

UNIwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

ul. M. Skłodowskiej – Curie 9 85-094 Bydgoszcz

e-mail: kizdiagn@cm.umk.pl

Załącznik nr 2a

Autoreferat

Anna Stefańska

Bydgoszcz 2014

1. Anna Stefańska

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

2000 – magister analityki medycznej, Wydział Farmaceutyczny, kierunek Analityka
Medyczna Akademii Medycznej w Bydgoszczy

2005 – doktor nauk medycznych, Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika w
Toruniu. Rozprawa doktorska powstała w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki
Laboratoryjnej Collegium Medicum UMK

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Ocena ryzyka choroby wieńcowej w oparciu o oznaczenie markerów zapalenia i poziomu
lipidów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym”

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

2000 – 2004 – studia doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej
Akademii Medycznej w Bydgoszczy

2005-2006 – asystent w Katedrze Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum UMK w
Bydgoszczy

2006 – 2009 – asystent w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego
nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy

od 2006 - adiunkt w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum
UMK w Bydgoszczy

**4. Wskazane osiągnięcie wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o
stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki
(Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

a) tytuł osiągnięcia naukowego/ artystycznego,

**Ocena związku wybranych parametrów endokrynnych tkanki tłuszczowej oraz
gospodarki hormonalnej z występowaniem zespołu metabolicznego oraz
kardiometabolicznych czynników ryzyka u kobiet w średnim wieku.**

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem pięciu przedstawionych poniżej prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach o sumarycznym współczynniku IF= 11,4 oraz KBN/MNiSW = 128

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

1. **A. Stefańska**, G. Sypniewska, B. Błaszkiwicz, I. Ponikowska, L. Szternel, J. Chojnowski. Long-term weight gain and metabolic syndrome, adiponectin and C-reactive protein in women aged 50-60 years. Adv. Med. Sci. 2010 Vol. 55 nr 2 s. 186-190.

IF 0,798, KBN/MNiSW: 13

2. **Anna Stefańska**, Grażyna Sypniewska, Beata Błaszkiwicz, Irena Ponikowska, Małgorzata Ćwiklińska-Jurkowska. Comparison between C-reactive protein and adipocyte fatty acid-binding protein as a component of metabolic syndrome in middle-aged women. Clin. Biochem. 2011 Vol. 44 s. 304-306.

IF 2,076, KBN/MNiSW: 30

3. **Anna Stefańska**, Irena Ponikowska, Grażyna Sypniewska. A-FABP concentration is more strongly associated with cardiometabolic risk factors and the occurrence of metabolic syndrome in premenopausal than in postmenopausal middle-aged women. BioMed Res. Int. 2014 Vol. 2014 s. 1-10.

IF 2,88, KBN/MNiSW: 30

4. **Anna Stefańska**, Grażyna Sypniewska, Irena Ponikowska, Małgorzata Ćwiklińska-Jurkowska. Association of follicle-stimulating hormone and sex hormone binding globulin with the metabolic syndrome in postmenopausal women. Clin. Biochem. 2012 Vol. 45 s. 703-706.

IF 2,45, KBN/MNiSW: 30

5. **Anna Stefańska**, Irena Ponikowska, Małgorzata Cwiklinska-Jurkowska and Grażyna Sypniewska. Association of FSH with metabolic syndrome in postmenopausal women: a comparison with CRP, adiponectin and leptin. Biomarkers in Medicine 2014

DOI 10.2217/BMM.14.49 Praca w druku

- określenie indywidualnego wkładu autorskiego w powstanie wyżej wymienionych prac znajduje się w załączniku 3a
- oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim znajdują się w załączniku 4
- kopie powyższych prac znajdują się w załączniku 5

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

Prace stanowiące osiągnięcie naukowe dotyczą związku wybranych parametrów endokrynnych tkanki tłuszczowej oraz gospodarki hormonalnej z występowaniem zespołu metabolicznego oraz kardiometabolicznych czynników ryzyka u kobiet w średnim wieku.

1. Wstęp

Zespół metaboliczny (ZM) to współwystępowanie czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, sprzyjających rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. W ostatnich latach różne organizacje proponowały kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Obecnie zespół metaboliczny definiowany jest na podstawie występowania pięciu kryteriów: otyłości brzusznej, podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, obniżonego stężenia cholesterolu HDL (HDL-C), podwyższonego stężenia triglicerydów (TG) oraz hiperglikemii. Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) warunkiem niezbędnym do rozpoznania zespołu metabolicznego jest występowanie otyłości brzusznej oraz dwóch dodatkowych kryteriów. W 2009 roku kryteria IDF zostały zaktualizowane i zharmonizowane z zaleceniami innych towarzystw i organizacji, takich jak National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Health Federation, International Atherosclerosis Society i International Association for the Study of Obesity, a najważniejszą zmianą było wprowadzenie kryterium wyboru 3 z 5 kryteriów bez konieczności występowania otyłości brzusznej przy rozpoznaniu ZM (Tabela 1).

Tabela 1 Wybrane definicje zespołu metabolicznego

NCEP: ATPIII ¹ (2001)	IDF ² (2005)	Consensus definition IDF and AHA/NHLBI ³ (2009)
Dowolne 3 z następujących składowych: – obwód talii u mężczyzn > 102 cm, u kobiet > 88 cm – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet – ciśnienie tętnicze ≥ 130/85 mmHg – glukoza na czczo ≥ 110 mg%	– nieprawidłowy obwód talii (zależnie od populacji) u Europejczyków dla mężczyzn ≥ 94 cm, dla kobiet ≥ 80 cm oraz 2 z następujących składowych: – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie hipolipemizujące – ciśnienie tętnicze ≥ 130/85 mmHg lub leczenie hipotensyjne – glukoza na czczo ≥ 100 mg% lub leczenie hipoglikemizujące	Dowolne 3 z następujących składowych: – nieprawidłowy obwód talii (zależnie od populacji) u Europejczyków dla mężczyzn ≥ 94 cm, dla kobiet ≥ 80 cm – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie hipolipemizujące – ciśnienie tętnicze ≥ 130/85 mmHg lub leczenie hipotensyjne – glukoza na czczo ≥ 100 mg% lub leczenie hipoglikemizujące

¹National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

²International Diabetes Federation,

³American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute

Obok definicji zespołu metabolicznego w ostatnich latach pojawiło się pojęcie ryzyka kardiometabolicznego, czyli współwystępowania czynników ryzyka, które zwiększają zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2. Ryzyko kardiometaboliczne nie jest samo w sobie chorobą, ale zespołem zaburzeń, które zarówno pojedynczo, jak i występując razem, mogą zwiększać ryzyko chorób serca i cukrzycy. Do klasycznych czynników ryzyka kardiometabolicznego możemy zaliczyć: otyłość brzuszną, niskie stężenie HDL-C, wysokie stężenie TG, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, glukozy, podwyższone wskaźniki insulinooporności, stanu zapalnego, nadciśnienie tętnicze oraz palenie papierosów.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na znaczne rozpowszechnienie występowania ZM w USA, jak i w Europie, w tym również w Polsce. Ocenia się, że wśród dorosłych mieszkańców krajów rozwiniętych 20-25% osób spełnia kryteria diagnostyczne ZM. Z badań wykonanych w ramach programu WOBASZ (Wielkoośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) wynika, że w Polsce ZM występuje średnio u co 5 osoby (19-23% mężczyzn i 19-20% kobiet). Szacuje się, że obecność ZM dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i aż pięciokrotnie podnosi ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

Występowanie ZM rośnie wraz z wiekiem, co jest widoczne częściej wśród kobiet, szczególnie w okresie przejścia menopauzalnego. Według różnych badań częstość

występowania ZM w tym okresie u kobiet istotnie wzrasta i szacuje się na poziomie od 31% - 41%. Wykazano również, iż kobiety pomenopauzalne mają zwiększone ryzyko wystąpienia ZM nawet do 60%, co jest niezależne od takich czynników jak: BMI, wiek, aktywność fizyczna. Dlatego w badaniach stanowiących osiągnięcie naukowe skupiłam się na analizie grupy kobiet w średnim wieku 40 – 60 lat. Cała badana grupa kobiet obejmowała zarówno kobiety w późnym okresie przedmenopauzalnym, okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym.

Za główną przyczynę zwiększonego ryzyka występowania ZM i kardiometabolicznych czynników ryzyka uważa się przyrost masy ciała oraz rozwój otyłości typu brzusznej w okresie przejściowym u kobiet. Zwiększająca się masa tkanki tłuszczowej trzewnej koreluje z narastaniem insulinooporności, stanu zapalnego oraz z nadciśnieniem i zaburzoną gospodarką lipidową u kobiet w średnim wieku. W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na funkcję endokrynną tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej. Wykazano, że tkanka tłuszczowa może wpływać na powstawanie ZM poprzez wydzielane przez nią substancje zwane adipokinami, a także liczne czynniki wzrostu i cytokiny. Związki te uczestniczą w regulacji wielu procesów metabolicznych związanych z gospodarką węglowodanową, lipidową, procesami zapalnymi, krzepnięciem, a także odczuwania głodu czy sytości na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF), ustalając kryterium rozpoznania ZM, skupiła się na otyłości jako głównej składowej ZM i uzupełniła klasyfikację zespołu metabolicznego o dodatkowe parametry takie jak: stężenie leptyny, adiponektyny, wolnych kwasów tłuszczowych, białka CRP, cytokin prozapalnych (IL-6, TNF-alfa), czynników prozakrzepowych (fibrynogen, PAI-1). Parametry te nazwane zostały „platynowym standardem” gdyż odgrywają znaczącą rolę w rozwoju ZM.

Jako, że przyrost masy ciała jest istotnym czynnikiem zwiększającym częstość występowania ZM, w **pierwszej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe**, podjęłam próbę oceny związku pomiędzy przyrostem masy ciała w okresie 30-40 lat a występowaniem ZM oraz stężeniem białka CRP i adiponektyny u kobiet w średnim wieku. Natomiast, ze względu na udowodniony udział endokrynną funkcji adipocytów w rozwoju zmian związanych z ZM, w **pracach drugiej i trzeciej** starałam się poszerzyć dotychczasową wiedzę na temat nowo poznanej adipokiny - białka wiążącego kwasy tłuszczowe pochodzącego z adipocytów (A-FABP). Poza standardową statystyczną oceną związku pomiędzy A-FABP i występowaniem ZM i kardiometabolicznych czynników ryzyka, w pracach tych dokonałam oceny wartości

diagnostycznej oraz analizy porównawczej tych parametrów z klasycznymi biomarkerami związanymi z ZM takimi jak CRP, adiponektyna oraz leptyna.

Rozwój otyłości typu trzewnego a tym samym zwiększona częstość występowania ZM u kobiet w okresie około i pomenopauzalnym kojarzone są głównie z utratą ochronnej funkcji estrogenów i relatywnie narastającym stężeniem krążących androgenów. Badania ostatnich lat, oceniające związek menopauzy z występowaniem ZM, skupione były głównie na analizie stężenia takich parametrów gospodarki hormonalnej jak: 17beta estradiol, wolny estradiol, estron oraz wskaźników androgenizacji: testosteron całkowity, wolny testosteron, globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG) czy siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Wyniki tych badań, w większości przypadków, wskazują na większe znaczenie markerów androgenizacji, szczególnie testosteronu i SHBG, w ocenie ryzyka wystąpienia ZM i kardiometabolicznych czynników ryzyka u kobiet w okresie około i pomenopauzalnym. Udział endogennych hormonów płciowych oraz SHBG w rozwoju zaburzeń związanych z ZM, skłonił mnie do analizy stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) w aspekcie występowania parametrów ZM u kobiet pomenopauzalnych. W **pracy czwartej i piątej stanowiących osiągnięcie naukowe** dokonałam oceny związku pomiędzy stężeniem FSH a występowaniem ZM, jak również dokonałam analizy porównawczej stężenia tego hormonu z poziomem klasycznych biomarkerów związanych z ZM takich jak CRP, adiponektyna, leptyna czy SHBG

2. Związek stężenia białka CRP, adiponektyny, leptyny oraz SHBG z

występowaniem ZM i kardiometabolicznych czynników ryzyka u kobiet

2.1 Białko C-reaktywne

Stan zapalny o niskim nasileniu jest istotnym czynnikiem występującym u osób z ZM i może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jak i rozwoju cukrzycy. Wśród wielu przebadanych biomarkerów stanu zapalnego, CRP jest najlepiej udokumentowanym i wystandaryzowanym parametrem. Liczne badania potwierdziły związek stężenia białka CRP z ZM i kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka. Wykazano, iż stężenie CRP jest silnie związane z wszystkimi składowymi ZM jak również z poziomem cholesterolu LDL, insuliny, wartością wskaźnika HOMA-1. Ridker i wsp. w 8-letnim badaniu prospektywnym (Women Health Study), stwierdzili, iż stężenie CRP powyżej 3 mg/L u kobiet z ZM związane jest z wyższym względnym ryzykiem wystąpienia incydentów

sercowo-naczyniowych. Badania z użyciem rekombinowanego ludzkiego białka CRP wykazały, iż białko to może bezpośrednio zaburzać drogę sygnałową insuliny jak i stymulować proces zapalny w śródbłonku naczyniowym zwiększając ekspresję cząstek adhezyjnych. Ponadto, zaobserwowano, że leptyna (dodatnio) i adiponektyna (ujemnie) skorelowane są z stężeniem CRP u osób z ZM. Na uwagę zasługuje także fakt, iż CRP jest czułym ale niespecyficznym markerem stanu zapalnego, co utrudnia jego użycie w ocenie ryzyka kardiometabolicznego.

2.2 Adiponektyna

Adiponektyna jest polipeptydowy hormonem, który jest wytwarzany i wydzielany do krwi przez dojrzałe komórki tłuszczowe. Stężenie adiponektyny we krwi jest stosunkowo wysokie w porównaniu z innymi hormonami, stanowiąc 0,01% wszystkich białek osocza. Ponadto stężenie adiponektyny jest wyższe u kobiet w porównaniu do mężczyzn i rośnie wraz z wiekiem. Wyższe poziomy adiponektyny obserwuje się u kobiet pomenopauzalnych w porównaniu do kobiet przedmenopauzalnych. Obniżone stężenie adiponektyny związane jest z występowaniem otyłości, ZM, cukrzycy typu 2 i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Adiponektyna wpływa na szereg procesów metabolicznych, szczególnie przemianę glukozy i kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach. Wykazuje w związku z tym działanie przeciwwzapalne, przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulinowrażliwość. Uważa się również, że obniżone stężenie adiponektyny stanowi połączenie pomiędzy otyłością typu trzewnego a insulinopornością. Ostatnie badania wskazują również na fakt, iż adiponektyna lepiej poprawia insulinowrażliwość u kobiet pomenopauzalnych w porównaniu do kobiet przedmenopauzalnych.

2.3 Leptyna

Leptyna jest hormonem wydzielanym głównie przez adipocyty, odgrywa rolę w regulacji spożycia pokarmu i gospodarki energetycznej organizmu. Po związaniu leptyny z receptorami w podwzgórzu, neurony przestają wytwarzać neuropeptyd Y, który jest stymulatorem apetytu. W ten sposób hormon ten zmniejsza apetyt oraz pobudza układ sympatyczny. Stężenie leptyny koreluje dodatnio z masą tkanki tłuszczowej i jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Nie wykazano natomiast żadnej różnicy pod tym względem w grupach kobiet przed menopauzą i po menopauzie. U kobiet leptyna jest uwalniana głównie przez podskórną tkankę tłuszczową. Zaburzenia wytwarzania leptyny bądź niewrażliwość

receptorów dla tego hormonu prowadzi często do nadwagi i otyłości. Ogromnej większości przypadków otyłości towarzyszy hiperleptynemia, wydaje się, że osoby otyłe stają się niewrażliwe na działanie endogennej leptyny. W licznych pracach wykazano udział leptyny w rozwoju insulinooporności, nadciśnienia tętniczego czy hiperlipidemii.

2.4 Globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG)

Globulina wiążąca hormony płciowe jest białkiem syntetyzowanym w wątrobie. Bierze udział w transporcie hormonów płciowych we krwi. SHBG ma wyższe powinowactwo do wiązania testosteronu niż estradiolu, dlatego globulina ta uznawana jest za dobry marker androgenizacji. Oznaczenie stężenia całkowitego testosteronu łącznie z SHBG pozwala na obliczenie stężenia biodostępnego testosteronu oraz indeksu wolnych androgenów.

U kobiet estrogeny stymulują syntezę białka SHBG natomiast androgeny, insulina, nadmiar masy ciała, a w szczególności otyłość typu trzewnego, wpływają na obniżenie syntezy SHBG. Wykazano, iż pozytywny efekt estrogenów na syntezę SHBG jest silniejszy u kobiet przedmenopauzalnych niż u kobiet pomenopauzalnych. Wiele badań wskazuje, iż insulina jest potencjalnym inhibitorem syntezy SHBG, dlatego białko to uznawane jest za dobry wskaźnik insulinooporności. Obniżone stężenie SHBG obserwowane jest u kobiet z zespołem policystycznych jajników oraz u otyłych kobiet pomenopauzalnych, jako efekt nasilonej androgenizacji oraz hiperinsulinemii. Wykazano również związek pomiędzy obniżonym stężeniem SHBG a częstością występowania ZM, cukrzycy typu 2 oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet.

3. Związek przyrostu masy ciała z występowaniem ZM oraz stężeniem CRP i adiponektyny u kobiet w średnim wieku.

Niewielka ilość danych literaturowych na temat wpływu przyrostu masy ciała obserwowanego na przestrzeni 30-40 lat na występowanie ZM oraz stężenia CRP, jaki i brak danych odnośnie stężenia adiponektyny, skłoniły mnie do podjęcia tej tematyki **w pierwszej publikacji stanowiącej osiągnięcie naukowe (Adv. Med. Sci. 2010 Vol. 55 nr 2 s. 186-190)**. W tej pracy, grupę badaną stanowiły kobiety w wieku 50-60 lat, które deklarowały prawidłową masę ciała w wieku 20 lat. Grupę tą podzieliłam na cztery podgrupy według przyrostu masy ciała: poniżej 10 kg, od 10 do 19 kg, od 20 do 29 kg oraz powyżej 30 kg. Wyniki analizy statystycznej wykazały, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ZM zwiększa się aż 10-krotnie u kobiet z przyrostem masy ciała w granicy 10-19 kg, natomiast u kobiet z

przyrostem masy ciała powyżej 30 kg szansa wystąpienia ZM zwiększa się aż 20-krotnie. Wszystkie parametry związane z wystąpieniem ZM istotnie korelowały z przyrostem masy ciała. Stwierdziłam również istotną dodatnią korelację przyrostu masy ciała ze stężeniem CRP oraz ujemną korelację ze stężeniem adiponektyny. Stężenie CRP rosło proporcjonalnie z przyrostem masy ciała. Natomiast stężenie adiponektyny istotnie obniżało się u kobiet z przyrostem masy ciała powyżej 10 kg i pozostało na podobnym niskim poziomie w pozostałych grupach. Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że stężenie CRP jest najsilniej związane z przyrostem masy ciała i związek ten w głównej mierze tłumaczony jest przez wartości obwodu w pasie. Uzyskane wyniki skłoniły mnie do wysnucia następujących wniosków. Prawdopodobieństwo wystąpienia ZM oraz obniżonych wartości adiponektyny i podwyższonych wartości CRP istotnie wzrasta u kobiet z przyrostem masy ciała powyżej 10 kg. Stężenie CRP wydaje się być parametrem najsilniej związanym z przyrostem masy ciała na przestrzeni 30 – 40 lat.

4. Białko wiążące kwasy tłuszczowe pochodzące z adipocytów (A-FABP) – jako nowa adipokina związana z patofizjologią oraz występowaniem ZM i kardiometabolicznych czynników ryzyka

A-FABP należy do grupy białek wiążących kwasy tłuszczowe. W największym stopniu syntetyzowane jest i uwalniane z adipocytów podskórnej tkanki tłuszczowej. W adipocytach stanowi prawie 1% całkowitego białka cytozolu. W mniejszym stopniu białko to produkowane jest w makrofagach i komórkach śródbłoka. Cytoplazmatyczne A-FABP wiąże głównie długolącuchowe kwasy tłuszczowe, a następnie kieruje je do odpowiednich miejsc utylizacji wewnątrzkomórkowej. A-FABP uczestniczy w patofizjologii ZM przede wszystkim poprzez indukowanie hypertriglicerydemii oraz insulinooporności. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że delecja genu A-FABP chroniła otyłe myszy przed insulinoopornością, hiperinsulinemią i podwyższonym stężeniem glukozy. Ponadto, A-FABP uczestniczy w rozwoju zmian miażdżycowych poprzez promowanie akumulacji triglicerydów i cholesterolu w makrofagach oraz indukowanie prozapalnych cytokin w makrofagach. Sugeruje się również wpływ A-FABP na proces proliferacji komórek śródbłoka oraz angiogenezy. W ostatnich latach A-FABP uznane zostało jako biomarker ZM, cukrzycy typu 2 oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stężenie A-FABP jest wyższe w surowicy kobiet, jak również związek A-FABP z kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka jest silniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Sugeruje się, iż ta różnica wynika z większej zawartości podskórnej tkanki tłuszczowej u kobiet.

W celu poszerzenia wiedzy na temat związku A-FABP z występowaniem ZM, w **drugiej pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe (Clin. Biochem. 2011 Vol. 44 s. 304-306)** wykonałam ocenę stężenia A-FABP w analizie porównawczej z dobrze poznanym markerem ZM jakim jest białko CRP. Według mojej wiedzy, była to pierwsza próba porównania wartości diagnostycznej A-FABP z innym dobrze udokumentowanym markerem ZM. W pracy tej potwierdziłam istotny związek pomiędzy stężeniem A-FABP a występowaniem ZM u kobiet w średnim wieku. Analiza porównawcza wyników korelacji oraz wyników regresji logistycznej wykazała, iż stężenia CRP i A-FABP są w porównywalnym stopniu związane z poszczególnymi parametrami ZM oraz z występowaniem ZM. Po włączeniu do analizy potencjalnych czynników zakłócających, wykazałam iż związek A-FABP z ZM jest w większym stopniu zależny od masy ciała jak i nieprawidłowych parametrów lipidowych, w porównaniu do CRP. W tej pracy wykonałam również ocenę wartości diagnostycznej obu markerów za pomocą krzywych ROC. Powyższa analiza wykazała, iż oba markery mają porównywalną wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC), która wskazuje na dobrą wartość diagnostyczną. Ponadto, zaobserwowałam zbliżone wartości czułości i specyficzności dla wyznaczonych punktów odcięcia obu markerów. Wyniki powyższej pracy skłoniły mnie do wysnucia wniosku, że stężenie A-FABP wykazuje podobną moc diagnostyczną do CRP w ocenie występowania ZM u kobiet w średnim wieku. Jednak stężenie CRP wydaje się przewyższać znaczenie A-FABP ze względu na słabszy wpływ masy ciała na wartości tego parametru oraz wystandaryzowaną metodę oznaczania.

Doniesienia naukowe wskazujące na silniejszy związek A-FABP z kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka u kobiet w porównaniu do mężczyzn, jak i własna obserwacja zbioru danych uzyskanych w grupie kobiet w średnim wieku, skłoniła mnie do podjęcia próby oceny znaczenia diagnostycznego A-FABP oddzielnie w grupie kobiet przedmenopauzalnych i pomenopauzalnych w średnim wieku. Wyniki powyższej analizy przedstawione zostały w **trzeciej pracy (BioMed Res. Int. 2014 Vol. 2014 s. 1-10)**. Zgodnie z moją wiedzą nie podjęto wcześniej badań oceniających stężenie A-FABP w grupie kobiet przedmenopauzalnych i pomenopauzalnych w kontekście ZM i kardiometabolicznych czynników ryzyka. W tej pracy wykazałam wyższe stężenia A-FABP u kobiet pomenopauzalnych, co w głównej mierze było efektem ich starszego wieku. Analiza korelacji oraz regresji logistycznej wskazała na silniejszy związek A-FABP z kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka, szczególnie wobec dyslipidemii, u kobiet przedmenopauzalnych w porównaniu do kobiet pomenopauzalnych. Wyniki analizy z użyciem krzywych ROC wskazały, na lepszą użyteczność diagnostyczną A-FABP w ocenie wystąpienia ZM,

nadciśnienia, insulinooporności oraz podwyższonych wskaźników lipidowych u kobiet przed menopauzą. Dodatkowo, w niniejszej pracy, porównałam trzy adipokiny w kontekście związku z występowaniem ZM: A-FABP, adiponektynę oraz leptynę. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały na zbliżony lub nawet silniejszy związek A-FABP z ZM w porównaniu do adiponektyny oraz wyraźnie silniejszy związek A-FABP z ZM, w porównaniu do leptyny u kobiet przedmenopauzalnych. Natomiast po menopauzie, adiponektyna wydaje się być adipokiną najsilniej związaną z wystąpieniem ZM. Wyniki powyższej pracy skłoniły mnie do wysnucia hipotezy, że stężenie A-FABP jest silniej związane z ZM oraz wybranymi czynnikami ryzyka kardiometabolicznego u kobiet przedmenopauzalnych, w porównaniu do kobiet pomenopauzalnych.

5. Hormon folikulotropowy i jego związek z otyłością i występowaniem zespołu metabolicznego u kobiet.

Hormon folikulotropowy (FSH) jest glikoproteina wydzielaną przez przedni płat przysadki mózgowej. U mężczyzn FSH pobudza nabłonek plemnikotwórczy oraz syntezę testosteronu. U przedmenopauzalnych kobiet w fazie folikularnej stymuluje dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz zapoczątkowuje syntezę estrogenów, a w fazie lutealnej pobudza wytwarzanie progesteronu. Wydzielanie FSH jest regulowane przez estradiol i testosteron, działające na podwzgórze na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego. We wczesnym okresie przejścia menopauzalnego stężenie FSH jest zmienne, natomiast w późnym okresie stężenie FSH wyraźnie rośnie (powyżej 25 IU/L). Najwyższe stężenia FSH obserwuje się 2–3 lata po menopauzie, gdy produkcja estrogenów znacznie spada i dochodzi do ustalenia równowagi hormonalnej organizmu na nowym poziomie z niskim stężeniem estrogenów i wysokim stężeniem gonadotropin. Według ostatnich rekomendacji [Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) + 10] stężenie FSH i estradiolu (E2) stabilizuje się około 2 roku po ostatnim krwawieniu miesięcznym. Oznaczenie FSH jest przede wszystkim wykorzystywane w diagnostyce niepłodności i impotencji oraz zaburzeń miesiączkowania i dojrzewania. Związek pomiędzy stężeniem FSH a występowaniem czynników ZM jest głównie opisywany u kobiet przedmenopauzalnych z zespołem policystycznych jajników (PCOS) oraz u mężczyzn z cukrzycą typu 2. PCOS związany jest z występowaniem nadwagi i otyłości zwłaszcza typu trzewnego oraz rozwojem insulinooporności. Ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 jest 5–10 razy większe u kobiet z PCOS w stosunku do populacji kobiet zdrowych. U kobiet z PCOS obserwuje się zawyżone stężenia hormonu luteinizującego (LH) oraz

niezmienione lub obniżone poziomy FSH. W diagnostyce PCOS znalazło zastosowanie oznaczenia wskaźnika LH/FSH, którego wartość może przekraczać 2,5. Obniżone stężenia LH i FSH towarzyszące niskiemu poziomowi wolnego testosteronu (hypogonadyzm hypogonadotropowy) obserwowane są również u około 25% mężczyzn z cukrzycą typu 2. Hypogonadyzm hypogonadotropowy u mężczyzn związany jest z występowaniem otyłości typu trzewnego, insulinooporności, ZM i podwyższonych stężeń CRP.

U kobiet pomenopauzalnych tkanka tłuszczowa zwłaszcza typu trzewnego stanowi główne źródło endogennych estrogenów (estronu, estradiolu), które powstają w wyniku obwodowej aromatyzacji androgenów nadnerczowych takich jak testosteron czy androstendion. Badania ostatnich lat, oceniające związek menopauzy z występowaniem ZM, były głównie skupione na analizie stężenia estradiolu, wolnego estradiolu, estronu oraz wskaźników androgenizacji: testosteronu całkowitego, wolnego testosteronu, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) czy siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Wyniki tych badań, w większości przypadków, wskazują na większe znaczenie markerów androgenizacji, szczególnie testosteronu i SHBG. Udział endogennych hormonów płciowych oraz SHBG w rozwoju czynników zespołu metabolicznego jak i związek pomiędzy stężeniem FSH a zaburzeniami metabolicznymi u kobiet z PCOS i u mężczyzn skłoniły mnie do analizy stężenia FSH w aspekcie występowania parametrów ZM u kobiet pomenopauzalnych. Wyniki tej analizy przedstawione zostały **w czwartej i piątej pracy z omawianego cyklu** i według mojej wiedzy była ta pierwsza próba oceny stężenia FSH w aspekcie występowania ZM po menopauzie. W kilku poprzednich pracach wykazano jedynie obniżone stężenia FSH u otyłych kobiet pomenopauzalnych, co tłumaczone było przede wszystkim zwiększoną konwersją androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej.

W czwartej i piątej pracy badaniem objęte zostały kobiety pomenopauzalne. W czwartej pracy menopauzę określiłam według tradycyjnej definicji czyli braku krwawienia miesięcznego przez ostatnie 12 miesięcy, a ZM zdefiniowałam według kryteriów IDF z 2005 roku. Natomiast w pracy piątej do badania włączałam kobiety, które nie miesiączkowały co najmniej 24 miesiące (zgodnie z rekomendacją STRAW + 10), a ZM zdefiniowałam według kryteriów stanowiących konsensus między kryteriami IDF a AHA/NHLBI z 2009 roku. Różnice w definiowaniu ZM jak i menopauzy nie wpłynęły na stopień nasilenia związku pomiędzy stężeniem FSH a występowaniem ZM. Wyniki obu prac wykazały istotnie niższe stężenie FSH u kobiet z ZM jak również istotne korelacje z poszczególnymi składowymi ZM. Natomiast wyniki regresji wielokrotnej wskazały, iż wskaźniki masy ciała (obwód w pasie, BMI) najsilniej wpływają na wartości FSH u kobiet po menopauzie. W analizie regresji

logistycznej zaobserwowałam, iż obniżenie stężenia FSH o wartość 1 odchylenia standardowego (SD) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ZM około trzykrotnie i pozostaje istotne statystycznie nawet po dostosowaniu do czynników zakłócających. Wyniki analizy krzywych ROC wskazały, iż oznaczenie FSH ma dobrą użyteczność diagnostyczną w rozpoznaniu ZM u kobiet pomenopauzalnych.

W celu uszeregowania znaczenia FSH w diagnostyce ZM, dokonałam analizy porównawczej stężenia FSH z dobrze udokumentowanymi markerami ZM. W **pracy czwartej (Clin. Biochem. 2012 Vol. 45 s. 703-706)** porównałam FSH do uznanego markera androgenizacji – globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Przedstawione wyniki regresji logistycznej wykazały, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ZM było około 3-krotnie większe przy spadku stężenia FSH o 1SD w porównaniu do analogicznej zmiany stężenia SHBG. Analiza krzywych ROC, wskazała na istotnie niższą wartość AUC dla stężenia SHBG w porównaniu do FSH. Na podstawie uzyskanych wyników sformułowałam wniosek, iż oznaczenie stężenia FSH wykazuje silniejszy związek z prawdopodobieństwem wystąpienia ZM niż oznaczenie stężenia SHBG. Wyniki powyższej pracy jak i fakt, iż stężenie FSH po menopauzie jest w głównej mierze zależne od masy ciała skłoniły mnie do dalszej analizy i próby porównania stężenia FSH z dobrze udokumentowanymi markerami ZM takimi jak: adiponektyna, leptyna, wskaźnik leptyna/adiponektyna (L/A) oraz CRP. Rezultaty uzyskanej analizy przedstawiłam w **piątej pracy (Biomarkers in Medicine 2014 DOI 10.2217/BMM.14.49)**. Wyniki regresji logistycznej wykazały, iż spadek stężenia FSH o 1SD i analogiczny spadek stężenia adiponektyny oraz wzrost wartości wskaźnika L/A o 1SD związane było z około 3-krotnym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia ZM, nawet po dostosowaniu do czynników zakłócających. Natomiast, wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia ZM był około 2-krotnie niższy gdy analiza regresji logistycznej została wykonana dla stężenia CRP i leptyny. Analiza krzywych ROC pokazała podobną wartość AUC dla stężenia FSH, adiponektyny i wartości wskaźnika L/A. Natomiast, krzywe ROC wykonane dla stężenia CRP i leptyny wskazały na słabszą zdolność dyskryminacji w odniesieniu do ZM obu tych parametrów w porównaniu do FSH. Wyniki powyższej pracy pozwoliły na wysnucie wniosku, iż oznaczenie stężenia FSH ocenia prawdopodobieństwo wystąpienia ZM podobnie jak poziom adiponektyny i wartość wskaźnika L/A i lepiej niż stężenie CRP i leptyny. W konkluzji obu prac podejmujących tematykę FSH sformułowałam hipotezę o możliwości włączenia oznaczenia stężenia FSH w zakres badań naukowych oceniających związek dodatkowych biomarkerów z wystąpieniem ZM u pomenopauzalnych kobiet.

W podsumowaniu wyników badań prezentowanych jako osiągnięcie naukowe można sformułować następujące wnioski:

1. Znaczny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia zespołu metabolicznego, obniżonych stężeń adiponektyny oraz podwyższonych wartości CRP obserwowany jest już przy wzroście masy ciała o 10 kg u kobiet 50-60 letnich, których wskaźnik BMI w wiek 20 lat mieścił się w granicach normy.
2. Oznaczenie stężenia CRP i A-FABP wykazuje zbliżoną wartość diagnostyczną w rozpoznaniu zespołu metabolicznego u kobiet w średnim wieku.
3. Wartości stężenia A-FABP wydają się być silniej związane z występowaniem zespołu metabolicznego oraz wybranych czynników ryzyka kardiometabolicznego u kobiet przedmenopauzalnych, w porównaniu do kobiet pomenopauzalnych w średnim wieku.
4. Stężenie FSH wykazuje istotny związek z występowaniem zespołu metabolicznego u kobiet po menopauzie.
5. Oznaczenie stężenia FSH ocenia prawdopodobieństwo wystąpienia ZM podobnie jak stężenie adiponektyny i wartość wskaźnika L/A i lepiej niż stężenie CRP, leptyny i SHBG u kobiet po menopauzie.

Cykl publikacji stanowiący szczególne osiągnięcie naukowe przyczynił się do poszerzenia wiedzy na temat mniej poznanych parametrów związanych z występowaniem zespołu metabolicznego w szczególności A-FABP i FSH. Cennym osiągnięciem wyżej wymienionych prac jest również ocena ich wartości diagnostycznej.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Poza omówionym powyżej cyklem 5 publikacji wybranych jako podstawa do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, w skład mojego dotychczasowego dorobku naukowego wchodzi także 34 inne publikacje naukowe w tym:

- 27 prace oryginalne
- 1 praca poglądowa
- 1 list do redakcji czasopisma
- 2 rozdziały w podręcznikach
- 3 opublikowane referaty

Sumaryczny IF tych publikacji wynosi 22,2 (292 pkt. Wg MNiSW), w tym IF 7,7 jako pierwszy autor (praca opublikowana w Clinical Chemistry, które jest sztanarowym czasopismem w dziedzinie chemii klinicznej i medycyny laboratoryjnej).

Poza publikacjami pełnotekstowymi jestem autorem lub współautorem 71 doniesień zjazdowych przedstawianych na konferencjach zagranicznych i krajowych.

Wykaz wszystkich publikacji przygotowany przez Bibliotekę Medyczną Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu oraz szczegółowa analiza bibliometryczna wszystkich publikacji znajduje się w załączniku 6

Charakterystyka pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych jakie uzyskałam w okresie mojej pracy przedstawiam poniżej.

W latach 2002-2004 przeprowadzałam badania stanowiące tematykę mojej pracy doktorskiej, którą wykonywałam pod opieką Pani Prof. dr hab. Grażyny Odrowąż-Sypniewskiej. Tematem pracy była „Ocena ryzyka choroby wieńcowej w oparciu o oznaczenie markerów zapalenia i poziomu lipidów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym”. W pracy tej analizowałam szereg parametrów stanu zapalnego takich jak: CRP, interleukina-6, molekuly adhezyjne ICAM-1 i VCAM-1, fibrynogen i liczbę leukocytów oraz parametrów gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz stresu oksydacyjnego (oksydowane LDL i malonyldialdehyd). Wyniki powyższej pracy wskazały, iż kobiety pomenopauzalne miały istotnie wyższe wartości parametrów lipidowych, stresu oksydacyjnego oraz stężenia cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 w porównaniu do kobiet perimenopauzalnych. Stężenia markerów stanu zapalnego zależne były głównie od masy ciała, insulinooporności oraz aterogenne go profilu lipidowego a w mniejszym stopniu zależały od parametrów gospodarki hormonalnej takich jak stężenie estradiolu czy FSH u kobiet w okresie przejściowym. Dodatkowo w pracy tej dokonałam oceny ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) w oparciu o stężenie CRP i wartość wskaźnika cholesterol całkowity/HDL-cholesterol zgodnie z algorytmem zaproponowanym przez Rifai i wsp. Analiza wartości obliczonego ryzyka wskazała, iż kobiety po menopauzie mają około dwukrotnie wyższe ryzyko ChNS, co związane było przede wszystkim z hipercholesterolemią a w mniejszym stopniu zależało od wartości stężenia CRP.

Pracę doktorską obroniłam w styczniu 2005 roku a wyniki tej pracy opublikowałam w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (załącznik 3a, II.A.1) oraz w czasopiśmie polskim (załącznik 3a, II.D.16).

Poza tematyką rozprawy doktorskiej oraz cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe będących podstawą o ubieganie się o tytuł doktora habilitowanego moja działalność naukowo- badawcza dotyczyła również zagadnień dotyczących:

- wpływu podawania kwasu foliowego na wartości stężenia, homocysteiny, P-selektyny oraz wybranych markerów stanu zapalnego. Wyniki powyższych badań opublikowane zostały w czasopiśmie polskim (załącznik 3a, II. D.2)
- oceny stężenia parametrów stresu oksydacyjnego, głównie peroksydacji lipidów oraz końcowych produktów glikacji białek, u pacjentów przewlekle hemodializowanych. Wyniki tych badań opublikowane zostały w czasopiśmie polskim i anglojęzycznym (załącznik 3a, punkt II.D.7 i 8).
- oceny biochemicznych markerów apoptozy u pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo. Wyniki tych badań przedstawione zostały jako doniesienia zjazdowe [załącznik 3a, III.B. 8 i 6 (prezentacja ustna)].

W najbliższej przyszłości planuję kontynuować badania w tematyce dotyczącej oceny gospodarki hormonalnej i endokrynej tkanki tłuszczowej w grupie około 150 kobiet w wieku 45-65 lat w 5-letnim badaniu prospektywnym. Celem tych badań będzie przede wszystkim ustalenie związku pomiędzy okresem przejścia menopauzalnego a endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej i stanu zapalnego u kobiet, które w okresie 5-letniej obserwacji przeszły z okresu perimenopauzy do postmenopauzy.

Poza własną działalnością naukową, zaangażowana byłam w kilka tematów badawczych prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej. Współpraca dotyczyła tematyki: związku pomiędzy hiperprolaktynemią a metabolizmem kostnym u kobiet (załącznik 3a, II.D.23), wpływu wybranych parametrów biochemicznych i antropometrycznych na ryzyko ChNS u kobiet z zespołem policystycznych jajników (załącznik 3a, II.D.24), oznaczenia markerów przebudowy kości u dzieci i młodzieży (załącznik 3a, II.D. 20 i 21), oceny wpływu stosowania niskich dawek estrogenów na markery przebudowy kości u kobiet po menopauzie (załącznik 3a, II.D.6) oraz oceny oznaczenia stężenia CRP, apolipoprotein i profilu lipidowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (załącznik 3a, II.A. 6).

Współpracowałam również jako jeden z wykonawców w programach badawczych prowadzonych przez inne jednostki Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy takie jak: Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych (1a – 9a), Katedra Pediatrii Alergologii i Gastroenterologii (1b – 3b), Katedra Pediatrii Hematologii i Onkologii (1c) oraz Katedra Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej (1d - 2d) Współpraca ta obejmowała tematykę:

1a - wpływu diety ze zwiększoną zawartością fruktozy na progresję przewlekłej choroby nerek, białkomocz, indukcję stanu zapalnego, funkcję śródbłonna naczyniowego oraz zmiany narządowe u szczurów z przewlekłą eksperymentalną niewydolnością nerek (załącznik 3a, II.A.9).

2a - wpływu diety z obniżoną zawartością fruktozy na parametry biochemiczne funkcji nerek, ciśnienie krwi oraz parametry stanu zapalnego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (załącznik 3a, II.A.7).

3a - roli czynnika indukowanego niedotlenieniem w patogenezie rozwoju zmian o charakterze miopatii mocznicowej w różnych funkcjonalnie mięśniach szkieletowych u szczurów z eksperymentalną niewydolnością nerek (załącznik 3a, II.A.5).

4a - oceny zmian narządowych w dwóch różnych modelach przewlekłej eksperymentalnej niewydolności nerek u szczurów (załącznik 3a, II.A.2)

5a - oceny stężenia sercowej troponiny I u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (załącznik 3a, II.D.17)

6a - związku pomiędzy stężeniem końcowych produktów glikacji białek a sztywnością tętnic u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (załącznik 3a, II.A.8 i 10)

7a - oceny stanu układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (załącznik 3a, II.D.11, 15 i 22)

8a - oceny stężenia witaminy D [25(OH)D₃ i 1,25 (OH)₂D₃] u pacjentów hemodializowanych (załącznik 3a, II.D.9)

9a – oceny funkcjonalnej rezerwy nerkowej u pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek i cukrzycą typu I (załącznik 3a, II.D.4 i 5)

1b – analizy profilu wybranych cząstek adhezyjnych u niemowląt i małych dzieci z obturacyjnym zapaleniem oskrzeli (załącznik 3a, II.A.4 i II.D.18)

2b – oceny przydatności klinicznej oznaczania stężenia neopteryny u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem i bez zakażenia *Helicobacter pylori* (załącznik 3a, II.A.3)

- 3b – analizy profilu wybranych cytokin oraz przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej u dzieci z chorobą trzewną (załącznik 3a, II.D.13; III.B.3)
- 1c – oceny stężeń czynników angiogennych w surowicy krwi u dzieci z guzami łagodnymi i ostrą białaczką limfoblastyczną (załącznik 3a, II.D.10 i 14)
- 1d - oceny stężenia wybranych cytokin w surowicy i płynie otrzewnowym u pacjentek leczonych z powodu raka jajnika (załącznik 6, X.A.25)
- 2d – oceny stężenia serotoniny i wybranych hormonów w surowicy u pacjentek pomenopauzalnych z depresją

Poza działalnością naukową podczas swojej pracy jako asystent w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy zajmowałam się badaniami immunochemicznymi oraz alergologicznymi. Do dnia dzisiejszego wykonuję badania katecholamin oraz ich metabolitów za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Aktualnie jestem w trakcie specjalizacji z diagnostyki laboratoryjnej.

Podpis wnioskodawcy

Anna Stelańska