziennej pracy klinicznej. Należy o nich pamiętać, zwłaszcza w aspekcie ryzyka wystąpienia niedoczynności osi adrenokortykotropowej co jest stanem zagrożenia życia dla pacjentów. Poniższe prace są wyrazem aktywnej działalności klinicznej i chęci przedstawienia ciekawych i rzadkich obrazów klinicznych celem szybszej identyfikacji pacjentów z chorobami układu dokrewnego, a także współpracy z innymi ośrodkami naukowymi zarówno krajowymi jak zagranicznymi w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów.

Anna Brona, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Eliza Kubicka, Anna Bohdanowicz-Pawlak, Marek Bolański, Joanna Syrycka.

Cushing syndrome and bone metastases as the manifestation of adrenocortical carcinoma.

Pol.Arch.Med.Wewn. 2021 Vol.131 no.4 s.384-386,

IF= 5,218, MEiN = 140

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Beata Wojtczak, James Whitworth, Krzysztof Sutkowski, Martin Bidlingmaier, Marta Korbonits, Marek Bolański.

Acromegaly associated with GIST, non-small cell lung carcinoma, clear cell renal carcinoma, multiple myeloma, medulla oblongata tumour, adrenal adenoma, and follicular thyroid nodules.

Endokrynol.Pol. 2019 T.70 nr 2 s.213-217,

IF= 1,322, MEiN = 70

Jacek Daroszewski, Katarzyna Paczkowska, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski, Michał Jeleń.

Anaplastic thyroid carcinoma with rapid thyrotoxicosis - a case report and the literature review. *Endokrynol.Pol.* 2018 T.69 nr 1 s.28-31

IF= 1,521, MEiN =15

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski.

Akromegalia - opis przypadku. *Endokrynol.Pol.* 2016 T.67 supl.B s.5-7

Katarzyna Potoczek-Wallner, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski.
Problemy stomatologiczno-ortodontyczne - ważne objawy akromegalii.

Endokrynol.Pol. 2016 T.67 supl.B s.41-44

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski.

Postępy w diagnostyce i leczeniu akromegalii. *Trendy Endokrynol.* 2013 T.1 nr 3 s.18-21,
bibliogr. 25 poz.

Marek Bolanowski, Grzegorz Zieliński, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Maria Maksymowicz, Stanisław Potoczek, Joanna Syrycka, Jan K. Podgórski.

Interesting coincidence of atypical TSH-secreting pituitary adenoma and chronic lymphocytic leukemia. *Endokrynol.Pol.* 2014 T.65 nr 2 s.144-147

IF= 0,993, MEiN = 15

Beata Wojtczak, Krzysztof Sutkowski, Mateusz Glód, Piotr Czopnik, Marta Rzeszutko,

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski

Neck nodular lesions mimicking thyroid tumors. *Neuroendocrinol.Lett.* 2013 Vol.34 no.7 s.606-609

IF= 0,935, MEiN = 15

Marek Bolanowski, Marcin Kałużny, **Aleksandra Jawiarczyk**

Akromegalia - możliwe trudności diagnostyczne w praktyce lekarza rodzinnego (Acromegaly - possible diagnostic problems in General Practitioner's office).

Fam.Med.Prim.Care Rev. 2010 Vol.12 no.2 s.317-319

MEiN = 6

Aleksandra Jawiarczyk, Marek Bolanowski.

Akromegalia - możliwość wczesnego rozpoznania tej rzadkiej choroby przez stomatologa (Acromegaly - possibility of early diagnosis of this rare disease by the dentist). *Mag.Stomatol.* 2009 T.19 nr 6 s.64-69

MEiN = 6

Marek Bolański, Marcin Kałużny, **Aleksandra Jawiarczyk**.

Akromegalia - uliczne rozpoznanie w endokrynologii (Acromegaly - "street diagnosis" in endocrinology). *Zamojskie Studia i Materiały. Seria: Fizjoterapia* 2009 R.11 z.1(28) s.153-159

MEiN = 2

Michał Miner, Michał Elbaum, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Eliza Kubicka.

Endokrynologiczne powikłania nowych terapii przeciwnowotworowych (Endocrine complications of new anticancer therapies). *Post.Hig.Med.Dośw.* 2021 Vol.75 s.191-198

IF=0,375, MEiN = 40

4.5.2.4 Zastosowania nowoczesnej diagnostyki genetycznej w chorobach układu dokrewnego.

Dynamiczny rozwój nowoczesnej diagnostyki genetycznej, a także wzrost jej dostępności pozwala na próbę wykorzystania tej diagnostyki również w zrozumieniu podłoża rozwoju powikłań chorób endokrynologicznych. W ramach prowadzonych badań badaliśmy rolę lncRNA H19 u pacjentów z akromegalią. Jednym z celów naszych badań była ocena wpływu lncRNA H19 na nowotwory układu dokrewnego, a także możliwości wykorzystania ekspresji lncRNA H19 (marker nowotworzenia) we krwi pełnej. W przeprowadzonej analizie ocenialiśmy czy ekspresja RNA lncH19 może być użyteczna u pacjentów z akromegalią. Dodatkowo sprawdzaliśmy, czy ekspresja H19 zależy od charakterystyki klinicznej pacjentów, ich leczenia, inwazyjności nowotworu lub częstości występowania chorób współistniejących z akromegalią, aby zbadać, czy lncRNA H19 można zastosować w prognozowaniu oraz monitorowaniu stanu akromegalii i jej powikłań. Ważnym aspektem dalszych badań jest próba znalezienia związku pomiędzy tkankową a krążącą ekspresją H19. W kolejnej pracy poglądowej, dokonaliśmy analizy aktualnej wiedzy na temat mikroRNA, jego funkcji biologicznej oraz zróżnicowanej ekspresji w przebiegu raka brodawkowego tarczycy oraz także wpływu polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w mikroRNA w odniesieniu do raka brodawkowego tarczycy. Zbadaliśmy również polimorfizmy genów TLR2 i TLR4 u kobiet z PCOS i ich powiązanie

z parametrami metabolicznymi/hormonalnymi. Dotychczasowe wyniki badań zostały opublikowane w poniższych pracach naukowych.

Małgorzata Rolla, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Katarzyna Kolačková, Marek Bolanowski.

H19 in endocrine system tumours. *Anticancer Res.* 2021 Vol.41 no.2 s.557-565

IF= 2,435, MEiN = 70

Rolla Małgorzata, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Kolačková Katarzyna: Is H19 RNA a useful marker of acromegaly and its complications? A preliminary study, *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 4, art.1211 [10 s.], DOI:10.3390/biomedicines11041211

IF= 4,7, MEiN = 100

Agnieszka Zembska, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Beata Wojtczak, Marek Bolanowski

MicroRNA expression in the progression and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma.

Anticancer Res. 2019 Vol.39 no.1 s.33-40

IF= 1,994, MEiN = 70

Kulickowska-Płaksej Justyna, Jończyk Maja, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Stachowska Barbara, Zembska Agnieszka, Grzegorzka Jędrzej, Bolanowski Marek: The frequency of TLR2 (rs3804099, rs3804100, and rs5743708) and TLR4 (rs4986790 and rs4986791) polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome - preliminary study, *Gynecological Endocrinology*, 2021, vol. 37, nr 11, s. 1027-1034, DOI:10.1080/09513590.2021.1952975

IF= 2,277 MEiN = 70,

4.5.2.5 Wpływ infekcji SARS-CoV-2 na układ dokrewny.

Konsekwencje pandemii SARS-CoV-2 stanowiły szczególne zagrożenie dla osób z wieloma schorzeniami towarzyszącymi oraz w wieku podeszłym. Celem prowadzonych badań była analiza wpływu infekcji COVID-19 na układ dokrewny. Od początku pandemii wspólnie z innymi badaczami/klinicystami z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami starałam się zbadać w jaki sposób współistniejące schodzenia układu dokrewnego mogą wpływać na przebieg infekcji COVID-19, a także jak infekcja wpływa na zmiany hormonalne oraz przebieg chorób układu dokrewnego. W ramach prowadzonych badań zebraliśmy bogaty materiał pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Tymczasowym we

Wrocławiu, a także pacjentów już po przebytej infekcji. Efektem dotychczasowej analizy są dwie prace. W pierwszej z nich (poglądowej) dokonaliśmy przeglądu dostępnego piśmiennictwa na temat wpływu COVID-19 na funkcję tarczycy, a także oceny w jaki sposób funkcja tarczycy przed jak i podczas infekcji może wpływać na ciężkość przebiegu zakażenia tym wirusem. W drugiej pracy oryginalnej, badaliśmy stężenia greliny i leptyny u pacjentów do 6 miesięcy po przebytym łagodnym zakażeniu COVID-19 w stosunku do grupy kontrolnej (bez infekcji w wywiadzie). Zakażenie SARS-CoV-2 może prowadzić do silnej burzy cytokinowej, zwłaszcza u pacjentów otyłych. Grelina działa nie tylko jako regulator apetytu, ale może również odgrywać kluczową rolę w reakcji immunologicznej. Zaobserwowaliśmy istotnie wyższe stężenie greliny w grupie z COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną, przy statystycznie istotnym wpływie płci na zależność między COVID-19 a stężeniem greliny, które było niższe u mężczyzn. Obecne badanie wykazało, że stężenie greliny było istotnie wyższe u pacjentów po łagodnym przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 w porównaniu do grupy kontrolnej. Na podstawie uzyskanych wyników postawiliśmy hipotezę, że występowanie istotnej różnicy w stężeniu greliny pomiędzy grupami, może sugerować, iż w czasie zakażenia Covid-19 podwyższony poziom greliny przyczynia się między innymi do łagodnego przebiegu infekcji, zwłaszcza u kobiet. Możliwe jest również, że grelina odgrywa rolę w procesie powrotu do zdrowia po zakażeniu SARS-CoV-2. Dotychczasowe wyniki badań zostały przedstawione na 25 Europejskim Kongresie Endokrynologicznym (ECE2023, European Congress of Endocrinology) w Turcji, w Istambule (13-16.05.2023) oraz opublikowane w poniższych pracach naukowych:

Aleksandra Piekarska, Marta Góral, Marta Kozula, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska (a. koresp.)**, Katarzyna Małgorzata Zawadzka, Marek Bolanowski

The influence of SARS-CoV-2 infection on the thyroid gland.

Biomedicines, 2023, vol. 11, nr 2, art.614 [15 s.], DOI:10.3390/biomedicines11020614

IF - 4.7, MEiN= 100

Justyna Kulickowska-Płaksej, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska (a. koresp.)**, Agnieszka Zembska, Katarzyna Kolačková, Joanna Syrycka, Marcin Kałużny Marcin, Beata Polowczyk-Kawałko Beata, Eliza Kubicka, Marek Bolanowski

Ghrelin and leptin concentrations in patients after SARS-CoV2 infection

Journal of Clinical Medicine, 2023, vol. 12, nr 10, art.3551 [11 s.], DOI:10.3390/jcm12103551

IF - 3.9, MEiN = 140

- 5 Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1 Współpraca z profesor Márta Korbonits (Centre for Endocrinology, Barts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, United Kingdom)

Wieloletnia współpraca z **profesor Márta Korbonits** w aspekcie diagnostyki genetycznego podłoża guzów przysadki. Celem współpracy jest aktywne poszukiwanie nowych mutacji genetycznych, które predysponują do wystąpienia guzów przysadki a także ewentualnego ich wpływu na pojawienie się u pacjentów z guzami przysadki innych dysfunkcji hormonalnych czy też wystąpienia innych nowotworów. Efektem współpracy jest zaproszenie Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, do udziału w projekcie badawczym dotyczącym identyfikacji genów odpowiedzialnych za rozwój guzów przysadki, jak i tych, które występują w zespołach guzów neuroendokrynnych. Jako ośrodek zostaniemy włączeni w duży projekt badawczy realizowany przez prof. M. Korbonits w Londynie. Z uwagi na fakt, iż Klinika posiada dużą bazę pacjentów z gruczolakami przysadki, zostaliśmy zaproszeni do udziału w tym prestiżowym i ważnym badaniu. Wspólnie z prof. Markiem Bolanowskim będę odpowiedzialna za realizację tego projektu w Klinice (projekt w trakcie procedowania).

Efektem dotychczasowej współpracy jest poniższa publikacja:

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Beata Wojtczak, James Whitworth, Krzysztof Sutkowski, Martin Bidlingmaier, Márta Korbonits, Marek Bolanowski.

Acromegaly associated with GIST, non-small cell lung carcinoma, clear cell renal carcinoma, multiple myeloma, medulla oblongata tumour, adrenal adenoma, and follicular thyroid nodules.

Endokrynol.Pol. 2019 T.70 nr 2 s.213-217

5.2 Współpraca z profesorem Grzegorzem Zielińskim (Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa)

Współpraca z **profesorem dr hab. n. med. Grzegorzem Zielińskim** w zakresie diagnostyki i leczenia operacyjnego pacjentów z gruczolakami przysadki. Celem współpracy jest optymalizacja skuteczności leczenia pacjentów a także zapewnienie im najnowocześniejszych metod diagnostyki inwazyjnej i leczenia neurochirurgicznego.

W dniach **10.04.2017 r. - 14.04.2017 r.** odbyłam również staż pod opieką prof. Grzegorza Zielińskiego w Klinice Neurochirurgii, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Efektem współpracy oprócz korzyści dla pacjenta są poniższe publikacje:

Małgorzata Rolla, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Jowita Halupczok-Żyła, Marcin Kałużny, Bogumił Konopka, Izabela Błoniecka, Grzegorz Zieliński, Marek Bolanowski. Complications and Comorbidities of Acromegaly—Retrospective Study in Polish Center.

Front. Endocrinol. 2021; 12:642131.doi: 10.3389/fendo.2021.642131

Marek Bolanowski, Wojciech Zgliczyński, Jerzy Sowiński, Agata Bałdys-Waligórska, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Przemysław Witek, Grzegorz Zieliński, Włodzimierz Liebert, Lucyna Siemińska, Elżbieta Andrysiak-Mamos, Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk, Joanna Malicka, Violetta Rosiek, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska** Therapeutic effect of presurgical treatment with longacting octreotide (Sandostatin® LAR®) in patients with acromegaly.

Endokrynol.Pol. 2020 Vol.7 no.4 s.285-291

Marek Bolanowski, Grzegorz Zieliński, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Maria Maksymowicz, Stanisław Potoczek, Joanna Syrycka, Jan K. Podgórski. Interesting coincidence of atypical TSH-secreting pituitary adenoma and chronic lymphocytic leukemia.

Endokrynol.Pol. 2014 T.65 nr 2 s.144-147

- 5.3 Współpraca z profesorem Przemysławem Witkiem (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Współpraca z **profesorem dr hab. n. med. Przemysławem Witkiem** celem optymalizacja leczenia pacjentów z guzami przysadki, wspólne poszukiwania nowych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych a także wymiana doświadczenia klinicznego i naukowego. Efektem współpracy oprócz korzyści dla pacjenta są poniższe publikacje:

Marek Bolanowski, Marcin Kałużny, Przemysław Witek, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**. Pasireotide—a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use.

Rev Endocr Metab Disord 23, 601–620 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09710-3>

Przemysław Witek, Anna Mehlich, Aleksandra Stasiewicz, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Bolanowski

Osilodrostat - an emerging drug for the medical management of Cushing's disease.

Endokrynol Pol. 2022;73(2):371-374. doi: 10.5603/EP.a2022.0009. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35381096.

Przemysław Witek, Marek Bolanowski, Katarzyna Szamotulska, Agnieszka Wojciechowska-Luźniak, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marcin Kałużny

The Effect of 6 Months' Treatment With Pasireotide LAR on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Acromegaly in Real-World Clinical Settings.

Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 10;12:633944. doi:

10.3389/fendo.2021.633944. PMID: 33776927; PMCID: PMC7988223.

5.4 Współpraca z profesorem Martin Bidlingmaier (Endocrine Laboratory, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany).

Celem współpracy jest poszerzenie diagnostyki biochemicznej i hormonalnej naszych pacjentów z możliwością wykonania oznaczeń badań niedostępnych w Polsce. Efektem współpracy jest lepsza opieka nad pacjentami i możliwość postawianie właściwego rozpoznania klinicznego, a także wymiana doświadczenia klinicznego i naukowego. Następstwem współpracy oprócz korzyści dla pacjenta jest poniższa publikacja:

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Beata Wojtczak, James Whitworth, Krzysztof Sutkowski, Martin Bidlingmaier, Márta Korbonits, Marek Bolanowski.

Acromegaly associated with GIST, non-small cell lung carcinoma, clear cell renal carcinoma, multiple myeloma, medulla oblongata tumour, adrenal adenoma, and follicular thyroid nodules.

Endokrynol.Pol. 2019 T.70 nr 2 s.213-217

5.5 Współpraca z profesorem Mathias Strowski (Department of Hepatology and Gastroenterology and the Interdisciplinary Centre of Metabolism: Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Charité-University Medicine Berlin, Berlin, Germany).

Celem współpracy jest poszerzenie możliwości diagnostycznych i poszerzenie pracy naukowej o dodatkowe oznaczenia wykonywane w laboratorium w Berlinie. Efektem współpracy jest również wymiana doświadczenia klinicznego i naukowego, korzyści dla pacjenta a także poniższa publikacja:

Jowita Halupczok-Żyła, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Marek Skrzypski,

Mathias Z. Strowski, Marek Bolanowski.

Fibroblast growth factor 21 in patients with acromegaly. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabet.*

2017 Vol.125 no.10 s.649-654

5.6 Warsztaty i szkolenia międzynarodowe

- Targeting the Pituitary, Expert Knowledge Forum, Berlin, Germany, 11-13.11.2011 r.
- 2nd ENEA Workshop Munich, Germany, 1-3.12.2011 r.
- MUSIC PIT 2014 (Marseille University Specialized International Course on Pituitary Disorders), Marseille, France, 16-17.01.2014,
- 4th ENEA Workshop Marseille, France, 10-12.12.2015 r.
- 19th ESE Postgraduate Course on Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Wrocław, Poland, 17-20.11.2016 r.
- 20th ESE Postgraduate Course on Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Moscow, Russia, 20-22.04.2017 r.

6 Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1 Promotor pomocniczy

Byłam promotorem pomocniczym pracy doktorskiej Jowity Halupczok-Żyły z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, UM we Wrocławiu, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, promotor doktoratu prof. dr hab. Marek Bolański. Temat doktoratu: Ocena układu osteoprotegeryna/ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy kappa i stężenia sklerostyny oraz ich związku z zagrożeniem wystąpienia złamań u pacjentów z akromegalią.

data obrony: 22.01.2020 r., data nadania: 30.01.2020 r.

6.2 Zajęcia dydaktyczne

Od 2007 r. początkowo w ramach studiów doktoranckich, a od 03.03.2010 r. w ramach etatu akademickiego jestem zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych w zakresie chorób wewnętrznych zarówno ze studentami polskimi oraz anglojęzycznymi.

Jestem współautorem rozdziałów podręcznika Endokrynologia Kliniczna pod red. prof. A. Milewicza i aktualizacji w formie e-booka pod red. prof. M. Bolańskiego oraz autorem rozdziałów w skrypcie dla studentów.

W 2018 r. brałam udział w Warsztatach Symulacji Medycznej, które odbywały się w Centrum Symulacji Medycznej (CSM) Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Prowadziłam zajęcia w CSM ze studentami w ramach przedmiotu endokrynologia.

6.3 Opiekun Studenckiego Koła Naukowego

W czasach studenckich byłam przewodniczącą Studenckiego Koła Endokrynologicznego, a także członkiem Studenckiego Koła Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Studenckiego Koła Medycyny Rodzinnej, oraz Studenckiego Koła przy Katedrze Propedeutyki Pediatrii i Klinice Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego.

Od **10.01.2014 r.** pełnię rolę opiekuna Studenckiego Koła Endokrynologicznego. W tym czasie wspólnie ze studentami zorganizowałam **9 konferencji naukowych** pod patronatem Studenckiego Towarzystwa Naukowego (STN) oraz rektora Uniwersytetu Medycznego w Wrocławiu:

1. Niepłodność – wyzwanie XXI wieku, 07.03.2014 r.
2. Guzy neuroendokrynne - problemy interdyscyplinarne, 20.03.2015 r.
3. Dzień Wiedzy o akromegalii i chorobach przysadki, 12.05.2016 r.
4. Endokrynopatie w ciąży, 23.03.2017 r.
5. Endokrynopatie a ryzyko sercowo-naczyniowe, 20.04.2018 r.
6. Endokrynologiczno-ginekologiczne przyczyny niepłodności, 05.04.2019 r.
7. Motyle w Brzuchu, 29.12.2020 r.
8. Hormony a otyłość – jak silny to związek, 17.12.2021 r.
9. Hormony duże i małe, 24.05.2023 r.

Studenci brali także czynny udział w Ogólnouczelnianych Konferencjach Studenckich Kół Naukowych, gdzie zdobywali nagrody i wyróżnienia (Opiekun nagrodzonych oraz wyróżnionych prac w ramach Studenckiej Konferencji Naukowej) oraz 2 prac nagrodzonych w ramach Studenckiej Konferencji Jesień Gastroenterologiczna (2018 r.) i 19th International Congress of Young Medical Scientists (2019 r.). W 2018 r. jedna z prac studenckich, powstała na podstawie badań przeprowadzonych w ramach działalności koła, została wygłoszona na Ogólnopolskim Zjeździe Diabetologicznym. Dwukrotnie, wspólnie ze studentami, brałam udział w Ogólnopolskiej Akcji „Dzień Akromegalii”, podczas której na ulicach Wrocławia szerzyliśmy wiedzę na temat tej choroby. Dodatkowo studenci są współautorami dwóch prac naukowych, które powstały w ramach działalności koła:

- Aleksandra Piekarska Aleksandra, Góral Marta, Kozula Marta, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**: The influence of SARS-CoV-2 infection on the thyroid gland, Biomedicines, 2023, vol. 11, no. 2, art.614 [15 s.]. DOI:10.3390/biomedicines11020614

- Dorota Szcześniak, **Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska**, Łukasz Matusiak, Anna Bolanowska, Julian Maciaszek, Małgorzata Siemińska, Joanna Rymaszewska, Marek Bolanowski [et al.]: Is there any difference in acromegaly and other chronic disease in quality of life and psychiatric morbidity?, Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology), 2017, vol. 68, no. 5, pp.524-532. DOI:10.5603/EP.a2017.0044

6.4 Opiekun studentów

Od 01.09.2016 r. pełnię rolę opiekuna 5 roku studiów polskojęzycznych

6.5 Członek Komisji Dydaktycznej

Byłam członkiem **Komisji Dydaktycznej** Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, powołanej na kadencję **2016-2020 r.**

6.6 Członek Zespołu ds. Organizacji Egzaminu OSCE

Od **2021 r.** jestem członkiem **Zespołu ds. Organizacji Egzaminu OSCE (Objective Structural Clinical Examination)** dla studentów 6 roku kierunku lekarskiego w obszarze Choroby Wewnętrzne.

Ukończyłam również kurs dotyczący przygotowania i przeprowadzenia egzaminu OSCE „4-dniowy kurs OSCE (Objective Structured Clinical Examination)”, 19-22.07.2022 r., oraz 1 dniowy kurs „Podstawowe Szkolenie Metodyczne Symulacji”, 18.07.2022 r.

Za udział w organizacji egzaminu OSCE otrzymałam **Indywidualną Nagrodę Rektora** za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej w roku 2021 r.

6.7 Opiekun Indywidualnego Toku Studiów

W latach 2016-2017 byłam opiekunem **Indywidualnego Toka Studiów** studentki Małgorzaty Mach (akt. Małgorzata Rolla), która czynnie została włączona w aktywność naukową Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami a obecnie jest jej doktorantką.

6.8 Referaty na zjazdach krajowych i międzynarodowych

Jestem pierwszym autorem lub współautorem wielu wystąpień na zjazdach krajowych, jak i międzynarodowych. Najważniejsze z nich podano poniżej:

Wykłady (prezentacja ustna)

1. ENEA 2022, 20th Congress of European NeuroEndocrine Association, wykład pt: FTO polymorphisms & cardiovascular comorbidities.
2. XXVI Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób metabolicznych, 30.06-02.07.2022 r., wykład pt. Jakość życia u pacjentów z akromegalią
3. XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 16-18.09.2021 r. Sesja młodych endokrynologów, wykład pt. Choroby przysadki a ciąża.
4. Konferencja Endokrynologiczno-Chirurgiczna, Let's work together – The joint Endocrinological and Surgical Conference, 14-16.11.2019 r., Wrocław, wykład pt. Jak nie przeoczyć guza przysadki?
5. XXI Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Kraków 9-11.05.2019 r., wykład pt. Pegwisomant w akromegalii - osiągnij normalizację IGF-1.
6. Pituitary Course, Wrocław, 20-21.10.2017 r., wykład pt. Unusual cases of acromegaly.
7. VI Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Wrocław 2017, wykład pt. Akromegalia, co warto wiedzieć by o niej pomyśleć?
8. XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Naukowego, 15-17.09.2016 r., Katowice, wykład pt. Skuteczność leczenia a jakość życia w chorobach przysadki.
9. Szkolenie dla lekarzy rodzinnych, Wrocław, 12.03.2016 r., wykład pt. Rola lekarza rodzinnego w rozpoznawaniu rzadkich chorób endokrynologicznych: akromegalia, guzy neuroendokrynne,
10. XIV Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Zakopane, 16-18.04.2015 r. Sesja ciekawych przypadków, wykład pt. Effective therapy by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review.
11. 16th European Congress of Endocrinology. Wrocław, Poland, 3-7.05.2014 r., wykład pt. Soluble α -Klotho - a new serum biomarker for the activity of acromegaly.

12. XII Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Toruń, 13-15.03.2014 r. Sesja ciekawych przypadków, wykład pt. Akromegalia o niejasnej etiologii u pacjentki z pięcioma innymi nowotworami.
13. 1st Central European Symposium of Young Endocrinologists. Wrocław, Poland, 10.05.2013 r, wykład pt. Acromegaly - the huge knowledge but still hard to diagnose.
14. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 27-29.09.2012 r. Sesja młodych endokrynologów, wykład pt. Czy niedobór oreksyny A może nasilać zaburzenia metaboliczne u chorych na akromegalię?
15. XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Wrocław, 25-28.09.2008 r., wykład pt. Additional metabolic effects and tolerance of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in active acromegaly patients.

Plakaty (autor/współautor plakatu)

1. Kuliczowska-Płaksej Justyna, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Zdrojowy-Welna Aleksandra, Brona Anna, Bolanowski Marek: Is the concentration of ghrelin and leptin important for the course of COVID-19 infection? Endocrine Abstracts, 2023, vol 90, pp. pozEP313.
2. Zdrojowy-Welna Aleksandra, Halupczok-Żyła Jowita, Kuliczowska-Płaksej Justyna, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek: Increased sclerostin concentration in patients with primary adrenal insufficiency. Endocrine Abstracts, 2023, vol 90, pp.pozEP20.
3. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Kuliczowska-Płaksej Justyna, Zdrojowy-Welna Aleksandra, Kolackov Katarzyna, Zembska Agnieszka, Bolanowski Marek: VCAM-1 concentration in patients 6 months after SARS-Cov2 infection. Endocrine Abstracts, 2023, vol 90, pp. pozEP77.
4. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Kuliczowska-Płaksej Justyna, Halupczok-Żyła Jowita, Kolackov Katarzyna, Zembska Agnieszka, Zdrojowy-Welna Aleksandra, Bolanowski Marek: FTO gene polymorphisms and their role in acromegaly. Endocrine Abstracts, 2023, vol 90, pp. pozP164.
5. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Halupczok-Żyła Jowita, Syrycka Joanna, Zembska Agnieszka, Kuliczowska-Płaksej Justyna, Marek Bolanowski: TBS i osteoprotegeryna skuteczne w ocenie ryzyka złamań u pacjentów z akromegalią, niezależnie od BMD i aktywności choroby. XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 16-18.09.2021 r, Szczecin

6. Witek Przemysław, Bolanowski Marek, Szamotulska Katarzyna, Wojciechowska-Luźniak Agnieszka, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Kałużny Marcin: Ocena wpływu pasyreotydu LAR na stan gospodarki węglowodanowej u pacjentów z oporną akromegalią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 16-18.09.2021 r, Szczecin
7. Rolla Małgorzata, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Halupczok-Żyła Jowita, Kałużny Marcin, Konopka Bogumił, Błoniecka Izabela, Zieliński Grzegorz, Bolanowski Marek: Powikłania i choroby towarzyszące akromegalii - analiza retrospektywna. XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 16-18.09.2021 r, Szczecin
8. Halupczok-Żyła Jowita, Rolla Małgorzata, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra** [et al.]: Quantitative bone assessment by radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) in patients with acromegaly - a preliminary study, Endocrine Abstracts, 2020, vol. 70, pp. poz.AEP692. DOI:10.1530/endoabs.70.AEP692
9. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Halupczok-Żyła Jowita, Syrycka Joanna [et al.]: Trabecular bone score as a useful tool for assessment of fracture risk in acromegaly, Endocrine Abstracts, 2020, vol. 70, pp. poz.AEP689, DOI:10.1530/endoabs.70.AEP689
10. Halupczok-Żyła Jowita, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek: Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand levels and their association with BMD in acromegaly, Endocrine Abstracts, 2019, vol. 67, pp.poz.O42
11. Halupczok-Żyła Jowita, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Zembska Agnieszka [et al.]: Sclerostin and fracture risk assessment in acromegaly, Endocrine Abstracts, 2019, vol. 63, pp.poz.GP56. DOI:10.1530/endoabs.63.GP56
12. Kobyłko Agnieszka, Szcześniak Dorota, Wieczorek Tomasz, Halupczok-Żyła Jowita, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek, Rymaszewska Joanna: Biopsychosocial complexity measured by health care needs in controlled acromegaly, Journal of Psychosomatic Research, 2019, vol. 121, pp.153 poz.ID271. DOI:10.1016/j.jpsychores.2019.03.161
13. Halupczok-Żyła Jowita, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek: Neuroendocrine tumor with an unknown origin - a case report, In: 6th European Young Endocrine Scientists (EYES) Meeting. Poznań, Poland, 31 August - 2 September 2018, 2018, Poznań, pp.53-54

14. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**: Disseminated neuroendocrine tumor with unknown primary origin as manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A), 18th International Congress of Endocrinology, 53rd SEMSDA Congress, 01.04.12.2018, Cape Town, South Africa
15. **Jawiarczyk Aleksandra**, Rolla Małgorzata, Kałużny Marcin [et al.]: Incidence of neoplasia in acromegaly - a retrospective study in Polish centre, 18th Congress of the European NeuroEndocrine Association. Wrocław, 17-20 October 2018. Abstracts on USB flash drive]. 2018, pp.poz.P23
16. **Jawiarczyk Aleksandra**, Rolla Małgorzata, Halupczok-Żyła Jowita [et al.]: Systemic complications in acromegaly - a retrospective study in Polish centre, 18th Congress of the European NeuroEndocrine Association. Wrocław, 17-20 October 2018. Abstracts on USB flash drive]. 2018, pp.poz.P22
17. Daroszewski Jacek, Paczkowska Katarzyna, **Jawiarczyk Aleksandra** [et al.]: Anaplastic carcinoma of the thyroid gland with concomitant thyrotoxicosis - a case report, Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology), 2016, vol. 67, no. supl., pp.A38
18. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Wojtczak Beata, Sutkowski Krzysztof [et al.]: Akromegalia i liczne nowotwory, Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology), 2016, vol. 67, no. supl., pp.A63
19. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**: Skuteczność leczenia a jakość życia chorych z guzami przysadki, Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology), 2016, vol. 67, no. supl., pp.A10
20. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Halupczok-Żyła Jowita, Kałużny Marcin [et al.]: Vitamin D receptor gene polymorphisms in acromegaly patients: preliminary results. Growth Hormone & Igf Research, 2016, vol. 30, no. suppl.1, pp.S49 poz.180
21. Zawadzka Katarzyna, Kosińska J., Kubicka Eliza, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra** [et al.]: Opis przypadku pacjentki z gastrinoma i ektopowym wydzielaniem ACTH, Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology), 2016, vol. 67, no. supl., pp.A51
22. Szcześniak Dorota, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek [et al.]: Dialogi psychiatry i psychologa z endokrynologiem. Jakość życia i objawy psychopatologiczne u chorych na akromegalię, In: Psychiatria - dialogi interdyscyplinarne. Wrocław, 14-15 października 2016 r. Sesja plakatowa [CD-ROM], 2016, pp.poz.14

23. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Szcześniak Dorota, Rymaszewska Joanna [et al.]: Quality of life in patients with acromegaly vs non-functioning pituitary adenomas and healthy control group, *Endocrine Abstracts*, 2015, vol. 37, pp.poz.EP690
24. **Jawiarczyk Aleksandra**, Wojtczak Beata, Kałużny Marcin, Emon R Maher, Korbonits Marta, Bolanowski Marek: Acromegaly accompanied by five other neoplasms. 4th ENEA Workshop, Topic: Acromegaly. 10-12.12.2005 r, Marseille, France
25. Szcześniak Dorota, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek [et al.]: Quality of life in patients with acromegaly: the preliminary results, *Journal of Psychosomatic Research*, 2015, vol. 78, no. 6, pp.626
26. Bolanowski Marek, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Kolackov Katarzyna: Soluble alpha-Klotho and vitamin D in acromegaly, *Growth Hormone & Igf Research*, 2014, vol. 24, no. suppl.1, pp.S44 poz.PO2-17
27. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Szcześniak Dorota, Rymaszewska Joanna [et al.]: Psychosocial changes in patients with acromegaly: the preliminary results, *Endocrine Abstracts*, 2014, vol. 35, pp.poz.P930
28. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek, Kolackov Katarzyna: Soluble α -Klotho - a new serum biomarker for the activity of acromegaly, *Endocrine Abstracts*, 2014, vol. 35, pp.poz.OC8.2
29. Szcześniak Dorota, **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek [et al.]: Psychosocial perspective in acromegaly: the preliminary results, *European Psychiatry*, 2014, vol. 29, no. suppl.1, pp.poz.EPA-0363
30. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**: The concentration of orexins and FGF-2 in patients with acromegaly, In: 1st Central European Symposium of Young Endocrinologists. Wrocław, 10th May 2013 [CD-ROM], 2013, pp.A. Jawiarczyk-Przybyłowska.pdf
31. **Jawiarczyk Aleksandra**, Bolanowski Marek: Orexin A concentration is reduced in acromegaly, regardless activity of the disease, *Endocrine Abstracts*, 2012, vol. 29, pp.poz.P1382
32. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Bolanowski Marek: Czy niedobór oreksyny A może nasilać zaburzenia metaboliczne u chorych na akromegalię? = Does orexin A deficiency may increase the metabolic disturbances in patients with acromegaly?. *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 2012, vol. 63, no. suppl., pp.49

33. **Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra**, Potoczek-Wallner K., Bolanowski Marek: Zmiany w narządzie zucia u pacjenta z akromegalią = Orofacial evaluation in the patient with acromegaly, *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 2012, vol. 63, no. supl., pp.49-50
34. **Jawiarczyk Aleksandra**, Bolanowski Marek, Syrycka Joanna [et al.]: A case of insulinoma successfully treated by means of long-acting somatostatin analogue, *Neuroendocrinology*, 2010, vol. 92, no. 1, pp.34-35 poz.C39
35. **Jawiarczyk Aleksandra**, Bolanowski Marek, Syrycka Joanna [et al.]: Przypadek pacjentki z insulinoma leczonej analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu = A case of insulinoma successfully treated by means of long-acting somatostatin analogue, *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 2010, vol. 61, no. 2, pp.249 poz.P8
36. **Jawiarczyk Aleksandra**, Bolanowski Marek, Syrycka Joanna, Kałużny Marcin: Acromegaly- If the deficiency of orexin could aggravate metabolic disturbances? *Międzynarodowe Forum Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych*, Kraków, 25-27.11.2010 r.
37. Kałużny Marcin, Bolanowski Marek, Zieliński Grzegorz, Piesiak Paweł, **Jawiarczyk Aleksandra**: Przypadek niedoczynności przysadki spowodowanej przerzutem raka płuc do przysadki. *Międzynarodowe Forum Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych*, Kraków, 25-27.11.2010 r.
38. Bolanowski Marek, Zadrozna-Śliwka Beata, **Jawiarczyk Aleksandra** [et al.]: The influence of other hormonal disturbances on the bone density and turnover in women with hyperprolactinemia of various origin, *Endocrine Abstracts*, 2009, vol. 20, pp.poz.P243
39. Daroszewski Jacek, **Jawiarczyk Aleksandra**, Bolanowski Marek [et al.]: Anaplastyczny rak tarczycy z gwałtowną tyreotoksykozą - opis przypadku = Anaplastic thyroid carcinoma with rapid thyrotoxicosis - case report, *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 2009, vol. 60, no. supl., pp.26-27 poz.P4
40. Bolanowski Marek, **Jawiarczyk Aleksandra**, Kałużny Marcin [et al.]: Additional metabolic effects of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in patients with active acromegaly, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2008, vol. 52, no. supl.6, pp.S957 poz.PO 0471
41. **Jawiarczyk Aleksandra**, Kałużny Marcin, Bolanowski Marek [et al.]: Dodatkowe efekty metaboliczne oraz tolerancja terapii po dodaniu do długodziałającego analogu

somatostatyny antagonisty receptora GH u pacjentów z aktywną akromegalią = Additional metabolic effects and tolerance of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in active acromegaly patients. *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 2008, vol. 59, no. supl., pp.14-15

42. Brona Anna, Dembska Karolina, Gurba Anna, **Jawiarczyk Aleksandra** [et al.]: Problem otyłości w subiektywnej ocenie pacjentów internistycznych, In: XV Jubileuszowy Ogólnopolski Zjazd Studenckich Kół Nefrologicznych oraz Medycyny Rodzinnej z udziałem lekarzy. Szklarska Poręba, 26-28 kwietnia 2007. Program szczegółowy, streszczenia prac, 2007. Wrocław, Wydawnictwo Continuo, pp.93-94
43. Muszyńska Agnieszka, Brona Anna, Dembska Karolina, **Jawiarczyk Aleksandra** [et al.]: Stosowanie regularnych badań przez kobiety obciążone rodzinnie występowaniem raka piersi, jajnika i jelita grubego, In: XIV Ogólnopolski Zjazd Studenckich Kół Nefrologicznych oraz Medycyny Rodzinnej z udziałem Lekarzy. Wrocław - Karpacz, 20-22 kwietnia 2006. Program szczegółowy, streszczenia prac, 2006, pp.64-66
44. **Jawiarczyk Aleksandra**, opiekun: Bolanowski Marek: Ocena przydatności badania przedramienia metodą SXA jako badania przesiewowego w kierunku osteoporozy. XI Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych, Wrocław, 31.03.-02.04.2006 r.
45. **Jawiarczyk Aleksandra**, opiekun: Bolanowski Marek: Przydatność ultradźwiękowego badania paliczków ręki w ocenie zagrożenia osteoporozą. X Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych, Wrocław, 1-3.04.2005 r.
46. Brona Anna, Gurba Anna, **Jawiarczyk Aleksandra**, Majchrzak Ewa, opiekun: Radosław Chaber: Charakterystyka kliniczna i ocena wyników leczenia dzieci z ziarnicą złośliwą leczonych w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu w latach 1993-2004. X Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych, Wrocław, 1-3.04.2005 r.

6.9 Recenzje w czasopismach zagranicznych

Recenzenowałam prace w następujących czasopismach naukowych: **Frontiers in Endocrinology, BMC Endocrine Disorder, Journal of Medical Science, Pituitary**

6.10 Uczestnictwo w badaniach naukowych.

6.10.1 Granty dla młodych naukowców:

1. 01.01.2013-31.12.2014 r. pt. Wybrane czynniki psychologiczne oraz parametry biochemiczne, a poczucie jakości życia pacjentów chorujących na akromegalię

Funkcja: kierownik grantu

2. 01.01.2016 r. – 31.12.2018 r. pt. Związek pomiędzy polimorfizmem genu receptora Toll-like typu 2 i 4 oraz stężeniem interelukiny 6 i TNF alfa a wybranymi parametrami metabolicznymi w zespole policystycznych jajników u młodych kobiet.

Funkcja: kierownik grantu

6.10.2 Projekty badawczo-naukowe w ramach przyznanej subwencji na działalność badawczą jednostek.

Kierownik grantu uczelnianego:

31.05.2015 r. - 31.12.2017 r. pt.: Rola wybranych markerów w ocenie aktywności akromegalii z jednoczesną analizą podłoża genetycznego agresywności i inwazyjności guza przysadki i ryzyka jego rodzinnego występowania.

Współbadacz:

01.01.2018 r. - 31.12.2019 r., Ocena wskaźnika kości beleczkowej i jego związek z wybranymi markerami obrotu kostnego oraz zagrożeniem wystąpienia złamań u pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi prowadzącymi do wtórnej osteoporozy

01.01.2020 r. - 31.12.2020 r., Ocena wybranych parametrów metabolicznych oraz ryzyka sercowo-naczyniowego w chorobach endokrynologicznych.

01.01.2021 r. - 31.12.2021 r., Ocena zaburzeń funkcji układu endokrynnego i ich trwałości u chorych po przechorowaniu COVID-19.

01.01.2022 r. - 31.12.2022 r., Polimorfizm wybranych genów związanych z metabolizmem w otyłości, a przebieg infekcji SARS-CoV-2.

01.01.2023 r. - 31.12.2023 r., Nowe biomarkery powikłań sercowo-naczyniowych oraz jakość życia u pacjentów z chorobami przysadki

6.10.3 Projekt badawczo-naukowy wyłoniony w ramach konkursu na działalność badawczą jednostek

Współbadacz

2023→ 2024 (w trakcie realizacji) Ocena ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1alfa (HIF-1 alfa) w populacji limfocytów T oraz stężenie chemeryny u pacjentek z zespołem policystycznych jajników

6.11 Członkostwo w Towarzystwach Naukowych:

- [1] Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, funkcja: członek
- [2] European Society of Endocrinology, funkcja: członek
- [3] GRS and IGF Society, funkcja: członek
- [4] European Neuroendocrine Tumor Society, funkcja: członek
- [5] Klub 30 Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, funkcja: vice-przewodnicząca w latach 2016-2021, aktualnie członek senior

6.12 Inne formy aktywności naukowej na rzecz propagowania nauki.

6.12.1 Referaty naukowe

Wielokrotnie przedstawiałam referaty naukowe na spotkaniach Dolnośląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przedstawiałam również referaty na spotkaniu Dolnośląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego.

6.12.2 Udział w organizacji konferencji krajowych i międzynarodowych:

- XIV Ogólnopolski Zjazd Studenckich Kół Nefrologicznych oraz Medycyny Rodzinnej z udziałem lekarzy, 20-22.04.2006 r., Karpacz, **członek komitetu organizacyjnego**
- Konferencja Endokrynologiczno-Chirurgiczna, Let's work together – The joint Endocrinological and Surgical Conference, 14-16.11.2019 r., Wrocław – **członek komitetu naukowego i organizacyjnego**
- The 6th European Young Endocrine Scientists (EYES) Meeting; Poznań, Polska; 31.08.-02.09.2018 r., **członek komitetu organizacyjnego**

- ENEA, 18th Congress of the European Neuroendocrine Association 2018 r., **członek komitetu organizacyjnego**
- 19th ESE Postgraduate Course on Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Wrocław 2016 r., **członek komitetu organizacyjnego**
- Pół wieku ewolucji naukowej w endokrynologii - Jubileuszu 50-lecia Klinik Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, 22-23.10.2021 r., Wrocław, **członek komitetu naukowego i organizacyjnego.**

6.13 Nagrody i osiągnięcia

- [1] **14.05.2003 r. I miejsce w Konkursie Wiedzy z Patomorfologii** Fundamentum Aureum, Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu
- [2] **03.06.2005 r. Primus inter Pares – Primus Expert 2005, Wrocław**, Certyfikat uczestnictwa w Finale Regionalnym konkursu na Najlepszego Studenta Rzeczypospolitej Polskiej
- [3] **Nagroda Prezydenta Wrocławia Indoneus Medicus - 10.07.2008 r.** za najlepiej zdany Lekarski Egzamin Państwowy.
- [4] **Wyróżnienie** za plakat pt. „Akromegalia- czy niedobór oreksyny może nasilać zaburzenia metaboliczne”, **Aleksandra Jawiarczyk**, Marek Bolanowski, Joanna Syrycka, Marcin Kałużny, przedstawiony podczas Międzynarodowego Forum Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, 25-27.11.2010 r. w Krakowie.
- [5] **European Society Endocrinology Young Investigator Award - Soluble Klotho – a new serum biomarker for the activity of acromegaly**, podczas 16. Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego, który odbył się w dniach 3-7.05.2014 r. we Wrocławiu.
- [6] **Nagroda w konkursie Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE)** za najlepszą publikację w obszarze guzów neuroendokrynnych, pt: Effective therapy of insulinoma by using long-acting somatostatin analogue. A case report and literature review, 2014 r.
- [7] **Nagroda w konkursie Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE)** za najlepszą publikację w obszarze akromegalii, pt: The role of orexin A in metabolic disturbances in patients with acromegaly, 2014 r.
- [8] **Nagroda za wyróżnienie w kategorii najlepszych prac oryginalnych** pt. „Akromegalia i liczne nowotwory”, prezentowanych podczas XXI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w Katowicach, 2016 r.

[9] Nagroda w Konkursie Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego za publikację oryginalną z zakresu akromegalii, Soluble α -Klotho - a new marker of acromegaly? Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła, Marek Bolanowski, 2017 r.

[10] Nagrody Rektora za ważne i twórcze osiągnięcia naukowe:

- Nagroda Zespołowa stopnia II za publikację naukową (za 2020 r.)
- 3 Nagrody Zespołowe stopnia II za publikację naukową (za 2021 r.)
- Nagroda Indywidualna Dydaktyczna za metodę nauczania (za 2021 r.)

[11] Jestem także laureatką dwóch grantów wyjazdowych:

- The 8th International Congress of the GRS and IGF Society, Tel Aviv, Izrael
- 20th ESE Postgraduate Course, Moskwa, Rosja

6.14 Kształcenie podyplomowe

Jestem aktualnie Kierownikiem Specjalizacji dwóch rezydentów: jednego w zakresie specjalizacji z endokrynologii i jednego w zakresie specjalizacji z chorób wewnętrznych. Jeden rezydent z endokrynologii zakończył już specjalizację.

Przez cały okres pracy w Klinice pełnię opiekę nad stażystami w zakresie zarówno stażu podyplomowego, jak i specjalizacyjnego.

6.15 Działalność kliniczna

Od 2007 r. pracuję na Oddziale Klinicznym Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Oprócz czynnej pracy na oddziale, biorę udział w licznych badaniach klinicznych, dedykowanym chorym na akromegalię, Zespół Cushinga, niedobór hormonu wzrostu. Prowadzę również chorych w ramach Programów Lekowych (Akromegalia, Zespół Cushinga, Niedobór hormonu wzrostu).

Jestem również współautorem Poradnika dla Pacjentów z Akromegalią, który powstał pod Patronatem Sekcji Neuroendokrynologii PTE.

Ukończyłam również kursy organizowane przez Roztoczańską Szkołę Ultrasonografii:

1. Podstawy USG narządów jamy brzusznej, sutka, tarczycy- USG w gabinecie lekarza rodzinnego, 13-18.03.2011 r

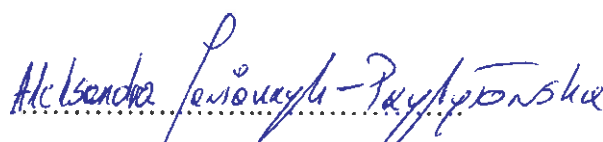
2. USG tarczycy, przytarczyc, węzłów chłonnych szyi z uwzględnieniem elastografii, 21-23.03.2014 r.

7 Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

- Aktualnie jest **sekretarzem Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego**.
- Pełniłam funkcję **wiceprzewodniczącej Klubu Młodych Endokrynologów** przy Polskim Towarzystwie Endokrynologicznym (2016 r. - 2021 r.).

Praktyki wakacyjne w trakcie studiów:

- **2005.09.01-2005.10.01** Hospital General Univeristaria Albacete Cardiology, Spain. Praktyka w ramach wymiany studenckiej IFMSA.
- **2004.07.01-2004.07.31** Riga Maternity Home Obstetric, Riga Latvia. Praktyka w ramach wymiany studenckiej IFMSA
- W trakcie studiów aktywnie uczestniczyłam w Międzynarodowym Stowarzyszeniu Studentów Medycyny IFMSA-Poland (od roku akademickiego 2003/2004).
- Brałam udział w **projekcie Szpital Pluszowego Misia**, organizowanym w roku akademickim 2003/2004, we wrocławskich przedszkolach przez Oddział Wrocław Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland.
- Byłam uczestniczką **Indywidualnego Toku Studiów** w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami w roku akademickim 2004/2005, realizowanym pod opieką prof. dr hab. n. med. Marka Bolańskiego.
- Uzyskałam certyfikat ukończenia dwusemestralnego kursu językowego, Angielski Medyczny, 19.05.2007 r.


(podpis wnioskodawcy)