

AUTOREFERAT

Dr n. med. Ewelina Witkowska-Sędek

Klinika Pediatrii i Endokrynologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 2018

1. Dane osobowe

Ewelina Witkowska-Sędek

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, telefon 22 317 95 64

E-mail: ewelina.witkowska-sedek@wum.edu.pl

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2001 rok – Dyplom ukończenia I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie,
uzyskanie tytułu lekarza

2007 rok – Uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny
z wyróżnieniem

I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Prognozowanie odpowiedzi wzrostowej u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w pierwszym roku leczenia hormonem wzrostu”

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Barbara Rymkiewicz-Kluczyńska

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Maria Roszkowska-Blaim

Dr hab. n. med. Andrzej Kędzia

2009 rok – Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie pediatrii

2014 rok – Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie endokrynologii

2016 rok – Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2001 – 2002 rok – staż podyplomowy, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

2002 – 2007 rok – studia doktoranckie, Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii,
Akademia Medyczna w Warszawie

2008 rok (10 miesięcy) – lekarz rezydent, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny
w Warszawie, Oddział Kliniczny Endokrynologii i Pediatrii

2008 rok i nadal – zatrudnienie na umowę o pracę, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital
Kliniczny w Warszawie, Oddział Kliniczny Endokrynologii i Pediatrii

2009 - 2011 rok – asystent, Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

2011 rok i nadal – adiunkt, Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U z 2016 r. poz. 1311.)

A) Tytuł osiągnięcia naukowego

„Leczenie dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu – analiza odpowiedzi wzrostowej i działań metabolicznych”

Cykl 6 prac oryginalnych opublikowanych w 2018 roku

B) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (autor/autorzy,
tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

1. **Witkowska-Sędek E**, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Sobol M, Demkow U, Pyrzak B. Osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, and growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in children with growth hormone deficiency. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1116:63-73.
IF = 1,760
Pkt. MNiSW = 25
2. **Witkowska-Sędek E**, Labochka D, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Kucharska A, Sobol M, Kądziała K, Pyrzak B. Evaluation of glucose metabolism in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone treatment. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(2):219-230.
IF = 2,478
Pkt. MNiSW = 25
3. **Witkowska-Sędek E**, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Pyrzak B. The associations between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, adiponectin, resistin and metabolic profile in children with growth hormone deficiency before and during growth hormone treatment. *Acta Biochimica Polonica*. 2018;65(2):333-340.
IF = 1,239
Pkt. MNiSW = 15
4. **Witkowska-Sędek E**, Borowiec A, Majcher A, Sobol M, Rumińska M, Pyrzak B. Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy. *Central European Journal of Immunology*. 2018;43(3):255-261.
IF = 1,787
Pkt. MNiSW = 15

5. **Witkowska-Sędek E**, Labochka D, Majcher A, Pyrzak B. The pre-treatment characteristics and evaluation of the effects of recombinant human growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency and celiac disease or inflammatory bowel disease.

Central European Journal of Immunology. 2018;43(1):69-75.

IF = 1,787

Pkt. MNiSW = 15

6. **Witkowska-Sędek E**, Rumińska M, Majcher A, Pyrzak B. Gender-dependent growth and insulin-like growth factor-1 responses to growth hormone therapy in prepubertal growth hormone-deficient children.

Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018. doi:10.1007/5584_2018_284.

IF = 1,760

Pkt. MNiSW = 25

Sumaryczny Impact Factor cyklu publikacji: 10,811

Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 120

C) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Oś hormon wzrostu - insulinopodobny czynnik wzrostu typu-1 (IGF-1), poza działaniem promującym wzrastanie, wywiera także szereg działań metabolicznych o charakterze ogólnoustrojowym. W okresie intensywnego wzrostu u dzieci i młodzieży jest głównym, obok szlaku ligand receptora aktywującego jądrocy czynnik kappa B (RANKL) - receptor aktywujący jądrocy czynnik kappa B (RANK) - osteoprotegeryna (OPG), układem odpowiedzialnym za zachowanie równowagi pomiędzy procesami kościotworzenia i resorpcji kostnej, zapewniającym prawidłową przebudowę tkanki kostnej i osiągnięcie zadowalającej szczytowej masy kostnej. Oś hormon wzrostu - IGF-1 wpływa też na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów, bilans energetyczny organizmu oraz skład ciała. W literaturze opisywane są również wzajemne zależności pomiędzy osią hormon wzrostu - IGF-1 a funkcją endokrynną tkanki tłuszczowej i przewlekłym stanem zapalnym. Procesy te są przedmiotem zainteresowania wielu badaczy, są oceniane w różnych grupach pacjentów, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, nie są jednak nadal w pełni poznane. Celem

przedstawionego cyklu 6 prac oryginalnych była analiza odpowiedzi wzrostowej i działań metabolicznych wywieranych przez ludzki rekombinowany hormon wzrostu u dzieci i młodzieży z somatotropinową niedoczynnością przysadki. Analizę prowadzono zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak też w trakcie leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. W ocenie wyników uwzględniono także wpływ dojrzewania płciowego, które może istotnie modyfikować odpowiedź na leczenie. Oceniano zależności pomiędzy osią hormon wzrostu - IGF-1 a szlakiem RANKL - RANK - OPG oraz wpływ leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów, wydzielanie adipokin oraz stężenie hormonu tyreotropowego i wolnej tyroksyny. Związek pomiędzy osią hormon wzrostu - IGF-1 a przewlekłym procesem zapalnym omówiono na przykładzie dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki współistniejącą z celiakią lub nieswoistą chorobą zapalną jelit. Analizowano też wpływ płci na odpowiedź wzrostową i wydzielanie IGF-1 u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki będących w okresie przedpokwitaniowym. Związek płci z efektami leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu jest znany zarówno u młodzieży w okresie dojrzewania płciowego, jak i u dorosłych, natomiast u dzieci młodszych, bez objawów dojrzewania płciowego, nie jest jednoznacznie wyjaśniony.

Publikacja 1

Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Sobol M, Demkow U, Pyrzak B.

Osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, and growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in children with growth hormone deficiency.

Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1116:63-73.

Szlak ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik kappa B (RANKL) - receptor aktywujący jądrowy czynnik kappa B (RANK) - osteoprotegeryna (OPG) jest głównym regulatorem osteoklastogenezy i degradacji kostnej, kontrolowanym przez osteoblasty i zapewniającym prawidłowy przebieg przebudowy tkanki kostnej. Zaburzenia równowagi pomiędzy RANKL/RANK i OPG leżą u podłoża takich chorób jak osteoporoza posterydowa i pomenopauzalna, reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekłe stany zapalne przyzębia, kalcyfikacja naczyń krwionośnych i szpiczak mnogi. W okresie intensywnego wzrostu u dzieci i młodzieży oś hormon wzrostu - insulinopodobny czynnik wzrostu typu-1 (IGF-1) i szlak

RANKL - RANK - OPG są głównymi układami odpowiedzialnymi za zachowanie równowagi pomiędzy procesami kościotworzenia i resorpcji kostnej, jednak interakcje zachodzące pomiędzy tymi dwoma układami nie są w pełni poznane. Celem pracy było porównanie stężeń OPG i RANKL w surowicy krwi u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) i dzieci z niedoborem wysokości ciała bez niedoboru hormonu wzrostu oraz analiza wpływu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu na stężenia OPG i RANKL u dzieci z SNP. Wykazano, że stężenia OPG i RANKL w surowicy krwi u dzieci z niedoborem wysokości ciała są niezależne od wydzielania hormonu wzrostu i nie różnią się istotnie pomiędzy dziećmi z SNP i dziećmi bez niedoboru hormonu wzrostu. Po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci z SNP już po 6 pierwszych miesiącach terapii obserwowano istotne zwiększenie stężenia OPG ($p < 0,01$), z towarzyszącym zwiększeniem aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) będącej markerem kościotworzenia ($p < 0,05$), natomiast stężenie RANKL nie zmieniło się istotnie. Po roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu stężenie OPG ($p < 0,001$) i aktywność ALP ($p < 0,05$) nadal pozostawały istotnie wyższe od wartości wyjściowych. Dalsza analiza wykazała, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zwiększenia stężenia OPG po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu są aktywność ALP i parametry stanu odżywienia. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy zmianami stężenia OPG po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu a stopniem niedoboru hormonu wzrostu wykazanym w testach diagnostycznych, stężeniem IGF-1 i jego zmianami po rozpoczęciu leczenia ani stosowaną dawką ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu. Wyniki badania dowodzą, jak złożone są zależności pomiędzy osią hormon wzrostu - IGF-1 a szlakiem RANKL - RANK - OPG i mogą być wstępem do dalszej oceny znaczenia szlaku RANKL - RANK - OPG, zarówno u dzieci zdrowych, jak i u dzieci z zaburzeniami wzrastania.

Publikacja 2

Witkowska-Sędek E, Labochka D, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Kucharska A, Sobol M, Kądziela K, Pyrzak B.

Evaluation of glucose metabolism in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone treatment.

Journal of Physiology and Pharmacology. 2018;69(2):219-230.

Hormon wzrostu wpływa na gospodarkę węglowodanową głównie w sposób bezpośredni, prowadząc do zmniejszenia wrażliwości na insulinę, ale też pośrednio, poprzez insulinopodobny czynnik wzrostu typu-1 (IGF-1), wywierając działanie insulinopodobne. Celem pracy była ocena wpływu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu na gospodarkę węglowodanową u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP). W dalszej części badania analizowano, który z parametrów rekomendowanych do monitorowania metabolizmu glukozy w czasie leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) czy test doustnego obciążenia glukozą, jest bardziej przydatny w wykrywaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej pojawiających się w czasie terapii. W pracy dokonano też oceny przydatności oznaczania stężeń IGF-1 jako niezależnego czynnika predykcyjnego wyżej wymienionych zaburzeń. Badanie miało charakter retrospektywny, obejmowało 118 dzieci z SNP, a średni czas obserwacji wynosił $2,5 \pm 1,2$ lat. Dane analizowano w całej badanej grupie oraz z podziałem na podgrupy w zależności od występowania cech dojrzewania płciowego. Wykazano, że po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu dochodzi do istotnego zwiększenia wydzielania insuliny, zarówno na czczo jak i po obciążeniu glukozą, oraz istotnego zwiększenia stężenia glukozy na czczo. Zmianom tym nie towarzyszyły istotne zmiany wartości HbA_{1c}, które pozostawały w zakresie referencyjnym nawet u dzieci z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy. Obserwacje te wskazują na większą przydatność testu doustnego obciążenia glukozą niż oznaczeń wartości HbA_{1c} w monitorowaniu występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u dzieci z SNP leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, co ma istotne znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Osiągnięciem badania było też wykazanie znaczenia zmian IGF-1 zachodzących w pierwszym roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu jako czynnika predykcyjnego zaburzeń metabolizmu glukozy występujących nie tylko w pierwszym roku leczenia, ale także w kolejnych latach terapii, niezależnie od stosowanej dawki hormonu wzrostu. Zależności te wykazano zarówno w podgrupie przedpokwitaniowej, jak i u dzieci z objawami dojrzewania płciowego. Z punktu widzenia bezpieczeństwa prowadzonej terapii istotne jest potwierdzenie w omawianym badaniu wcześniejszych obserwacji innych autorów dowodzących, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej występujące u dzieci z SNP po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu ustępują po interwencji dietetycznej i nie prowadzą do rozwoju cukrzycy.

Publikacja 3

Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Pyrżak B.

The associations between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, adiponectin, resistin and metabolic profile in children with growth hormone deficiency before and during growth hormone treatment.

Acta Biochimica Polonica. 2018;65(2):333-340.

Kolejna praca dotyczy powiązań pomiędzy osią hormon wzrostu - insulinopodobny czynnik wzrostu typu-1 (IGF-1) a tkanką tłuszczową. Dotychczasowe badania dowodzą, że hormon wzrostu może wpływać na funkcję endokrynną tkanki tłuszczowej oraz prowadzić do zmian składu ciała, natomiast wydzielane przez tkankę tłuszczową adipokiny, takie jak adiponektyna, leptyna czy rezystyna, mogą pośredniczyć w szeregu ogólnoustrojowych działań metabolicznych wywieranych przez hormon wzrostu i IGF-1. Celem pracy była ocena zależności między osią hormon wzrostu - IGF-1, adiponektyną, rezystyną i profilem metabolicznym u 47 dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP), zarówno przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, jak i w pierwszym roku terapii. Prospektywnie oceniano stężenia adiponektyny, rezystyny, parametrów profilu lipidowego, glukozy i insuliny na czczo, wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz stężenia hormonu tyreotropowego i wolnej tyroksyny. Przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu dzieci z SNP miały istotnie wyższe stężenia adiponektyny ($p < 0,05$) oraz cholesterolu całkowitego ($p < 0,05$) i istotnie niższe stężenia rezystyny ($p < 0,05$) w porównaniu z dziećmi z niedoborem wysokości ciała bez niedoboru hormonu wzrostu stanowiącymi grupę kontrolną. Po roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu nie stwierdzono istotnych zmian stężeń adiponektyny, rezystyny, parametrów profilu lipidowego oraz funkcji tarczycy w stosunku do wartości wyjściowych, wykazano natomiast istotne zmiany wartości parametrów gospodarki węglowodanowej. Dalsza analiza wykazała związek pomiędzy stężeniem rezystyny po 6 miesiącach leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu a redukcją deficytu wysokości ciała w tym okresie ($r = 0,35$, $p < 0,05$) oraz stężeniem insuliny na czczo ($r = 0,50$, $p < 0,05$) i wskaźnikami oporności na insulinę HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ($r = 0,56$, $p < 0,05$) i QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index ($r = - 0,53$, $p < 0,05$) ocenianymi po roku leczenia. Stężenie adiponektyny po roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu korelowało natomiast ze zmianami stężenia

cholesterolu HDL zarówno po 6 miesiącach leczenia ($r = 0,73, p < 0,05$), jak i po roku leczenia ($r = 0,56, p < 0,05$). Stężenie rezystyny po roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu korelowało ze zmianami stężenia IGF-1 w pierwszym roku leczenia ($r = 0,49, p < 0,05$) i stężeniem cholesterolu całkowitego po roku leczenia ($r = 0,56, p < 0,05$). Wartością omawianego badania jest wykazanie związku pomiędzy dobrą odpowiedzią wzrostową na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, ocenianą na podstawie redukcji deficytu wysokości ciała i zwiększenia stężenia IGF-1, a tendencją do wyższych stężeń rezystyny, które istotnie korelowały ze wskaźnikami oporności na insulinę. Lepsze poznanie wzajemnych zależności pomiędzy osią hormon wzrostu - IGF-1 a funkcją endokrynną tkanki tłuszczowej może przyczynić się do lepszego zdefiniowania grup pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia insulinooporności w czasie leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu.

Publikacja 4

Witkowska-Sędek E, Borowiec A, Majcher A, Sobol M, Rumińska M, Pyrzak B.

Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy.

Central European Journal of Immunology. 2018;43(3):255-261.

Badania dotyczące zależności pomiędzy osią hormon wzrostu - insulinopodobny czynnik wzrostu typu-1 (IGF-1) a osią podwzgórze - przysadka - tarczyca dowodzą, że zarówno niedoczynność jak i nadczynność tarczycy wpływają na wydzielanie hormonu wzrostu i IGF-1 oraz na efekty ich działania. Wykazano także, że hormon wzrostu i IGF-1 wpływają na rozwój i czynność gruczołu tarczowego oraz modyfikują działanie hormonów tarczycy, głównie poprzez zmianę ich metabolizmu w tkankach obwodowych. Wyniki badań dotyczące zależności pomiędzy osią hormon wzrostu - IGF-1 a funkcją tarczycy u dzieci i młodzieży z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) nie są jednoznaczne. Wykazano, że rozpoczęcie terapii ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu może prowadzić do ujawnienia się wtórnej niedoczynności tarczycy, szczególnie u dzieci ze zmianami organicznymi w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, co może wiązać się z koniecznością zastosowania leczenia L-tyroksyną w celu zapewnienia zadowalającego efektu wzrostowego. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem

wzrostu na funkcję tarczycy u dzieci z idiopatyczną SNP, u których przed rozpoczęciem leczenia nie stwierdzono żadnych zaburzeń funkcji tarczycy. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania, przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, wykonano rezonans magnetyczny okolicy podwzgórzowo-przysadkowej w celu wykluczenia zmian organicznych. Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało 117 dzieci. Dane analizowano w całej badanej grupie, a także w podgrupach w zależności od obecności cech dojrzewania płciowego. Przeprowadzona analiza wykazała, że stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) nie zmienia się istotnie po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, natomiast stężenie wolnej tyroksyny (fT4) obniża się istotnie po dwóch latach leczenia ($p < 0,01$) i pozostaje niższe od wartości wyjściowych także po trzecim ($p < 0,01$) i czwartym roku ($p < 0,01$) terapii ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. Wykazano także, że średnia dawka hormonu wzrostu stosowana w dwóch pierwszych latach leczenia jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym obniżenia stężenia fT4 w tym okresie ($R = 0,218$, $p < 0,05$). Analiza uwzględniająca podział badanej grupy na podgrupę przedpokwitaniową i dzieci z objawami dojrzewania płciowego wykazała, że dzieci przed okresem dojrzewania płciowego są bardziej narażone na wystąpienie zaburzeń funkcji tarczycy po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu w porównaniu z dziećmi starszymi. Wyniki omawianej pracy potwierdzają konieczność stałego monitorowania funkcji tarczycy w czasie leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu także u dzieci z SNP, u których nie stwierdzono zmian organicznych w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej ani żadnych zaburzeń funkcji tarczycy przed rozpoczęciem terapii.

Publikacja 5

Witkowska-Sędek E, Labochka D, Majcher A, Pyrżak B.

The pre-treatment characteristics and evaluation of the effects of recombinant human growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency and celiac disease or inflammatory bowel disease.

Central European Journal of Immunology. 2018;43(1):69-75.

Badanie to dotyczy zależności pomiędzy działaniem osi hormon wzrostu - insulinopodobny czynnik wzrostu typu-1 (IGF-1) a obecnością przewlekłego stanu zapalnego. Zaburzenia

wzrastania oraz opóźnienie dojrzewania płciowego są jednymi z najczęstszych pozajelitowych objawów celiakii i nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci i młodzieży. Postuluje się, że u podłoża tych zaburzeń leżą zarówno niedobory składników pokarmowych związane z chorobą podstawową, jak też wpływ samego przewlekłego procesu zapalnego. Wykazano, że podwyższone stężenia prozapalnych cytokin takich jak interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) i interleukina 1 β (IL-1 β) prowadzą do zaburzeń wydzielania hormonu wzrostu i IGF-1 oraz do zmian wrażliwości tkanek obwodowych na ich działanie, co skutkuje częściową opornością na hormon wzrostu. Brak poprawy tempa wzrastania po wdrożeniu diety bezglutenowej u dzieci z celiakią lub po rozpoczęciu leczenia farmakologicznego nieswoistej choroby zapalnej jelit jest wskazaniem do poszukiwania innych przyczyn zaburzeń wzrastania, w tym także niedoboru hormonu wzrostu. Celem pracy była ocena częstości współwystępowania celiakii lub nieswoistej choroby zapalnej jelit (wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna) z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) u dzieci z niedoborem wysokości ciała oraz ocena odpowiedzi wzrostowej na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci z SNP i celiakią lub nieswoistą chorobą zapalną jelit (GHD+CD/IBD) w porównaniu z dziećmi z SNP bez przewlekłej choroby jelit (GHD-CD/IBD). Analizowano retrospektywnie grupę 2196 dzieci skierowanych do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003 – 2017 z powodu niedoboru wysokości ciała. Częstość współwystępowania SNP i celiakii lub nieswoistej choroby zapalnej jelit w grupie dzieci z wysokością ciała ≤ -2 odchylenia standardowe dla płci i wieku wyniosła 0,48%. Przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu grupa GHD+CD/IBD nie różniła się istotnie od grupy GHD-CD/IBD pod względem wieku metrykalnego, deficytu wysokości ciała, szybkości wzrastania i stanu odżywienia. Szybkość wzrastania w pierwszym roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu była istotnie wyższa ($p < 0,05$) w grupie GHD+CD/IBD, co skutkowało istotnie większą redukcją deficytu wysokości ciała ($p < 0,05$) tej grupie dzieci w porównaniu z grupą GHD-CD/IBD. Wartością przeprowadzonego badania jest wykazanie skuteczności leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci z SNP współistniejącą z celiakią lub nieswoistą chorobą zapalną jelit, co potwierdza jego zasadność w tej grupie dzieci. Leczenie takie powinno być prowadzone w skojarzeniu z dietą bezglutenową u dzieci z celiakią lub leczeniem farmakologicznym nieswoistej choroby zapalnej jelit.

Publikacja 6

Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Majcher A, Pyrzak B.

Gender-dependent growth and insulin-like growth factor-1 responses to growth hormone therapy in prepubertal growth hormone-deficient children.

Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018. doi: 10.1007/5584_2018_284.

Płeć jest jednym z istotnych czynników determinujących odpowiedź na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u młodzieży oraz u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. U dzieci młodszych, będących przed okresem dojrzewania płciowego, wyniki badań dotyczących tego rodzaju zależności nie są zgodne. Celem pracy była ocena wpływu płci na odpowiedź wzrostową i wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu-1 (IGF-1) u dzieci w okresie przedpokwitaniowym leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu z powodu somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP). Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę parametrów antropometrycznych, wieku kostnego oraz stężeń IGF-1 u 28 dziewcząt i 47 chłopców. Grupy porównywano zarówno przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, jak i w ciągu dwóch pierwszych lat leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu nie wykazano istotnych różnic pomiędzy dziewczynkami i chłopcami pod względem wieku metrykalnego, wieku kostnego, deficytu wysokości ciała, wyjściowej szybkości wzrastania, stanu odżywienia i wydzielania hormonu wzrostu w testach diagnostycznych. Stężenia IGF-1 przed rozpoczęciem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu były jednak istotnie wyższe u dziewcząt niż u chłopców ($p < 0,01$). Po znormalizowaniu wartości IGF-1 dla wieku kostnego nadal obserwowano tendencję do wyższych wartości IGF-1 SDS u dziewcząt. Odpowiedź wzrostowa uzyskana w ciągu dwóch pierwszych lat leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, oceniana na podstawie szybkości wzrastania oraz redukcji deficytu wysokości ciała, była porównywalna u obu płci. Stężenia IGF-1 po 6 miesiącach leczenia ($p < 0,001$) oraz po pierwszym ($p < 0,01$) i drugim roku ($p < 0,05$) leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu pozostawały istotnie wyższe u dziewcząt niż u chłopców. Wartość IGF-1 SDS dla wieku kostnego była istotnie wyższa u dziewcząt niż u chłopców jedynie po 6 miesiącach leczenia ($p < 0,01$), co wynikało z istotnie większego opóźnienia wieku kostnego u chłopców stwierdzonego po roku ($p < 0,01$) i po dwóch latach ($p < 0,05$) leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. Zwiększenie wartości IGF-1 SDS po rozpoczęciu leczenia w stosunku do wartości wyjściowych było istotnie wyższe

u dziewczynek niż u chłopców po 6 miesiącach leczenia ($p < 0,01$) i porównywalne u obu płci po pierwszym i drugim roku leczenia. Interesujące jest wykazanie w omawianym badaniu istotnych różnic w stężeniach IGF-1 oraz w dojrzałości szkieletu u dziewczynek i chłopców w okresie przedpokwitaniowym, będących w porównywalnym wieku metrykalnym. Może to mieć związek z postulowanymi przez niektórych autorów różnicami, nie tylko w stężeniach, ale też we wrażliwości na działanie hormonów płciowych, widocznymi u obu płci jeszcze przed okresem dojrzewania płciowego.

Podsumowanie cyklu publikacji

W wyżej wymienionych badaniach wykazano, że:

- stężenia OPG i RANKL w surowicy krwi dzieci z niedoborem wysokości ciała są niezależne od wydzielania hormonu wzrostu i nie różnią się istotnie pomiędzy dziećmi z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) i dziećmi bez niedoboru hormonu wzrostu
- niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zwiększenia poziomu OPG u dzieci z SNP po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu są aktywność ALP oraz parametry stanu odżywienia, natomiast stopień niedoboru hormonu wzrostu, stężenie IGF-1 i stosowana dawka ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu nie wpływają istotnie na zmiany stężenia OPG w czasie leczenia

Przeprowadzono także szczegółową analizę zmian metabolizmu glukozy zachodzących po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci i młodzieży z SNP i wykazano:

- większą przydatność testu doustnego obciążenia glukozą niż oznaczania wartości hemoglobiny glikowanej w wykrywaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej pojawiających się w czasie leczenia
- znaczenie zmian IGF-1 w pierwszym roku leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu jako niezależnego czynnika predykcyjnego wystąpienia zaburzeń metabolizmu glukozy w czasie leczenia

Potwierdzono także, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej pojawiające się w czasie leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu ustępują po interwencji dietetycznej i nie prowadzą do rozwoju cukrzycy.

Ponadto wykazano:

- związek pomiędzy dobrą odpowiedzią wzrostową na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu a tendencją do wyższych stężeń rezystyny w surowicy krwi oraz korelację pomiędzy poziomami rezystyny a wartościami wskaźników oporności na insulinę
- konieczność stałego monitorowania funkcji tarczycy w czasie leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci z idiopatyczną SNP, bez wcześniejszych zaburzeń funkcji tarczycy
- skuteczność leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci z SNP współistniejącą z celiakią lub nieswoistą chorobą zapalną jelit; dokonano także analizy częstości współwystępowania tych chorób u dzieci z niedoborem wysokości ciała
- istotne różnice w stężeniach IGF-1 oraz dojrzałości szkieletu u dziewczynek i chłopców z SNP w okresie przedpokwitaniowym, nie różniących się istotnie wiekiem metrykalnym

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1 Pozostałe publikacje

Łącznie jestem pierwszym autorem lub współautorem 35 publikacji, w tym 23 prac oryginalnych (w tym 13 opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports - JCR, IF = 22,443), 6 opisów przypadków oraz 6 prac poglądowych (w tym 2 opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports - JCR, IF = 3,012). Jestem też pierwszym autorem lub współautorem 2 publikacji pełnotekstowych opublikowanych w suplemencie oraz 1 rozdziału w podręczniku międzynarodowym.

Kierunki prowadzonych badań poza wyżej wymienionymi ujętymi w cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

A) Badania nad wpływem witaminy D na wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu-1 (IGF-1) i nasilenie metabolizmu kostnego u dzieci i młodzieży z somatotropinową niedoczynnością przysadki leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu

Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrżak B. Relationship between 25(OH)D and IGF-I in children and adolescents with growth hormone deficiency. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;912:43-49.

IF = 1,937; Pkt. MNiSW = 25

Witkowska-Sędek E, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Demkow U, Pyrżak B. The relationship between alkaline phosphatase and bone alkaline phosphatase activity and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and vitamin D status in children with growth hormone deficiency. *Acta Biochimica Polonica*. 2018;65(2):269-275.

IF = 1,239; Pkt. MNiSW = 15

Witkowska-Sędek E, Stelmaszczyk-Emmel A, Kucharska A, Demkow U, Pyrżak B. Association between vitamin D and carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen in children during growth hormone replacement therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1047:53-60.

IF = 1,760; Pkt. MNiSW = 25

Prace te są kontynuacją moich wcześniejszych zainteresowań dotyczących przebiegu procesów metabolizmu kostnego u dzieci i młodzieży z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP), zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. W wyżej wymienionych badaniach skupiłam się na ocenie zależności pomiędzy stężeniami 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] a wydzielaniem insulinopodobnego czynnika wzrostu typu-1 (IGF-1) i nasileniem procesów kościotworzenia i resorpcji kostnej. W pierwszej z wyżej wymienionych prac wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem 25(OH)D a stężeniem IGF-1. Otrzymane wyniki wskazują, że ewentualny niedobór witaminy D powinien być wyrównany przed planowaną oceną poziomu IGF-1 w celu uzyskania wiarygodnych wartości stężeń IGF-1 w surowicy krwi. Jest to niezwykle istotne ze względu na znaczenie IGF-1 w ocenie działania hormonu wzrostu i w monitorowaniu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. Druga z wyżej wymienionych prac skupia się na zależnościach pomiędzy aktywnością fosfatazy alkalicznej i jej frakcji kostnej, będących markerami kościotworzenia, a działaniem osi hormon wzrostu - IGF-1 i zasobami witaminy D u dzieci i młodzieży z SNP. Wyniki tego badania wskazują, że suplementacja witaminy D nasila procesy kościotworzenia zachodzące pod wpływem leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu, co przyczynia się do poprawy

odpowiedzi wzrostowej uzyskiwanej w czasie terapii. Trzecia praca dotyczy zależności pomiędzy stężeniami w surowicy krwi 25(OH)D a C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I, będącego markerem resorpcji kostnej. Badanie to także potwierdza znaczenie zasobów witaminy D dla utrzymania prawidłowego tempa procesów przebudowy tkanki kostnej u dzieci i młodzieży z SNP leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu i wskazuje na konieczność utrzymania stężeń 25(OH)D w zakresie wartości referencyjnych w okresie intensywnego wzrastania.

B) Badania prowadzone u dziewcząt z zespołem Turnera

Majcher A, Paluchowska M, Pyrżak B, **Witkowska-Sędek E**, Kołodziejczyk H. Implementation of parental stature assessment in girls with Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology*. 2016;1(2):1009.

Witkowska-Sędek E, Borowiec A, Kucharska A, Chacewicz K, Rumińska M, Demkow U, Pyrżak B. Thyroid autoimmunity in girls with Turner syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1022:71-76.

IF = 1,760; Pkt. MNiSW = 25

Dziewczęta z zespołem Turnera są kolejną, po dzieciach z somatotropinową niedoczynnością przysadki, grupą kwalifikowaną do leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu w przypadku niedoboru wysokości ciała. Poza niskim wzrostem, pierwotną dysgenezją gonad oraz wadami serca i nerek, dziewczynki z tym zespołem obciążone są również zwiększonym ryzykiem występowania chorób autoimmunizacyjnych. Pierwsza z wyżej wymienionych prac dotyczy zależności pomiędzy wysokością ciała dziewcząt z zespołem Turnera a wysokością ciała ich rodziców. Celem drugiego badania była ocena częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych tarczycy u dziewcząt z zespołem Turnera oraz poszukiwanie zależności pomiędzy wystąpieniem tego rodzaju zaburzeń a kariotypem (monosomia 45,X lub kariotyp mozaikowy). Badanie to potwierdziło zwiększoną częstość autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy u dziewcząt z zespołem Turnera, ale nie wykazało związku pomiędzy wystąpieniem procesu autoimmunizacyjnego a określonym kariotypem.

C) Badania dotyczące zaburzeń funkcji tarczycy u dzieci otyłych

Rumińska M, **Witkowska-Sędek E**, Majcher A, Pyrzak B. Thyroid function in obese children and adolescents and its association with anthropometric and metabolic parameters. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;912:33-41.

IF = 1,937; Pkt. MNiSW = 25

Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(1):54-60.

IF = 1,059; Pkt. MNiSW = 15

Pierwsza z wyżej wymienionych publikacji jest pracą oryginalną przeprowadzoną na dużej grupie 110 otyłych dzieci, a druga jest pracą poglądową szczegółowo omawiającą mechanizmy zaburzeń osi podwzgórze - przysadka - tarczyca u dzieci z nadwagą i otyłością oraz zalecane postępowanie. Obie prace mają duże znaczenie kliniczne, ze względu na wysoką częstość występowania zaburzeń funkcji tarczycy w tej grupie dzieci. Istotne jest, że zaburzenia te są rodzajem zmian adaptacyjnych, mających na celu ograniczenie konwersji nadmiaru energii w tkankę tłuszczową i chroniących przed dalszym wzrostem masy ciała. W związku z tym nie wymagają leczenia substytucyjnego L-tyroksyną oraz ustępują wraz z redukcją masy ciała.

D) Badania dotyczące zaburzeń metabolicznych występujących u dzieci otyłych i znaczenia witaminy D w patofizjologii otyłości

Rumińska M, Majcher A, Pyrzak B, Czerwonogrodzka-Senczyna A, **Witkowska-Sędek E**, Janczarska D. Relationship between adiponectin levels and metabolic syndrome components in obese children and adolescents. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;27(10):672-677.

Pkt. MNiSW = 6

Pyrzak B, **Witkowska-Sędek E**, Krajewska M, Demkow U, Kucharska AM. Metabolic and immunological consequences of vitamin D deficiency in obese children. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;840:13-19.

IF = 1,953; Pkt. MNiSW = 25

Rumińska M, **Witkowska-Sędek E**, Majcher A, Brzewski M, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Demkow U, Pyrżak B. Carotid intima-media thickness and metabolic syndrome components in obese children and adolescents. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1021:63-72.

IF = 1,760; Pkt. MNiSW = 25

Krawczyk M, Rumińska M, **Witkowska-Sędek E**, Majcher A, Pyrżak B. Usefulness of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) in prediction of metabolic syndrome in Polish obese children and adolescents. *Acta Biochimica Polonica*. 2018. doi: 10.18388/abp.2018_2649.

IF = 1,239; Pkt. MNiSW = 15

Celem pierwszej z wyżej wymienionych prac było poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a występowaniem poszczególnych składowych zespołu metabolicznego u otyłych dzieci i młodzieży. Druga publikacja jest szczegółowym przeglądem piśmiennictwa dotyczącego roli witaminy D w patofizjologii otyłości i konsekwencji jej niedoboru u dzieci otyłych. Omawia między innymi związek witaminy D z rozwojem procesu autoimmunizacyjnego, chorób sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności i cukrzycy. Kolejna praca dotyczy znaczenia oceny wskaźnika intima-media thickness tętnic szyjnych (IMT) w monitorowaniu ryzyka wystąpienia insulinooporności i innych składowych zespołu metabolicznego u dzieci otyłych. Praca ta potwierdza przydatność monitorowania IMT i wykazuje, że podwyższone ciśnienie skurczowe jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zwiększenia wartości IMT, a co za tym idzie czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. Celem ostatniego z wyżej wymienionych badań była ocena przydatności wskaźnika trójglicerydy/HDL-cholesterol w przewidywaniu występowania zespołu metabolicznego u otyłych dzieci i młodzieży w Polsce.

Pozostałe publikacje w porządku chronologicznym (w tym 2 publikacje pełnotekstowe opublikowane w suplemencie)

Pyrżak B, **Witkowska E**, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Wpływ hormonu wzrostu na strukturę i metabolizm kości u dzieci; konsekwencje niedoboru hormonu wzrostu i efekty leczenia substytucyjnego. *Endokrynologia Pediatryczna*. 2004;3(1):51-56.

Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Zmiany biochemicznych markerów obrotu kostnego u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu. *Endokrynologia Pediatria*. 2008;7(3):13-20.

Witkowska-Sędek E, Kucharska AM, Pyrżak B, Majcher A. Ocena odpowiedzi wzrostowej w pierwszym roku leczenia hormonem wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) w zależności od wybranych parametrów auksologicznych i biochemicznych. *Endokrynologia Pediatria*. 2009;8(3):31-37.

Majcher A, Pyrżak B, Bielecka-Jasiocha J, **Witkowska-Sędek E**. Mała urodzeniowa masa ciała - dodatkowy ważny czynnik w diagnostyce niedoboru wzrostu u dzieci. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2010;16(3):148-152.

Majcher A, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Bielecka-Jasiocha J, Rumińska M, **Witkowska-Sędek E**. Rozwój otyłości we wczesnym dzieciństwie - obserwacje własne. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2011;92(2):241-246.

Witkowska-Sędek E, Kucharska AM, Majcher A. Przydatność markerów obrotu kostnego dla oceny efektów leczenia i indywidualizacji terapii hormonem wzrostu u pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki. *Endokrynologia Pediatria*. 2011;10(1):17-25.

Majcher A, **Witkowska-Sędek E**, Bielecka-Jasiocha J, Pyrżak B. Przyczyny niedoboru wysokości ciała dzieci a wysokość ciała rodziców. *Developmental Period Medicine*. 2012;16(2):89-95.

Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrżak B. Somatotropinowa niedoczynność przysadki u dziewczynki z zespołem de Grouchy typu I. *Endokrynologia Pediatria*. 2013;12(4):65-70.

Kądziela K, Kucharska AM, **Witkowska-Sędek E**, Pyrżak B. Zespół Cushinga u dzieci. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;27(10B):4-10. – praca opublikowana w suplemencie

Witkowska-Sędek E, Kądziela K, Miskurka G, Pyrżak B. Czynniki wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) - nowy ważny czynnik w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;27(10B):14-18. – praca opublikowana w suplemencie

Miskurka G, Pyrżak B, Kądziela K, **Witkowska-Sędek E**. Cukrzycowa kwasica ketonowa u dzieci - opis trzech przypadków. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;27(10):718-726.

Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Pyrżak B. ALP, b-ALP, PICP and ICTP in children with growth hormone deficiency during the first year of growth hormone treatment. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;27(10):693-697.

Rumińska M, Rogozińska I, **Witkowska-Sędek E**, Pyrżak B. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Streptococcus pyogenes* - opis przypadku. *Pediatrics Polska*. 2014;89(3):207-210.

Sagała M, Grajewska-Ferens M, **Witkowska-Sędek E**, Pyrżak B. Zaburzenia funkcji przysadki i podwzgórza w wyniku późno rozpoznanego wodogłowa u 7-letniego chłopca – opis przypadku. *Endokrynologia Pediatryczna*. 2014;13(4):47-51.

Witkowska-Sędek E, Pyrżak B. Nadczynność i niedoczynność tarczycy u dzieci do lat sześciu. *Forum Pediatrii Praktycznej*. 2015;6:39-49.

Rumińska M, **Witkowska-Sędek E**, Warchoń S, Dudek-Warchoń T, Brzewski M, Pyrżak B. Adrenal abscess in a 3-week-old neonate – a case report. *Journal of Ultrasonography*. 2015;15(63):429-437.

Lipska E, **Witkowska-Sędek E**, Pyrżak B. Pierwotna niedoczynność nadnerczy u dzieci. *Pediatrics Polska*. 2016;91(6):587-594.

Witkowska-Sędek E, Krawczyk M, Lipska E, Pyrżak B. Dysembrioplastyczny guz nerwowo-nabłonkowy (DNT) u 9-letniego chłopca – od objawu do rozpoznania. *Pediatrics Polska*. 2017;92(4):462-466.

Labochka D, Hernas K, **Witkowska-Sędek E**. Niedobór wzrostu u dzieci. *Terapia*. 2018;11:46-51.

Paluchowska M, Majcher A, **Witkowska-Sędek E**, Pyrżak B. Efekty leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w zależności od urodzeniowej masy ciała. *Endokrynologia pediatryczna*. 2018;17(3):175-181.

5.2 Rozdział w podręczniku międzynarodowym

Kornacka MK, Czajka I, Gołbiewska E, **Witkowska E**, Matysiak W, Tołłoczko J. CRIB score and neonatal morbidity and mortality. w: *Perinatology 2001*. [Red.] Cabero L, Carrera JM. Monduzzi Editore. ISBN: 9788832319248. Bologna, Italy, 2001:843-847.

5.3 Referaty i plakaty na zjazdach i konferencjach

Jestem pierwszym autorem lub współautorem łącznie 32 referatów i plakatów na zjazdach i konferencjach, w tym 12 na zjazdach międzynarodowych i 20 na zjazdach krajowych.

5.4 Prace magisterskie i licencjackie

Jestem promotorem 3 prac magisterskich:

- Anna Zdunek „Warianty przedwczesnego dojrzewania płciowego u dziewcząt.” - 2017 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Pielęgniarstwo, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- Natalia Dąbrowska „Ocena żywienia dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, leczonych hormonem wzrostu.” - 2017 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Dietetyka, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- Katarzyna Barej „Ocena spożycia produktów bogatych w wapń i witaminę D oraz ocena realizacji zaleceń suplementacji witaminy D u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki.” - 2018 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Dietetyka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Jestem recenzentem 3 prac magisterskich:

- Natalia Madej „Rola diety w depresji.” - 2015 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Pielęgniarstwo, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- Anna Kretowicz „Wpływ spożycia fruktozy na gospodarkę węglowodanową u kobiet z zespołem policystycznych jajników.” - 2016 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Dietetyka, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- Adrianna Frelich „Ocena wysycenia organizmu witaminą D u kobiet z zaburzeniami płodności.” - 2016 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Dietetyka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Jestem promotorem 1 pracy licencjackiej:

- Patrycja Maria Rodziewicz „Opis przypadku klinicznego osoby z zespołem Pradera-Williego.” - 2017 rok, Wydział Nauki o Zdrowiu, Kierunek: Dietetyka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

5.5 Osiągnięcia dydaktyczne

Jestem koordynatorem zajęć z endokrynologii pediatricznej, w ramach modułu pediatricznego, dla studentów IV roku I i II Wydziału Lekarskiego. Prowadzę zajęcia z pediatrii i endokrynologii pediatricznej dla studentów I i II Wydziału Lekarskiego, studentów Wydziału Nauki o Zdrowiu na kierunku pielęgniarstwo oraz studentów English Division. Biorę też udział w prowadzeniu zajęć fakultatywnych z zakresu endokrynologii pediatricznej.

Recenzowałam streszczenia na 13th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (kongres odbył się w dniach 11-14.05.2017 w Warszawie) i 14th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (kongres odbył się w dniach 10-13.05.2018 w Warszawie).

Aktualnie pełnię funkcję opiekuna specjalizacji 3 lekarzy odbywających specjalizację z pediatrii. Jedna osoba zakończyła już pod moim kierunkiem specjalizację z endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Jestem też opiekunem 4-5 lekarzy stażystów rocznie odbywających staż podyplomowy oraz 5-6 lekarzy rocznie odbywających staże kierunkowe do specjalizacji z pediatrii, endokrynologii oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej.

5.6 Nagrody i wyróżnienia za działalność naukową

Nagroda

Pierwsza nagroda przyznana przez Studenckie Towarzystwo Naukowe Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dla Ewy Gołębiewskiej, Izabelli Czajki i **Eweliny Witkowskiej** za pracę "CRIB score and neonatal morbidity and mortality" prezentowaną w sesji plakatowej podczas 1st International Medical Congress for Students and Young Physicians, Warsaw 2001.

Wyróżnienie

Wyróżnienie przyznane w 2013 roku przez Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej (PTED) w konkursie na najlepszą pracę opublikowaną w Endokrynologii Pediatricznej w 2011 roku dla autorów **Witkowska-Sędek E**, Kucharska AM, Majcher A za pracę „Przydatność markerów obrotu kostnego dla oceny efektów leczenia i indywidualizacji terapii hormonem wzrostu u pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki”

5.7 Recenzje wykonane dla czasopism naukowych

AACE Journals – 2 recenzje

Austin Journal of Nutrition & Metabolism – 1 recenzja

Boletín Médico del Hospital Infantil de México – 1 recenzja

Central European Journal of Immunology – 2 recenzje

Endokrynologia Polska – 1 recenzja

World Journal of Pediatrics – 1 recenzja

5.8 Pozostałe aktywności

Czynny udział w pracach komitetu organizacyjnego V Zjazdu, XXI Sympozjum Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej (PTED), 5-7.09.2013, Warszawa, Polska

Od 1.01.2013 do lipca 2016 roku byłam członkiem Zespołu ds. Antybiotykoterapii Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Warszawie

Przynależność do towarzystw naukowych:

Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD) – wcześniejsza nazwa Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej (PTED)

Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP)

European Society of Endocrinology (ESE)

6. Podsumowanie dorobku naukowego (na podstawie analizy bibliometrycznej)

Sumaryczny Impact Factor = 25,455

Sumaryczna punktacja MNiSW = 441

Liczba cytowań z bazy Web of Science (bez autocytaowań) z dnia 05.12.2018 = 17

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dnia 05.12.2018 = 3

14.12.2018

Guzelina Wiśniewska-Spideł