Łódź, 4 września 2015

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Beata Mianowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania:

2001 - dyplom **doktora nauk medycznych** („Retrospektywna i prospektywna ocena ciężkich hipoglikemii u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1", z wyróżnieniem, Akademia Medyczna w Łodzi)

1992 - dyplom **lekarza medycyny** (Akademia Medyczna w Łodzi)

Specjalizacje:

02/2015 – rozpoczęta specjalizacja z Endokrynologii i diabetologii dziecięcej

2004 - dyplom specjalisty w dziedzinie Diabetologii (CEM w Łodzi)

2000 - dyplom specjalisty w dziedzinie Pediatrii II stopień (wyróżnienie, CMKP Warszawa)

1996 - dyplom specjalisty w dziedzinie Pediatrii I stopień (Łódź)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:

a) zatrudnienie w jednostkach naukowych

2007 - nadal – adiunkt w Klinice Chorób Dzieci/Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

2002-2007 – asystent w Klinice Chorób Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

1993-2002 – asystent w II Klinice Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Łodzi

1992-1993 – staż podyplomowy w II Klinice Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi

b) zatrudnienie w jednostkach klinicznych

2006 - nadal – starszy asystent (oddział + Poradnia Diabetologiczna), Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4 UM w Łodzi

1999-2005 - asystent (oddział + Poradnia Diabetologiczna), SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

1993-1998 – młodszy asystent/asystent, Państwowy Szpital Kliniczny Nr 4 AM w Łodzi

c) staże naukowo-kliniczne

01/06-08/06/2015 – Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Hôpital Universitaire Robert-Debré (Université Paris Diderot, Sorbonne Paris) – wizyta studyjna w ramach projektu „Operacja Sukces - unikatowy model kształcenia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi odpowiedzią na potrzeby gospodarki opartej na wiedzy" współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego; uczestniczyłam (i) w diagnostyce i leczeniu pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi oraz (ii) w zajęciach szkoleniowych dla lekarzy i studentów.

01/11/1994-30/04/1995 - Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital St Vincent de Paul, Paris – (i) staż rezydencki (pediatria, endokrynologia, diabetologia dziecięca) oraz (ii) praca w laboratorium INSERM l'Unite 342 (Pathologie métabolique et hormonale du développement) – m.in. metodologia *northern blotting*, *western blotting*.

01/09-30/09/1993 – Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital St Vincent de Paul, Paris – staż rezydencki (pediatria, diabetologia dziecięca).

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595):

Tytuł jednotematycznego cyklu publikacji: **„Poszukiwanie nieklasycznych czynników związanych z parametrami kontroli glikemii u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1"**

a) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania (oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się w odrębnym załączniku)

1. **Beata Mianowska**, Agnieszka Szadkowska, Iwona Pietrzak, Elżbieta Czerniawska, Wojciech Fendler, Anna Ciepiela, Jerzy Bodalski, Wojciech Młynarski. Przekrojowa, jednoośrodkowa ocena wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1 u dzieci na podstawie stężenia HbA1c. Przegląd Pediatryczny 2009;39:243-247 (MNiSW 6)
2. **Beata Mianowska**, Agnieszka Szadkowska, Iwona Pietrzak, Elżbieta Czerniawska, Olga Wegner, Agnieszka Zmysłowska, Krystyna Wyka, Jerzy Bodalski, Wojciech Młynarski. Poziom przeciwciał przeciwinsulinowych a wybrane parametry kliniczne i metaboliczne u dzieci i młodzieży w pierwszych dwóch latach chorowania na cukrzycę typu 1. Przegląd Pediatryczny 2008;38:41-47 (MNiSW 4)
3. **Beata Mianowska**, Wojciech Fendler, Agnieszka Szadkowska, Iwona Pietrzak, Anna Baranowska, Wojciech Młynarski. Zmienność stężeń HbA1c w populacji dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 – doniesienie wstępne. Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism 2011;17: 20-25 (MNiSW 7)
4. **Beata Mianowska***, Wojciech Fendler*, Agnieszka Szadkowska, Anna Baranowska, Elżbieta Grzelak-Agaciak, Jan Sadon, Hillary Keenan, Wojciech Młynarski. HbA1c levels in schoolchildren with type 1 diabetes are seasonally variable and dependent on weather conditions. Diabetologia 2011;54:749-756 (*- równy udział w pracy) (MNiSW 40, **IF 6,814**)
5. **Beata Mianowska**, Anna Kamińska, Wojciech Fendler, Agnieszka Szadkowska, Wojciech Młynarski. Bilirubin is an independent factor inversely associated with glycated hemoglobin level in pediatric patients with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2014;15: 389-393 (MNiSW 30, **IF 2,569**)
6. **Beata Mianowska**, Agnieszka Szadkowska, Wojciech Fendler, Wojciech Młynarski. Use of Lispro Insulin Diluted with Normal Saline to 10 U/ml in an Insulin Pump: Case Report. J Diabetes Sci Technol 2012 Sep 1;6(5):1238-9 (nowe czasopismo, bez IF)
7. **Beata Mianowska**, Wojciech Fendler, Bartłomiej Tomasik, Wojciech Młynarski, Agnieszka Szadkowska. Effect of Insulin Dilution on Lowering Glycaemic Variability in Pump-Treated Young Children with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics 2015;17(9):605-610 DOI: 10.1089/dia.2014.0392 (MNiSW 20, **IF 2,106**)

Łączny Impact Factor prac zgłaszanych jako osiągnięcie (wg roku publikacji): **IF = 11,489**

Łączna punktacja MNiSW prac zgłaszanych jako osiągnięcie: **MNiSW = 107**

Pełne wersje publikacji stanowiących osiągnięcie znajdują się w odrębnych załącznikach.

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

Hemoglobina glikowana A1c ($HbA1_c$) jest wskaźnikiem kontroli glikemii i prognostykiem rozwoju późnych powikłań naczyniowych u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1. Zgodnie z zaleceniami American Diabetes Association (ADA) obowiązującymi od 2010 roku jest również parametrem wykorzystywanym w diagnostyce cukrzycy. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 pożądane jest utrzymanie stężenia HbA1c mniejszego lub równego 6.5% przy stabilnej glikemii i zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii. Najnowsze zalecenia ADA z 2014 roku i obowiązujące zalecenia International Society for Pediatrie and Adoleseent Diabetes (ISPAD) wyznaczają docelowe stężenie HbA1c u dzieci na poziomie poniżej 7,5%. Definicje celów leczenia są zróżnicowane, jednak osiągnięcie nawet tych bardziej liberalnych jest często trudne i wymaga ogromnego zaangażowania i współpracy ze strony pacjentów, ich opiekunów i zespołu leczącego.

Okresowa ocena poziomu wyrównania metabolicznego cukrzycy na podstawie stężenia HbA1c jest niezbędna do oceny efektów leczenia poszczególnych pacjentów oraz do okresowej oceny skuteczności pracy zespołu sprawującego opiekę diabetologiczną. Obecnie, gdy w praktyce klinicznej szeroko wykorzystywane są nowoczesne metody leczenia (ciągły podskórny wlew insuliny z użyciem osobistych pomp insulinowych, szybko oraz długo działające analogi insuliny ludzkiej oraz metody intensywnej samokontroli glikemii, między innymi systemy ciągłego przezskórnego monitorowania glikemii) oczekuje się poprawy efektów leczenia cukrzycy typu 1 ocenianych, między innymi, stężeniem HbA1c. Na podstawie przeprowadzonej w 2009 roku analizy (pozycja numer 1.) wykazałam, że u pacjentów będących pod opieką naszego ośrodka, chorujących na cukrzycę ponad pół roku, poziom wyrównania metabolicznego cukrzycy oceniany według standardów międzynarodowych był dobry (tylko u 34.,9% pacjentów stężenie HbA1c wynosiło >7,5%). Równocześnie jednak stężenie HbA1c <6.5%, czyli zgodne z zaleceniami krajowymi (PTD), osiągnęło jedynie 23,9% badanych. Istotna była wynikająca z powyższej pracy obserwacja, że na przestrzeni dekady uzyskano znaczną poprawę efektów leczenia (rok 1999, N=243, mediana HbA1c 8,1% vs rok 2009, N=473, mediana HbA1c 7,1%). Dłuższy czas trwania cukrzycy i starszy wiek były

czynnikami pogarszającymi poziom wyrównania metabolicznego. Ponadto wyższe stężenia HbA1c obserwowano u dziewcząt (mediana 7,3%) niż u chłopców (mediana 7,1%; p=0,026).

Wiek, czas trwania choroby, płeć, rodzaj insulinoterapii i intensywność samokontroli glikemii są zwykle zaliczane do czynników potencjalnie związanych ze stężeniem HbA1c u młodocianych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1. Jednak klasyczne czynniki, z uwzględnieniem tych, które interferują z metodologią pomiaru HbA1c (m.in.: nieprawidłowych wariantów hemoglobiny, skrócenia czasu przeżycia erytrocytów, niedokrwistości z niedoboru żelaza) nie wyjaśniają w pełni międzyosobniczych różnic w wartościach HbA1c jak również zmian wartości HbA1c w czasie u poszczególnych pacjentów.

Istotne znaczenie kliniczne HbA1c w prognozowaniu ryzyka rozwoju późnych powikłań cukrzycy oraz w diagnostyce cukrzycy, skłoniło mnie do poszukiwania innych, niż powszechnie znane, czynników wpływających na jej stężenie (zarówno związanych z terapią cukrzycy jak i osobniczych). Ponieważ w badaniach będących przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej stwierdziłam, że wyższy poziom przeciwciał przeciwinsulinowych zwiększa ryzyko występowania hipoglikemii (Endokr Diab Chor Przem Materii Wieku Rozw, 2003), czyli może wpływać na średnie stężenie glukozy, zbadałam, czy poziom HbA1c jest związany z ich mianem. Wykazałam (Przegląd Pediatryczny, pozycja numer 2.), że w pierwszych latach cukrzycy, w okresie, gdy najsilniej ujawnia się immunogenność egzogennej insuliny, nie stwierdza się istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem przeciwciał przeciwinsulinowych a wartościami HbA1c.

Z kolei kliniczne obserwacje dotyczące zmian wartości HbA1c u dzieci z cukrzycą skłoniły mnie do podjęcia, początkowo obejmującej okres 12 miesięcy, a po uzyskaniu zachęcających wyników wstępnych opublikowanych w Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism (pozycja numer 3.), rozszerzonej na kilka kolejnych lat, analizy zmienności sezonowej stężeń HbA1c u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

W pracy opublikowanej w czasopiśmie Diabetologia (pozycja numer 4.) przedstawiliśmy wyniki analizy 3935 pomiarów HbA1c wykonanych w ciągu trzech lat u 677 dzieci chorych na cukrzycę typu 1 (589 dzieci w wieku szkolnym, ≥7 lat, i 88 dzieci młodszych, <7 lat) oraz ich zależność od warunków pogodowych. W badaniu wykorzystaliśmy m.in. nowatorską metodę analizy danych - oceniliśmy autokorelacje dla poszczególnych zmiennych – HbA1c i danych meteorologicznych. Średnie stężenie (± odchylenie standardowe) HbA1c wynosiło dla całego analizowanego okresu 7.65 ± 1.12%. Najwyższe wartości HbA1c notowano w listopadzie, grudniu i lutym, najniższe – w sierpniu i wrześniu. W analizowanym okresie (lata 2006-2009) różnica pomiędzy wartościami HbA1c dla miesięcy późno-letnich i zimowych stale

przekraczała 0,44%. U dzieci w wieku szkolnym przebieg wzorca autokorelacji dla HbA1c był sinusoidalny. Dla poszczególnych cykli okres wynosił około 12 miesięcy i odzwierciedlał zmiany temperatury otoczenia. W populacji dzieci w wieku szkolnym stwierdziliśmy silne, ujemne korelacje pomiędzy HbA1c a: średnią temperaturą otoczenia (R=−0.56; p=0.0002), liczbą godzin słonecznych w ciągu danego miesiąca (R=−0.52; p=0.0007) oraz nasłonecznieniem wyrażonym w J/cm^2 (R=−0.52; p=0.0006). Zależności takiej nie wykazaliśmy dla populacji dzieci młodszych (dla każdej korelacji p≥0.29). Najważniejsze wnioski z pracy były następujące: poziom kontroli glikemii ocenianej wartością HbA1c w populacji chorujących na cukrzycę dzieci szkolnych podlega zmianom sezonowym; zależności takiej nie stwierdza się natomiast u dzieci młodszych. Może to wynikać z faktu, że nadzór rodziców nad dziećmi uczęszczającymi do szkoły jest różny w różnych porach roku, może również zależeć od sezonowych zmian w chorobowości (choroby infekcyjne), sposobie odżywiania i aktywności fizycznej, które z kolei mogą być związane z nasłonecznieniem i temperaturą otoczenia. Wyniki tej pracy były wielokrotnie cytowane (15 razy wg Scopus m.in.: http://emedicine.medscape.com/article/117739).

Dalszy kierunek moich badań dotyczył dociekań, czy istnieją inne, poza sezonowością czynniki, które korzystnie wpływają na kontrolę glikemii u dzieci z cukrzycą typu 1 i mogą poprawiać rokowanie co do rozwoju przewlekłych powikłań choroby. Ponieważ bilirubina wykazuje właściwości antyoksydacyjne i nieznacznie podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy zmniejsza m.in. ryzyko rozwoju powikłań makronaczyniowych, w kolejnej pracy, implikowanej obserwacjami dotyczącymi ujemnej korelacji pomiędzy stężeniami bilirubiny i HbA1c u osób dorosłych, zweryfikowałam hipotezę dotyczącą istnienia takiej zależności u dzieci z cukrzycą typu 1. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w czasopiśmie Pediatric Diabetes (pozycja numer 5.). Grupę badaną stanowiło 224 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, chorujących na cukrzycę typu 1 ponad 12 miesięcy. Z badania wykluczono pacjentów, u których stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferaz oraz tych, u których podejrzewano lub rozpoznano niedokrwistość hemolityczną. Stwierdziłam odwrotną korelację pomiędzy całkowitym stężeniem bilirubiny w surowicy a HbA1c (R=−0.15; p=0.024), która pozostała istotna statystycznie w analizie wieloczynnikowej (β=−0.18, p=0.005). Wiek i dobowa dawka insuliny były dodatnio skorelowane z wartościami HbA1c, natomiast dla pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wieloczynnikowej, dla tej populacji nie wykazano korelacji z HbA1c (płeć, czas trwania cukrzycy, metoda insulinoterapii, stężenie peptydu C, stężenie hemoglobiny, średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach [MCHC], aktywność aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej). Średnie stężenie HbA1c u pacjentów, u których całkowite stężenie bilirubiny wynosiło >1,2mg/dL (>21 μmol/L; jest to

wartość progowa dla klinicznego rozpoznania zespołu Gilberta) było średnio o 0,63% niższe niż u pacjentów, u których całkowite stężenie bilirubiny wynosiło ≤1,2mg/dL (≤21 μmol/L; 95% CI: 0.11–1.16%). Na tej podstawie sformułowaliśmy wniosek, że u młodocianych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 całkowite stężenie bilirubiny jest czynnikiem niezależnie związanym z wartościami HbA1c. Ze względu na niejasne podłoże takiej zależności (może ona być związana zarówno z antyoksydacyjnymi właściwościami bilirubiny, jak i z subkliniczną hemolizą), niezbędne są dalsze badania które ją potwierdzą i wyjaśnią jej przyczyny. Wstępne wyniki kontynuowanych przeze mnie badań wskazują, że u dzieci z cukrzycą typu 1 wyższe stężenie bilirubiny może być związane z większą resztkową sekrecją insuliny ocenianą stężeniem peptydu C (Mianowska i wsp. Diabetologia Kliniczna 2013,2,2:P32 - XIV Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego).

Ważny element kontroli metabolicznej cukrzycy, obok średnich wartości glikemii i odzwierciedlającego je stężenia HbA1c, stanowi ocena zmienności glikemii. Duża zmienność glikemii zwiększa ryzyko hipoglikemii oraz późnych powikłań cukrzycy. W najnowszych, pochodzących z 2014 roku zaleceniach ADA dotyczących populacji pediatrycznej, docelowe wartości wskaźników kontroli glikemii zostały zmienione między innymi dlatego, ponieważ stwierdzono, że nie tylko wyższe stężenia glukozy ale również duża zmienność glikemii u małych dzieci wywiera niekorzystny wpływ na strukturę istoty białej centralnego układu nerwowego. W codziennej samokontroli, najprostszym parametrem mówiącym o zmienności glikemii jest wartość odchylenia standardowego (SD) stężeń glukozy oznaczanych przez pacjenta przy użyciu glukometru. Dokładniejszą metodą oceny zmienności glikemii jest analiza zapisu ciągłego monitorowania glikemii (ang. continuous glucose monitoring, CGM) i obliczanie na tej podstawie wskaźników zmienności glikemii, m.in.: SD, średniej amplitudy odchyleń glikemii (ang. mean amplitude of glycemic excursions, MAGE), wskaźnika M_{100} (będącego miarą stabilności glikemii w odniesieniu do arbitralnie przyjętej glikemii „idealnej" - zwykle 100 mg/dl) i CONGA (ang. continuous overall net glycemic action). Ponieważ typowy system CGM dostarcza ponad 280 wyników pomiarów glikemii na dobę, na podstawie uzyskanych tą metodą zapisów można śledzić zmiany glikemii w sposób ciągły, obserwując powtarzające się u pacjenta o danej porze nieprawidłowości oraz, już przy stosunkowo nielicznej grupie badanych, wnioskować np. o skuteczności nowych metod terapii. Systemy CGM są często wykorzystywane u najmłodszych dzieci, zarówno do codziennego monitorowania glikemii w warunkach domowych (dzieci chętnie godzą się na noszenie sensora, który w wielu sytuacjach ogranicza liczbę codziennych pobrań krwi do pomiarów glikemii), jak i w badaniach naukowych (duża liczba pomiarów w ciągu doby poprawia wiarygodność analiz przy stosunkowo niewielkiej inwazyjności metody).

Najmłodsze dzieci stanowią szczególną populację w diabetologii. U chorych na cukrzycę typu 1 dzieci do 6. roku życia, dawki insuliny często nie przekraczają 5-10 jednostek na dobę. Oznacza to, że podczas leczenia osobistą pompą insulinową wymagają one bardzo małego przepływu podstawowego i całkowita objętość insuliny o stężeniu 100 jednostek/ml (dostępnej w aptekach) podawanej jako „baza" wynosi u nich mniej niż 0,05-0,1 ml na dobę. Ponadto niektóre dzieci wymagają pojedynczych dawek insuliny rzędu 0,2-0,3 jednostki na porcję posiłku zawierającą 10 g węglowodanów. Podawanie tak małych objętości roztworu insuliny w jednostce czasu może zaburzać jej precyzyjną i stabilną podaż, a przy niedrożności zestawu infuzyjnego – może nie wystarczyć do uaktywnienia alarmu „zatkania". Dostępne na rynku preparaty insulin (tylko w stężeniu 100 jednostek/ml) i pompy insulinowe (skalibrowane do insuliny o stężeniu 100 jednostek/ml) okazują się często niedostosowane do potrzeb najmłodszych pacjentów. Ponieważ cukrzyca typu 1 jest w ostatnich dekadach coraz częściej rozpoznawana u dzieci poniżej 6. roku życia, mimo ogromnego postępu technologicznego na rynku pomp insulinowych i wprowadzenia systemów CGM, problemy związane z podażą małych dawek insuliny są u nich częste.

Dotychczas opublikowano tylko kilka prac kazuistycznych, w których u pojedynczych pacjentów (przede wszystkim u niemowląt z cukrzycą noworodkową) opisano zastosowanie rozcieńczonego, szybko działającego analogu insuliny. Tylko w jednej pracy opisano zastosowanie insuliny rozcieńczonej u dzieci z cukrzycą typu 1 po okresie niemowlęcym (używano rozcieńczalnika przygotowanego przez producenta; insulinę rozcieńczano do 50 jednostek/ml lub do 40 jednostek/ml; Wilson et al. Diabetes Care 2005). Fabrycznie przygotowane rozcieńczalniki do insuliny zawierają konserwanty (m-krezol i fenol), których ilość podawana dziecku podczas stosowania rozcieńczanej insuliny przekracza kilkakrotnie dawki podawane podczas stosowania insuliny nie rozcieńczonej. Zgodnie z zaleceniem producenta, ze względu na potencjalny wpływ na hepatocyty, ogranicza to stosowanie takiego rozcieńczalnika u najmłodszych dzieci; ponadto m-krezol jest potencjalnym karcynogenem i, jak wykazano w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, może stanowić zagrożenie dla rozwijającego się centralnego układu nerwowego (www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/cresols.html). Opublikowana przeze mnie w czasopiśmie Journal of Diabetes Science and Technology w 2012 roku praca (pozycja numer 6.) była pierwszą, w której opisano zastosowanie insuliny rozcieńczonej solą fizjologiczną (insuliny lispro) u dziecka z cukrzycą typu 1 leczonego metodą ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Wskazania do zastosowanie rozcieńczonej insuliny były następujące: kilka razy w tygodniu konieczne było usuwanie powietrza z drenu pompy insulinowej, częste zatkania drenu lub kaniuli powodowały, że zestaw infuzyjny był wymieniany przed upływem dwóch dób, obserwowano znaczne wahania glikemii (średnia glikemia 173 ± 92.6 mg/dl; przy 10–17 pomiarach glikemii na dobę) i zmiana typu zestawów infuzyjnych nie

przyniosła poprawy. Biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby (podwyższona aktywność aminotransferaz) ograniczały możliwość zastosowania u pacjenta fabrycznie przygotowanego rozcieńczalnika do insuliny, co skłoniło nas do zastosowania roztworu insuliny w soli fizjologicznej. Efektem zastosowania insuliny rozcieńczonej była minimalizacja problemów technicznych związanych z podażą małych dawek insuliny oraz korzystny wpływ na wartości glikemii (w pierwszych dniach po zastosowaniu rozcieńczonej insuliny: średnia glikemia 138 ± 70.8 mg/dl; 13–14 pomiarów na dobę) i pozytywna opinia rodziców na temat takiej modyfikacji insulinoterapii (nie zdecydowali się na powrót do insuliny nie rozcieńczanej mimo, że jednorazowo, z powodu hipoglikemii musieli użyć glukagonu). Wnioski z pracy były następujące: (i) rozcieńczanie insuliny solą fizjologiczną może pomóc przezwyciężyć problemy techniczne związane z podażą małych dawek insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej, (ii) taka metoda insulinoterapii jest stosunkowo bezpieczna, wymaga jednak ścisłej współpracy ze strony rodziców pacjenta. Zasugerowaliśmy również, że (iii) przedstawiona obserwacja może się stać implikacją dla producentów aby dostosowali oprogramowanie wybranych pomp insulinowych do insuliny rozcieńczonej.

Zachęcona powyższym doświadczeniem rozpoczęłam realizację badania klinicznego pt. „Ocena efektów zmiany stężenia szybko działającego analogu insuliny ludzkiej stosowanego w osobistej pompie insulinowej u małych dzieci ze 100 jednostek w mililitrze na 10 jednostek w mililitrze" (zgoda Komisji Bioetyki UM w Łodzi Nr RNN/37/11/KE). Celem było zbadanie, czy u małych dzieci z niesatysfakcjonująco wyrównaną cukrzycą typu 1, u których występowały techniczne problemy związane z ciągłym podskórnym wlewem insuliny o stężeniu 100 jednostek/ml, zastosowanie insuliny rozcieńczonej do 10 jednostek/ml zmniejszy problemy techniczne i poprawi kontrolę glikemii. W trosce o bezpieczeństwo pacjentów, kryteria włączenia do badania ograniczały liczbę potencjalnych kandydatów (niezbędne było wykluczenie znanych przyczyn niesatysfakcjonującej kontroli glikemii oraz bardzo dobra współpraca z rodzicami odpowiedzialnymi za przygotowywanie rozcieńczonej insuliny i prawidłowe programowanie pompy insulinowej). Badanie zakończyło dotychczas trzech pacjentów. Dzięki zastosowaniu systemu CGM, mimo niewielkiej liczebności grupy, zebrane dane umożliwiły przeprowadzenie analizy statystycznej i sformułowanie istotnych klinicznie wniosków. Wyniki badania zostały opublikowane w czasopiśmie Diabetes Technology and Therapeutics (pozycja numer 7.). Rozcieńczoną insuliną były leczone dzieci w wieku 3,8; 3,2 i 1,3 lat, których średnie stężenie HbA1c wynosiło 8,1 ± 0,17% i średnia dobowa dawka insuliny była równa 8.8 ± 2.9 jednostki/dobę. U dwojga dzieci zastosowałam rozcieńczalnik dostarczony przez producenta insuliny, u trzeciego dziecka (z zaburzeniami neurologicznymi) - sól fizjologiczną. Przed zmianą leczenia, a następnie po 3 i po 9 miesiącach obserwacji, pacjentów oceniano metodą CGM (iPro™2), i ich rodzice wypełniali kwestionariusz

dotyczący technicznych problemów związanych z terapią pompową. Analiza zapisów CGM wykazała, że zmienność glikemii oceniana wartościami SD i wskaźnika M_{100} istotnie się zmniejszyła (odpowiednio P=0.0085 i P=0.0482). Średnie stężenie HbA1c stopniowo zmalało do 7.3 ± 1.00% po 3 miesiącach i do 6.7 ± 0.55% po 9 miesiącach (p=0.12). Częstość występowania problemów technicznych związanych z terapią pompową (m.in. konieczność usuwania powietrza z drenu, zatkania zestawu infuzyjnego, niewyjaśnione hiperglikemie) została zminimalizowana. W badaniu wykazałam, że zastosowanie insuliny rozcieńczonej zmniejsza trudności techniczne związane z terapią pompową u małych dzieci, zmniejsza zmienność glikemii i korzystnie wpływa na wartości HbA1c. Stężenie insuliny można zatem uznać za kolejny, nieklasyczny czynnik związany z parametrami kontroli glikemii u dzieci chorych na cukrzycę typu 1.

W oparciu o dotychczasowe doświadczenia sformułowaliśmy wskazania do stosowania insuliny rozcieńczonej u dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Proponujemy, aby rozważyć rozcieńczanie insuliny u dzieci, u których stężenie HbA1c wynosi ≥7.5% i które spełniają dwa poniższe kryteria główne:

1. wiek do 6 lat (lub masa ciała do 25 kg) i
2. podstawowy przepływ insuliny przez co najmniej 2 godziny doby <0.2 jednostki/godzinę (Philip et al. Diabetes Care 2007) przy całkowitej dobowej dawce insuliny <15 jednostek/dobę,

<u>oraz</u> co najmniej jedno z poniższych:

1. częste, niewyjaśnione hiperglikemie (>250 mg/dl, średnio 3 lub więcej razy w tygodniu),
2. duże dobowe wahania glikemii (np. odchylenie standardowe glikemii oznaczanych w ramach samokontroli ≥ 80 mg/dl),
3. częsta konieczność usuwania powietrza z drenu (średnio 3 lub więcej razy w tygodniu) lub konieczność wymiany większości zestawów infuzyjnych przed upływem 48-2 godzin.

Podsumowując, przedstawiane Szanownej Komisji osiągnięcie obejmuje następujące, główne odkrycia mające istotne znaczenie praktyczne:

1. Stwierdzona, sezonowa zmienność wartości HbA1c u dzieci z cukrzycą typu 1 w wieku szkolnym powinna być uwzględniana przez zespoły diabetologiczne w zaleceniach dotyczących okresowych zmian w insulinoterapii przekazywanych poszczególnym

pacjentom podczas konsultacji (przewidywanie potrzeby adaptacji dawek insuliny do trybu życia) oraz w prozdrowotnej edukacji wszystkich pacjentów i ich rodziców (na temat zdrowego stylu życia, zdrowych nawyków żywieniowych – niezależnie od pory roku) (Diabetologia 2011). Wymiernym efektem takich działań powinno być zredukowanie sezonowych zmian HbA1c poprzez obniżenie stężeń HbA1c w miesiącach zimowych i wczesno-wiosennych bez równoczesnego zwiększenia ryzyka ciężkich hipoglikemii. Istotna jest również poprawa jakości opieki nad dziećmi z cukrzycą w szkołach w myśl projektu „Szkoła przyjazna dziecku z cukrzycą" (Diabetologia 2011).

2. Zmiany w poziomie HbA1c związane z porami roku mogą potencjalnie wpływać na wyniki badań klinicznych, których „pierwotnym punktem końcowym" (*primary outcome*) jest stężenie HbA1c. Zjawisko to może również interferować z diagnostyką cukrzycy, jeśli rozpoznanie cukrzycy jest stawiane w oparciu o stężenie HbA1c (Diabetologia 2011).
3. U dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1 stężenie bilirubiny w surowicy jest czynnikiem związanym z wartościami HbA1c. Ma to implikacje kliniczne: u pacjentów z zespołem Gilberta szacowane na podstawie stężeń HbA1c ryzyko przewlekłych powikłań jest niższe niż u pacjentów bez klinicznej diagnozy zespołu Gilberta. Weryfikacja hipotezy, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 i zespołem Gilberta częstość występowania późnych powikłań cukrzycy jest rzeczywiście mniejsza niż u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez zespołu Gilberta – wymaga dalszych badań (Pediatric Diabetes 2014)
4. U dzieci z niesatysfakcjonująco wyrównaną cukrzycą typu 1, wymagających małych dawek insuliny udokumentowaliśmy zmniejszenie zmienności glikemii po zmianie stężenia insuliny stosowanej w osobistej pompie insulinowej ze 100 jednostek/ml na 10 jednostek/ml. W oparciu o nasze doświadczenia zaproponowaliśmy wskazania do rozcieńczania insuliny u dzieci leczonych metodą ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Autorzy komentarza do naszego artykułu, zwracają uwagę na nowatorskość przedstawionego zagadnienia. Tytuł komentarza (zamieszczonego na pierwszych stronach tego samego wydania Diabetes Technology and Therapeutics) brzmi: „Challenges in delivering smaller doses of insulin". W oparciu o nasze obserwacje wskazują oni między innymi na istotne znaczenie zmniejszenia zmienności glikemii oraz sugerują kierunki dalszych badań nad insulinoterapią najmłodszych dzieci, takie jak: analiza dokładności pomp insulinowych w przedziale dawek minimalnych, ocena korzyści i bezpieczeństwa rozcieńczania insuliny oraz badania nad rozwiązaniami technicznymi w tym zakresie i nad farmakokinetyką rozcieńczanej insuliny (Diabetes Technology and Therapeutics 2015).
5. W pracy opublikowanej w Journal of Diabetes Science and Technology (2012), jako pierwsi zasugerowaliśmy, że rozcieńczanie insuliny należy brać pod uwagę opracowując przeznaczone dla małych dzieci systemy "pętli zamkniętej" łączące ciągły podskórny wlew

insuliny (pompę insulinową) z ciągłym monitorowaniem glikemii (CGM). Koncepcja ta została pozytywnie zweryfikowana przez naukowców z Cambridge, UK (Ruan et al. Diabetologia 2015;58:687-90).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

a) **analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę UM w Łodzi, przy użyciu list MNiSW i Impact Factor (IF) z punktacją za rok publikacji artykułu**:

Punktacja łączna prac w czasopismach:
- IF 33,4 w tym 13,6 prace oryginalne jako pierwszy autor
- suma punktów MNiSW (bez suplementów) 405, w tym 153 jako pierwszy autor

Punktacja prac uwzględnionych jako osiągnięcie: IF = 11,489; MNiSW = 107 punktów

Punktacja z wyłączeniem prac uwzględnionych jako osiągnięcie:
- prace oryginalne: IF = 21,956 (po doktoracie 21,956), MNiSW = 278 (po doktoracie 260)
- prace kazuistyczne: IF = 0, MNiSW = 8 pkt (po doktoracie 0)
- prace poglądowe: IF = 0, MNiSW = 12 pkt (po doktoracie 9)
- rozdziały w podręcznikach: 2
- doniesienia konferencyjne: 98

Łączna liczba cytowań: 113 (Scopus), 53 (Web of Science Core Collection)

Indeks Hirsha: h = 5 (Scopus), h = 4 (Web of Science Core Collection)

b) **listę publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia (w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dn. 14 marca 2003) zamieszczono w odrębnym załączniku.**

c) **inne kierunki prowadzonych badań:**

Od początku pracy zawodowej jestem związana z pediatrią, a w szczególności z diabetologią dziecięcą. W latach 90.-ych dwukrotnie przebywałam na stypendium kliniczno-naukowym w oddziale klinicznym i laboratorium INSERM kierowanym przez Profesora Pierre Bougneres'a, jednego z europejskich pionierów przedklinicznej diagnostyki cukrzycy typu 1 (genetycznej i immunologicznej) i badań nad zastosowaniem immunoterapii we wczesnych okresach cukrzycy typu 1, doświadczonego klinicystę – endokrynologa i diabetologa dziecięcego. Zdobyta wtedy wiedza i doświadczenie umożliwiły m.in. wprowadzenie w naszej

Klinice testów oceniających resztkową insulinosekrecję w okresie przedklinicznym cukrzycy (ocena sumarycznego stężenia insuliny w 1. i 3. minucie po dożylnym podaniu glukozy – test był wykorzystywany w ocenie ryzyka zachorowania na cukrzycę krewnych pierwszego stopnia pacjentów z cukrzycą typu 1) oraz u pacjentów leczonych insuliną (nadal stosowany test oceniający stężenie peptydu C po dożylnym podaniu glukagonu). W latach 1990-2000 uczestniczyłam w realizowanych w kierowanej przez prof. dr. hab. n. med. Jerzego Bodalskiego Klinice Pediatrii AM w Łodzi badaniach nad **markerami procesu autoimmunologicznego** oraz podłożem genetycznym okresu przedklinicznego i jawnej klinicznie cukrzycy typu 1 w populacji centralnej Polski (m.in.: Diabetol. Pol. 1999 oraz Prz. Pediatr. 2000). Ich kliniczną kontynuacją był udział (jako koordynatora dla ośrodka łódzkiego) w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność teplizumabu (przeciwciała monoklonalnego anty-CD3, Protégé study, *Lancet* 2011; 378: 487–97 – bez współautorstwa) oraz opieka nad pacjentami naszego ośrodka leczonymi we wczesnym okresie cukrzycy typu 1 limfocytami T regulatorowymi (Tregs) we współpracy z Panią dr hab. n. med. Natalią Marek-Trzonkowską, prof. dr. hab. n. med. Małgorzatą Myśliwiec i prof. dr. hab. n. med. Piotrem Trzonkowskim (Gdański Uniwersytet Medyczny).

Od 1998 roku pracuję nie tylko w oddziałach Kliniki (diabetologia, nefrologia, onkologia dziecięca oraz pediatria ogólna), ale również w Poradni Diabetologicznej. Umożliwiło mi to sprawowanie ciągłej, wieloletniej opieki nad poszczególnymi pacjentami i ukierunkowało moją działalność naukową na zagadnienia kliniczne dotyczące cukrzycy typu 1: kontrolę glikemii (badane przeze mnie zagadnienia przedstawiłam jako osiągnięcie w punkcie 4. autoreferatu), insulinoterapię, immunogenność preparatów ludzkiej insuliny egzogennej, ostre powikłania, problemy w opiece nad dziećmi chorymi na cukrzycę typu 1 w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym.

Jednym z wniosków, obronionej przez mnie pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Jerzego Bodalskiego, rozprawy doktorskiej dotyczącej występowania ciężkich hipoglikemii u dzieci z cukrzycą typu 1 było stwierdzenie, że „wysokie stężenie przeciwciał przeciwinsulinowych może stanowić marker zagrożenia skłonnością do występowania hipoglikemii". Zainspirowało mnie to do podjęcia dalszych prac dotyczących immunogenności insuliny egzogennej i klinicznego znaczenia przeciwciał przeciwinsulinowych. Na podstawie przeprowadzonych badań udokumentowałam **immunogenność preparatów insuliny ludzkiej**, równoważność pod tym względem preparatów insulin różnych producentów (trzech firm), brak istotnego wzrostu miana przeciwciał przeciwinsulinowych po zmianie leczenia z insuliny ludzkiej na szybko działający analog insuliny oraz brak różnic w stężeniu HbA1c pomiędzy pacjentami

leczonymi preparatami insulin różnych producentów w ciągu dwóch pierwszych lat od rozpoznania cukrzycy typu 1. (Pediatric Diabetes 2011; MNiSW 30, IF 2,16 – cytowania 6).

W latach 2004-2006 realizowałam autorskie badanie kliniczne „Porównanie wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1 u dzieci do 12 roku życia leczonych bezszczytowym analogiem insuliny (glarginą) lub tradycyjną insuliną ludzką o przedłużonym czasie działania – prospektywne, randomizowane badanie typu *cross-over*" (zgoda Komisji Bioetyki UM w Łodzi Nr RNN/191/04/KE). Było to jedno z pierwszych na świecie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bezszczytowego analogu insuliny u dzieci. Celem pracy było porównanie kontroli glikemii w trakcie **leczenia glarginą** oraz w trakcie leczenia insuliną izofanową (NPH) u pacjentów w wieku przedpokwitaniowym z niezadowalająco wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów w wieku 6-12 lat, leczonych metodą wielokrotnych iniekcji insuliny. W wybranej losowo kolejności pacjenci byli leczeni: (i) przez 6 miesięcy insuliną NPH jako insuliną podstawową oraz (ii) przez 6 miesięcy glarginą jako insuliną podstawową. Po 6 miesiącach leczenia glarginą stężenia glukozy na czczo, w porównaniu z początkiem obserwacji, istotnie się obniżyły (144±25 *vs* 176±29 mg/dl, p=0,04), natomiast po 6 miesiącach leczenia insuliną NPH stężenia glukozy na czczo były podobne, jak na początku obserwacji (odpowiednio 167±47 i 176±29 mg/dl; p=0,48). Po 6 miesiącach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach HbA1c (glargina vs insulina NPH: 7,6±1.0% vs 7,8±0,8%; p=0.19). Nie zarejestrowano żadnego incydentu ciężkiej hipoglikemii lub kwasicy ketonowej. Wykazaliśmy, że glargina stanowi użyteczną i bezpieczną alternatywę dla insuliny NPH w leczeniu dzieci z niezadowalająco wyrównaną cukrzycą typu 1, gdyż zapewnia niższe stężenia glukozy na czczo, nie zwiększając przy tym ryzyka ciężkich hipoglikemii. Sugerowaliśmy też, że leczenie glarginą powinno podlegać refundacji (w Polsce glargina jest dla pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 refundowana dopiero od 2012 roku i tylko częściowo) (Endokr Diabetol Chor Przem Materii Wieku Rozwoj 2007; MNiSW 4; wyniki tej pracy były cytowane m.in. przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - CADTH Technol Overv. 2010.)

Ponieważ ciężkie hipoglikemie były przedmiotem mojego badania dotyczącego pacjentów francuskich (Endokr Diabetol i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego 1998) oraz stanowiły temat mojej rozprawy doktorskiej, dane dotyczące epidemiologii ciężkich hipoglikemii w latach 1990-ych umożliwiły mi rozpoczęcie w 2014 roku analizy porównawczej. Wstępne wyniki wykazały, że w ciągu ostatnich 15 lat częstość występowania **ciężkich hipoglikemii** wśród pacjentów leczonych w naszym ośrodku znacznie się zmniejszyła (lata 1996-1999: 14,2 hipoglikemii/100 pacjentów/ rok vs lata 2011-2014: 6,4 hipoglikemii/100 pacjentów/rok, p<0,00001, 95%CI 0,301-0,668). Jest to prawdopodobnie

związane z upowszechnieniem łatwych w obsłudze glukometrów, funkcjonalnej insulinoterapii (m.in. osobistych pomp insulinowych) i analogów insulin ludzkich oraz skuteczniejszą edukacją pacjentów i ich opiekunów na temat insulinoterapii i zapobiegania hipoglikemiom. Mimo postępu, ciężkie hipoglikemie nadal stanowią istotny problem dla dzieci z cukrzycą typu 1 i ich rodzin (Pediatr Endocrinol Diabetes Metabolism 2014: supl.1: 51 - XIV Konferencja Cukrzycy typu 1, 24-26.04.2014, Wrocław).

Jestem także współautorem prowadzonych w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM prac oceniających występowanie i czynniki ryzyka innych niż hipoglikemia **powikłań cukrzycy typu 1**: analizy wpływu metody insulinoterapii na częstość hospitalizacji dzieci z cukrzycą typu 1 w regionie łódzkim - zainicjowanej przez dr hab. n. med. Wojciecha Fendlera (Acta Diabetologica 2012; IF 2.784 MNiSW 20), badania dotyczącego epidemiologii kwasicy ketonowej - przeprowadzonego pod kierunkiem dr n. med. Iwony Pietrzak (Pediatr Endocrinol Diabetes Metabolism 2013) oraz badań dotyczących występowania przewlekłych powikłań cukrzycy u dzieci i młodzieży, koordynowanych przez dr hab. n. med. Agnieszkę Szadkowską (m.in. Prz Pediatr 2007).

Uczestniczę również w badaniach nad **insulinowrażliwością** u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 i zaburzeniami metabolicznymi związanymi z tzw. „cukrzycą podwójną" - realizowanych pod kierunkiem dr hab. n. med. Agnieszki Szadkowskiej (Endokr Diabetol Chor Przem Materii Wieku Rozwoj 2006; MNiSW 5) (Endokr. Diabetol. Chor. Przem. Materii Wieku Rozwoj. 2007; MNiSW 4) (Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM 02/2015; MNiSW 10 IF 1,126) (Prz Pediatr 2011; MNiSW 5). Prace te zaowocowały między innymi publikacją, która stała się światowym standardem i punktem odniesienia dla badań dotyczących insulinooporności u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 (Diabetic Med 2008; MNiSW 20 IF 2.970).

Cukrzyca, jako choroba przewlekła, wymagająca stałego zaangażowania pacjenta w samoleczenie stwarza liczne problemy psychologiczne i psychiatryczne. Dzięki zainicjowanych przez dr n. med. Agnieszkę Butwicką **badaniom psychologicznym** dzieci z cukrzycą typu 1 i ich rodziców stwierdziliśmy, że ocena stężenia HbA1c może być użytecznym badaniem przesiewowym, wstępnie kwalifikującym pacjentów do czasochłonnych badań psychologicznych ukierunkowanych na diagnostykę zaburzeń nastroju i depresji (wartość punktów odcięcia dla HbA1c określiliśmy odpowiednio na: 8,7% - dla zaburzeń nastroju i 9,0% - dla depresji; jako narzędzie do dalszych badań psychometrycznych zaproponowaliśmy Children's Depression Rating Scale) (Diabetes Care 2012; MNiSW 45 IF 7.735).

Współpracując z wykonawcami, koordynowanego przez prof. dr hab. n. med. Wojciecha Młynarskiego, projektu TEAM *Polish Registry for Pediatric and Adolescent Diabetes – a nationwide genetic screening for monogenic diabetes*, m.in. z dr hab. n. med. Wojciechem Fendlerem i dr hab. n. med. Maciejem Borowcem, uczestniczyłam w selekcji klinicznej pacjentów kwalifikowanych do badań nad epidemiologią, podłożem molekularnym i obrazem klinicznym **cukrzyc monogenowych** w populacji polskiej (Ped Endocr Diabetes Metab 2010; MNiSW 9).

W projekcie dr n.med. Agnieszki Zmysłowskiej byłam zaangażowana w badania wykonywane metodą CGM, oceniające zmienność glikemii u pacjentów z **zespołem Wolframa** (Acta Diabetologica 04/2015; MNiSW 25 IF 2.399).

Uczestniczyłam również w prowadzonych przez dr n. med. Joannę Trelińską badaniach łączących **problemy diabetologiczne i onkologiczne**, dotyczących występowania hipoglikemii u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w okresie podtrzymania remisji metotreksatem i 6-merkaptopuryną (Leuk Lymphoma 2011; MNiSW 20 IF 2.580).

Byłam jednym z inicjatorów wieloośrodkowej analizy PolPeDiab Study Group, obejmującej 25% populacji dzieci chorych na cukrzycę typu 1 w Polsce (województwo śląskie, łódzkie i pomorskie) oceniającej kontrolę glikemii w latach 2006-2009 na podstawie wartości HbA1c. Wykazaliśmy, że w Polsce ponad połowa dzieci z cukrzycą typu 1 spełnia międzynarodowe kryteria dobrej kontroli metabolicznej cukrzycy (wg ISPAD i ADA - HbA1c <7,5%), jednak tylko 18% spełnia standardy wyznaczone przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (HbA1c <6,5%) (Pediatr Endocr Diabetes Metab 2012; MNiSW 7).

d) Udział w projektach badawczych

2009-2013 - **współpraca**, jako klinicysta, z wykonawcami projektu TEAM (TEAM-2009-3/7) „TEAM - *Polish Registry of Pediatric and Adolescent Diabetes – a Nationwide Genetic Screening for Monogenic Diabetes*" finansowanego ze środków Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka I Fundację na Rzecz Nauki Polskiej

2006-2009 - **kierownik projektu** badawczego finansowanego przez MNiSW (2P05E 111 29) „Kliniczne i metaboliczne znaczenie przeciwciał przeciwinsulinowych u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 leczonych insuliną ludzką lub jej analogami"

1999-2001 - **główny wykonawca** projektu badawczego Komitetu Badań Naukowych (4P05E 00317) „Retrospektywna i prospektywna ocena ciężkich hipoglikemii oraz ich wpływu na zapis EEG u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1"

6. Nagrody i wyróżnienia:

2015 - **I nagroda** za najlepszą prezentację plakatową w sesji „Diabetologia" za pracę oryginalną pt. „Globulina wiążąca hormony płciowe i stężenie hormonów płciowych a insulinowrażliwość u nastoletnich dziewcząt chorych na cukrzycę typu 1" podczas VI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej

2014 - **Nagroda naukowa 1-go stopnia Rektora UM** – za cykl publikacji z dziedziny diabetologii i endokrynologii.

2013 - **Nagroda naukowa 1-go stopnia Rektora UM** – za cykl publikacji z dziedziny diabetologii klinicznej

2013 - **Nagroda naukowa 1-go stopnia Rektora UM** – za publikację dotyczącą optymalizacji psychologicznych badań przesiewowych u dzieci z cukrzycą typu 1

2012 - **Nagroda naukowa 1-go stopnia Rektora UM** za publikację „HbA1c levels in schoolchildren with type 1 diabetes are seasonally variable and weather conditions-dependent".

2011 - **Nagroda naukowa 3-go stopnia Rektora UM** – za publikację wyników badań nad immunogennością preparatów ludzkiej insuliny.

2002 - **Nagroda naukowa indywidualna 2-go stopnia Rektora AM** – za osiągnięcia naukowe w roku 2001 (rozprawa doktorska).

Łódź, 4 września 2015

dr n. med. Beata Mianowska