

# **Autoreferat**

**dr n. med. Beata Mrozkiewicz-Rakowska**  
**adiunkt**

**Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych**  
**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**I. Imię i nazwisko:**

Beata Mrozikiewicz-Rakowska

**II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej**

- 1992            **lekarz** - ukończenie studiów w Akademii Medycznej w Łodzi, I Wydział Lekarski
- 1999            **lekarz chorób wewnętrznych** - I stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych
- 2003            **doktor nauk medycznych** - dyplom uzyskania stopnia naukowego po obronie rozprawy doktorskiej pt. *"Ocena polimorfizmu genów konwertazy angiotensynowej, receptor AT1 angiotensyny II i receptora beta-3 adrenergicznego a występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z otyłością"*. Promotor: prof. dr hab. med. Danuta Pupek- Musialik
- 2004            **specjalista chorób wewnętrznych** - II stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych
- 2008            **diabetolog** - uzyskanie specjalizacji z diabetologii

**III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

- 2015-obecnie    Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny i Centralny Szpital Kliniczny nr 1, ul. Banacha 1a, Warszawa - adiunkt
- 2006-2015      Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie i Centralny Szpital Kliniczny nr 1, ul. Banacha 1a - adiunkt

- 2004-2006 Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie i Centralny Szpital Kliniczny nr 1, ul. Banacha 1a - starszy asystent
- 2000-2004 Oddział Izby Przyjęć, Centralny Szpital Kliniczny nr 1, ul. Banacha 1a, Warszawa - lekarz
- Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie - staż specjalizacyjny
- 1999-2000 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych, Centralny Szpital Kliniczny nr 1 Akademii Medycznej w Poznaniu, starszy asystent
- 1997-2000 Poradnia Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolizmu, Centralny Szpital Kliniczny nr 1 Akademii Medycznej w Poznaniu
- 1996-1999 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych, Centralny Szpital Kliniczny nr 1 Akademii Medycznej w Poznaniu, asystent
- 1996-1999 Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny nr 1 Akademii Medycznej w Poznaniu, staż specjalizacyjny (specjalizacja I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych)
- 1993-1996 Novo Nordisk, Warszawa, Dania - Przedstawiciel Medyczny
- 1992-1993 Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu, CSK nr 1 w Poznaniu, Poznań – staż podyplomowy

**IV. Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)**

Cykl 5 publikacji zrealizowany w obszarze badawczym:

**Genetyczne i środowiskowe uwarunkowania zespołu stopy cukrzycowej**

**A. Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictw**

[1] **Mrozikiewicz-Rakowska B** [autor koresp.], Sobczyk-Kopciół AS, Szymański K, Nehring P, Szatkowski P, Bartkowiak-Wieczorek J, Bogacz A, Aniszczuk A, Drygas W, Płoski RT, Czupryniak L. Role of the rs2274907 allelic variant of the ITLN1 gene in patients with diabetic foot. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2017;127(5):319-327. IF 2,658; Punkty MNiSW 30

[2] **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Łukawska M, Nehring P, Szymański K, Sobczyk-Kopciół AS, Krzyżewska M, Maroszek P, Płoski RT, Czupryniak L. Genetic predictors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetic foot. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2018;128(1):35-42. IF 2,658; Punkty MNiSW 30

[3] **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Maroszek P, Nehring P, Sobczyk-Kopciół A, Krzyżewska M, Kaszuba AM, Łukawska M, Chojnowska M, Kózka M, Bujalska-Zadrożny M, Płoski R, Krzymień J, Czupryniak L. Genetic and environmental predictors of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and diabetic foot ulcer: a pilot study. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015; 66(5): 751-761; IF 2,804; Punkty MNiSW 25

[4] Nehring P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Maroszek P, Sobczyk-Kopciół A, Krzyżewska M, Płoski R, Karnafel W. Risk factors of charcot neuroarthropathy development in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2014; 122(1): 31-34; IF 1,555 ; Punkty MNiSW 15

[5] Nehring P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Sobczyk-Kopciół A, Makowski A, Krasnodębski P., Płoski R., Broda G., Karnafel W. Osteoprotegeringene rs2073617 and rs3134069 polymorphisms in type 2 diabete spatients and sex specific rs2073618 polymorphism as a riskfactor for diabeticfoot. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013; 123(4) : 176-182. 30 2,052 ; IF 2,052; Punkty MNiSW 30

Łączna wartość bibliometryczna cyklu pięciu publikacji wynosi: IF 11,727

**B. Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Narastające rozpowszechnienie cukrzycy na całym świecie sprawia, że coraz częściej medycyna staje się bezradna wobec powikłań, jakie indukuje ta choroba. Zespół stopy cukrzycowej (ZSC) jest szczególnie traumatyzującym powikłaniem cukrzycy. Coraz częstsze jego występowanie w populacji oraz konsekwencje zdrowotne, w tym ryzyko nawracających owrzodzeń i amputacji z możliwością zgonu w przebiegu powikłań septycznych, spowodowało zainteresowanie autorki tematyką ZSC z perspektywy badań naukowych nakierowanych na identyfikację molekularnych i środowiskowych czynników ryzyka występowania tego powikłania. Wykazano, że najbardziej efektywną metodą zapobiegania występowania owrzodzeń w przebiegu ZSC jest jego prewencja. Z tego powodu identyfikacja osób szczególnie narażonych na jego powstanie, staje się priorytetem zadań, jakie powinna sobie postawić współczesna medycyna. Do tej pory obszar zagadnień genetycznych tkwiących u źródła występowania ZSC nie był prawie wcale poruszany w światowej literaturze naukowej.

Przedstawiony cykl 5 prac zawiera wyniki badań przeprowadzonych w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM w grupie pacjentów z cukrzycą oraz cukrzycą i zespołem stopy cukrzycowej.

Grupą kontrolną były osoby zdrowe rekrutowane do badania epidemiologicznego Wobasz, realizowanego w Zakładzie Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie. Analiza genetyczna prac [2, 3, 4, 5] została przeprowadzona w Zakładzie Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a pracy 1 w Laboratorium Farmakogenetyki Eksperymentalnej Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Zakładu Komórek Macierzystych i Medycyny Regeneracyjnej Instytutu Roślin Leczniczych w Poznaniu.

Przedstawione badania zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną WUM i były finansowane z funduszy działalności statutowej oraz Narodowego Centrum Nauki w konkursie Preludium 62013/11/N/NZ5/00208 realizowanego w Zakładzie Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [praca 5].

[1] *Role of the rs2274907 allelic variant of the ITLN1 gene in patients with diabetic foot.*

Celem tych badań było wykazanie związku wariantu allelicznego omentyny z obecnością ZSC u pacjentów z cukrzycą typu 2. Na podstawie danych z bazy HapMap oraz danych literaturowych, do oceny wybrano polimorfizm rs2274907 genu *ITLN1* (gen omentyny). Do chwili obecnej nie opublikowano badania, które oceniałoby powyższy polimorfizm w odniesieniu do obecności ZSC.

Jednym z elementów promujących rozwój czynników etiologicznych ZSC, tj. neuropatii i miażdżycy tętnic kończyn dolnych jest nadmierna i niewłaściwa dystrybucja trzewnej tkanki tłuszczowej. W komórkach adipocytów, zlokalizowanych w pokładach trzewnych i podskórnych, syntezowana jest m.in. omentyna. Jej miejscem syntezy są także komórki endotelium. Hipertrofia i hiperplazja adipocytów trzewnych powoduje cechy miejscowego niedokrwienia, co nasila sekrecję prozapalnych cytokin, nasilając w ten sposób insulinooporność. Środowisko miejscowej hipoksji powoduje obumieranie adipocytów, co wyzwała napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej, te zaś syntezują czynnik martwicy guza TNF- $\alpha$ , w ten sposób łącząc zaburzenia funkcji endokrynej i parakrynej adipocytów. Jednocześnie odbywa się sekrecja innych cytokin, np. wisfatyny, leptyny, rezystyny co nasila odpowiedź zapalną i wpływa na progresję miażdżycy. Zakres odpowiedzi zależny jest od interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi i genetycznymi a mierzony stężeniem markerów stanu zapalnego, takich jak CRP i prokalcytonina.

Omentyna, zwana także intelektyną 1, kodowana jest przez gen *ITLN1* zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21.3). Istnieją doniesienia o wpływie polimorfizmu rs2274907 genu *ITLN1* na podaż substancji pokarmowych u pacjentów populacji europejskiej. Wykazano, że nosiciele genotypu AA charakteryzowali się większą dzienną podażą energii w stosunku do nosicieli genotypu TT(7977 [2780] J/d). Badanie innego wariantu genowego genu *ITLN1* wykazało jego silny związek ze wskaźnikiem BMI u Indian z T2DM. Biorąc pod uwagę analizę nierównowagi sprzężeń w zakresie wariantu rs2274907 sugerowane jest, że obserwacje dla rs1333062 w zakresie wpływu na BMI można ekstrapolować na rs2274907.

Ponadto zwiększona zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej powoduje zmniejszenie stężenia osocznego omentyny. Związek ten wykorzystano podając rekombinowaną omentynę, co spowodowało wzrost insulinozależnego wychwyty glukozy poprzez aktywację szlaku sygnalizacyjnego kinazy białka AKT. Yörük i wsp. (2014) zbadali związek wariantu allelicznego omentyny Val109Asp (rs2274907) z obecnością choroby wieńcowej (CAD). Pomimo że nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do badanego wariantu, to jednak

genotyp Val/Val (A/A) występował częściej u chorych z CAD (odds ratio [OR], 3.46). W badaniu przeprowadzonym przez Jamshidi i wsp.(2017), allel T allele polimorfizmu rs2274907 okazał się czynnikiem ryzyka CAD w populacji irańskiej, ale tylko C wśród mężczyzn ( $P = 0.031$ ). Z kolei Zhong i wsp.(2012) wykazali niższe stężenie omentyny u pacjentów z CAD w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej ( $P < 0.01$ ).

Pozostaje niejasne, czy warianty alleliczne genu omentyny wpływają na wczesny rozwój cukrzycy i jej powikłań, szczególnie tych zaangażowanych w powstanie czynników etiologicznych ZSC.

W pracy wykazano, że pacjentów z cukrzycą typu 2 i ZSC w stosunku do chorych z cukrzycą typu 2 bez ZSC charakteryzowało częstsze występowanie choroby niedokrwiennej serca, retinopatii, nefropatii, neuropatii, otyłości i zaburzeń lipidowych. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania zawału serca pomiędzy grupami. Przyczyn tego faktu należy upatrywać w obecności zmian mikroangiopatycznych wiodących do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, a niekoniecznie makroangiopatii wiodącej do rozwoju zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych i w konsekwencji do zawału serca. W badanej grupie chorych z cukrzycą typu 2 i ZSC obserwowano częściej nadużywanie nikotyny, co potwierdza związek pomiędzy paleniem tytoniu a rozwojem neuropatii oraz miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że chorzy biorący udział w badaniu stanowili próbę losową, wynikającą z hospitalizacji w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych lub leczenia w Poradni Stopy Cukrzycowej. Oznacza to, że nie stosowano tu wybranych kryteriów włączenia czy wyłączenia z badania, ale chorzy reprezentowali naturalną próbę biologiczną rozkładu czynnika genetycznego w populacji ze zróżnicowanymi fenotypami. Wyniki badania wskazują, że allel A polimorfizmu rs2274907 genu *ITLN1* występuje częściej u pacjentów z ZSC w stosunku do grupy osób zdrowych w modelu addytywnym.

W pracy będącej przedmiotem omówienia wykazano, że allel A wariantu rs2274907 genu *ITLN1* wykazuje specyficzność dla płci męskiej, zarówno w modelu addytywnym, jak i recesywnym. Potwierdzeniem tego faktu mogą być obserwacje zaprezentowane w badaniu KORA F4, w którym u mężczyzn stwierdzano statystycznie niższe osoczowe stężenie omentyny, aniżeli u kobiet. Obserwacje te mogą wynikać z obecności konkretnego wariantu allelicznego genu *ITLN1*, co z kolei zwiększa zapadalność na ZSC w sposób zależny od płci. Ponieważ jednak gen omentyny nie jest zlokalizowany na chromosomach płciowych, zmienność fenotypowa musi wynikać z innych czynników. Koncepcję taką zaproponowali Laque-Ramirezi i wsp.(2013), którzy wykazali odwrotną korelację pomiędzy stężeniem

omentyny i stężeniem wolnego testosteronu, co sugeruje, że hormony płciowe mogą wpływać na stężenie omentyny.

Niezależną kwestią jest obecność innych polimorfizmów w regionie 1q23.3 w sąsiedztwie badanego rs2274907. Z tego powodu w badaniu sprawdzono, czy inne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP), które mogłyby być w nierównowadze sprzężeń (LD,  $r^2 > 0,8$ ) z rs2274907, były wcześniej oceniane w zakresie związku z innymi jednostkami chorobowymi w badaniu analizy genomu (GWAS genome-wide association study). Jedynie wariant rs2274910 zlokalizowany w odległości 220 par zasad w stosunku do badanego przez nas SNP był zidentyfikowany jako czynnik ryzyka wystąpienia choroby Crohna i astmy oskrzelowej. W oparciu o powyższe dane wydaje się, że omentyna może wpływać na przebieg procesu zapalnego. W omawianej przez autorkę pracy poszukiwano także SNPs w bliskiej odległości rs2274907 ( $r^2 = 1$ ) związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego w badaniu GWAS, jednak nie zweryfikowano obecności żadnego.

Podsumowując, analiza wariantu allelicznego rs2274907 genu *ITLN1* wskazuje, że obecność allele A u chorych z cukrzycą typu 2 może predysponować do rozwoju ZSC. Grupą szczególnego ryzyka w aspekcie rozwoju tego powikłania są mężczyźni będący nosicielami tego wariantu nukleotydowego. Związek pomiędzy badanymi wariantami allelicznymi genu *ITLN1* poszerza naszą wiedzę o wpływie zmienności genu na ostateczny fenotyp kliniczny i wskazuje na próbę poszukiwania terapii powikłań mikroangiopatycznych, obecnych już na etapie stanu przedcukrzycowego, w oparciu o tę cytokinę (omentynę).

Praca ta została wyróżniona nagrodą III stopnia Komisji ds. Nagród Towarzystwa Internistów Polskich, na posiedzeniu w dniu 21 lutego 2016 r. w Krakowie.

[2] *Genetic predictors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetic foot.*

W pracy tej dokonano oceny wyselekcjonowanych wariantów genowych z występowaniem retinopatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 2 i ZSC. Wskazują one na potencjalne znaczenie genu osteoprotegeryny i reduktazy aldozowej w retinopatii cukrzycowej u pacjentów z ZSC. Retinopatia cukrzycowa (RC) jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku w krajach rozwiniętych. Ponieważ jej przebieg jest przez długi czas bezobjawowy, RC jest rozpoznawana często na późnych etapach jej rozwoju. Możliwości terapii są wówczas ograniczone, co często przyczynia się do nieodwracalnej utraty wzroku. Istnieją prace wskazujące, że istnieje genetyczna podatność do rozwoju RC i jest ona związana z ciężkością tego powikłania, podczas gdy u pacjentów z długotrwałym przebiegiem źle wyrównanej



cukrzyca typu 2, powikłanie to może nie występować. Te obserwacje stały się przesłanką do poszukiwania, poza znanymi czynnikami metabolicznymi i hemodynamicznymi, genetycznych markerów wpływających na rozwój RC.

Znane czynniki ryzyka rozwoju RC (zła kontrola metaboliczna cukrzycy, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość) przyczyniają się także do rozwoju neuropatii, która jest wiodącym czynnikiem etiologicznym ZSC.

Postępy w zakresie wiedzy dotyczącej mechanizmów leżących u podłoża mikroangiopatii dają podstawy do poszukiwania genów odpowiedzialnych za jej rozwój. Szlaki patogenetyczne wiodą poprzez tworzenie zaawansowanych końcowych produktów glikacji, aktywność szlaku polioliowego i heksozaminowego, aktywność izoform kinazy białkowej C i stresu oksydacyjnego. Upośledzona aktywność tych szlaków prowadzi do niedotlenienia siatkówki, dysfunkcji komórek endotelialnych, upośledzenia wazodilatacji, nadmiernej aktywności czynników proangiogennych i zmian macierzy zewnątrzkomórkowej. Rozwój metod pozwalających na identyfikację osób predysponowanych genetycznie do pojawienia się RC może spowodować spowolnienie progresji tego powikłania.

Na podstawie analizy literaturowej poddaliśmy analizie kilka pojedynczych wariantów nukleotydowych (SNPs) o dużym prawdopodobieństwie związku RC u chorych z ZSC i cukrzycą typu 2. Pod uwagę wzięliśmy polimorfizmy następujących genów: *AKR1B1* (gen reduktazy aldozowej; rs759853), *TGFBI* (gen transformującego czynnika wzrostu  $\beta 1$ ; rs1800469), *TNFRSF11B* (gen czynnika 11b nadrodziny dla receptora czynnika martwicy guza, powszechnie opisywanego w literaturze jako osteoprotegeryna, rs2073618, rs3134069), *NGF* (czynnika wzrostu nerwów, rs6330, rs11466112), *MTHFR* (gen reduktazy metylenotetrahydrofolianowej; rs1801133), *PPARGC1A* (gen jądrowego receptora gamma aktywowanego przez proliferatoryperoksysomu; rs8192678, rs1553005), *CALCA* (gen peptydu zależnego od genu kalcytoniny - calcitonin gene-related peptide gene, rs1553005), *NOS3* (gen syntetazy tlenu azotu - nitric oxide synthase 3 gene, rs1799983), *CDKN1B* (gen inhibitora 1B kinazy zależnej od cyklin - cyclin-dependent kinase inhibitor 1B gene; rs121917832). Reduktaza aldozowa (*AKR1B1*) katalizuje reakcję redukcji glukozy do sorbitolu, zależną od NADPH, co stwarza środowisko hiperosmolalne i uszkodzenie tkanek w warunkach hiperglikemii.

Czynnik wzrostu transformujący  $\beta 1$  (*TGF $\beta 1$* ) może powodować proliferację komórek endotelialnych siatkówki i nasila tworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej, wpływając w ten sposób na proces neowaskularyzacji siatkówki. Osteoprotegeryna (*OPG*) jest składową układu *OPG/RANK/RANKL* związanego z kalcyfikacją błony środkowej ściany naczyń

krwionośnych, nasilaniem procesu miażdżycowego i kontrolą stanu zapalnego. W cukrzycy układ ten ma znaczenie w utracie zdolności do wazodilatacji zależnej od rozwoju neuropatii autonomicznej. Czynniki wzrostu nerwów (NGF) odgrywa rolę w regulacji wzrostu i przeżycia neuronów, w tym odpowiedzialnych za obwody neuronowe narządu wzroku. Wykazano związek pomiędzy poziomami NGF i stadiami rozwoju DR. Reduktaza metylenotetrahydrofolianowa jest enzymem limitującym szybkość cyklu metylacji, wiąże się z podwyższeniem stężenia homocysteiny, co prowadzi do dysregulacji homeostazy oksydo-redukcyjnej i może być aktywowana przez hiperglikemię. Koaktywator-1 $\alpha$  receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PGC-1 $\alpha$ ), produkt genu *PPARGCIA*, jest koaktywatorem transkrypcyjnym obecnym na szlakach transkrypcyjnych związanych z metabolizmem glukozy i lipidów, jego związek z powikłaniami cukrzycy wynika z uszkodzenia DNA zależnego od nadprodukcji nadtlenków.

Peptyd zależny od genu kalcytoniny (*CALCA*) jest neuropeptydem mającym właściwości wazodilatacyjne i ma znaczenie w stymulacji proliferacji różnych typów komórek zaangażowanych w angiogenezę. Syntetaza tlenu azotu 3 (*NOS3*) jest enzymem wydzielanym przez śródbłonek i ogrywa rolę w napięciu ściany naczyń krwionośnych oraz proliferacji komórek. Inhibitor 1B kinazy zależnej od cyklin (*CDKN1B*) jest zaangażowany w regulację proliferacji komórek i może wpływać na zaburzenia funkcji siatkówki, takie jak nagromadzenie fibronektyny czy przerwanie bariery krew-siatkówka. Z uwagi na podobieństwo szlaków patogenetycznych wiodących do rozwoju RC i neuropatii cukrzycowej obecnej u chorych z ZSC, do wstępnej analizy wybrano właśnie wymienione powyżej polimorfizmy genowe.

W przeprowadzonych badaniach wykazano jednoznacznie, że z obecnością RC korelowały następujące warianty genowe (SNPs): rs1801133 (*MTHFR*), rs759853 (*AKR1B1*), a także rs2073618 i rs3134069 (2 warianty genu *TNFRSF11B*). Nosiciele allelu G w obrębie wariantu rs759853 (*AKR1B1*) mieli większe ryzyko obecności RC w modelu dominującym ([OR], 3.0; 95% przedział ufności [CI], 1.15–7.81;  $P = 0.02$ ). W obrębie 2 SNP-ów *TNFRSF11B* (rs3134069 i rs2073618) zaobserwowaliśmy, że obecność allela A dla wariantu rs3134069 zmniejszała ryzyko RC, zarówno w modelu recesywnym, jak i addycyjnym (OR, 3.33; 95% CI, 1.07–10.3;  $P = 0.04$ ). Przeciwnie, stwierdziliśmy mniejszą liczebność nosicieli allela C w wariantcie rs2073618 (OR, 0.28; 95% CI, 0.09–0.92;  $P = 0.04$ ). Zaobserwowaliśmy także, że rozkład częstości alleli C i G w całej populacji dla wariantu rs11466112 genu *NGF* i wariantu rs121917832 genu *CDKN1B* wynosił 100%. Analiza częstości następujących wariantów genowych: rs1553005 (*CALCA*), rs1799983 (*NOS3*), rs1801133 (*MTHFR*), rs8192678 (*PPARGCIA*), rs121917832 (*CDKN1B*), rs6330 i rs11466112 (*NGF*) i rs1800469

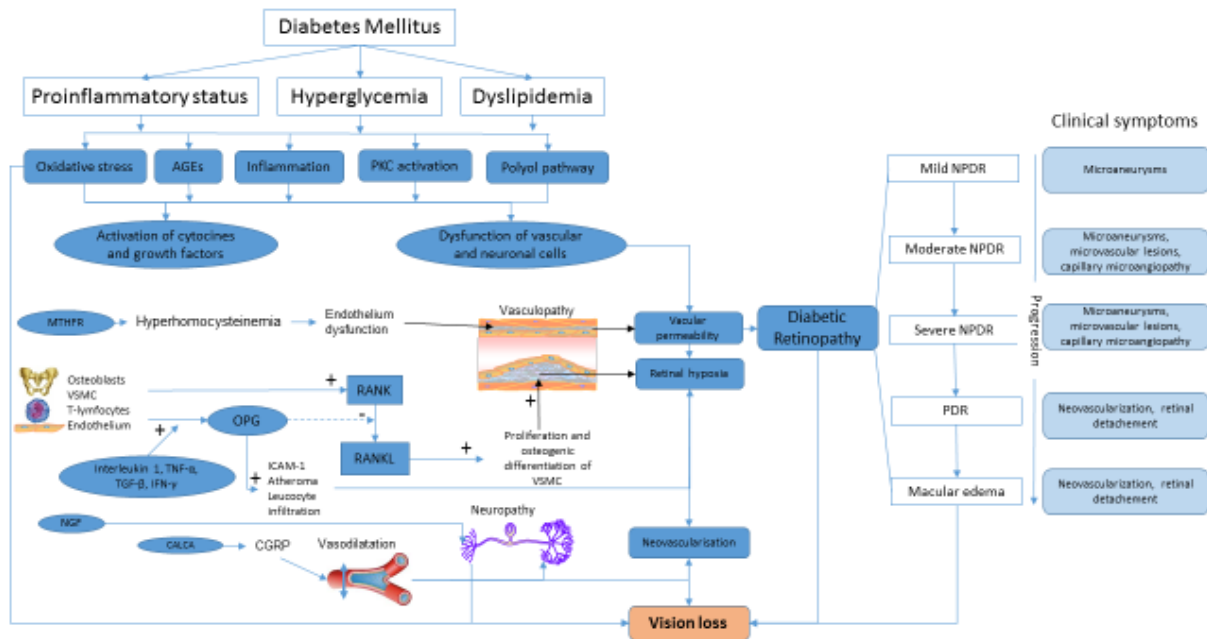
(*TGFBI*) w modelu recesywnym, addytywnymi i dominującym nie wykazała związku z obecnością RC.

Badanie wykazało, że istnieje ewidentny związek pomiędzy obecnością RC i wariantem rs3134069 (*TNFRSF11B*) w modelu recesywnym i addytywnym oraz wariantem rs759853 (*AKR1B1*) w modelu dominującym. Powyższy związek dla wariantu rs2073618 nie pozostawał obecny po adiustacji w modelu dominującym. Znaleźliśmy związek w zakresie wariantów rs1801133 w modelu recesywnym i dominującym oraz dla rs6330 w modelu recesywnym, ale po adiustacji nie były one obecne.

W powyższym badaniu jako pierwsi zbadaliśmy związek wyselekcjonowanych wariantów genowych z występowaniem retinopatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 2 i ZSC. Wskazują one na potencjalne znaczenie genu osteoprotegeryny i reduktazy aldozowej w RC u pacjentów z ZSC.

Podsumowując, należy podkreślić, że w pracy wybrano warianty genowe o dużym prawdopodobieństwie zaangażowania w patogenezę RC w grupie pacjentów z T2D i ZSC. Spośród nich trzy wydają się odgrywać znaczącą rolę w rozwoju RC, należy do nich polimorfizm rs759853 (*AKR1B1*), rs3134069 i rs2073618 (*TNFRSF11B*). Przedstawione badanie wskazuje na kierunek przyszłych badań nad genetycznym tłem powikłań w cukrzycy, w tym szczególnie obciążonej grupy osób z RC i ZSC. Wiedza dotycząca genetycznej predyspozycji do rozwoju RC może wpłynąć na szersze zrozumienie ścieżek patogenetycznych wiodących do rozwoju różnych powikłań cukrzycy.

**Rycina 1.** Wpływ adanych produktów genów na rozwój retinopatii cukrzycowej.



[3] *Genetic and environmental predictors of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and diabetic foot ulcer.*

Następna w cyklu prac podejmuje próbę określenia genetycznych i środowiskowych czynników odpowiedzialnych za rozwój przewlekłej choroby nerek u chorych z zespołem stopy cukrzycowej.

Co roku w Polsce ok. 4 tysięcy pacjentów wymaga dializoterapii z powodu schyłkowej niewydolności nerek (ESRD - end stage renal disease). U 33% spośród nich głównym powodem dializoterapii jest cukrzyca typu 2, jednak nie u wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek cukrzyca typu 2 jest jej czynnikiem sprawczym. W wielu badaniach wykazano istotny związek pomiędzy obecnością zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) i obniżeniem funkcji filtracyjnej nerek (GFR). Margolis i wsp.(2008) wykazali związek pomiędzy występowaniem amputacji i spadkiem wartości GFR u pacjentów z T2DM. W badaniu obejmującym 90,617 pacjentów z T2DM wykazano, że ryzyko amputacji było 7-krotnie wyższe gdy wartość GFR obniżała się poniżej 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> w stosunku do pacjentów z prawidłowymi wartościami tego parametru. Smith i wsp.(2002) przeprowadzili badanie na grupie 2098 pacjentów z cukrzycą poddanych amputacjom kończyn dolnych oraz na grupie kontrolnej obejmującej 2206 pacjentów, w którym wykazano, że przewlekła choroba nerek (CKD) jest wczesnym

predyktorem amputacji w tej populacji. CKD obserwowana u chorych z cukrzycą typu 2 i ZSC prowadzi do ESRD.

Etiologia CKD i ZSC jest złożona i składa się na nie wiele mechanizmów. Obydwa powikłania wynikają z patologii dużych i małych naczyń krwionośnych. W nerkach, obydwie procesy prowadzą do dysfunkcji endotelium, aktywacji układu RAA (RAS renin-angiotensin-system), czynnika transformującego beta ( $TGF\beta$ ), postępującego stanu zapalnego prowadzącego ostatecznie do obumierania podocytów i mezangium. Wszystkie wymienione powyżej czynniki powodują skłonność do wazokonstrykcji naczyń nerkowych, zwłóknienia miąższu nerkowego i w efekcie stwardnienia kłębuszkówC. i dysfunkcji cewek nerkowych. Zmiany strukturalne powodują zmniejszenie przepływu nerkowego, filtracji kłębuszkowej, co przekłada się na utratę ich funkcji. Mikro- i makroangiopatia leży u podłoża czynników D. w etiopatogenetycznych ZSC, tj. neuropatii i zmian miażdżycowych tętnic kończyn dolnych (PAD).

Cukrzycowa neuropatia wynika z zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu aktywowanych przez cykl poliowy, heksozaminy, późnych produktów glikacji (AGE), kinazy białkowej C (PKC) i stresu oksydacyjnego. PAD w cukrzycy reprezentuje szczególnie nasiloną formę arteriopatii. Łączy ona w sobie dwa wzorce kalcyfikacji naczyniowej - wewnątrznaczyniową (atherosclerosis), zależną od klasycznych czynnikówE. ryzyka procesu miażdżycowego oraz śródnaczyniową (arteriosclerosis), wynikającą m.in. z neuropatii. Obydwa procesy, tj. neuropatia i PAD ostatecznie zmniejszają dowóz tlenu do mikrokrążenia i powodują zmiany wazokonstrykcyjne w drzewie naczyń tętniczych kończyn dolnych.

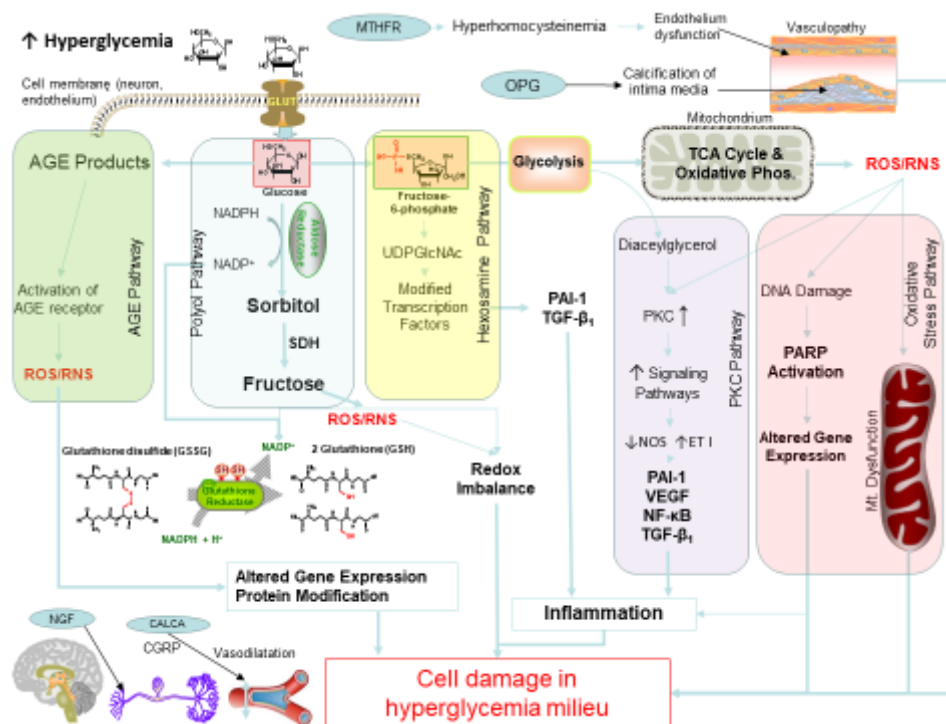
Celem opisywanego badania była determinacja genetycznych i środowiskowych czynników odpowiedzialnych za rozwój CKD u chorych z DF. Bazując na przeglądzie literaturowym, wybraliśmy najbardziej obiecujące polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs), zaangażowane w etiopatogenezę waskulopatii i mikroangiopatii: *AKR1B1* (gen reduktazy aldozowej; rs759853), *TGFBI* (gen transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ 1; rs1800469), *TNFRSF11B* (gen czynnika 11b nadrodziny dla receptora czynnika martwicy guza, powszechnie opisywanego w literaturze jako osteoprotegeryna, rs2073618, rs3134069), *NGF* (czynnika wzrostu nerwów, rs6330, rs11466112), *MTHFR* (gen reduktazy metylenotetrahydrofolianowej; rs1801133), *PPARGCIA* (gen jądrowego receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów; rs8192678, rs1553005), *CALCA* (gen peptydu zależnego od genu kalcytoniny - calcitonin gene-related peptide gene, rs1553005), *NOS3* (gen syntetazy tlenu azotu - nitric oxide synthase 3 gene, rs1799983), *CDKN1B* (gen inhibitora 1B kinazy zależnej od cyklin - cyclin-dependent kinase inhibitor 1B gene;

rs121917832). Badania przeprowadzono wśród pacjentów z ZSC i cukrzycą typu 2, z i bez CKD.

Analiza regresji logistycznej jednoczynnikowej wykazała, że do czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek należą średnie stężenie kreatyniny, masa ciała, obwód w biodrach, obecność choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego i retinopatii cukrzycowej. Każdy wzrost stężenia kreatyniny o 1 mg/dl powyżej zakresu normy powoduje wzrost ryzyka przewlekłej choroby nerek o 4,5%. Ryzyko to zwiększa także o 3,7% każdy dodatkowy kilogram masy ciała, a o 6,3% zwiększenie obwodu bioder o każdy 1 centymetr. Ryzyko CKD zwiększały współwystępowanie choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, retinopatii cukrzycowej, odpowiednio 2,7 -raza, 7,3- raza i 4,4- raza.

Analiza genetyczna wskazuje na ochronne znaczenie allele A polimorfizmu rs3134069 w zakresie występowania CKD u chorych z DF i T2DM w następujących wariantach allelicznych: [AA] vs. [AC] and [AA] vs. [AC + CC]. Allel C występował rzadziej w stosunku do allele A w populacji chorych cukrzycą typu 2 i ZSC. Podsumowując, obecność określonych wariantów F. w allelicznych w zakresie polimorfizmu rs3134069 genu osteoprotegeryny wydaje się mieć znaczenie ochronne dla rozwoju przewlekłej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i zespołem stopy cukrzycowej.

Rycina 2. przedstawia szlaki opisujące znaczenie patofizjologiczne produktów badanych genów na rozwój przewlekłej choroby nerek u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej



[4] *Risk factors of charcot neuroarthropathy development in patients with type 2 diabetes*

W tej pracy zbadano rzadkie powikłania neuroartropatycznego cukrzycy, jakim jest neuroartropatia Charcota.

Neuroosteoartropatia Charcota (NC, określana także w piśmiennictwie jako staw Charcota, czy artropatia Charcota) jest rzadkim powikłaniem cukrzycy charakteryzującym się postępującą destrukcją stawów, najczęściej stopy, prowadzącym często do amputacji kończyn dolnych. Saltzman i wsp. (2005) wykazali, że problem amputacji dotyczy 2.7% pacjentów z NC, podczas gdy obecność owrzodzenia zwiększa to ryzyko 12-krotnie. Samo owrzodzenie, bez cech neuroartropatii, zwiększa ryzyko amputacji. Ponieważ w badaniach wykazywano, że owrzodzenia dotyczyły nawet 34% chorych z NC, co stanowi znacząco większy odsetek aniżeli w przypadku osób bez cech neuroartropatii.

NC nie jest schorzeniem swoistym dla cukrzycy, ale obecnie pojawia się najczęściej u pacjentów z wieloletnim przebiegiem źle kontrolowanej metabolicznie cukrzycy. Stuck i wsp. (2008) wykazali, że podwyższony odsetek hemoglobiny glikowanej wiązał się ze zwiększeniem ryzyka powstania NC o 30%, w badaniu Fabrina i wsp.(2000) odsetek ten wynosił średnio 9,4% w tej grupie pacjentów. Jeffcoate i wsp.(2008) wykazali, że hiperglikemia może prowadzić do zakłócenia równowagi pomiędzy aktywnością osteoklastówG. i osteoblastów promując zmiany w utkaniu kostnym.

Najważniejszym czynnikiem w patogenezie NC jest neuropatia autonomiczna, która nakłada się na obwodową neuropatię czuciowo-ruchową. NC z reguły manifestuje się w fazie przewlekłej, jako deformacja wynikająca z kaskady zdarzeń poprzedzonych przez niewyczuwalny przez pacjenta uraz. Według badań Armstronga i wsp. (1997) aż 73% nie jest w stanie podać epizodu urazu, który poprzedził rozpoznanie NC. W wielu badaniach potwierdzono jednak istotną progresję choroby po epizodzie urazu, co potwierdza teorię urazowo-neuronalną w patogenezie NC. Obecne analizy skupiają się na zjawisku miejscowego stanu zapalnego związanego z aktywacją układu OPG/RANK/RANKL. Taka nadmierna aktywacja ma miejsce w specyficznych okolicznościach, np. u chorych z osteodystrofia nerkową, glikokortykoterapią, zaburzeniami odżywiania. RANKL jest czynnikiem promującym resorpcję kostną i mikrołamania poprzez stymulację prekursorów osteoklastów, które ulegają różnicowaniu do dojrzałych osteoklastówH.w.

Celem prezentowanego badania była ocena czynników w wpływających na występowanie CN u pacjentów z cukrzycą typu 2 w stosunku do grupy kontrolnej pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej o etiologii neuropatycznej bez CN.

Przeprowadzone przez nas badania wykazały, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka wydaje się być płeć męska, zwiększająca szansę wystąpienia stawu Charcota blisko 5-krotnie (OR = 4,94, 95% CI: 1,63-15,03,  $P = 0,003$ ). Do czynników ryzyka zaliczyliśmy także młodszy wiek chorych z neuropatycznym ZSC (OR = 0,92, 95% CI: 0,87-0,96,  $P = 10^{-4}$ ), średni wiek wynosił 56 lat w grupie badanej i 65 lat w grupie kontrolnej. Również czas trwania cukrzycy miał istotne znaczenie w rozwoju neuroartropatii Charcota (9 vs 3 lata; OR = 1,19, 95% CI: 1,08-1,32,  $P = 2 \cdot 10^{-5}$ ). Czynnikiem ryzyka były także masa ciała (OR = 1,03; 95% CI: 1,00-1,05;  $P = 0,03$ ) i wzrost OR = 1,08; 95% CI: 1,02-1,14;  $P = 0,007$ ).

Siłą przedstawianego badania jest pogłębiona analiza czynników I. w antropometrycznych i klinicznych i jasne kryteria włączenia chorych do badania, biorąc pod uwagę złożoność obrazu klinicznego choroby. Analiza ta przedstawia czynniki ryzyka, na podstawie których można zakwalifikować chorego do grupy ryzyka powstania NC. Jest to także pierwsze badanie, w którym udowadniamy zależność rozwoju NC od płci. Ponieważ przypadki ZSC obserwowane są także częściej u mężczyzn, być może ta sama przyczyna leży u podłoża tego faktu. Ponieważ jednak w badaniu wykazano różnice pomiędzy czynnikami ryzyka NC i innych postaci ZSC, ich etiopatogeneza musi być odmienna. Wyniki przedstawianego badania sugerują istnienie niezależnych czynników J. genetycznych predysponujących do rozwoju CN, a hipoteza ta została zbadana i jest aktualnie przygotowywana do druku w formie publikacji.

Wyniki pracy mogą posłużyć jako narzędzie służące do wczesnej identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia NC i podjęcia wczesnych działań prewencyjnych, w tym terapeutycznym celem przeciwdziałania rozwojowi tego groźnego powikłania cukrzycy.

[5] *Osteoprotegeringene rs2073617 and rs3134069 polymorphisms in type 2 diabetes patients and sex specific rs2073618 polymorphism as a risk factor for diabetic foot.*

Cykl przedstawionych prac kończą badania polimorfizmu genu dla osteoprotegeryny i jego wpływu na rozwój ZSC.

Prowadzone ostatnio badania dotyczące Wzrost wiedzy w zakresie roli układu OPG/RANKL/RANK w dużej mierze inspirują badaczy do stosowania nowopoznanych związków, szczególnie osteoprotegeryny (OPG). OPG jest białkiem należącym do nadrodziny czynnika martwicy guza (TNF). Odgrywa rolę w regulacji metabolizmu kostnego. Jego rola polega na ochronie receptora aktywatora czynnika jądrowego  $\kappa$ B (RANK) przed interakcją z jego ligandem (RANKL). Podczas nieobecności OPG, RANKL łączy się z RANK obecnym na wszystkich liniach komórkowych osteoklastów, prowadząc do resorpcji kostnej. OPG jest



antagonistą RANKL, wykazuje więc rolę ochronną dla resorpcji kostnej. Polimorfizmy genu OPG (*TNFRSF11B*) są zaangażowane w patogenezę wielu chorób. Stwierdzono, że polimorfizm rs3134069 tego genu powiązany jest z występowaniem osteoporozy, choroby Pageta, idiopatycznej hiperfosfatemii i zwiększonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Badania ostatnich lat wykazały związek wariantów rs3134069 i rs2073618 genu *TNFRSF11B* z występowaniem NC, jednej z postaci ZSC. ZSC jest powikłaniem cukrzycy o złożonej etiologii, wiążącym się z opóźnionym gojeniem owrzodzeń i w konsekwencji amputacji kończyn dolnych. W przypadku jednak obecności NC, ryzyko to jest bardzo duże.

Jedynie interwencja medyczna na wczesnych etapach rozwoju tego powikłania, w tzw. ostrej fazie, może zahamować postępujące zmiany resorbcyjne powierzchni stawowych. U wielu chorych diagnoza stawiana jest zbyt późno, co skutkuje utrwaloną deformacją i powstawaniem owrzodzeń. Z tego też powodu neuroartropatia Charcota zdiagnozowana w jego fazie przewlekłej zwykle prowadzi do amputacji. W badaniu Holeckiego i wsp.(2012) obejmującym 5-letnią obserwację otyłych kobiet w wieku około menopauzalnym, oceniano biomarkery gęstości mineralnej kości. Wykazano, że otyłe kobiety w wieku postmenopauzalnym cechowały niższe stężenia OPG aniżeli nieotyłych kobiet. Z wymienionych powyżej powodów OPG wydaje się być istotnym czynnikiem w patogenezie ZSC, a szczególnie stawu Charcota.

W oparciu o bazę HapMap i dostępne dane literaturowe wytypowaliśmy 3 pojedyncze polimorfizmy nukleotydowe (SNPs) do oceny: rs2073617 (C950T), rs2073618 (C1181G) i rs3134069 (T245G). SNP rs3134069 jest zlokalizowany w regionie promotorowym, rs2073617 w regionie 5' nie podlegającym translacji (5'UTR), i rs2073618 w pierwszym egzonie genu *TNFRSF11B*. Obecność allele G w wariacie rs2073618 (C1181G) powoduje zamianę pochodnych asparagianu na lizynę (N3K) w końcu 3' regionu sygnalizacyjnego *TNFRSF11B*, co powoduje zmianę aktywności białka. Celem badania było zbadanie, czy warianty polimorficzne rs2073617 (C950T), rs2073618 (C1181G) i rs3134069 (T245G) genu *TNFRSF11B* stanowią czynniki ryzyka dla powstania ZSC, niezależnie od jego typu. Przesłanką do podjęcia badania nad rolą układu OPG/RANKL/RANK był jego udział w szlakach patogenetycznych rozwoju czynników etiologicznych ZSC, zarówno jego postaci niedokrwiennej, jak i neuropatycznej. Wydaje się, że genetyczna zmienność w genie *TNFRSF11B* może wyjaśniać powstanie ZSC u niektórych pacjentów z cukrzycą.

Nasze wyniki wskazują, że niezależnie od wieku chorych, czas trwania cukrzycy wiązał się ze zwiększeniem ryzyka powstania ZSC. U pacjentów z cukrzycą, ryzyko ZSC wzrasta o

4% na każdy kolejny rok jej trwania. Badanie pokazuje, że obecność allele C w obrębie rs2073618 jest czynnikiem ryzyka powstania ZSC u pacjentów z cukrzycą w wariancie allelicznym [CC] vs. [CG + GG] (OR, 1.72; P = 0.035) w stosunku do zdrowych pacjentów z grupy kontrolnej. Związek ten jest swoisty dla płci i obserwowany wyłącznie u mężczyzn.

Wykazano go w następujących wariantach allelicznych: CC vs. GG (OR, 3.16; P = 0.011), CC vs. CG (OR, 3.33; P = 0.002) and [CC] vs. [CG + GG] (OR, 3.28; P = 0.002). Podobne związki zaobserwowano w grupie mężczyzn z ZSC i z cukrzycą bez ZSC w następujących wariantach: CC vs. CG (OR, 2.69; P = 0.018), CC vs. GG (OR, 2.30; P = 0.076), i [CC] vs. [CG + GG] (OR, 2.56; P = 0.020). Ponadto wykazaliśmy statystycznie znamienne związki dla pacjentów z ZSC o etiologii neuropatycznej u homozygot CC vs. CG (OR, 2.50; P = 0.044). Istnienie silnego związku pomiędzy obecnością allele C i płcią męską był obecny u pacjentów z ZSC o etiologii neuropatycznej w następujących wariantach allelicznych: [CC] vs. [CG + GG] (OR, 3.17; P = 0.029) i CC vs. CG (OR, 3.49; P = 0.02). W zakresie polimorfizmu rs2073617, allel A odgrywał rolę ochronną przed wystąpieniem ZSC u kobiet w wariancie AA vs. AG (OR, 0.45; P = 0.045).

Powyższe obserwacje potwierdzają, że wystąpienie ZSC, szczególnie o etiologii neuropatycznej, ma podłoże genetyczne. Stwierdzono, że układ OPG/RANKL/RANK jest zaangażowany w patogenezę powikłań cukrzycy, w tym obecność ZSC. Pomimo to, nie każdy polimorfizm genu TNFRSF11B wykazuje istotną częstość w populacji chorych z każdym typem ZSC. Silną stroną prezentowanej analizy jest włączenie do badania chorych z typem 2 cukrzycy i grupy kontrolnej osób zdrowych, których porównywano niezależnie z pacjentami z cukrzycą i ZSC.

W czasie publikacji wyników tych badań, na świecie rozpoczęto już pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem denosumabu, inhibitora RANKL u chorych z osteoporozą, leku obecnie stosowanego w tym wskazaniu. Aktualnie trwają próby *out-off-label* podawania tego leku chorym z neuroartropatią Charcota.

Badania zamieszczone w tej publikacji były finansowane z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w systemie NCN - numer N404165234 1652/B/P01/2008/34 oraz badań statutowych Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego - numer 1WO/NM1/2010.

### C. Uzasadnienie podjęcia prac i potencjalne wykorzystanie uzyskanych wyników

Dotychczas dowiedziono, że wywiad rodzinny odgrywa ogromną rolę w ocenie ryzyka wielu chorób, w tym choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy. Wpływ rodzinnego wywiadu cukrzycy na zdrową populację był badany w wielośrodkowym badaniu, w którym wzięło udział 799 uczestników. Zaobserwowano, że posiadanie w rodzinie jednego krewnego 1 stopnia z cukrzycą typu 2 znacząco zwiększa ryzyko rozwoju insulinooporności w zdrowej populacji. Ponadto dziedziczenie jest silnym predyktorem rozwoju cukrzycy typu 2. Badania udowodniły, że obecność krewnego 1-stopnia z cukrzycą typu 2 zwiększa 3-krotnie ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w stosunku do osób, które nie posiadają takich krewnych. Poza dziedziczeniem, na rozwój cukrzycy wpływają środowiskowe czynniki ryzyka. Otyłość i niektóre czynniki związane ze stylem życia, takie jak spożywanie alkoholu i dieta związane są z rodzinnym występowaniem cukrzycy i te "nie-genetyczne" czynniki wyjaśniają w znaczącym stopniu związek pomiędzy rodzinnym tłem i ryzykiem powstania cukrzycy typu 2. Z kolei w badaniu *Masaru i wsp.* (2013) zwrócono uwagę, że rodzinny wywiad cukrzycy był związany z pojawieniem się cukrzycy niezależnie od innych czynników ryzyka, takich jak otyłość, insulinooporność i styl życia wśród kobiet i mężczyzn w populacji japońskiej.

Pomimo że pojawiło się wiele badań opisujących dziedziczne tło cukrzycy typu 2, podjęto niewiele badań oceniających molekularne tło rozwoju ZSC. Obserwacje własne dokonywane wśród rodzin osób, u których wystąpił ZSC wskazują, że u osób spokrewnionych stwierdzano także owrzodzenia stóp związane z obecnością cukrzycy. Dało to podstawy do poszukiwania panelu genów, które mogłyby stanowić potencjalne narzędzie diagnostyczne dla wyodrębnienia osób szczególnie narażonych na powstanie ZSC. Należy podkreślić, że w naszych obserwacjach skupialiśmy się na ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2, u których doszło do rozwoju ZSC. Powyższe obserwacje zaowocowały cyklem prac poświęconych poszukiwaniu genów odpowiedzialnych za rozwój ZSC oraz powikłań mikroangiopatycznych (retinopatia, nefropatia) u chorych z ZSC.

W przeprowadzonych badaniach wykazano przede wszystkim, że:

- Genami, w obrębie których należy szukać markerów szczególnej podatności do rozwoju ZSC, w tym jego szczególnej postaci jaką jest neuroostroartropatia Charcota oraz przewlekłej choroby nerek i retinopatii w tej grupie chorych są geny: osteoprotegeryny, reduktazy aldozowej i omentyny:

- obecność allele C w obrębie polimorfizmu rs2073618 genu *TNFRSF11B* (genu osteoprotegeryny) jest czynnikiem ryzyka powstania ZSC u pacjentów z cukrzycą. Związek ten jest swoisty dla płci i obserwowany wyłącznie u mężczyzn
- obecność allele A polimorfizmu rs3134069 w zakresie polimorfizmu rs3134069 genu *TNFRSF11B* (genu osteoprotegeryny) wydaje się mieć znacznie ochronne dla rozwoju przewlekłej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i zespołem stopy cukrzycowej
- w patogenezie rozwoju retinopatii cukrzycowej u chorych z zespołem stopy cukrzycowej poza polimorfizmami genu osteoprotegeryny rs3134069 i rs2073618 (gen *TNFRSF11B*), należy brać pod uwagę: polimorfizm rs759853 genu reduktazy aldozowej (gen *AKR1B1*). Obecność allele A dla wariantu rs3134069 zmniejsza ryzyko RC, przeciwnie, nosiciele allele C w wariacie rs2073618 mają większe ryzyko tego powikłania. Nosiciele allele G obrębie wariantu rs759853 (*AKR1B1*) mają większe ryzyko obecności retinopatii cukrzycowej.
- analiza wariantu allelicznego rs2274907 genu *ITLN1* (genu omentyny) wskazuje, że obecność allele A u chorych z cukrzycą typu 2 może predysponować do rozwoju ZSC. Grupą szczególnego ryzyka w aspekcie rozwoju tego powikłania są mężczyźni będący nosicielami tego wariantu nukleotydowego.
- Poza czynnikami genetycznymi, istnieją środowiskowe czynniki ryzyka, które istotnie wpływają na powstanie ZSC i innych powikłań mikroangiopatycznych.
  - Dla powstania ZSC największe znaczenie mają: czas trwania cukrzycy (u pacjentów z cukrzycą, ryzyko ZSC wzrasta o 4% na każdy kolejny rok jej trwania) i płeć męska (płeć męska zwiększa ryzyko ZSC prawie 3-krotnie).
  - Do czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek u chorych z ZSC należą średnie stężenie kreatyniny, masa ciała, obwód w biodrach, obecność choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego i retinopatii cukrzycowej. Każdy wzrost stężenia kreatyniny o 1 mg/dl powyżej zakresu normy powoduje wzrost ryzyka przewlekłej choroby nerek o 4,5%. Ryzyko to zwiększał także o 3,7%

każdy dodatkowy kilogram masy ciała, a o 6,3% zwiększenie obwodu bioder o każdy 1 centymetr. Ryzyko przewlekłej choroby nerek zwiększały współwystępowanie choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, retinopatii cukrzycowej, odpowiednio 2,7 -raza, 7,3- raza i 4,4- raza.

- Czynniki ryzyka neuroosteoartropatii Charcota są: płeć męska (zwiększenie ryzyka powstania NC 5-krotne), wiek, czas trwania cukrzycy i wzrost pacjentów, ponadto czynnikiem, który nasila występowanie tego schorzenia jest masa ciała i obwód ich bioder. W przypadku chorych ze stawem Charcota zauważalny jest istotnie młodszy wiek rozpoznania ZSC i samej cukrzycy. Przedstawiane wyniki dowodzą, poza rolą czynników środowiskowych, istnienia predyspozycji genetycznej do wczesnego rozwoju neuroartropatii Charcota u chorych z ZSC o etiologii neuropatycznej.
- Fakt powtarzalności we wszystkich pracach występowania płci męskiej jako czynnika ryzyka, wskazuje na konieczność objęcia szczególną ochroną tej grupy pacjentów.

Związek pomiędzy badanymi wariantami allelicznymi ocenianych genów poszerza naszą wiedzę o wpływie zmienności genu na ostateczny fenotyp kliniczny, jakim jest ZSC. Przedstawiane badanie wskazuje na kierunek przyszłych badań nad genetycznym tłem powikłań w cukrzycy. Wiedza dotycząca genetycznej predyspozycji do rozwoju ZSC, retinopatii cukrzycowej i przewlekłej choroby nerek może wpłynąć na szersze zrozumienie ścieżek patogenetycznych wiodących do rozwoju powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy.

Wyniki te mogą stać się narzędziem służącym do wczesnej identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia ZSC i podjęcia wczesnych działań prewencyjnych, w tym terapeutycznych, celem przeciwdziałania rozwojowi tego groźnego powikłania cukrzycy, a tym samym zmniejszenia kosztów bezpośrednich i pośrednich terapii. Podobnie jak w przypadku hemoglobiny glikowanej, która pierwotnie była parametrem ujmowanym w badaniach naukowych, a następnie stała się złotym standardem określającym długofalowe wyrównanie cukrzycy, tak i polimorfizmy genów mogą w niedalekiej przyszłości stać się markerem warunkującym podejście kliniczne i strategie terapeutyczne u pacjentów z cukrzycą. Badania przedstawione w tezach mojej rozprawy habilitacyjnej mają więc bezpośrednie implikacje terapeutyczne i stanowią istotny wkład do wiedzy o zespole stopy cukrzycowej.

## V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

- A. Analiza bibliometryczna (sporządzona przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

Liczba publikacji, w tym jako pierwszy autor lub autor korespondujący: **88** (43)

Liczba publikacji oryginalnych pełnotekstowych, w tym jako pierwszy autor lub autor korespondujący: **29** (10)

Liczba rozdziałów w podręcznikach: **36**

Współredakcja monografii naukowych: **3**

Liczba doniesień zjazdowych: **101**

Całkowity wskaźnik IF publikacji: **19,086**

Publikacje oryginalne pełnotekstowe: **19,019**

Prace poglądowe: **0,067**

Prace pełnotekstowe w suplementach czasopism: **1**

Listy do redakcji czasopism: **0**

Punkty MNiSW/KBN: **546**

Liczba cytowań z bazy Web of Science: (z wyłączeniem autocytowań): **41**

Wskaźnik Hirscha: **4**

- B. Tematyka pozostałych prac badawczych

Po rozpoczęciu pracy w Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii rozpoczęłam badania nad genetycznymi i środowiskowymi uwarunkowaniami nowotworów jelita grubego. W badaniach tych wykazano, że polimorfizm rs10456642 genu MDR1/ABCB1 (Multi DrugResistance 1/ATP-bindingcassettesub-family B member 1 gene) może być zaangażowany w patogenezę raka jelita grubego, co ma szczególne znaczenie u mężczyzn. Oceniałam także inne zmiany patologiczne obecne w świetle jelita grubego, mogące wpływać na karcynogenezę. Podsumowaniem tych analiz jest cykl prac poświęconych czynnikom ryzyka występowania stanów nowotworowych jelita grubego, w tym u chorych na cukrzycę typu 2.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Malinowski M, Nehring P, Bartkowiak-Wieczorek J, Bogacz A, Żurawińska-Grzelka E, Krasnodębski P, Muszyński J, Grzela T, Przybyłkowski AM, Czupryniak L. The MDR1/ABCB1 genes 1045642 polymorphism in colorectal cancer. Archives of Medical Science. 2017; :1-6.

- Nehring P, Nehring I, Dębce KK, Krasnodębski P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Kotarski PM, Czupryniak L, Muszyński J. Przygotowanie do planowych endoskopowych badań przewodu pokarmowego u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. *Kardiologia w Praktyce*. 2016; 10(1): 10-16.
- Krasnodębski P, Bork M, Książek M, Dębce KK, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Nehring P, Karnafel W. Uchyłki jelita grubego u pacjentów z nadwagą i otyłością. *Medycyna Metaboliczna*. 2014; 18(2): 39-43.
- Nehring P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Karnafel W. Zespół jelita drażliwego - nowe spojrzenie na etiopatogenezę. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2011; 6(1): 17-22.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Nehring P, Stelmasiak P, Karnafel W. The frequency of neoplastic colon lesions in obese patients. *Gastroenterologia Polska*. 2010; 17(1): 36-40.
- Krasnodębski P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Nehring P, Stelmasiak P, Nyckowski J, Stankiewicz R, Karnafel W. Analiza czynników ryzyka występowania stanów nowotworowych jelita grubego u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2010; 10(1): 34-40.

W ramach współpracy z Zakładem Biologii i Parazytologii badałam zachowania glukoporterów w komórkach układu krwiotwórczego, w tym wpływ leków przeciwcukrzycowych na ekspresję glukoporterów w limfocytach pacjentów z cukrzycą. Brałam także udział w przygotowaniu cyklu publikacji poświęconych roli cytokin w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, co stworzyło podstawy do wyboru polimorfizmów genowych badanych u chorych z zespołem stopy cukrzycowej.

- Sobczyk-Kopciół AS, Szablewski LA, Oleszczak B, Grytner-Zięcina B, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W, Warnawin E. Expression of selected glucose transporters in peripheral blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes mellitus managed with insulin. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2008; 8(4): 159-164.
- Szablewski Leszek A, Oleszczak B, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W, Grytner-Zięcina B. Deoxy-D-glucose transport into lymphocytes, granulocytes and erythrocytes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2007; 7(5): 245-255.

- Szablewski LA, Sobczyk-Kopcioł AS, Oleszczak B, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W, Grytner-Zięcina B. Expression of glucose transporters in peripheral blood cells in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the mode of therapy. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2007; 7(4): 204-212.
- Rumianowska A, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W. Osteoprotegeryna jako marker choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą. *Kardiologia w Praktyce*. 2014; 8(1): 30-35.
- Rumianowska A, Nehring P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Karnafel W. Osteoprotegerynaczy nowy marker procesu miażdżycowego pomoże w wykrywaniu osób zagrożonych amputacją?. *Leczenie Ran*. 2011; 8(1): 1-5.
- Bogacz A, Karasiewicz M, Bartkowiak-Wieczorek J, Ożarowski M, Seremak-Mrozikiewicz A, Kujawski R, Mikołajczak PŁ, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Bobkiewicz-Kozłowska T, Czerny B, Grześkowiak E, Mrozikiewicz PM.. Effect of *Camellia sinensis* extract on the expression level of transcription factors and cytochrome P450 genes coding phase I drug-metabolizing enzymes. *Herba Polonica*.
- Krasnodębski P, Dębce KK, Kmiecik M, Wójcik-Sosonowska E, Jasik MJ, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W. Fizjologiczne mechanizmy działania adiponektyny. *Medycyna Metaboliczna*. 2014; 18(1): 65-69.

Poza sposobami leczenia miejscowego ran przewlekłych (terapia podciśnieniowa, stosowanie czynników wzrostu) poszukuje się sposobów optymalizujących regenerację tkanek o zasięgu ogólnoustrojowym. W ostatnim okresie poszukuje się niezależnych, poza wpływem na glikemię, mechanizmów działania leków przeciwcukrzycowych. Wprowadzenie skuteczniejszej farmakoterapii jest możliwe po uprzednim lepszym poznaniu mechanizmów towarzyszących rozwojowi ran w oparciu o odpowiednio opracowane modele zwierzęce. W celu oceny wpływu takiej terapii na proces gojenia rany przewlekłej, potrzebujemy powtarzalnego modelu zwierzęcego, odwzorowującego możliwie jak najwierniej warunki zaobserwowane u pacjentów z wieloletnią cukrzycą.

Dotychczas nie stworzono uniwersalnego modelu zwierzęcego rany przewlekłej najbardziej zbliżonego do warunków obserwowanych podczas gojenia ran u ludzi z wieloletnią cukrzycą. Wynika to z trudności odwzorowania warunków generowania przewlekłych powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii w warunkach laboratoryjnych. Poza poszukiwaniem najbardziej homogennych gatunków zwierząt, standaryzacji tworzenia oraz



zaopatrywania rany, ważne jest także uzyskanie optymalnego rachunku ekonomicznego. Wychodząc z założenia, że odpowiednio opracowane modele zwierzęce, odwzorowujące możliwie jak najwierniej procesy regeneracji tkanek u pacjentów z wieloletnią cukrzycą pozwolą w przyszłości na skuteczniejszy dobór farmakoterapii, postanowiłam porównać wpływ insuliny i metforminy na proces gojenia ran przewlekłych w doświadczalnym modelu cukrzycy streptozotocynowej u szczurów rasy Wistar. Zdobyty materiał porównawczy może stanowić początek rozważań nad szerokim wpływem leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny, na mechanizmy gojenia ran w cukrzycy. Zagadnienie leczenia ran w aspekcie cukrzycy zaowocowało cyklem prac, których celem była próba odpowiedzi na pytania dotyczące optymalizacji procesu leczenia ran.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Mieczkowski M, Siwko T, Bujalska-Zadrożny MI, de Corde A, Gąsińska E, Duda K, Grzela T, Krejner A, Dulski R, Piątkowski T, Nowak A, Krzymień J. Nowy model ran przewlekłych w cukrzycy – badanie pilotażowe u szczurów rasy Wistar. *Leczenie Ran*. 2015; 12(1): 33-39.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Kania J, Bucior E, Nowak A, Grzela T, Krejner A, Czupryniak L. Rola czynników angiopoetycznych w procesie gojenia ran u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ZSC o etiologii neuropatycznej przy zastosowaniu terapii podciśnieniowej. *Leczenie Ran*. 2015; 12(4): 171-178.

W ramach współpracy z Zakładem Farmakoekonomiki WUM w Warszawie prowadziłam analizy kosztów leczenia ZSC w Polsce. Efektem tej współpracy stała się także adaptacja do warunków polskich skali służącej do oceny jakości życia u chorych z zespołem stopy cukrzycowej. Prowadziłam także analizy oceniające zachowania zdrowotne pacjentów z cukrzycą w zakresie prewencji ZSC.

- Macioch T, Sobol E, Krakowiecki A, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Kasprowicz M, Hermanowski TR. Health related quality of life in patients with diabetic foot ulceration — translation and Polish adaptation of Diabetic Foot Ulcer Scale short form. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017; 15(15): 1-8.
- Macioch T, Zalewska U, Sobol E, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krakowiecki A, Hermanowski TR. The Indirect Costs of Diabetic Foot Ulcers in Poland. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2015; 6(5): 1-6.

- Mieczkowski M, Siwko T, Parafiniuk J, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Krzymień J, Czupryniak L. Zachowania zdrowotne pacjentów z cukrzycą w zakresie prewencji zespołu stopy cukrzycowej. *Leczenie Ran*. 2015; 12(4): 191-195.

Prowadzona systematycznie analiza stanu klinicznego chorych z zespołem stopy cukrzycowej zaowocowała cyklem prac poświęconych czynnikom ryzyka powstania ZSC, czynnikom ryzyka amputacji kończyn dolnych oraz umieralności w tej grupie chorych. Badanie obserwacyjne dotyczące umieralności pacjentów z zaawansowanym zespołem stopy cukrzycowej jest unikalną w skali kraju analizą, drugą jaka ukazała się po ponad 20 latach poświęconą tej tematyce w polskiej literaturze medycznej.

- Nehring P, Makowski A, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Sobczyk-Kopciół AS, Płoski RT, Karnafel W. Risk factors of diabetic foot of neuropathic origin in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia Polska*. 2015; 66(1): 10-14.
- Nehring P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krzyżewska M, Sobczyk-Kopciół AS, Płoski RT, Broda G, Karnafel W. Diabetic foot risk factors in type 2 diabetes patients: a cross-sectional case control study. *Journal of Diabetes&MetabolicDisorders*. 2014; 13:1-5.
- Krasnodębski P, Zoń AM, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W. Ryzyko amputacji i umieralność osób z zaawansowanym zespołem stopy cukrzycowej – badanie obserwacyjne. *Medycyna Metaboliczna*. 2013; 17(4): 29-33.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Karliński M, Nehring P, Rosiński G, Iżycka M, Dębce KK, Pogodzińska K, Karnafel W. Czynniki ryzyka amputacji kończyn dolnych w zespole stopy cukrzycowej. *Leczenie Ran*. 2011; 8(1): 15-20.

Prowadząc szeroko zakrojoną współpracę z innymi ośrodkami uniwersyteckimi o zasięgu krajowym i zagranicznym, wprowadzałam nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z cukrzycą i zespołem stopy cukrzycowej. Narzędziem diagnostycznym w rokowaniu zagojenia owrzodzeń stopy stał się przezskórny pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu. Aktualnie trwają prace z Zakładem Radiologii WUM i Kliniką Chirurgii Naczyniowej i Transplantologicznej WUM nad jego zastosowaniem jako nieinwazyjnej metody służącej monitorowaniu stanu utlenowania tkanek stopy. Dotyczy to szczególnie chorych, u których z różnych powodów, wykonanie badań z zastosowaniem środków kontrastowych, może stwarzać istotne klinicznie ryzyko nefropatii pokontrastowej, np. u chorych po transplantacji nerek.

Wspólnie z Zakładem Medycyny Nuklearnej prowadziliśmy projekt zastosowania nowych znaczników radioizotopowych w diagnostyce zapaleń kości i szpiku kostnego. Wykazaliśmy ich dużo większą swoistość od dotychczas stosowanych w tym wskazaniu. Brałam także udział w projekcie KBN zainicjowanym przez Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, w którym jako drugim ośrodkiem w Europie wykorzystano narzędzia telemedyczne do monitorowania stanu owrzodzeń oraz poziomów ciśnienia tętniczego i glikemii u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej.

Wraz z powyższym Instytutem realizuję projekty z zastosowaniem zminiaturyzowanego systemu do oceny pola powierzchni ran dostępnego w aplikacjach telefonów komórkowych. System ten docelowo ma znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Prowadziłam także prace nad oceną temperatury skóry otoczenia rany jako narzędzia rokowniczego w ocenie nasilenia cech stanu zapalnego. Wspólnie ze współpracownikami wprowadzałam leczenie za pomocą terapii podciśnieniowej u chorych z zespołem stopy cukrzycowej, wykazując przewagę tej metody nad tradycyjnymi sposobami terapeutycznymi.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Nowocień J, Rowiński OK, Bilski R, Macech M, Szopiński P, Grochowicki TR, Nazarewski SD, Czupryniak L. Przeskórny pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu u chorych z cukrzycą – szczególne wskazania – na podstawie analizy przypadków. *Leczenie Ran*. 2016; 13(3): 85-90.
- Chojnowski M, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Kobyłecka MI, Czupryniak L, Królicki L. Radionuclide imaging and therapy in a patient with coexistent diabetic foot syndrome and psoriatic arthritis. *Nuclear Medicine Review*. 2017; 20(2): 101-102.
- Foltyński P, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Ładyżyński P, Wójcicki JM., Karnafel W. The influence of ambient temperature on foot temperature in patients with diabetic foot ulceration. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2014; 34(3): 178-183.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Telemedycyna i jej zastosowanie u chorych na cukrzycę. *Terapia*. 2010; 18(3): 39-41.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Bucior E, Kania J, Nowak A, Chojnowski M, Krzymień J. Modern alternative or first-line treatment: How to safely use negative pressure wound therapy in diabetic foot syndrome. *Negative Pressure Wound Therapy Journal*. 2014; 2(1): 21-25.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Nowak A, Bucior E, Kania J, Głodała-Jakoniuk K, Krasnodębski P. Zastosowanie terapii podciśnieniowej w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej. *Leczenie Ran*. 2014; 11(1): 5-9.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Kania J, Nowak A, Bucior E, Nehring P, Kasproicz M, Sobol E, Piksa E, Karnafel W. Wpływ terapii podciśnieniowej na redukcje wielkości owrzodzeń u chorych z cukrzycą i zespołem stopy cukrzycowej typu neuropatycznego i mieszanego. *Leczenie Ran*. 2013; 10(3): 75-80.
- Margas M, Krzymień J, **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Metody pomiaru powierzchni rany w zespole stopy cukrzycowej. *Terapia*. 2015; 23(5): 17-19.

W 2015 roku zostały wydane zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran w zakresie organizacji opieki nad chorymi z zespołem stopy cukrzycowej. Było to spowodowane rosnącym zapotrzebowaniem środowiska medycznego w Polsce na opracowanie szczegółowych wytycznych w zakresie leczenia ZSC.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Jawień A, Sopata M, Kucharzewski M, Szewczyk M, Kózka M, Korzon-Burakowska A, Rowiński OK, Szopiński PL, Oszkinis G, Sztaniszc M, Masłowski L, Bartosiewicz M, Czupryniak L, Krzymień J, Karnafel W, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Liszkowski P, Araszkiewicz A, Tęcza S. Organizacja opieki nad chorymi z zespołem stopy cukrzycowej. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran*. *Leczenie Ran*. 2015; 12(3): 83-112.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Zalecenia towarzystw naukowych w zakresie leczenia zespołu stopy cukrzycowej. *Zakażenia*. 2012; 12(1): 84-89.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Jasik MJ, Dębce KK, Karnafel W. Rola diabetologa w profilaktyce zespołu stopy cukrzycowej. *Medycyna Metaboliczna*. 2013; 17(4): 68-74.

Statystyki dotyczące odsetka amputacji u chorych z zespołem stopy cukrzycowej stawiają Polskę na jednym z pierwszych miejsc w krajach europejskich w tym zakresie. Doświadczenia zebrane podczas pracy w Poradni Stopy Cukrzycowej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Warszawie oraz w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zaprezentowałam w cyklu publikacji, których celem było dotarcie do szerokiego, wielospecjalistycznego grona medycznego, zajmującego się pacjentami z tym trudnym do leczenia powikłaniem cukrzycy.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Bizoń M, Chojnowska N, Karnafel W. Malignant melanoma or diabetic foot syndrome? *The Diabetic Foot Journal*. 2013; 16(4): 151-153.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Zdziebko M, Kołodziej Ł, Wojtasik M, Słodkowski M, Czupryniak L. Jak uniknąć niepotrzebnej amputacji w przebiegu neuroartropatii cukrzycowej? *Opis przypadku. Leczenie Ran*. 2016; 13(3): 91-96.
- Zieliński M, Kucharzewski M, Szewczyk MT, Bartoszewicz M, Sopata M, Banasiewicz T, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Jawień A. Opatrunki lipidokoloidowe - nowatorska koncepcja leczenia szerokiego spektrum ran ostrych i przewlekłych. *Leczenie Ran*. 2016; 13(3): 77-83.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Margas M, Karnafel W, Krzymień J. Czy umiemy diagnozować i leczyć zapalenie kości szpiku kostnego u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej?. *Terapia*. 2015; 23(5): 12-16.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Moskalik K, Matej A, Sosnowska A, Lepa O, Krasnodębski P, Dębce KK, Krzymień J. Metody odciążania w zespole stopy cukrzycowej. *Leczenie Ran*. 2015; 12(1): 9-16.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Jankowski P, Jurek M, Chojnowski M, Pawłowska-Kisiel M. Jak diagnozować zapalenie kości i szpiku kostnego u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej?. *Leczenie Ran*. 2014; 11(2): 51-57.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Nehring P, Margas M, Krzymień J, Karnafel W. Leczenie zakażeń w zespole stopy cukrzycowej. *Terapia*. 2014; 22(1): 55-59.
- Margas M, Krzymień J, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W. Zakażenia w zespole stopy cukrzycowej. *Terapia*. 2014; 22(1): 51-54.

Z uwagi na profil pacjentów leczonych w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych podejmowałam także zagadnienie klinicznych aspektów leczenia cukrzycy, w tym rzadkich, trudnych do leczenia jej powikłań, takich jak enteropatia cukrzycowa czy gastropareza. Podejmowałam także tematykę innych typów cukrzycy, w tym cukrzycy zależnej od rozwoju przewlekłego zapalenia trzustki. W pracach znalazła także miejsce dyskutowana na forach medycznych tematyka indukcji niedoboru witaminy B12 przez metforminę czy trudne klinicznie zagadnienie leczenia bólu neuropatycznego. Opisywałam także strategie postępowania terapeutycznego w przypadku współistnienia innych schorzeń towarzyszących cukrzycy.

- **Mrozikiewicz-Rakowska B.** Gastropareza - wymóg dodatkowej interwencji w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. *Diabetologia na Co Dzień.* 2008; 2(11): 22-23.
- Czupryniak L, **Mrozikiewicz-Rakowska B.** Gastropareza u chorych na cukrzycę - aktualne możliwości leczenia. *Choroby Cywilizacyjne w Praktyce Lekarskiej – Kardiologia i diabetologia.* 2017; (12): 46-50.
- Tomaszewska A, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Czupryniak L. Diabeticenteropathy — stillundefeated?. *ClinicalDiabetology (Diabetologia Kliniczna).* 2017; 6(3): 105-110.
- Krzyżewska M, Maroszek P, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Nehring P, Karnafel W. Gastropareza cukrzycowa: czy wiesz, jak ją rozpoznać oraz skutecznie leczyć?. *ClinicalDiabetology (Diabetologia Kliniczna).* 2014; 3(4): 157-166.
- Poradzka A, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Czupryniak L. Wpływ długotrwałego stosowania metforminy na stężenie witaminy B12. *Terapia.* 2018; 26(5): 40-44.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Nowocien J. Wczesne wykrywanie powikłań cukrzycy w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. *Terapia.* 2017; 25(5): 45-51.
- Dziubel K, **Mrozikiewicz-Rakowska B.** Zalecenia żywieniowe w leczeniu cukrzycy u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki. *Terapia.* 2017; 25(5): 60-65.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Baumann A, Krzymień J, Czupryniak L. Chory z cukrzycą i przewlekłym zapaleniem trzustki - jak leczyć?. *Diabetologia po Dyplomie.* 2016; 13(2): 16-23.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Jerszow B, Dąbkowska A, Krzymień J, Czupryniak L. Cukrzyca u osób starszych. O czym każdy lekarz powinien pamiętać?. *Medycyna po Dyplomie.* 2016; 2((z. edu. geriatria cz. 3)): 9-18.
- Dębce KK, Krasnodębski P, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Jasik MJ, Czupryniak L. Leczenie cukrzycy typu 2. *Kardiologia w Praktyce.* 2016; 10(1): 3-9.
- Sobieraj P, Dębce KK, Krasnodębski P, Lewandowski J, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Czupryniak Leszek. Zespół metaboliczny – koncepcja bezużyteczna klinicznie?. *Kardiologia w Praktyce.* 2016; 10(2): 7-15.
- Sobieraj P, Dębce KK, Krasnodębski P, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Krzymień J. Choroba wieńcowa u chorych z POCHP. *Kardiologia w Praktyce.* 2015; 9(3): 31-37.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B.** Neuropatia cukrzycowa - czy można farmakologicznie hamować jej postęp?. *Terapia.* 2015; 23(9 (z. 2)): 81-88.
- Krasnodębski P, Dębce KK, **Mrozikiewicz-Rakowska B,** Krzymień J, Nehring P, Tamara S, Chojnowska N. Patogeneza chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą

typu 2. Kardiologia w Praktyce. 2015; 9(1): 3-9.

- Skowrońska A, Dębce KK, Krasnodębski P, **Mrozikiewicz-Rakowska B** Jasik MJ, Nehring P. Cukrzycowa neuropatia układu sercowo-naczyniowego - objawy kliniczne, rozpoznanie i postępowanie terapeutyczne. Kardiologia w Praktyce. 2014; 8(3): 10-19.
- Nehring P, Ciołek I, Dębce KK, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P. Nowe leki przeciwcukrzycowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Kardiologia w Praktyce. 2014; 8(2): 12-18.
- Kmiecik M, Jasik MJ, Krasnodębski P, Wójcik-Sosnowska E, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Karnafel W. Monitorowanie leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów objętych specjalistyczną, ambulatoryjną opieką diabetologiczną. Medycyna Metaboliczna. 2013; 17(4): 79-82.
- Krasnodębski P, Dębce KK, Jasik MJ, **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Odrębności kliniczne i terapeutyczne choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z cukrzycą typu 2. Kardiologia w Praktyce. 2013; 7(2): 37-43.
- Łukawska M, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Nehring P, Karnafel W. Terapia neuroprotekcynna u chorych z neuropatią cukrzycową. Przegląd nowych możliwości farmakoterapii. Leczenie Ran. 2013; 10(2): 33-40.
- Dębce KK, Jasik MJ, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P. Wpływ niektórych leków na występowanie zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą. Seksuologia Polska. 2010; 8(1): 20-25.
- Karliński M, **Mrozikiewicz-Rakowska B**, Krasnodębski P, Karnafel W. Diet under 18 years of age and type 2 diabetes. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna. 2008; 8(1): 26-32.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Hipoglikemia – następstwo poprawy insulinowrażliwości. Diabetologia na Co Dzień. 2008; 2(11): 23-24.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Konieczność wdrożenia insulinoterapii w sytuacji bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania doustnych leków hipoglikemizujących. Diabetologia na Co Dzień. 2008; 3(12): 16-17.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Otyłość – induktorem stanu zapalnego. Nowa Klinika. 2008; 15(1-2): 27-30.
- **Mrozikiewicz-Rakowska B**. Pamięć metaboliczna przyczyną rozbieżności pomiędzy aktualnym wyrównaniem metabolicznym a zaawansowaniem powikłań narządowych u chorego na cukrzycę. Diabetologia na Co Dzień. 2008; 1(10): 12-14.

Wiele z opublikowanych w formie pisemnej prac było wcześniej wygłaszanych podczas krajowych i międzynarodowych zjazdów towarzystw naukowych. Przykładem mogą być wystąpienia podczas:

- 25 th Conference of the European Wound Management Association EWMA - 13-15.05.2015, London - "Ten years after. Analysis of wound infections profile in diabetic foot syndrome patients in years 2011-2013".
- ISPOR 18th Annual European Congress. 7-11. 11.2015, Milano - Impacting Health Decision Making with Outcomes - "Health related quality of life in patients with diabetic foot ulceration - observational study in Poland".
- 7th International symposium on the diabetic foot - 20 -23.05.2015, The Hague - The Foot Saviour. New methods of nuclear imaging in diagnosis of osteomyelitis.
- 53rd Annual Meeting the European Association for the Study of Diabetes - 13.09.2017, Lisbon - "Effect of insulin or metformin on the wound healing process in rats with streptozotocin-induced diabetes".
- 25 th Conference of the European Wound Management Association EWMA - 09-11.05.2018, Kraków - prowadzenie sesji i wykład plenarny pt. "Decision making - To treat or to cut".
- 78th Session of American Diabetes Association 22-26.06.2018 Orlando USA - "Insulin or Metformin for Glucose Control during Wound Healing in Diabetes?".

Wyniki wielu prac zostały docenione w postaci przyznanych nagród i wyróżnień, w tym:

- III nagroda za pracę pt. "Polimorfizm A1166C genu receptora AT1 angiotensyny II I/D genu ACE oraz Trp64Arg receptora beta-3 adrenergicznego a występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z otyłością", zaprezentowaną podczas VII Warszawskich Dni Farmakoterapii Kardiologicznej (23-24.06.2005)
- Wyróżnienie za pracę pt. "Czy nawyki żywieniowe okresu dzieciństwa mają wpływ na wystąpienie cukrzycy typu 2 po 40 roku życia?", przedstawioną podczas IX Warszawskich Dni Farmakoterapii Kardiologicznej (28-29.06.2005)
- Wyróżnienie za pracę pt. "Czy nadciśnienie tętnicze stanowi czynnik ryzyka występowania polipów jelita grubego?", przedstawioną podczas IX Warszawskich Dni Farmakoterapii Kardiologicznej (28-29.06.2007)
- Nagroda Konsultanta Krajowego ds. Kardiologii za pracę pt. "Ocena występowania



odległych powikłań cukrzycy u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej", zaprezentowaną podczas X Jubileuszowych Warszawskich Dni Farmakoterapii Kardiologicznej (26-27.06.2008)

- I Nagroda za pracę pt. "Ryzyko występowania amputacji u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej", wygłoszoną podczas XI Warszawskich Dni Farmakoterapii Kardiologicznej (25-26.06.2009)
- Wyróżnienie za pracę pt. "Identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia stawu Charcota u pacjentów z cukrzycą", prezentowaną podczas I Letnich Spotkań Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (09.05.2011)
- Nagroda za pracę pt. "Mikrobiologiczna ocena zakażeń ran w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej w latach 2011-2013", wygłoszoną podczas XVI Letnich Spotkań Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (05-06.06.2014)
- Nagroda III stopnia Towarzystwa Internistów Polskich za pracę pt. "Role of of the rs2274907 allelicvariant of the ITLN1 gene in patients with diabeticfoot", opublikowaną w czasopiśmie Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej w 2017 roku.

## **VI. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych / Recenzent w czasopismach naukowych**

### **A. Członkostwa:**

- Polskie Towarzystwo Leczenia Ran - członek zarządu, sekretarz
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
- European Association of Study Diabetes
- International Working Group of Diabetic Foot (Train-the- Foot-Trainer Program)

### **B. Recenzent:**

British Journal of Dermatology

Clinical Therapeutics

Cardiology

International Journal of Biological Macromolecules

Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences

KardiologiaPolska

Leczenie Ran

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne

Polish Archives of Internal Medicine

Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej

Primary Care Diabetes

Jestem także recenzentem prac zgłaszanych do prezentacji podczas sesji ustnych i plakatowych zjazdów o zasięgu krajowym i międzynarodowym. W 2018 r. pełniłam taką rolę w zakresie prac zgłaszanych do sesji w ramach tzw. Polish Stream podczas 28 Konferencji Europejskiego Towarzystwa Leczenia Ran - EWMA oraz do prac zgłaszanych na Warszawski Kongres Studentów Medycyny (Warsaw International Medical Congress, WIMC). Przygotowuję także recenzje prac magisterskich i licencjackich na Wydziale Nauki o Zdrowiu.

## **VII.    Udział w projektach i grantach badawczych**

Pełnię funkcję kierownika zespołu prowadzącego wielośrodkowy projekt "Wpływ zastosowania wybranych dwóch modeli leczenia przeciwcukrzycowego na proces gojenia rany u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną - badania pilotażowe", mający na celu stworzenie zwierzęcego modelu gojenia ran u szczurów z cukrzycą streptozotocynową oraz ocenę wpływu zastosowania różnych leków przeciwcukrzycowych na proces gojenia ran. Projekt prowadzony jest w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Zakładzie Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego oraz Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Centrum Biostruktury WUM. Część projektu była realizowana w ramach grantu studenckiego pt. "Wpływ zastosowania różnych modeli leczenia przeciwcukrzycowego na proces gojenia ran u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną", część w ramach projektu statutowego. Program aktualnie jest realizowany.

Ponadto uczestniczę jako członek zespołu badawczego w licznych grantach i projektach badawczo-rozwojowych:

- Udział w projekcie STRATEGMED Narodowego Centrum Badań i Rozwoju ABCtherapy nr STRATEG-MEd2/267976/13/NCBR/2015. Program aktualnie jest realizowany. Rola – wykonawca.
- Udział w grantie Narodowego Centrum Nauki nr N N404 084440 pt. "Społeczne i ekonomiczne aspekty zespołu stopy cukrzycowej". Na jego podstawie powstała m.in. polska adaptacja skróconej wersji Formularza Skali Jakości Życia u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej .Rola – wykonawca.
- Udział w grantie Narodowego Centrum Nauki w Konkursie Preludium 6 , nr 2013/11h/N/NZ5/00208, pt. "Zmienność w obrębie genu osteoprotegeryny jako czynnik ryzyka zespołu stopy cukrzycowej " (2014-2018). Rola – wykonawca
- Udział w grantie naukowym Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 3 T11E 049 29 pt. „Opracowanie i ocena skuteczności działania telemedycznego systemu monitorującego leczenie chorych z zespołem stopy cukrzycowej w warunkach domowych” (2005-2008). Rola – wykonawca.
- Udział w projekcie badawczo rozwojowym Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr R13 02302 pt. „Modelowe centrum leczenia cukrzycy integrujące nowatorskie systemy, w tym telemedyczne, przeznaczone do technicznego wspomaganie monitorowania stanu pacjenta, jego leczenia, edukacji i prowadzenia wybranych badań przesiewowych” (2007-2010). Rola – wykonawca.
- Pełniłam funkcję głównego badacza w lokalnych ośrodkach przy projektach badań klinicznych III fazy (m.in. ADHOC, TRANS-North), w których oceniano zastosowanie nowych opatrunków aktywnych w zespole stopy cukrzycowej, zawierających nowe molekuly, przyspieszające proces gojenia ran.

#### **VIII. Inne formy działalności naukowej i dydaktycznej**

Poza działalnością typowo naukową, prowadzę szeroką działalność o profilu dydaktycznym oraz popularyzującą zdobyta wiedzę i umiejętności w środowisku medycznym.

Odbyłam staże zagraniczne w King's College Hospital Diabetic Foot Clinic w Londynie w 2007 r. oraz na Uniwersytecie w Kuopio w ramach stypendium Erasmus dla nauczycieli akademickich w 2009 r.

Od 1997 roku jestem opiekunem **Studenckiego Koła Naukowego**. W ramach pracy w kole naukowym byłam odpowiedzialna za organizację trzech konferencji naukowych, w których poza studentami brali także udział lekarze. Studenci przygotowywani pod moim kierunkiem, wystąpili w wielu sympozach i konferencjach naukowych, zdobywając liczne nagrody i wyróżnienia. Warto podkreślić, że studenci brali również udział w konferencjach o zasięgu międzynarodowym. Byłam opiekunem projektów studenckich, tzw. mini-grantów, realizowanych w Studenckim Kole Naukowym:

- 1/ Ocena przydatności oznaczania poziomu IGF-1 i IGFBP3 w surowicy krwi jako biomarkerów w diagnostyce enteropatii cukrzycowej oraz ocena funkcji układu autonomicznego pod kątem cukrzycowej neuropatii autonomicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1;
- 2/ Wpływ zastosowania różnych modeli leczenia przeciwcukrzycowego na proces gojenia rany u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną;
- 3/ Wpływ krótkotrwałych okresów niedokrwienych wywołanych w kończynie górnej na proces gojenia rany u pacjentów z typem neuropatycznym stopy cukrzycowej;
- 4/ Rola czynników angiopoetycznych w procesie gojenia ran u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zespołem stopy cukrzycowej o etiologii neuropatycznej przy zastosowaniu terapii podciśnieniowej;
- 5/ Markery genetyczne jako czynniki ryzyka rozwoju zespołu stopy cukrzycowej;
- 6/Osteoporoza u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 - opracowanie kryteriów kwalifikacji do badania w kierunku osteoporozy i ryzyka złamań kości oraz ocena częstości występowania złamań osteoporotycznych kręgosłupa.

Jestem promotorem pomocniczym 3 przewodów doktorskich:

- dr med. Piotr Nehring, przewód **zakończony obroną doktoratu** w dniu 12.06.2018, temat: "Zmienność w obrębie genu osteoprotegeryny jako czynnik ryzyka zespołu stopy cukrzycowej";

- lek.med. Marta Margas, przewod pt."Zastosowanie i ocena przydatności pomiarów temperatury powierzchni skóry, pomiarów pH i pomiarów wielkości powierzchni rany w celu monitorowania przebiegu leczenia zespołu stopy cukrzycowej";
- lek.med. Anna Poradzka, przewod pt. "Wykorzystanie sztucznej sieci neuronowej jako modelu predykcyjnego sześciomiesięcznego rokowania w zespole stopy cukrzycowej".

Byłam opiekunem prac magisterskich (8) i licencjackich ( ) na Wydziale Nauki o Zdrowiu na kierunku Pielęgniarstwo i Dietetyka. Recenzuję także prace na tym Wydziale.

W kwietniu 2016 r. zostałam powołana przez Dyrektora Centrum Egzaminów Medycznych na członka Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Diabetologii. Pełnię także rolę przewodniczącego Komisji Egzaminacyjnej egzaminu dyplomowego dla studentów III roku studiów stacjonarnych pierwszego stopnia na kierunku Pielęgniarstwo na Wydziale Nauki o Zdrowiu.

Jestem członkiem Zarządu Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. W kadencji 2015-2018 sprawuję funkcję sekretarza Towarzystwa, wcześniej byłam członkiem Komisji Rewizyjnej Towarzystwa (kadencje 2009-2012 oraz 2012-2015):

- w ramach działalności w towarzystwie byłam członkiem komitetów organizacyjnych licznych konferencji o zasięgu krajowym, a także międzynarodowym (w 2018 r. byłam Członkiem Lokalnego Komitetu Organizacyjnego 28 Konferencji Europejskiego Towarzystwa Leczenia Ran - EWMA);
- w 2017 r. zostałam wybrana do grupy eksperckiej, pod przewodnictwem pana prof. Arkadiusza Jawienia, przygotowującej adaptację konsensusu pt."Wysiek z rany i rola opatrunków (World Union of Wound Healing Societies' Initiative. Principles of best practice: Wound exudates and the role of dressings. A consensus document";
- od 2013-2015r. byłam przewodniczącą zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran do spraw ustalania wytycznych w zakresie diagnostyki i leczenia ZSC. Efektem prac zespołu było opracowanie wydane w czasopiśmie Leczenie Ran w 2015 r. pt. "Organizacja opieki nad chorymi z zespołem stopy cukrzycowej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran", wydane w czasopiśmie Leczenie Ran. 2015; 12(3): 83-112 (autorzy Mrozikiewicz-Rakowska Beata, Jawień Arkadiusz, Sopata Maciej, Kucharzewski Marek, Szewczyk Maria, Kózka Mariusz, Korzon-Burakowska Anna , Rowiński Olgierd Ksawery, Szopiński Piotr Lech,

Oszkinis Grzegorz, Sztaniszc Michał, Masłowski Leszek, Bartosiewicz Marzenna, Czupryniak Leszek , Krzymień Janusz , Karnafel Waldemar, Zozulińska-Ziółkiewicz Dorota, Liszkowski Piotr, Araszkiwicz Aleksandra, Tęcza Sabina). Jako przewodnicząca zespołu ekspertów ustalających wytyczne, organizowałam spotkania grup roboczych, koordynowałam postępy prac poszczególnych zespołów i byłam odpowiedzialna za finalne stworzenie i wydanie powyższej publikacji, a także jej upowszechnianie. Wytyczne stały się m.in. podstawą ustalania tzw. standardów w opiece nad chorymi z ZSC w Polsce (tzw. "standard of care").

Jestem organizatorem i uczestnikiem licznych konferencji, szkoleń i warsztatów. W 2016 r. byłam przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego I Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej pt."Zespół stopy cukrzycowej - najnowsze rozwiązania terapeutyczne", odbywającej się w dniach 22-24 września 2016 r.

Przygotowywałam scenariusze i brałam udział w realizacji filmów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów w zakresie prewencji ZSC.

Od 17.02.2015 r. należę do międzynarodowej grupy przedstawicieli krajów Europy Wschodniej skupionych w ramach Programu Train-the-Footer-Trainer Program. Program realizowany jest przez Międzynarodową Grupę Roboczą do spraw ZSC (IWGDF) oraz Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF). W maju 2018 r. byłam współorganizatorem spotkania członków programu Train-the-Footer-Trainer w Krakowie. Zadaniem członków grupy jest praca na rzecz poprawy stanu zdrowia chorych z cukrzycą i zespołem stopy cukrzycowej w krajach członkowskich.

Należę do grupy ekspertów pod przewodnictwem krajowego konsultanta do spraw diabetologii, pana prof. dr hab. med. Krzysztofa Strojka, której zadaniem docelowym jest rozszerzenie uprawnień do świadczeń gwarantowanych dla procedur w leczeniu ZSC dotychczas nieobjętych w koszyku świadczeń w zakresie opieki ambulatoryjnej oraz leczenia szpitalnego.

Byłam organizatorem licznych kursów dla lekarzy i pielęgniarek w zakresie leczenia ran. Od 2017 r. pełnię rolę kierownika organizacyjnego kursów realizowanych w ramach „Programu Wsparcia Ambulatoryjnego Leczenia Zespołu Stopy Cukrzycowej na lata 2016-2018” w zakresie zadania pt. ”Organizacja szkoleń dla lekarzy i pielęgniarek różnych specjalności, w tym diabetologii i medycyny rodzinnej, obejmujących prewencję, diagnostykę i terapię ZSC na lata 2017-2018”. Celem tygodniowych kursów realizowanych w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM oraz Poradni Stopy Cukrzycowej jest kształcenie

przyszłej kadry lekarskiej i pielęgniarskiej podejmującej leczenie chorych z zespołem stopy cukrzycowej na terenie całej Polski.

*Beata Mrozikiewicz-Rakowska*

Beata Mrozikiewicz-Rakowska