

# **AUTOREFERAT**

**dr n. med. Katarzyna Romejko**

**Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy  
Warszawa, 2025 rok**

**1. Imię i nazwisko**

Katarzyna Romejko

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

**2006 - Dyplom lekarza**

I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny)

**2010 - Dyplom i stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem)**

Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Tytuł rozprawy doktorskiej:** *„Ocena zachowania się wybranych adipocytokin, glukozy, insuliny i kortyzolu w próbach głodowych u chorych niedożywionych i otyłych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami”*

Promotor: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki

prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek

**2014 - Certyfikat *Echokardiografia Dorosłych***

Polskie Towarzystwa Ultrasonograficzne

**2015 - Dyplom specjalisty chorób wewnętrznych**

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

**2019 - Dyplom specjalisty w dziedzinie kardiologii**

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

**2023 - Zakończenie szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie nefrologii**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

Planowany termin przystąpienia do egzaminu specjalizacyjnego jesień 2025 r.

**3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**

12.02.2010 - 06.03.2015	Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny (aktualnie Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy), szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych, stanowisko rezydent
04.05.2016 - 14.04.2019	Zespół Oddziałów Chorób Wewnętrznych, Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Mazowiecki Szpital Bródnowski, szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie kardiologii w ramach wolontariatu
01.10.2021 - 02.07.2023	Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, stanowisko starszego asystenta
03.07.2023 - obecnie	adiunkt zespołu pracowników naukowych i badawczo-technicznych Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

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

**4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego**

***„Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo – nowe biomarkery ryzyka”***

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem trzech prac oryginalnych, których jestem pierwszym autorem opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Report o łącznej punktacji:

**Sumaryczna wartość Impact Factor (IF) prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: 16.9**

**Sumaryczna punktacja MNiSW prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: 420**

**4.2 Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:**

**1. Katarzyna Romejko, Aleksandra Rymarz, Katarzyna Szamotulska, Zbigniew Bartoszewicz, Tomasz Rozmyslowicz, Stanisław Niemczyk. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients Not Treated with Dialysis*. **Nutrients** 2022 Nov 4;14(21):4664. doi: 10.3390/nu14214664.  
IF 5,9 pkt; pkt MNiSW 140**

**2. Katarzyna Romejko, Aleksandra Rymarz, Katarzyna Szamotulska, Zbigniew Bartoszewicz, Stanisław Niemczyk. *Serum Osteoprotegerin Is an Independent Marker of Left Ventricular Hypertrophy, Systolic and Diastolic Dysfunction of the Left Ventricle and the Presence of Pericardial Fluid in Chronic Kidney Disease Patients*. **Nutrients** 2022 Jul 14;14(14):2893. doi: 10.3390/nu14142893.  
IF 5,9 pkt; pkt MNiSW 140**

**3. Katarzyna Romejko, Aleksandra Rymarz, Katarzyna Szamotulska, Zbigniew Bartoszewicz, Tomasz Rozmyslowicz, Stanisław Niemczyk. *Resistin Contribution to***

#### 4.3 Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

##### Wstęp

Powikłania sercowo-naczyniowe takie jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, przerost mięśnia lewej komory serca, niewydolność serca i przewlekły zespół wieńcowy są najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Powikłania sercowo-naczyniowe są obserwowane już we wczesnym etapie zaburzeń funkcji nerek i sukcesywnie postępują wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Powikłania sercowo-naczyniowe, jak również śmiertelność wynikająca z tych powikłań są najwyższe u chorych leczonych nerkozastępczo dializami.

Nieodwracalne uszkodzenie nerek występuje aktualnie u około 13% światowej populacji. Szacuje się, że do roku 2040 przewlekła choroba nerek będzie piątą przyczyną zgonów na świecie. Biorąc pod uwagę fakt rosnącej populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz to, że główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w tej grupie chorych są powikłania sercowo-naczyniowe, bardzo istotne jest poszerzanie wiedzy o przyczynach rozwoju tych powikłań, jak również poszukiwanie nowych markerów powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza tych markerów, które mogą być dostępne w codziennej praktyce klinicznej. Występują trudności z diagnostyką wczesnych powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ dostępne obecnie istniejące metody diagnostyczne powikłań sercowo-naczyniowych takie jak echokardiografia, ultrasonografia tętnic szyjnych, angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, koronarografia, scyntygrafia perfuzyjna serca, umożliwiają rozpoznanie tych powikłań w dość późnym okresie ich zaawansowania. Rozpoznanie powikłań sercowo-naczyniowych na wczesnym etapie rozwoju u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek pozwoliłoby na szybsze wdrożenie odpowiedniego leczenia, zastosowanie działań prewencyjnych, w tym wprowadzenie modyfikacji stylu życia, a tym samym na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów, jak również na poprawę jakości życia.

Istnieje wiele przyczyn rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek. Zwiększone osoczowe stężenia cytokin prozapalnych, w szczególności interleukiny 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-

alpha) u chorych z przewlekłą chorobą nerek i ich przewaga nad czynnikami przeciwzapalnymi, m.in. interleukiny 10 (IL-10) powodują uszkodzenie śródbłónka naczyń i przyczyniają się do szybszego rozwoju miażdżycy. Zaburzenia metabolizmu lipidów występujące w przewlekłej chorobie nerek prowadzą do wzrostu osocznego stężenia triglicerydów, cholesterolu VLDL, lipoproteiny a, oraz obniżenia stężenia cholesterolu HDL, jak również do modyfikacji cząsteczek LDL cholesterolu, co zwiększa ich potencjał aterogeny i skutkuje szybszym rozwojem choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą, czyli przewlekłego zespołu wieńcowego, choroby naczyń mózgowych, choroby tętnic obwodowych i miażdżycowej choroby aorty.

Do rozwoju nadciśnienia tętniczego w przewlekłej chorobie nerek prowadzi przewaga mechanizmów wazokonstrykcyjnych nad wazodylatacyjnymi, co wraz ze zwiększoną sztywnością tętnic skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Zwiększenie kurczliwości mięśni gładkich tętnic jest wieloczynnikowe. Dysfunkcja śródbłónka prowadzi do upośledzonej syntezy tlenku azotu (NO), ponadto w wyniku nasilonego stresu oksydacyjnego dochodzi do unieczynniania NO, a tym samym upośledzenia funkcji wazodylatacyjnej naczyń. Zwiększona aktywność układu współczulnego, jak również aktywacja osi renina-angiotensyna-aldosteron potęgują reabsorpcję sodu i prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, jak również do aktywacji procesów zapalnych i nasilenia sztywności naczyń. Zwiększone wapnienie błony środkowej tętnic w przewlekłej chorobie nerek spowodowane m.in. hiperfosfatemią i wtórną nadczynnością przytarczyc skutkuje nasileniem sztywności tętnic i wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Retencja płynów i przewodnienie u chorych z przewlekłą chorobą nerek także wpływają na wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Nadciśnienie tętnicze, przewodnienie, aktywacja układu współczulnego oraz wtórna nadczynność przytarczyc i hiperfosfatemia w przewlekłej chorobie nerek prowadzą do przerostu mięśnia lewej komory, powiększenia jamy lewego przedsionka i w konsekwencji rozwoju niewydolności serca.

Nasilone procesy wapnienia w przewlekłej chorobie nerek dotyczą nie tylko naczyń, ale również zastawek serca. Zmiany zwyrodnieniowe zastawek ze zwapnieniami płatków zastawek i aparatu podzastawkowego w przewlekłej chorobie nerek skutkują upośledzeniem ich funkcji, rozwojem niedomykalności i stenozы. Niekiedy nawet łagodne zwężenie zastawki aortalnej spowodowane zmianami zwyrodnieniowymi z obecnością zwapnień, przy współistnieniu innych czynników ryzyka w przewlekłej chorobie nerek, może prowadzić do przerostu mięśnia lewej komory i rozwoju niewydolności serca.

Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek, która spowodowana jest niedoborem erytropoetyny, żelaza, podwyższonym stężeniem toksyn mocznicowych i cytokin zapalnych

oraz niedożywieniem również wpływa na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Niedokrwistość i związane z tym zmniejszone utlenowanie tkanek obwodowych prowadzi do kompensacyjnego wzrostu częstości rytmu serca, objętości wyrzutowej, pojemności minutowej serca i wskaźnika sercowego oraz w konsekwencji do wzrostu obciążenia mięśnia serca, co skutkuje przerostem mięśnia lewej komory, niekorzystną przebudową mięśnia serca i powiększeniem jam serca. Następstwem tych zmian jest postępujące upośledzenie zarówno funkcji rozkurczowej jak i skurczowej mięśnia lewej komory i rozwój niewydolności serca.

Kolejnym powikłaniem przewlekłej choroby nerek nasilającym powikłania sercowo-naczyniowe jest sarkopenia. Sarkopenia definiowana jest jako utrata siły i masy mięśniowej, może występować nawet u ponad połowy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością w tej grupie chorych. Obniżenie masy i siły mięśniowej obserwuje się już we wczesnych stadiach niewydolności nerek z najintensywniejszym ich nasileniem u chorych leczonych nerkozastępczo. Występowanie sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek wiąże się z obecnością nasilonego subklicznego procesu zapalnego, kwasicą metaboliczną, insulinoopornością oraz wtórną nadczynnością przytarczyc. Zaburzenia hormonalne występujące w przewlekłej chorobie nerek takie jak niedobór witaminy D oraz oporność na hormon wzrostu i zaburzenia osi hormon wzrostu – insulinopodobny czynnik wzrostu-1 również skutkują upośledzeniem syntezy białek i obniżeniem masy mięśniowej. Ponadto nieprawidłowy profil adipocytokinowy, a w szczególności podwyższone osoczowe stężenie leptyny oraz hypogonadyzm manifestujący się niskim stężeniem testosteronu również przyczyniają się do rozwoju sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jednocześnie, sarkopenia występuje u 20% pacjentów z niewydolnością serca, obecność sarkopenii wiąże się z gorszą funkcją lewej komory, większą częstością hospitalizacji i większym ryzykiem śmiertelności. Sarkopenia związana jest też z podwyższonym ryzykiem rozwoju miażdżycy. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania sarkopenii u chorych z przewlekłą chorobą nerek i nasilenie utraty masy i siły mięśniowej wraz z postępowaniem niewydolności nerek oraz wpływ sarkopenii na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych, bardzo istotne staje się także wczesne rozpoznanie ryzyka rozwoju sarkopenii lub samej sarkopenii w tej grupie pacjentów celem zapobiegania rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych, a tym samym zmniejszenia chorobowości i śmiertelności.

Nie sposób jest oddzielić od siebie dwóch szerokich dziedzin jakimi są choroby serca i nerek, ponieważ zaburzenia funkcji nerek nasilają w znacznym stopniu powikłania sercowo-naczyniowe i odwrotnie, choroby serca pogarszają filtrację kłębuszkową, co znalazło odzwierciedlenie w klasyfikacji zespołów sercowo-nerkowych. Połączenie kardiologii z

nefrologią, czyli kardionefrologia czy też nefrokardiologia, jest dużym wyzwaniem, bowiem wymaga od badaczy nie tylko szerokiej wiedzy dotyczącej patomechanizmów chorób serca i nerek, powikłań nerkowych w niewydolności serca i sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek, ale również wiedzy o powiązaniach hormonalnych i metabolicznych w chorobach serca i nerek, które mogłyby przyczyniać się zarówno do nasilenia niewydolności nerek i serca, jak również które mogłyby wyłonić nowe potencjalne markery powikłań sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek, być może w przyszłości przydatne w praktyce klinicznej.

Współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate) jest głównym parametrem uszkodzenia nerek. Wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej można oszacować (eGFR, estimated glomerular filtration rate) wykorzystując stężenie kreatyniny w surowicy oraz równanie według wzoru CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology). Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) wyodrębnić można pięć stadiów przewlekłej choroby nerek w zależności od wartości GFR: G1 –  $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , G2 –  $\text{GFR} 60\text{--}89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , G3 –  $30\text{--}59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , które z kolei dzieli się na G3a jeśli GFR wynosi  $45\text{--}59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  i G3b gdy GFR wynosi  $30\text{--}44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , G4 –  $\text{GFR} 15\text{--}29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  oraz G5 –  $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Markerem stopnia uszkodzenia nerek jest również albuminuria, wyrażona wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR, albumin-to-creatinine ratio), którą z kolei podzielić można na trzy stopnie zaawansowania: A1 –  $\text{ACR} < 30 \text{ mg/g}$ , A2 –  $\text{ACR} 30\text{--}300 \text{ mg/g}$  oraz A3 –  $\text{ACR} > 300 \text{ mg/g}$ .

Celem oszacowania kategorii ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w przewlekłej chorobie nerek stosuje się, oprócz wartości eGFR, jedynie wskaźnik ACR (*Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2021 roku*). Tym samym stopień zaawansowania albuminurii został uznany za jedyny biomarker ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2021 roku* podkreślają, że biomarkery stanowią wartość dodaną w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek istnieje potrzeba zidentyfikowania dobrego biomarkera, innego niż stosowany w chwili obecnej stopień albuminurii. Ponadto, pomimo że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek klasyfikowani są do kategorii wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w zależności od wartości eGFR i współczynnika ACR uważam, że również w tej grupie warto



poszukiwać, oprócz biomarkerów powikłań sercowo-naczyniowych także parametrów, które mogłyby odgrywać rolę modyfikatorów ryzyka sercowo-naczyniowego, podobnie jak to jest proponowane w wytycznych dla populacji pozornie zdrowych osób i w konsekwencji wpływać na decyzje terapeutyczne.

Wynikiem poszukiwania przeze mnie nowych markerów powikłań sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek są trzy oryginalne publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dotyczące dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, związku osteoprotegryny z powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz roli rezystyny w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek.

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, nie tylko w przewlekłej chorobie nerek, ale również w populacji ogólnej, może prowadzić do rozwoju niewydolności serca, wiąże się ze zwiększoną liczbą hospitalizacji z powodu niewydolności serca i większą śmiertelnością. Jednym z ciekawszych wyników moich badań przedstawionym w pracy *Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients Not Treated with Dialysis* jest związek gorszego stanu odżywienia z dysfunkcją rozkurczową lewej komory zarówno w przewlekłej chorobie nerek, jak również u osób z  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Ponadto wyniki badania wskazywały na to, że osoczowe stężenia osteoprotegryny u osób z  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  rosną wraz z pogłębianiem się dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Uzyskane wyniki oraz fakt, że osoczowe stężenia osteoprotegryny są podwyższone w przewlekłej chorobie nerek i rosną wraz z progresją niewydolności nerek, zachęciły mnie do kontynuacji obserwacji związku osteoprotegryny z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w przewlekłej chorobie nerek. Wynikiem badania przeze mnie tych zależności jest praca *Serum Osteoprotegerin Is an Independent Marker of Left Ventricular Hypertrophy, Systolic and Diastolic Dysfunction of the Left Ventricle and the Presence of Pericardial Fluid in Chronic Kidney Disease Patients*, w której wykazałam, że osteoprotegryna jest niezależnym markerem nie tylko dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w przewlekłej chorobie nerek, ale również zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory, przerostu mięśnia lewej komory i obecności płynu w osierdziu.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2021 roku uwzględniają, poza konwencjonalnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, rolę potencjalnych modyfikatorów ryzyka, do których zalicza się m.in. biomarkery we krwi lub w moczu. W moich badaniach wykazałam, że potencjalnym modyfikatorem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek może być rezystyna. W pracy *Resistin Contribution to*

*Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Male Patients* wykazałam, że osoczowe stężenia rezystyny są wyższe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z osobami  $\geq \text{eGFR } 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , natomiast w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek rosną wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Oznacza to, że rezystyna bierze udział w nasileniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Wyniki cyklu prac wskazują na to, że w przewlekłej chorobie nerek istnieją dostępne parametry, które można byłoby wykorzystać jako biomarkery i modyfikatory ryzyka sercowo-naczyniowego. Poszukiwanie kolejnych biomarkerów i modyfikatorów ryzyka sercowo-naczyniowego powinno być przedmiotem dalszych badań.

Już w chwili obecnej kontynuuję pracę naukową w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, do której zainspirowały mnie wyżej przedstawione wyniki badań. Szczególnie zainteresował mnie związek niedożywienia z dysfunkcją rozkurczową lewej komory przedstawiony w pracy *Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients Not Treated with Dialysis*. Zainspirowana wynikami przedstawionego badania przystąpiłam do konkursu MINIATURA 7 Narodowego Centrum Nauki i w dniu 20.09.2023 roku uzyskałam środki finansowe na realizację działania naukowego pt. *Rola microRNA jako biomarkerów sarkopenii w Przewlekłej Chorobie Nerek*, w którym pełnię rolę kierownika projektu oraz osoby realizującej działanie naukowe. Ponadto w 2024 roku uzyskałam pozytywną decyzję o finansowaniu projektu statutowego pt. *Rola nowych biomarkerów mięśniowych w diagnostyce sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*, w którym pełnię rolę kierownika projektu i który będzie realizowany w latach 2025-2026. Wyżej wymienione projekty przewidują wykonywanie przeze mnie również badań echokardiograficznych, których wyniki być może umożliwią próbę powiązania sarkopenii z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u osób z przewlekłą chorobą nerek.

## Omówienie poszczególnych prac

### Publikacja 1

*Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients Not Treated with Dialysis.* **Nutrients** 2022 Nov 4;14(21):4664. doi: 10.3390/nu14214664.

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory jest obserwowana już we wczesnych stadiach niewydolności nerek. Głównymi przyczynami dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jest nadciśnienie tętnicze, zwiększona grubość mięśnia lewej komory, cukrzyca i otyłość. Podwyższone parametry zapalne, dysfunkcja śródbłonna, niedokrwistość i albuminuria również wpływają na pogorszenie funkcji rozkurczowej lewej komory i rozwój niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory wiąże się ze zwiększoną ilością hospitalizacji i śmiertelnością związaną z rozwojem niewydolności serca.

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy dysfunkcją rozkurczową lewej komory i parametrami metabolicznymi, zapalnymi oraz parametrami niedożywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek z  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

Do badania zakwalifikowałam 2 grupy pacjentów: 93 mężczyzn z przewlekłą chorobą nerek i  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (grupa badana) oraz 40 mężczyzn z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (grupa kontrolna). Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek między 18 a 80 lat i  $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  dla grupy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  dla uczestników z grupy kontrolnej. Kryteria wykluczenia obejmowały leczenie nerkozastępcze lub konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w ciągu kolejnych 3 miesięcy dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, kliniczne objawy infekcji i obecność metalowych elementów w ciele. Każdy uczestnik wyraził świadomą zgodę na udział w badaniu.

Podczas badania wykonywano pobranie krwi obwodowej. Oceniane parametry podzieliłam na trzy grupy, w tym parametry metaboliczne: glukoza, hemoglobina, inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), osteoprotegryna (OPG) i hemoglobina glikowana (HgbA1c), parametry zapalne: fibrynogen, białko C-reaktywne (CRP) oraz czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF-alpha), parametry stanu odżywienia: albuminy, beztłuszczowa masa ciała (lean tissue mass, LTM), wskaźnik tkanki beztłuszczowej (lean tissue index, LTI) oraz wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI). Wykonałam badanie składu ciała przy pomocy spektroskopii

bioimpedancyjnej oraz badanie echokardiograficzne celem oceny wielkości jam serca, grubości mięśnia lewej komory, funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Następnie przeprowadzona została analiza statystyczna uzyskanych wyników.

W pracy wykazałam, że dysfunkcja rozkurczowa lewej komory występuje znacznie częściej u osób z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z pacjentami z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . W grupie osób z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  dysfunkcja rozkurczowa lewej komory była częstsza u pacjentów starszych, podobną zależność zaobserwowałam u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jednak w tej grupie wyniki pozostawały na granicy istotności statystycznej. Pacjenci z upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory, zarówno z przewlekłą chorobą nerek, jak również z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  mieli wyższe osoczowe stężenia fibrynogenu i glukozy. Zaobserwowałam wyższe wartości HgbA1c oraz niższe stężenia albumin w osoczu krwi u osób z przewlekłą chorobą nerek i dysfunkcją rozkurczową lewej komory. Osoby z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  i z nieprawidłową funkcją rozkurczową lewej komory miały wyższe osoczowe stężenia OPG. Pacjenci z grupy kontrolnej z zaburzeniami funkcji rozkurczowej lewej komory mieli niższą masę mięśniową prezentowaną jako niższe wartości LTI, LTM oraz mniejszą objętość wody wewnątrzkomórkowej (intracellular water, ICW) w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory. Ponadto zaobserwowałam wyższe wartości wskaźnika woda zewnątrzkomórkowa/woda wewnątrzkomórkowa (extracellular water/intracellular water, ECW/ICW) u osób z dysfunkcją rozkurczową lewej komory w grupie pacjentów z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

Stopień nasilenia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory związany był ze wzrostem BMI w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz ze wzrostem stężenia fibrynogenu i HgbA1c w obydwu grupach. Wzrost osoczowego stężenia OPG u osób z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  również wiązał się z nasileniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, podobny trend obserwowano w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jednak u tych chorych wyniki pozostawały na granicy istotności statystycznej. Nasilenie niewydolności rozkurczowej lewej komory zwiększało się wraz ze spadkiem LTM i ICW oraz wzrostem ECW/ICW w w grupie kontrolnej.

Wyniki powyższego badania wskazują na to, że podwyższone parametry stanu zapalnego i glukozy oraz gorszy stan odżywienia wpływają na pogorszenie funkcji rozkurczowej lewej komory, zarówno u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jak i osób z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Osoczowe stężenia OPG są wyższe u osób z dysfunkcją rozkurczową lewej komory i obserwuje się ich dalszy wzrost wraz ze zwiększeniem stopnia

nasilenia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Zależność ta występuje u osób z  $\text{eGFR} \geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Podobnego związku nie zaobserwowałam w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, czego przyczyną były najprawdopodobniej wysokie stężenia OPG obserwowane w grupie osób z  $\text{eGFR} < 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. W badaniu wykazałam również, że poza niedożywieniem, innymi stanami, które nasilają dysfunkcję rozkurczową lewej komory są otyłość i przewodnienie.

W praktyce powyższe wyniki oznaczają, że istotne jest wczesne rozpoznawanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, celem zapobiegania rozwojowi niewydolności serca, a OPG może być pomocna przy przewidywaniu wczesnych zmian w zakresie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania, rekrutacji pacjentów, przedstawieniu pacjentom celów badania, przeprowadzeniu wywiadu z pacjentami, uzyskaniu zgody pacjentów na badanie, dokonaniu wybranych pomiarów (badania spektroskopii bioimpedancyjnej, badania echokardiograficzne), opracowaniu danych, analizie piśmiennictwa, napisaniu i zredagowaniu manuskryptu oraz współpracy i korespondencji z dr hab. n. med. Tomaszem Rozmysłowiczem (Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA), dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską (Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa) oraz dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem (Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny).*

## Publikacja 2

*Serum Osteoprotegerin Is an Independent Marker of Left Ventricular Hypertrophy, Systolic and Diastolic Dysfunction of the Left Ventricle and the Presence of Pericardial Fluid in Chronic Kidney Disease Patients.* **Nutrients** 2022 Jul 14;14(14):2893. doi: 10.3390/nu14142893.

Osteoprotegryna (OPG) jest glikoproteiną należącą do rodziny receptora czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF). OPG jest głównie wydzielana przez osteoblasty, ale jest także syntetyzowana przez wiele organów i typów komórek, m.in. płuca, serce, nerki, wątroba, skóra, szpik kostny, komórki mięśni gładkich naczyń, limfocyty i komórki dendrytyczne. Wykazano, że podwyższone stężenia osoczowej OPG są związane z dysfunkcją śródbłónka, nasileniem zwapnienia tętnic wieńcowych i rozwojem miażdżycy, jednak rola OPG w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych nie jest poznana. Podwyższone stężenia OPG obserwowano również u osób z zespołem metabolicznym, cukrzycą, nadciśnieniem i niewydolnością serca. Stężenia OPG rosną wraz z pogarszaniem funkcji nerek, będąc najwyższe u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W populacji starszych pacjentów podwyższone stężenia OPG mogą wskazywać na ryzyko pogorszenia funkcji nerek, również wysokie stężenia OPG wiążą się z szybszym postępem niewydolności nerek. Przyczyna wzrostu stężenia OPG u osób z niewydolnością nerek nie jest do końca poznana, wiadomo natomiast, że stężenia OPG we krwi maleją u chorych po transplantacji nerki.

Celem mojej pracy było zbadanie zależności pomiędzy stężeniem OPG a powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak przerost mięśnia lewej komory, dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory oraz dysfunkcja skurczowa prawej komory u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nieleczonych dializami. Obserwowałam również związek między OPG a ilością płynu osierdziowego.

Do badania zakwalifikowałam 101 mężczyzn z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5. Kryterium włączenia do badania było  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  oraz wiek pomiędzy 18-80 lat. Pacjenci z  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , leczeni nerkozastępczo lub wymagający leczenia nerkozastępczego w ciągu kolejnych 3 miesięcy po rekrutacji do badania, chorzy z cechami infekcji, obecnością części metalowych w ciele, po dużych wysiłkach fizycznych lub spożyciu alkoholu dzień przed badaniem byli wyłączeni z badania. Warunkiem uczestnictwa w badaniu było również wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.

Podczas badania wykonywano pobranie krwi obwodowej celem oceny m.in. stężenia OPG i TNF-alpha, wykonywałam badanie składu ciała przy pomocy spektroskopii

bioimpedancyjnej oraz badanie echokardiograficzne celem oceny wielkości jam serca, grubości mięśnia lewej komory, funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, funkcji skurczowej prawej komory oraz oceny obecności płynu w osierdziu. Następnie przeprowadzona została analiza statystyczna uzyskanych wyników.

W badaniu wykazałam odwrotną zależność pomiędzy stężeniem OPG a wartością eGRF. Ponadto, podobnie jak w innych badaniach, zaobserwowałam dodatnią korelację między OPG a wiekiem, u starszych pacjentów stężenia OPG pozostawały wyższe. W badaniu zaobserwowałam, że osoczowe stężenia OPG były istotnie wyższe u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory  $< 50\%$  w porównaniu z osobami z frakcją wyrzutową  $\geq 50\%$ . Zaobserwowałam również istotny statystycznie związek pomiędzy wyższym stężeniem OPG a większą grubością mięśnia lewej komory, niezależnie od innych przyczyn przerostu mięśnia lewej komory takich jak nadciśnienie tętnicze lub otyłość, dlatego wywnioskowałam, że OPG może być niezależnym markerem grubości mięśnia lewej komory u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5. Ponadto stężenia osoczowej OPG pozostawały istotnie wyższe u osób z powiększoną jamą przedsionka lewego, niezależnie od pozostałych przyczyn powiększenia jamy przedsionka lewego jak przewodnienie, nadciśnienie tętnicze i otyłość. Nie zaobserwowałam istotnego statystycznie związku pomiędzy OPG i profilem napływu mitralnego mierzonego jako stosunek maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną (E) i maksymalnej prędkości późnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną (A), jak również pomiędzy OPG a ilorazem prędkości wczesnej fali napływu mitralnego i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego mierzonego za pomocą echokardiografii dopplerowskiej wyrażonym jako wskaźnik  $E/e'$ . Jednak mediana osoczowego stężenia OPG była wyższa u pacjentów z  $E/e' > 9$  w porównaniu z  $E/e' \leq 9$ , ta zależność pozostawała na granicy istotności statystycznej. Pomimo że nie zaobserwowałam istotności statystycznej pomiędzy OPG a wartościami  $E/A$  oraz  $E/e'$ , jednak stężenia OPG były istotnie statystycznie wyższe u osób z powiększoną jamą przedsionka lewego i z większą grubością mięśnia lewej komory, niezależnie od innych przyczyn powiększenia lewego przedsionka i przerostu mięśnia lewej komory, które również są związane z gorszą funkcją rozkurczową mięśnia lewej komory. Pozwoliło mi to na stwierdzenie, że OPG pozostaje niezależnym markerem upośledzenia funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Istotnie statystycznie wyższe stężenia OPG zaobserwowałam u chorych z obecnością płynu w osierdziu, związek ten pozostawał niezależny od przewodnienia. Ponadto przeanalizowałam również wywiad chorobowy pacjentów i zauważyłam, że osoczowe stężenia OPG są wyższe u pacjentów z wywiadem przebytego zawału mięśnia serca w przeszłości.

Wyniki pracy wskazują na to, że osteoprotegryna jest niezależnym markerem przerostu mięśnia lewej komory, dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz obecności płynu w osierdziu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nieleczonych dializami.

Powyższe wyniki potwierdzają możliwość praktycznego zastosowania OPG do wykrywania wczesnych zmian w zakresie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (vide Publikacja 1), jak również w zakresie dysfunkcji skurczowej lewej komory, przerostu mięśnia lewej komory oraz obecności płynu w osierdziu.

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania, rekrutacji pacjentów, przedstawieniu pacjentom celów badania, przeprowadzeniu wywiadu z pacjentami, uzyskaniu zgody pacjentów na badanie, dokonaniu wybranych pomiarów (badania spektroskopii bioimpedancyjnej, badania echokardiograficzne), opracowaniu danych, analizie piśmiennictwa, napisaniu i zredagowaniu manuskryptu oraz współpracy i korespondencji z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską (Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa) oraz dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem (Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny).*



### Publikacja 3

*Resistin Contribution to Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Male Patients. Cells* 2023 Mar 24;12(7):999. doi: 10.3390/cells12070999.

Rezystyna jest białkiem należącym do rodziny Resistin-Like Molecules (RELMs), grupy protein inicjujących procesy zapalne. Rezystyna jest syntetyzowana głównie przez makrofagi, granulocyty, monocyty oraz komórki szpiku kostnego, pełniąc funkcję biomarkera stanu zapalnego. Dotychczas nie wiadomo, czy istnieje specyficzny dla rezystyny receptor. TLR4 oraz CAP1 prawdopodobnie są funkcjonalnymi receptorami dla rezystyny. Interakcja rezystyny z TLR4 i CAP1 prowadzi do wzrostu stężenia cytokin zapalnych we krwi. Podwyższone stężenia rezystyny obserwuje się w chorobach zapalnych, takich jak zapalenie stawów, wstrząs septyczny i ostre zapalenie trzustki, oraz w procesach autoimmunologicznych, m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów i toczeniu rumieniowatym układowym. Poziom rezystyny jest również wyższy u osób otyłych, u chorych z zespołem metabolicznym oraz z cukrzycą typu 2. Ponadto osoczowe stężenia rezystyny są wyższe u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Wykazano, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mają wyższe stężenia rezystyny w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. Istnieją coraz większe dowody na to, że rezystyna bierze udział we wczesnych stadiach rozwoju miażdżycy. Rezystyna zwiększa gromadzenie lipidów w makrofagach i tym samym bierze udział w powstawaniu komórek piankowatych. Rezystyna nasila dysfunkcję śródbłonna, zmniejsza wazodylatację naczyń, intensyfikuje zakrzepicę, bierze udział w angiogenezie i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz zwiększa adhezję komórek. Wyniki badań wskazują na to, że rezystyna zwiększa ryzyko zawału mięśnia serca, a u chorych po ostrych zespołach wieńcowych nasila niekorzystną przebudowę mięśnia lewej komory. Wysokie stężenia rezystyny wiążą się ponadto z nasilonym procesem włóknienia mięśnia serca oraz obniżoną kurczliwością mięśnia lewej komory, prowadząc do rozwoju niewydolności serca.

Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy stężeniami rezystyny a ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej u mężczyzn z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nieleczonych dializami.

Do badania zakwalifikowałam dwie grupy mężczyzn: 99 mężczyzn z przewlekłą chorobą nerek i eGFR poniżej 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (grupa badana) oraz 43 mężczyzn z eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (grupa kontrolna). Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek między 18 a 80 lat i eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dla grupy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz

$\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  dla uczestników z grupy kontrolnej. Kryteria wykluczenia obejmowały leczenie nerkozastępcze lub konieczność jego rozpoczęcia w ciągu kolejnych 3 miesięcy dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, kliniczne objawy infekcji i obecność metalowych elementów w ciele. Każdy uczestnik wyraził świadomą zgodę na udział w badaniu.

Podczas badania wykonywano pobranie krwi obwodowej celem oceny m.in. osoczowego stężenia rezystyny, TNF-alpha oraz and inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1). Ryzyko sercowo-naczyniowe oszacowałam na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2016 roku (pacjenci byli rekrutowani do badania w latach 2018-2020). Pacjentów z przewlekłą chorobą nerek klasyfikowałam jako chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Osoby z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  klasyfikowałam do 4 grup ryzyka sercowo-naczyniowego: niskiego, umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego. 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego zakończonej zgonem szacowałam na podstawie kart SCORE dla kraju o określonym ryzyku sercowo-naczyniowym. Przeprowadzona została analiza statystyczna otrzymanych wyników.

Wykazałam, że osoczowe stężenia rezystyny były znacząco wyższe u pacjentów z  $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  w porównaniu z osobami z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Ponadto wykazałam, że osoczowe stężenia rezystyny wzrastały wraz ze spadkiem  $\text{eGFR}$  w obu grupach. W grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenia rezystyny były istotnie wyższe u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z pacjentami z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. U osób z  $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenia rezystyny wiązały się z wysokimi stężeniami PAI-1 i wzrastały wraz ze wzrostem stężenia PAI-1. Natomiast u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenia rezystyny były wysokie niezależnie od stężenia PAI-1. Związek rezystyny i PAI-1 u chorych z przewlekłą chorobą nerek pozostawał zależny od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego. W grupie pacjentów z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  osoczowe stężenia rezystyny wzrastały wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, osiągając najwyższe stężenia u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. U osób z  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  z umiarkowanym, wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenia PAI-1 wzrastały wraz ze wzrostem stężenia rezystyny, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wyniki powyższego badania wskazują na to, że rezystyna może brać udział w nasileniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z  $\text{eGFR} < 60$

ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nieleczonych dializami. Związek rezystyny z ryzykiem sercowo-naczyniowym jest modyfikowany przez osoczowe stężenia PAI-1.

W praktyce powyższe wyniki oznaczają, że rezystyna może być pomocniczym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego, w szczególności w grupie osób z GFR  $\geq$  60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania, rekrutacji pacjentów, przedstawieniu pacjentom celów badania, przeprowadzeniu wywiadu z pacjentami, uzyskaniu zgody pacjentów na badanie, dokonaniu wybranych pomiarów (badania spektroskopii bioimpedancyjnej, badania echokardiograficzne), opracowaniu danych, analizie piśmiennictwa, napisaniu i zredagowaniu manuskryptu oraz współpracy i korespondencji z dr hab. n. med. Tomaszem Rozmysłowiczem (Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA), dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską (Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa) oraz dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem (Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny).*

### Podsumowanie

1. Powikłania sercowo-naczyniowe, w tym dysfunkcja rozkurczowa lewej komory są częste u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i nasilają się wraz ze stopniem zaawansowania niewydolności nerek.
2. W przewlekłej chorobie nerek istnieją dostępne parametry, które można byłoby wykorzystać jako biomarkery i modyfikatory ryzyka sercowo-naczyniowego.
3. U osób z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nieleczonych dializami osteoprotegryna jest niezależnym markerem powikłań sercowo-naczyniowych takich jak przerost mięśnia lewej komory oraz dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory.
4. Osteoprotegryna jest niezależnym markerem obecności płynu w osierdziu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nieleczonych dializami.
5. Rezystyna bierze udział w nasileniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.
6. Poszukiwania kolejnych biomarkerów i modyfikatorów ryzyka sercowo-naczyniowego powinno być przedmiotem dalszych badań u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

**5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych. Informacja o wykazaniu się istotną działalnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej**

**5.1 Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

Poza wyżej wymienionym cyklem prac, będącym podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy stanowią oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, prace przeglądowe, opisy przypadków oraz doniesienia zjazdowe opublikowane w czasopismach naukowych znajdujących się w bazie Journal of Citation Reports oraz opublikowane w czasopismach polskich. Zakres tematyczny prac badawczych obejmuje następujące kategorie:

1. Powikłania sercowo-naczyniowe w przewlekłej chorobie nerek
2. Niedożywienie, wyniszczenie białkowo-energetyczne i sarkopenia w przewlekłej chorobie nerek
3. Zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek
4. Zespół wątrobowo-nerkowy
5. Interna ogólna

## Ad 1. Powikłania sercowo-naczyniowe w przewlekłej chorobie nerek

Poszerzanie wiedzy i kompetencji lekarskich o specjalizację z kardiologii pozwoliło mi na pogłębienie problematyki powikłań sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek. Aktywność w tym zakresie zaowocowała cyklem publikacji wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego oraz następującymi publikacjami:

- Niemczyk L., **Romejko K.**, Szamotulska K., Schneditz D., Niemczyk S. *Changes of hemodynamic parameters after intradialytic glucose injection*. *Nutrients*. 2023;15(2):e437.  
Praca oryginalna (IF 4.8, MNiSW 140) **W pracy jestem pierwszym autorem ex aequo z Niemczyk Longin**

Praca jest wynikiem projektu badawczego Kliniki Nefrologii, Chorób Wewnętrznych i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego pt. *Tolerancja glukozy u pacjentów hemodializowanych*.

Hipotensja śróddializacyjna jest istotnym powikłaniem leczenia nerkozastępczego hemodializami. Na występowanie hipotensji śróddializacyjnej narażeni są w szczególności pacjenci starsi, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca. Hipotensja śróddializacyjna może skutkować niedokrwieniem mięśnia serca, niedokrwinnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, nerek i przewodu pokarmowego, a także nasileniem procesów zapalnych. Ponadto epizody hipotensji śróddializacyjnej mogą się także przyczyniać do większego przyrostu masy ciała w okresie pomiędzy zabiegami hemodializy, co w konsekwencji wymaga większej ultrafiltracji podczas kolejnego zabiegu hemodializy, a to z kolei może ponownie prowadzić do epizodu hipotensji śróddializacyjnej. Hipotensja śróddializacyjna wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz większą śmiertelnością ogólną. Celem zapobiegania licznym możliwym powikłaniom hipotensji śróddializacyjnej istotne wydaje nie tylko leczenie epizodów spadku ciśnienia tętniczego krwi w trakcie hemodializy, ale także zapobieganie ich wystąpieniu poprzez stosowanie metod, które nie skutkowałyby z kolei nadmiernym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi w trakcie hemodializy. W pracy *Changes of hemodynamic parameters after intradialytic glucose injection* w której jestem pierwszym autorem ex aequo z Niemczyk Longin wykazano, że dożylny wlew glukozy w dużej dawce (0,5 g/kg suchej masy ciała) podczas hemodializy zapobiega epizodom hipotensji śróddializacyjnej, nie powodując istotnego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. med. Longinem Niemczykiem, Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, we

współpracy z Profesorem Daniel Schneditz z Otto Loewi Research Center, Division of Physiology, Medical University of Graz, Austria oraz we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa.

- Niemczyk L., Buszko K., Schneditz D., Wojtecka A., **Romejko K.**, Saracyn M., Niemczyk S. *Cardiovascular response to intravenous glucose injection during hemodialysis with assessment of entropy alterations*. Nutrients. 2022;14(24):e5362. Praca oryginalna (IF 5.9, MNiSW 140)

Praca jest wynikiem projektu badawczego Kliniki Nefrologii, Chorób Wewnętrznych i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego pt. *Tolerancja glukozy u pacjentów hemodializowanych*. W pracy wykazano, że amplituda entropii permutacyjnej (AAPE) zmniejszyła się podczas hemodializy u wszystkich badanych pacjentów w przypadku wszystkich sygnałów hemodynamicznych (APEE(HR) - czynności serca, APEE(fiSYS) - skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, APEE(CO) - objętości wyrzutowej, APEE(TPR) - oporu naczyniowego, APEE(EJT) - czasu wyrzutu), z wyjątkiem AAPE(fiMAP) - średniego ciśnienia tętniczego krwi i AAPE(fiDIA) - rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z cukrzycą. Wlew glukozy natomiast prowadził do wzrostu AAPE(CO) u wszystkich pacjentów, AAPE(HR) i AAPE(EJT) wzrosły istotnie jedynie u pacjentów z cukrzycą, natomiast AAPE(fiSYS), AAPE(fiDIA), AAPE(fiMAP) i AAPE(TPR) wzrosły tylko u pacjentów bez cukrzycy. Wyniki badania pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że amplituda entropii permutacyjnej amplitudy sygnałów sercowo-naczyniowych zmniejsza się podczas hemodializy, co wskazuje na zmniejszoną zdolność adaptacyjną mechanizmów kontroli układu krążenia do odpowiedzi na tę metodę terapeutyczną. Spadek entropii jest odwracalny przez podanie glukozy, co wskazuje na poprawę mechanizmów kontroli układu krążenia. Wielkość zmian entropii zależy od rodzaju zmiennej sercowo-naczyniowej oraz od grupy badanych pacjentów. Upośledzenie odpowiedzi na hemodializę i na iniekcję glukozy u chorych z cukrzycą wynika prawdopodobnie z upośledzenia funkcji układu autonomicznego. Publikacja powstała we współpracy z Profesorem Daniel Schneditz z Otto Loewi Research Center, Division of Physiology, Medical University of Graz, Austria oraz we współpracy z dr hab. Katarzyną Buszko, Katedra Biostatystyki i Teorii Układów Biomedycznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

- Spaleniak S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Lubas A., Ryczek R., Niemczyk S. *Infective endocarditis in the course of urosepsis E. coli ESBL(+) in a patient with Goodpasture's syndrome*. Kardiologia Polska. 2015;73(8):670. Praca kazuistyczna (IF 0.878, MNiSW 15)

W pracy przedstawiono opis przypadku 76-letniej pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek leczoną hemodializami z infekcyjnym zapaleniem wsierdza w przebiegu urosepsy.

- Markowska M., Zając A., **Romejko K.**, Niemczyk S. *Ig-A nephropathy one of the possible causes of malignant hypertension*. Lekarz Wojskowy. 2023;101(1):48-50. Praca kazuistyczna (MNiSW 100)

Praca przedstawia opis przypadku 36-letniego mężczyzny dotychczas nie leczonego z powodu chorób przewlekłych przyjętego do szpitala z powodu złośliwego nadciśnienia tętniczego w przebiegu ostrej niewydolności nerek, której przyczyną okazała się nefropatia IgA.

Praca powstała przy współudziale studentów ze Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego.

- **Romejko K.**, Markowska M., Ślepowrońska A., Śliwakowska K., Niemczyk S. *Infective endocarditis with negative blood cultures in patient with end-stage renal disease treated with peritoneal dialysis*. Lekarz Wojskowy. 2023;101(2):155-158. Praca kazuistyczna (MNiSW 100)

Praca przedstawia trudności diagnostyczne w rozpoznaniu infekcyjnego zapalenia wsierdza u 51-letniego mężczyzny ze schyłkową niewydolnością nerek leczonego dializami otrzewnowymi.

Praca powstała przy współudziale studentów ze Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego.

- **Romejko K.**, Rytel A., Rozmyslowicz T., Niemczyk S. *Heart metastases of clear cell renal cell carcinoma*. Diagnostics. 2023;13(9):e1600. Praca kazuistyczna (IF 3.000, MNiSW 70)

W pracy przedstawiono przypadek 58-letniego mężczyzny z przerzutami do serca raka jasnokomórkowego nerki.

Podczas pracy nad publikacją współpracowałam z dr hab. n. med. Tomaszem Rozmysłowiczem, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

## Ad 2. Niedożywienie, wyniszczenie białkowo-energetyczne i sarkopenia w przewlekłej chorobie nerek

Od wielu lat interesuje mnie problematyka niedożywienia, wyniszczenia białkowo-energetycznego oraz sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek. Liczne procesy, w tym obecność nasilonego subklinicznego stanu zapalnego, kwasica metaboliczna, insulinooporność, wtórna nadczynność przytarczyc, niedobór witaminy D, oporność na hormon wzrostu, zaburzenia osi GH/IGF-1 (hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu 1, growth hormone/insulin-like growth factor-1), nieprawidłowy profil adipocytokinowy oraz hypogonadyzm prowadzą do obniżenia masy ciała, niedożywienia, wyniszczenia białkowo-energetycznego (protein-energy wasting, PEW) oraz do rozwoju sarkopenii. Sarkopenia charakteryzuje się zmniejszeniem masy mięśni szkieletowych lub nieprawidłowością budowy mięśni oraz obniżeniem siły mięśniowej i pogorszeniem funkcji mięśni szkieletowych. Sarkopenia może występować nawet u 30% chorych z upośledzeniem czynności nerek i wiąże się ze zmniejszeniem aktywności fizycznej, dużą podatnością na urazy oraz zwiększeniem liczby hospitalizacji i śmiertelności. Sarkopenia nasila powikłania sercowo-naczyniowe takie jak miażdżycę czy gorszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi. Pomimo że świadomość możliwości rozwoju sarkopenii i jej powikłań w przewlekłej chorobie nerek rośnie wśród pacjentów i personelu medycznego, wciąż wymaga ona poprawy diagnostyki i leczenia. Ponieważ sarkopenia w przewlekłej chorobie nerek wiąże się z większą zachorowalnością i śmiertelnością, kluczowe jest zrozumienie dokładnych mechanizmów utraty masy i siły mięśniowej u chorych z upośledzeniem funkcji nerek w celu zapobiegania rozwojowi sarkopenii, co w konsekwencji umożliwiłoby wydłużenie życia pacjentów i poprawę jego jakości. Wczesna diagnoza sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek pozwoliłaby na wprowadzenie odpowiednich procesów terapeutycznych i działań profilaktycznych. Pomimo że znane są liczne mechanizmy prowadzące do rozwoju sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek, wciąż potrzebne są dalsze badania nad przyczynami utraty masy i siły mięśniowej w tej grupie pacjentów. Istotne jest również poszukiwanie nowych markerów, które mogłyby stać się pomocne w procesie diagnostycznym sarkopenii lub które mogłyby przewidywać ryzyko rozwoju sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek. W wyniku mojej pracy nad problemem niedożywienia, wyniszczenia i sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek powstały następujące publikacje:



- **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S. *Anoreksja u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, wpływ czynników hormonalnych*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2009;13(2):79-85. Praca przeglądowa (MNiSW 6)

W pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat przyczyn rozwoju niedożywienia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Przedstawiono szczegółowo zaburzenia hormonalne u chorych z niewydolnością nerek, które przyczyniają się do rozwoju anoreksji w tej grupie pacjentów.

- **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S. *Ocena stanu odżywienia i leczenie niedożywienia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek*. Lekarz Wojskowy. 2010; 88(4):408-413. Praca przeglądowa (MNiSW 6)

W pracy przedstawiono aktualne metody oceny stanu odżywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

- **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., Gomółka M., Niemczyk L., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnej głodzenia u chorych hemodializowanych niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):354-361. Praca oryginalna (MNiSW 6)

W pracy wykazano, że u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo hemodializami wysokie osoczowe stężenia leptyny na czczo oraz brak istotnego obniżenia stężenia leptyny podczas głodzenia mają związek z rozwojem niedożywienia w tej grupie chorych; może to również wynikać ze zmniejszenia stężenia neuropeptydu Y.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa oraz we współpracy z dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

- Rymarz A., **Romejko K.**, Matyjek A., Bartoszewicz Z., Niemczyk S. *Serum osteoprotegerin is an independent marker of metabolic complications in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients*. Nutrients. 2021;13(10):e3609. Praca oryginalna (IF 6.706, MNiSW 140) W pracy wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a wiekiem, stężeniem kreatyniny, CRP, fibrynogenu, hemoglobiny glikowanej oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi oraz istotną statystycznie, ujemną korelację pomiędzy stężeniem OPG a wskaźnikiem filtracji

klębuszkowej (eGFR), stężeniem albuminy oraz stężeniem hemoglobiny w surowicy krwi. Analiza regresji logistycznej wykazała, że OPG niezależnie od wieku i płci jest markerem wystąpienia metabolicznych powikłań przewlekłej choroby nerek takich jak: niedokrwistość, zespół niedożywienia białkowo-energetycznego (PEW), stan zapalny, przewodnienie, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nie leczonych hemodializami. OPG może być więc potencjalnym markerem wystąpienia powikłań przewlekłej choroby nerek w tym niedożywienia białkowo-energetycznego i stanu zapalnego.

Publikacja powstała we współpracy z dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

- **Romejko K.**; Szamotulska K.; Rymarz A.; Niemczyk S. *Muscle Mass and Muscle Strength in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients*. J Clin Med. 2024, 13(21):6448. Praca oryginalna (IF 3.000, MNiSW 140)

W pracy zaobserwowałam, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i  $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  masa mięśni szkieletowych kończyn (appendicular skeletal muscle mass, ASM) wykazywała istotną i dodatnią korelację z masą ciała, masą ciała przy prawidłowym nawodnieniu (normally hydrated, NH weight), wzrostem, wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI), masą tkanki beztłuszczowej (lean tissue mass, LTM), wskaźnikiem tkanki beztłuszczowej (lean tissue index, LTI), masą tłuszczu (fat mass, FM) oraz wskaźnikiem tłuszczu (fat tissue index, FTI), a także ujemną korelację ze stanem nawodnienia. Siła ścisku dłoni (hand grip strength, HGS) była istotnie i dodatnio skorelowana z masą ciała, NH weight, wzrostem, LTM, LTI oraz ASM, natomiast wykazywała ujemną korelację ze stężeniem kwasu moczowego (uric acid, UA) i mocznika. Po uwzględnieniu wieku, płci i wzrostu, HGS pozostawała istotnie i ujemnie skorelowana ze stężeniem kwasu moczowego oraz stanem nawodnienia. Na podstawie uzyskanych wyników z przeprowadzonego badania wyciągnęłam wnioski, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ASM jest determinowana przez parametry antropometryczne, natomiast HGS zależy zarówno od parametrów antropometrycznych, jak i zmiennych klinicznych specyficznych dla przewlekłej choroby nerek. W celu oceny czynników wpływających na HGS w przewlekłej chorobie nerek, związki z HGS powinny uwzględnić korektę o zmienne antropometryczne.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa.

- **Romejko K.**; Szamotulska K.; Rymarz A.; Rozmyslowicz T.; Niemczyk S. *The association of appendicular skeletal muscle mass with anthropometric, body composition, nutritional, inflammatory, and metabolic variables in non-dialysis-dependent chronic kidney disease men*. Front Med (Lausanne). 2024 Jul 25;11:1380026. Praca oryginalna (IF 3.100, MNiSW 70)

Celem badania była ocena związku między masą mięśniową kończyn (ASM) a zmiennymi antropometrycznymi (wzrost, masa ciała, BMI), parametrami składu ciała (LTM, LTI, Fat, Rel Fat, FTI, OH, Rel OH), parametrami stanu odżywienia (osoczowe stężenie albuminy, hemoglobiny, cholesterolu całkowitego, witaminy D), parametrami stanu zapalnego (CRP, TNF-alpha), parametrami metabolicznymi (LDL, HDL, TG, osoczowe stężenie glukozy, insuliny, HgbA1c, HOMA-IR) i parametrami czynności nerek (osoczowe stężenie kreatyniny, mocznika, eGFR) u mężczyzn z przewlekłą chorobą nerek nie wymagających dializoterapii. W pracy zaobserwowałam, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ASM wykazywała istotną i dodatnią korelację jedynie z parametrami antropometrycznymi takimi jak wzrost, masa ciała i BMI oraz parametrami składu ciała takimi jak LTM, LTI, Fat, FTI. Nie wykazano związku pomiędzy ASM i parametrami czynności nerek, parametrami stanu odżywienia, metabolicznymi oraz parametrami stanu zapalnego.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. med. Tomaszem Rozmysłowiczem, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA oraz we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa.

Badania ostatnich lat wskazują, że homeostaza mięśni szkieletowych jest regulowana przez czynniki transkrypcyjne takie jak specyficzne dla mięśni mikroRNA (miRNA). MiRNA są krótkimi, jednoniciowymi cząsteczkami RNA odgrywającymi kluczową rolę w regulacji ekspresji genów. MiRNA rozpoznają sekwencje komplementarne mRNA, wiążą się z mRNA zwykle w jego 3'niestrukturalnej części (3'UTR), co prowadzi do hamowania procesów translacyjnych lub degradacji mRNA. W chwili obecnej wiadomo, że miRNA odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chorób, w tym nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych, autoimmunologicznych, cukrzycy i chorób serca, dlatego mogą być wykorzystywane jako biomarkery diagnostyczne do wczesnej diagnostyki różnych chorób. Ponadto badania oparte na miRNA wskazują na potencjalne możliwości terapeutyczne, w tym terapii genowej, polegające na modyfikowaniu ekspresji miRNA. Wiele różnych miRNA ulega ekspresji w różnych tkankach i komórkach, ale niektóre są specyficzne dla określonych tkanek. MiRNA

odgrywają również rolę w rozwoju i homeostazie mięśni szkieletowych, przyczyniają się także do utrzymania prawidłowej masy i funkcji mięśni. MiRNA są zaangażowane w procesy takie jak proliferacja mioblastów oraz różnicowanie komórek mięśniowych. Ponieważ wykazano, że miRNA odgrywają również istotną rolę w patogenezie dysfunkcji i chorób mięśni, w tym biorą udział w rozwoju sarkopenii, postanowiłam prowadzić badania dotyczące ewentualnego zastosowania miRNA jako biomarkerów sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek. Decyzją Dyrektora Narodowego Centrum Nauki w dniu 20.09.2023 roku w ramach konkursu MINIATURA 7 (Załącznik nr 8) uzyskałam środki finansowe na realizację działania naukowego pt. *Rola microRNA jako biomarkerów sarkopenii w Przewlekłej Chorobie Nerek* (nr rejestracyjny działania naukowego 2023/07/X/NZ5/00637), w którym pełniłam rolę kierownika i osoby realizującej działanie naukowe. W trakcie prowadzenia projektu wykonywałam również badania echokardiograficzne, mając na celu ocenę zależności pomiędzy obecnością sarkopenii a powikłaniami sercowo-naczyniowymi w badanej populacji. Założenia, cele i metodykę projektu badawczego przedstawiłam w następującej pracy:

- **Romejko K.** Sarkopenia w przewlekłej chorobie nerek - założenia, cele i metodyka projektu badawczego „Rola mikroRNA jako biomarkerów sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”. *Lekarz Wojskowy*. 2023;101(4):311-317. Praca przeglądowa (MNiSW 100)

Szczegółowe wyniki przeprowadzonego badania przedstawiłam w Raporcie z realizacji działania naukowego (Załącznik nr 7) Raport z realizacji działania naukowego finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Miniatura 7 nr rejestracyjny 2023/07/X/NZ5/00637).

Ze względu na małe liczebności grup (23 osoby z sarkopenią oraz 23 osoby bez sarkopenii) dla wielu oznaczeń nie uzyskano istotności statystycznej dla porównań między grupami, jednak wyniki wskazują na pewne różnice w obu grupach, co umożliwi planowanie dalszych badań nad przyczynami rozwoju sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek. Pacjentów kwalifikowałam do badania w ten sposób, aby byli w podobnym wieku, ponieważ utrata siły i masy mięśniowej występuje również u osób starszych i bardzo ważne było, aby od początku badania wykluczyć wiek jako zmienną zakłócającą. Dlatego też średni wiek w obu grupach wynosi 65 i 63 lata. Wartości ciśnienia skurczowego były wyższe u pacjentów z sarkopenią. Nie wykazano różnic w zakresie parametrów antropometrycznych takich jak wzrost, masa ciała i BMI.

W zakresie oceny ryzyka sarkopenii szacowanego na podstawie polskiej wersji Mini Kwestionariusza Oceny Ryzyka Sarkopenii (PL-MSRA-7) różnice istotne statystycznie wykazano w zakresie całkowitej ilości punktów ( $p=0.030$ ). Wartości median dla całkowitej ilości punktów są takie same dla obu grup, jednak występują różnice istotne statystycznie dla wartości średnich. Pacjenci z sarkopenią częściej byli hospitalizowani w roku poprzedzającym badanie ( $p=0.025$ ), natomiast osoby z grupy kontrolnej wykazywały możliwość większej aktywności fizycznej, czyli częściej byli w stanie przejść więcej niż 1000 metrów ( $p=0.005$ ). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie regularnego spożywania 3 posiłków dziennie, częstości spożywania produktów mlecznych oraz częstości spożywania drobiu, mięsa/wędliny, ryb, jaj lub roślin strączkowych. Nie wykazano również różnic w obniżeniu masy ciała w roku poprzedzającym badanie. Wyniki ankiety wskazują na to, że częstość spożywania posiłków oraz rodzaj pożywienia nie wpływają istotnie na rozwój sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Ze względu na małe liczebności grup wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniu z większą liczbą pacjentów, jednak wynik ankiety z punktu widzenia lekarza opiekującego się pacjentami z przewlekłą chorobą nerek jest bardzo istotny. Dieta jest jednym z elementów leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W grupie chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium G1 - G4 zaleca się dietę z ograniczeniem podaży białka do 0,6-0,75 g/kg/24 h, a u niektórych chorych zaleca się dietę niskobiałkową o zawartości białka  $< 0,6$  g/kg/24h, jednak warunkiem stosowania takiej diety jest suplementacja aminokwasów lub ketoanalogów aminokwasów egzogennych, które to postępowanie ma na celu zapobieganie rozwojowi niedożywienia i leczenie niedożywienia. Dieta niskobiałkowa wydłuża czas do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, nie wpływa jednak na śmiertelność. Ponadto pacjentom w stadium G1 - G4 przewlekłej choroby nerek często zaleca się stosowanie diety z ograniczeniem podaży sodu i fosforu. Ze względu na powikłania sercowo-naczyniowe (w tym rozwój miażdżycy) występujące w tej grupie pacjentów już we wczesnych etapach niewydolności nerek, zaleca się stosowanie diety z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych. Zalecenia dietetyczne powinny być tak dostosowane do pacjenta z przewlekłą chorobą nerek, aby hamowały postęp choroby nie wywołując niedożywienia. Wyniki przeprowadzonej przeze mnie ankiety wskazują na to, że zarówno częstość spożywanych posiłków jak i rodzaj spożywanych posiłków nie są związane z sarkopenią w przewlekłej chorobie nerek w stadium G4 - G5. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniu z większą liczbą pacjentów. Wyniki ankiety wskazują również na to, że rozwój sarkopenii nie wiąże się z utratą masy ciała w ciągu roku poprzedzającego badanie, ale jest najprawdopodobniej procesem dłużej trwającym.

Pacjenci z sarkopenią wykazywali istotnie niższą siłę mięśniową, zarówno siłę mięśni kończyn górnych badaną poprzez siłę ścisku dłoni ( $p < 0.001$ ), jak również siłę mięśni kończyn dolnych badaną w teście 5-krotnego wstawania z krzesła ( $p = 0.001$ ). Test 5-krotnego wstawania z krzesła został dołączony do protokołu badania w trakcie trwania projektu. Planując badanie przewidziałam wykonywanie pomiaru siły mięśniowej jedynie poprzez pomiar siły ścisku dłoni z tego powodu, że według wytycznych European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) 2018, które, wobec braku kryteriów rozpoznania sarkopenii u pacjentów z niewydolnością nerek, są wykorzystywane w badaniach nad sarkopenią również u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, siła ścisku dłoni koreluje z siłą mięśni szkieletowych innych części ciała i może służyć jako substytut bardziej skomplikowanych pomiarów siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych. Jednak w trakcie trwania badania zauważyłam, że u wielu pacjentów siła ścisku dłoni jest prawidłowa, a pacjenci zgłaszają osłabienie głównie siły mięśni kończyn dolnych. Dlatego wystąpiłam o zgodę na rozszerzenie badania o test 5-krotnego wstawania z krzesła jako badanie siły mięśniowej również kończyn dolnych, co umożliwiłoby mi porównanie obu testów w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W trakcie badań pacjentów zaobserwowałam, że w przewlekłej chorobie nerek osłabienie siły mięśniowej kończyn górnych nie jest współmierne z obniżeniem siły mięśniowej kończyn dolnych, jak to jest stwierdzane w populacji ogólnej osób starszych z sarkopenią. O ile żaden pacjent z sarkopenią nie uzyskał HGS powyżej 27 kg, to wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej wykazali taką siłę mięśniową kończyn górnych. Jednak w przypadku testu 5-krotnego wstawania z krzesła, 8.7% pacjentów z sarkopenią uzyskało wynik  $\leq 15$  sekund, a w grupie kontrolnej 65.2%. Oznacza to, że wyniki tych badań nie są tożsame, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 siła ścisku dłoni nie powinna służyć jako substytut pomiarów siły mięśniowej kończyn dolnych, jak jest to rekomendowane dla populacji ogólnej.

Zarówno masa mięśni szkieletowych kończyn (appendicular skeletal muscle mass, ASM), jak również masa mięśni szkieletowych kończyn indeksowana na wzrost (ASM index) są nieznacznie niższe u pacjentów z sarkopenią. Po obliczeniu ASM w grupie pacjentów z sarkopenią zaledwie 8 osób wykazywało  $ASM < 7 \text{ kg/m}^2$  i 7 pacjentów w grupie kontrolnej miało również obniżoną masę mięśniową. Wynika to z tego, że w grupie pacjentów w stadium G4 - G5 przewlekłej choroby nerek rekrutacja osób wyłącznie z  $ASM < 7 \text{ kg/m}^2$  była praktycznie niewykonalna. Tak skrajne wyniszczenie w przewlekłej chorobie nerek wiąże się ze znacznym pogorszeniem stanu ogólnego, co uniemożliwia uczestnictwo pacjenta w takim badaniu. Dla potwierdzenia powyższego uzasadnienia, należy podkreślić, że w okresie trwania badania dwóch pacjentów z sarkopenią i ASM index odpowiednio  $7.2 \text{ kg/m}^2$  i  $5.7 \text{ kg/m}^2$  zmarło,

natomiast u jednego pacjenta z sarkopenią i ASM index  $7.5 \text{ kg/m}^2$  tak szybko nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego, że nie był w stanie przyjechać na badanie echokardiograficzne.

Nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów związanych z czynnością nerek, co jest zrozumiałe, ponieważ do obu grup zakwalifikowano pacjentów w stadium G4 - G5 przewlekłej choroby nerek. Pomiędzy grupami nie zaobserwowano różnic osoczowego stężenia testosteronu, hemoglobiny oraz leptyny. Osoczowe stężenia albuminy w grupie kontrolnej były wyższe, na pograniczu istotności statystycznej ( $p=0.055$ ), natomiast w grupie pacjentów z sarkopenią zaobserwowałam wyższe stężenia glukozy i insuliny. Nie stwierdzono różnic w zakresie wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR) pomiędzy grupami. Stężenia cholesterolu całkowitego były wyższe w grupie kontrolnej, podobnie jak stężenia miostatyny. Nie było możliwe porównanie grup w zakresie osoczowych stężeń TNF-alpha oraz IGF-1, ponieważ 87% pacjentów z sarkopenią i 87% osób z grupy kontrolnej wykazywało stężenia TNF-alpha poniżej progu wykrywalności. Również u 60.9% osób z sarkopenią i 52.2% osób z grupy kontrolnej osoczowe stężenia IGF-1 były poniżej progu wykrywalności.

U pacjentów z sarkopenią zaobserwowałam wyższe osoczowe stężenia miR 133b w porównaniu z grupą kontrolną oraz wyższe osoczowe stężenia miR 1. W zakresie różnicy stężeń miR 1 wynik badania był na granicy istotności statystycznej ( $p=0.055$ ). Jak już wcześniej wspomniałam, większość wyników nie wykazuje istotności statystycznej, jednak ze względu na małe liczebności grup ważne są obserwacje różnic pomiędzy grupami, niezależnie od istotności statystycznej, w kontekście planowania kolejnych badań z udziałem większej liczby pacjentów. Ze względu na to, że u 47.8% pacjentów z sarkopenią oraz 47.8% pacjentów z grupy kontrolnej stężenie miR 206 było poniżej progu wykrywalności, nie było możliwe porównanie jego stężenia pomiędzy grupami.

W zakresie składu ciała pacjenci z grupy kontrolnej wykazywali wyższą masę ciała przy prawidłowym nawodnieniu (NH Weight) oraz wyższą masę tkanki beztłuszczowej (LTM). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami dotyczących tkanki tłuszczowej. Pacjenci z sarkopenią byli bardziej przewodnieni (OH) w porównaniu z grupą kontrolną.

Zarówno w grupie pacjentów z sarkopenią, jak również w grupie kontrolnej, obserwowano cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. U pacjentów z sarkopenią mediana wartości  $E/e'$  była wyższa niż 9 (9.25), co wiąże się z podwyższoną umieralnością sercowo-naczyniową w porównaniu z pacjentami, u których wartość tego wskaźnika jest niższa niż 9. U pacjentów z grupy kontrolnej mediana wartości  $E/e'$  była niższa niż 9 i wynosiła 8.25. W obu grupach obserwowano ponadto inne cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory wiążące się z wyższą śmiertelnością sercowo-naczyniową, takie jak prędkość fali E napływu mitralnego poniżej 90

cm/s, mediana wartości tego parametru u osób z sarkopenią wynosiła 62.5 cm/s, a w grupie kontrolnej 77.5 cm/s. Innym parametrem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory wiążącym się z wyższą umieralnością sercowo-naczyniową jest wartość E'septał (wczesnorozkurczowa prędkość części przyśrodkowej pierścienia mitralnego) poniżej 9 cm/s, dla której mediana wartości u pacjentów z sarkopenią wynosiła 6.5 cm/s, a w grupie kontrolnej 8 cm/s. Ponadto w obu grupach obserwowano obniżenie wartości E/A (przeciętnie 0.72 w grupie z sarkopenią i 0.75 w grupie kontrolnej), powiększoną jamę przedsionka lewego, dla której mediany wartości były wyższe w grupie kontrolnej w porównaniu z osobami z sarkopenią (LA 21.5 cm<sup>2</sup> u osób z sarkopenią i 24 cm<sup>2</sup> w grupie kontrolnej; LAVI 22.86 ml/m<sup>2</sup> u pacjentów z sarkopenią i 26.65 ml/m<sup>2</sup> w grupie kontrolnej). W obu grupach obserwowano zwiększoną grubość ściany przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory, jednak przeciętna względna grubość ścian lewej komory (RWT) była wyższa u pacjentów z sarkopenią w porównaniu z grupą kontrolną (0.46 i 0.40, odpowiednio). Grubość ściany prawej komory była zwiększona w obu grupach i nie stwierdzono różnic w grubości ściany prawej komory pomiędzy grupami. Przeciętny wskaźnik masy lewej komory (LVMI) pozostawał podwyższony w obu grupach i był wyższy u pacjentów z sarkopenią w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (127.98 g/m<sup>2</sup> i 119.94 g/m<sup>2</sup>, odpowiednio). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami dotyczących wielkości jamy lewej i prawej komory (LVDd, RVIT), wielkości przedsionka prawego (RA), frakcji wyrzutowej lewej komory (EF) oraz dotyczących parametrów funkcji skurczowej prawej komory (TAPSE i S').

U 50% pacjentów z sarkopenią, u których wykonywałam badanie echokardiograficzne zaobserwowałam obecność płynu w osierdziu. W grupie kontrolnej obecność płynu w osierdziu stwierdziłam u 34.8% osób.

Prowadząc badanie pytałam pacjentów o charakter wykonywanej pracy, aktualnie lub w przeszłości, aby móc porównać czy charakter wykonywanej pracy może wiązać się z ewentualnym rozwojem sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek. Pacjenci z sarkopenią częściej wykonywali pracę fizyczną (73.9%) w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (43.5%).

W podsumowaniu, powyższe wyniki potwierdzają, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 i z sarkopenią wykazują istotnie niższą siłę mięśniową, zarówno siłę mięśni kończyn górnych ocenianą poprzez siłę ścisku dłoni, jak również siłę mięśni kończyn dolnych badaną w teście 5-krotnego wstawania z krzesła, w porównaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 bez sarkopenii. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 z sarkopenią osłabienie siły mięśniowej kończyn górnych nie jest współmierne



z obniżeniem siły mięśniowej kończyn dolnych, jak to jest stwierdzane w populacji ogólnej osób starszych z sarkopenią. Oznacza to, że badanie siły ścisku dłoni nie jest tożsame z oceną siły mięśniowej w teście 5-krotnego wstawania i siła ścisku dłoni nie powinna służyć jako substytut pomiaru siły mięśniowej kończyn dolnych, jak jest to rekomendowane dla populacji ogólnej.

Przeciętna masa mięśni szkieletowych kończyn (ASM) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 i z sarkopenią jest podobna do ASM u pacjentów z grupy kontrolnej, a obniżenie ASM poniżej 7 kg/m<sup>2</sup>, które to kryterium jest niezbędne do rozpoznania sarkopenii w populacji ogólnej osób starszych, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 wiąże się ze znacznym pogorszeniem stanu ogólnego. Rekrutacja do badania pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 i z ASM poniżej 7 kg/m<sup>2</sup> jest praktycznie niemożliwa. Ocena wartości ASM poniżej której będzie można rozpoznać obniżoną ASM u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 wymaga dalszych badań.

Wyniki przeprowadzonej przeze mnie ankiety wskazują na to, że zarówno częstość spożywanych posiłków, jak i rodzaj spożywanych posiłków nie są związane z sarkopenią w przewlekłej chorobie nerek w stadium G4 - G5. Wyniki ankiety wskazują również na to, że rozwój sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 nie wiąże się z utratą masy ciała w ciągu roku poprzedzającego badanie, ale jest najprawdopodobniej procesem dłużej trwającym.

Wyższe osoczowe stężenia albuminy, cholesterolu całkowitego i miostatyny obserwowano u pacjentów z grupy kontrolnej, natomiast osoby z sarkopenią wykazywały wyższe osoczowe stężenia glukozy i insuliny.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G4 - G5 z sarkopenią obserwowano wyższe osoczowe stężenia miR 133b i miR 1.

Pacjenci z sarkopenią byli bardziej przewodnieni w porównaniu z grupą kontrolną.

Zarówno w grupie pacjentów z sarkopenią, jak również w grupie kontrolnej, obserwowano cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Wskaźnik masy lewej komory (LVMI) pozostawał podwyższony w obu grupach i był wyższy u pacjentów z sarkopenią w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Obecność płynu w osierdziu obserwowano częściej u pacjentów z sarkopenią.

Uzyskane przeze mnie wyniki wraz z analizą korelacyjną w obu grupach zostaną wykorzystane w planowanych publikacjach oraz przy realizacji badania statutowego pt. *"Rola nowych biomarkerów mięśniowych w diagnostyce sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek"*.

W 2024 roku uzyskałam pozytywną decyzję o finansowaniu projektu statutowego pt. *Rola nowych biomarkerów mięśniowych w diagnostyce sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*, który będzie realizowany w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w latach 2025-2026 i który pozwoli mi na kontynuowanie badań dotyczących przyczyn rozwoju sarkopenii w przewlekłej chorobie nerek. Projekt zakłada także wykonywanie badań echokardiograficznych, jak również ultrasonograficzną ocenę grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (carotid intima-media thickness, cIMT) i ocenę perfuzji nerkowej, co być może pozwoli na badanie związku pomiędzy sarkopenią i powikłaniami sercowo-naczyniowymi w przewlekłej chorobie nerek.

### Ad 3. Zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek

Po zakończonych studiach medycznych podczas odbywania stażu podyplomowego brałam czynny udział w projekcie naukowym pt. „Ocena zależności pomiędzy tkanką tłuszczową trzewną i podskórną, profilem adipocytokinowym, insulinoopornością, stanem odżywienia, postępem miażdżycy i ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekłe dializowanych – badanie przekrojowe i prospektywne obserwacyjne” prowadzonym w Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. To wówczas zainteresowałam się zaburzeniami endokrynologicznymi, w tym zaburzeniami wydzielania adipocytokin w przewlekłej chorobie nerek. Moje zainteresowanie i badania zaburzeń endokrynologicznych w przewlekłej chorobie nerek zaowocowały następującymi publikacjami:

- Niemczyk L., Niemczyk S., Szamotulska K., Wyzgał J., Klatko W., Gomółka M., Dubczak I., **Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Wpływ mocznicy na stężenia hormonów tarczycy i hormonu tyreotropowego*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):337-347. Praca oryginalna (MNiSW 6)

W pracy wykazano, że osoczowe stężenie TSH u pacjentów z niewydolnością nerek było porównywalne do stężeń TSH u osób z grupy kontrolnej. Obserwowano natomiast niższe stężenia całkowitych hormonów tarczycy (TT4 i TT3), jak również frakcji wolnych (fT4 i fT3) u pacjentów z niewydolnością nerek, a najniższe w grupie osób ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Stężenie odwróconej trijodotyroniny (rT3) u osób z niewydolnością nerek nie było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa.

- **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S. *Czynność endokrynną tkanki tłuszczowej*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):440-447. Praca przeglądowa (MNiSW 6)

W pracy przedstawiono charakterystykę dotychczas poznanych adipocytokin i ich funkcje.

- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk L. *Zaburzenia funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia w zakresie hormonów płciowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek*. Endokrynologia Polska. 2012;63(suppl. 1):7-15. Praca przeglądowa

W pracy przedstawiono zaburzenia dotyczące funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej związane z przewlekłą niewydolnością nerek oraz ich implikacje kliniczne takie jak

intensyfikacja stanu zapalnego, spadek apetytu, rozwój zespołu wyniszczenia białkowo-energetycznego (protein-energy wasting, PEW) oraz nasilenie miażdżycy. Przedstawiono również zaburzenia w zakresie hormonów płciowych w tej grupie chorych, co skutkuje upośledzeniem funkcji seksualnych, rozrodczych, obniżeniem jakości życia i rozwojem zaburzeń emocjonalnych.

- Niemczyk S., Niemczyk L., **Romejko-Ciepielewska K.** *Basic endocrinological disorders in chronic renal failure*. Endokrynologia Polska. 2012;63(3):250-257. Praca przeglądowa (IF 1.070, MNiSW 10)

W pracy omówiono zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek takie jak wtórna nadczynność przytarczyc, insulinooporność, zaburzenia osi hormon wzrostu-insulinopodobny czynnik wzrostu-1 oraz hyperprolaktynemia.

- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk L. *Adipocytokines and sex hormone disorders in patients with chronic renal failure (CRF)*. Endokrynologia Polska. 2012;63(2):148-155. Praca przeglądowa (IF 1.070, MNiSW 10)

W pracy przedstawiono zaburzenia funkcji adipocytokin w przewlekłej chorobie nerek, przyczyny tych zaburzeń oraz ich implikacje kliniczne, takie jak nasilony stan zapalny, utrata apetytu, rozwój zespołu wyniszczenia białkowo-energetycznego (protein-energy wasting, PEW) oraz progresję miażdżycy. Powikłania te prowadzą do zwiększonej śmiertelności u chorych z przewlekłą chorobą nerek, w szczególności w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

- Niemczyk S., Szamotulska K., Giers K., Jasik M., Bartoszewicz Z., **Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Gomółka M., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients*. Medical Science Monitor. 2013;19:592-598. Praca oryginalna (IF 1.216, MNiSW 20)

Celem pracy było zbadanie przydatności wskaźników HOMA (homeostatic model assessment) takich jak HOMA-%B (homeostatic model assessment of  $\beta$ -cell function), HOMA-%S (homeostatic model assessment of insulin sensitivity), HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) oraz indeksu DI (disposition index) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez cukrzycy leczonych hemodializami w porównaniu z osobami bez niewydolności nerek. W pracy wykazano korelację wskaźnika HOMA-%B ze wskaźnikiem HOMA-IR u pacjentów hemodializowanych. W badaniu potwierdzono również, że wskaźniki

HOMA i DI mogą być przydatne w interpretacji zaburzeń metabolizmu glukozy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa oraz we współpracy z dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

- Giers K., Niemczyk S., Szamotulska K., **Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Bartoszewicz Z., Pacho R., Jasik M., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Visceral adipose tissue in associated with insulin resistance in hemodialyzed patients*. Medical Science Monitor. 2015;21:557-562. Praca oryginalna (IF 1.405, MNiSW 15)

Celem pracy była ocena związku różnych parametrów, w tym adipocytokin, na wartość wskaźnika HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami w porównaniu z osobami bez przewlekłej niewydolności nerek. Wykazano, że insulinooporność u pacjentów leczonych hemodializami zależy od ilości trzewnej tkanki tłuszczowej w większym stopniu niż od samego wskaźnika masy ciała BMI (body mass index). W grupie chorych z niewydolnością nerek nie zaobserwowano zależności pomiędzy osoczymi stężeniami leptyny i rezystyny a insulinoopornością, stężenia leptyny i rezystyny w tej grupie pacjentów pozostawały wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Osoczowe stężenia adiponektyny o wysokiej masie cząsteczkowej (high-molecular-weight adiponectin - HMWad) były istotnie wyższe u pacjentów hemodializowanych.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa oraz we współpracy z dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

- Niemczyk S., Niemczyk L., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., **Romejko-Ciepielewska K.**, Gomółka M., Saracyn M., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Is free testosterone concentration a prognostic factor of survival in chronic renal failure (CRF)?* Medical Science Monitor. 2015;21:3401-3408. Praca oryginalna (IF 1.405, MNiSW 15)

W pracy wykazano, że osoczowe stężenia testosteronu wolnego i całkowitego pozostawały niższe u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami i u pacjentów w okresie przeddializacyjnym w porównaniu z osobami bez niewydolności nerek. Ponadto

wykazano, że stężenie testosteronu wolnego może mieć większą wartość predykcyjną 5-letniego przeżycia niż wiek. Wykazano również związek niższych osoczowych stężeń testosteronu całkowitego i wolnego u pacjentów z kwasicą metaboliczną oraz pozytywną zależność osoczowych stężeń całkowitego i wolnego testosteronu ze stężeniem  $\text{HCO}_3$ .

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa oraz we współpracy z dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

- **Romejko K.**, Rymarz A., Sadownik H., Niemczyk S. *Testosterone deficiency as one of the major endocrine disorders in chronic kidney disease*. *Nutrients*. 2022;14(16):e3438. Praca przeglądowa (IF 5.900, MNiSW 140)

W pracy przedstawiono funkcje testosteronu oraz przyczyny i skutki hypogonadyzmu w przewlekłej chorobie nerek. Ponadto omówiono stosowane dotychczas metody suplementacji testosteronu. Przedstawiono również zaburzenia funkcji gonad i syntezy testosteronu po transplantacji nerki.

- **Romejko K.**, Rymarz A., Szamotulska K., Bartoszewicz Z. *Relationships between sclerostin, leptin and metabolic parameters in non-dialysis chronic kidney disease males*. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(1):e31. Praca oryginalna (IF 3.000, MNiSW 70)

W pracy wykazano istotny i dodatni związek pomiędzy osoczowymi stężeniami sklerostyny i wiekiem, stężeniami leptyny, HgbA1c oraz istotną odwrotną zależność pomiędzy osoczowymi stężeniami sklerostyny i eGFR w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 - G5 nieleczonych hemodializami.

Publikacja powstała we współpracy z dr hab. n. o zdr. Katarzyną Szamotulską, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa oraz we współpracy z dr n. przyr. Zbigniewem Bartoszewiczem, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

- Markowska M., Niemczyk S., **Romejko K.** *Melatonin treatment in kidney disease*. *Cells*. 2023;12(6):e838. Praca przeglądowa (IF 5.1, MNiSW 140)

W pracy przedstawiono funkcję biologiczną melatoniny oraz jej rolę terapeutyczną w uszkodzeniach nerek o różnej etiologii.

- **Romejko K.**, Markowska M., Niemczyk S. *The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(13):e2023. Praca przeglądowa (IF 4.9, MNiSW 140)

W pracy przedstawiono funkcję biologiczną białka NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), jego rolę w ostrym uszkodzeniu nerek i w przewlekłej chorobie nerek oraz u chorych po przeszczepie nerki. Ponadto przedstawiono dotychczasową wiedzę na temat roli NGAL w powikłaniach sercowo-naczyniowych takich jak miażdżyca, ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, zespoły sercowo - nerkowe, zaburzenia rytmu serca oraz nadciśnienie tętnicze.

#### Ad 4. Zespół wątrobowo-nerkowy

Pracę naukową rozpoczęłam już podczas studiów w Akademii Medycznej w Warszawie (aktualnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) pracując w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie. To wówczas zainteresowałam się przyczynami rozwoju i leczeniem zespołu wątrobowo-nerkowego. Wynikiem mojego zainteresowania i pogłębiania wiedzy na temat zespołu wątrobowo-nerkowego są następujące prace:

- **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S. *Zespół wątrobowo-nerkowy*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2005;114(2):813-818. Praca przeglądowa (MNiSW 5)

W pracy omówiono patogenezę zespołu wątrobowo-nerkowego, kryteria rozpoznania, charakterystykę typów zespołu wątrobowo-nerkowego oraz aktualne metody leczenia.

- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Gomółka M., Skorupińska A., Kulicki P., Pyrża M., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Zespół wątrobowo-nerkowy. Opis przypadków*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2005;114(4):982-988. Praca kazuistyczna (MNiSW 5)

Praca stanowi studium czterech przypadków pacjentów z rozpoznaniem zespołu wątrobowo-nerkowego. W pracy przedstawiono charakterystykę kliniczną pacjentów, wyniki badań dodatkowych, przyczyny rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego u poszczególnych pacjentów, zastosowane leczenie oraz wyniki terapii.

- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk M., Matuszkiewicz-Rowińska J., Kulicki P., Niemczyk L., Pyrża M. *Wyniki leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego. Analiza 65 przypadków*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2006;116(6):227-233. Praca retrospektywna (MNiSW 5)

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej 65 pacjentów z alkoholową marskością wątroby wykazano, że zespół wątrobowo-nerkowy obarczony jest wysoką śmiertelnością (zmarło 50% pacjentów z rozpoznaniem zespołem wątrobowo-nerkowym typu 1 oraz 62,5% pacjentów z rozpoznaniem zespołem wątrobowo-nerkowym typu 2). Przedstawiono również, że kompleksowe leczenie, w tym stosowanie terlipresyny, dożylnie wlewy albumin, przetaczanie osocza świeżo mrożonego, antybiotykoterapia, stosowanie diuretyków i dopaminy, zastosowanie paracentezy oraz leczenie nerkozastępcze hemodializami przynosi korzystny efekt.



- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.** *Zespół wątrobowo-nerkowy. Terapia.* 2008;16(11):56-59. Praca przeglądowa (MNiSW 6)

W pracy omówiono przyczyny rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego, kryteria rozpoznania i kryteria podziału zespołu wątrobowo-nerkowego oraz aktualne metody leczenia.

## Ad 5. Interna ogólna

Jestem ponadto współautorem następujących publikacji:

- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Ostrowski G., Kulicki P., Gomółka M., Zalewska A., Sitkowska-Kurzec Z., Pyrża M., Mieczkowski M., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Hiperkalcemia - analiza przypadków klinicznych i postępowania terapeutycznego*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2005;9(2):81-84. Praca kazuistyczna (MNiSW 2)

Praca stanowi studium czterech przypadków pacjentów z hiperkalcemią. W pracy przedstawiono charakterystykę kliniczną pacjentów, wyniki badań dodatkowych, przyczyny hiperkalcemii u poszczególnych chorych, zastosowane leczenie oraz wyniki terapii.

- Kotwica-Strzałek E., Jędrych E., Rymarz A., Romejko K., Smoszna J., Korsak J., Marczak I., Gielerak G., Niemczyk S. *Long-term immune response and antibody dynamics after SARS-CoV-2 vaccination in patients undergoing renal replacement therapy*. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 2024;20(2):182–188. Praca oryginalna (IF 0.100, MNiSW 20)

W badaniu oceniano odpowiedź poszczepienną u 121 pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej oraz u 104 osób z grupy kontrolnej. Stężenie przeciwciał IgG przeciwko glikoproteinie S mierzono dwukrotnie: 4-8 miesięcy po podaniu dwóch dawek szczepionki oraz 6-8 miesięcy po podaniu trzeciej dawki. Wykazano, że w obu grupach miana przeciwciał znacząco wzrosły po podaniu trzeciej dawki szczepionki, przy braku istotnych różnic między grupą kontrolną a badaną po dwóch dawkach szczepionki. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w poziomach przeciwciał między obiema grupami. Ponadto nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości zakażeń po podaniu trzech dawek szczepionki. Pacjenci, którzy zachorowali na COVID-19 po przyjęciu trzeciej dawki szczepionki, mieli niższe poziomy przeciwciał w pierwszym pomiarze, co może sugerować potencjalny wpływ na mniejszą odporność. Wśród pacjentów dializowanych stwierdzono korelację między mianem przeciwciał IgG (w pierwszym pomiarze) a dłuższym odstępem czasu między pierwszą a drugą dawką szczepionki. Analiza regresji wykazała, że wzrost poziomu przeciwciał o 1 jednostkę wiązał się ze spadkiem ryzyka zakażenia o 0,1%. Wyniki badania sugerują, że osiągnięcie odporności porównywalnej z populacją ogólną jest możliwe u pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej ponad pół roku po przyjęciu trzech dawek szczepionki.

- **Romejko K.**, Markowska M. *Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek – błędy w diagnostyce i leczeniu*. *Med. Dypl.* 2025:T.34,nr 2,s.66-69, 78 (**MNiSW 5**)

W pracy przedstawiono kryteria rozpoznania ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz zalecane postępowanie terapeutyczne. Ponadto opisano zalecane sposoby postępowania z pacjentami z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek w sytuacjach szczególnych, czyli u kobiet w ciąży, u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w nawrotowych zakażeniach układu moczowego oraz w zakażeniach układu moczowego spowodowanych bakteriami lekoopornymi.

## **5.2 Udział w zespołach badawczych, realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych**

Kierownik projektu NCN MINIATURA ID: 590861 pt. „*Rola microRNA jako biomarkerów sarkopenii w Przewlekłej Chorobie Nerek. The role of microRNAs as biomarkers of sarcopenia in chronic kidney disease patients*”. DEC-2023/07/X/NZ5/00637. Termin realizacji projektu: 2023/10/05-2025/04/04. W projekcie pełniłam również rolę osoby realizującej działanie naukowe.

## **5.3 Udział w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych.**

**Projekt statutowy (ID 651)** pt. „*Rola nowych biomarkerów mięśniowych w diagnostyce sarkopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2025/01/01-2026/12/31. **Pełniona rola - kierownik projektu.**

**Projekt statutowy (ID 550)** pt. „*Wpływ stężeń testosteronu na gospodarkę hormonalną, stan zapalny, skład ciała, powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 oraz u osób bez niewydolności nerek*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2019-2020. **Pełniona rola – główny wykonawca.**

**Projekt WIM w ramach Funduszu Badań Własnych (ID 307)** pt. „*Kopeptyna jako biomarker uszkodzenia nerek i progresji zmian w przewlekłej chorobie nerek w modelu doświadczalnym i badaniu klinicznym*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2013-2016. **Pełniona rola - współbadacz.**

**Projekt statutowy (ID 625)** pt. „*Zajęcie narządu słuchu oraz górnych dróg oddechowych u chorych z układowymi zapaleniami naczyń związanymi z przeciwciałami ANCA*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2024/01/01-2025/12/31. **Pełniona rola - współbadacz.**

**Projekt statutowy (ID 626)** pt. „*Oczne manifestacje ANCA dodatnich układowych chorób naczyń*”. Klinika Okulistyki, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu 2023/01/24-2025/12/29. **Pełniona rola - współbadacz.**

**Projekt statutowy (ID 632)** pt. „*Wpływ suplementacji melatoniny na progresję przewlekłej choroby nerek w grupie pacjentów z nefropatią IgA, zespołem Alporta oraz innymi typami nefropatii*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2024/01/01-2025/12/31. **Pełniona rola - współbadacz.**

**Projekt statutowy (ID 634)** pt. „*Epidemiologia, przebieg kliniczny, leczenie i powikłania pierwotnych zapaleń naczyń – badanie w ramach ogólnopolskiego konsorcjum POLVAS*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2024/01/01-2025/12/31. **Pełniona rola - współbadacz.**

**Projekt statutowy (ID 648)** pt. „*Dynamiczna ultrasonograficzna ocena rezerwy funkcjonalnej nerek w trakcie leczenia inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego u pacjentów ze stabilną przewlekłą chorobą nerek*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2024/01/01-2025/12/31. **Pełniona rola - współbadacz.**

**Projekt statutowy (ID 657)** pt. „*Ocena wpływu przewlekłej terapii immunosupresyjnej z uwzględnieniem glukokortykosteroidów na aktywność choroby i powikłania w terapii zapalenia małych naczyń – badanie retrospektywne i obserwacyjne, doświadczenia ośrodka*”. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy. Termin realizacji projektu: 2024/01/01-2025/12/31. **Pełniona rola - współbadacz.**

#### **5.4. Wystąpienia na konferencjach krajowych**

Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., **Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., Klatko W. Analiza wyników prób głodowych u chorych przewlekłe leczonych hemodializami (HD) w zależności od stanu odżywienia. Nefrol. Dializ. Pol. 2009: T.13, nr 2, s.97.

XVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Warszawa, 04-06.06.2009 r.

Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Paklerska E., Pachon R., Woźniacki Ł., Szamotulska K., Kucharska K., **Romejko-Ciepielewska K.** Korelacja stężenia leptyny, rezystyny, wisfatyny i adiponektyny z objętością tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej w przewlekłej niewydolności nerek (PChN). Nefrol. Dializ. Pol. 2009: T.13, nr 2, s.98.

XVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Warszawa, 04-06.06.2009. r.

**Romejko-Ciepielewska K.**, Szamotulska K., Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Paklerska E., Klatko W., Woźniacki Ł., Niemczyk L. Zmiany LAR (wskaźnik leptyna/adiponektyna), LRR (wskaźnik leptyna/rezystyna) i HOMA-IR w próbie 4-godzinnej głodzenia u chorych HD niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. Med. Biol. Sci. 2010: T.24, Supl. 1, s.21-23.

X Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Bydgoszcz, 26-29.05.2010 r.

**Romejko-Ciepielewska K.**, Szamotulska K., Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Paklerska E., Klatko W., Woźniacki Ł., Niemczyk L. Zmiany stężeń insuliny i rezystyny w próbie 4-godzinnej głodzenia u pacjentów hemodializowanych niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. Med. Biol. Sci. 2010: T. 24, Supl. 1, s.19-21.

X Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Bydgoszcz, 26-29.05.2010 r.

**Romejko K.** Niedożywienie białkowo-energetyczne, próby głodowe u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Konferencja Naukowa pt. "Adipocytokiny i tkanka tłuszczowa w kontekście zaburzeń metabolicznych", 23.10.2015, Warszawa.

**Romejko K.** Leczenie diuretyczne przy współistniejącej chorobie nerek, czy istnieje oporność na diuretyki – kiedy konsultacja nefrologa staje się niezbędna? Posiedzenie Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego pt. Nowoczesne leczenie diuretyczne w ostrych i przewlekłych stanach internistyczno-kardiologicznych. Warszawa, 23.04.2024.

### **5.5. Wystąpienia na konferencjach międzynarodowych**

Niemczyk S., Paklerska E., Woźniacki Ł., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., **Romejko-Ciepielewska K.**, Ahmed A. AM, Matuszkiewicz-Rowińska J. Analysis of fat tissue

distribution in patients with chronic renal failure - preliminary results. J. Renal Nutr. 2008: Vol. 18, nr 3 Suppl. 1, s.S45.

XIV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease, Marseilles, France, Jun 11-15,2008.

Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Szamotulska K., Paklerska E., Woźniacki Ł., **Romejko-Ciepielewska K.**, Leśniak K., Niemczyk L. Adipose tissue mass measurement methods in women treated with peritoneal dialysis. [w]: XV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease - 2010, Lausanne, Switzerland, May 25-28, 2010. s. 107.

**Romejko-Ciepielewska K.**, Szamotulska K., Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Paklerska E., Klatko W., Woźniacki Ł., Niemczyk L., Bartoszewicz Z. The changes of insulin and resistin concentration after 4-hour hunger test in malnourished and obese hemodialysis patients in comparison with patients without chronic renal failure (CRF). [w]: XV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease - 2010, Lausanne, Switzerland, May 25-28, 2010. s. 45.

**Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Szamotulska K., Klatko W., Paklerska E. The changes of LAR (leptin/adiponectin ratio), LRR (leptin/resistin ratio) and HOMA-IR after 4-hour hunger test in malnourished and obese HD patients in comparison with patients without chronic renal failure (CRF). [w]: XV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease - 2010, Lausanne, Switzerland, May 25-28, 2010. s. 109.

**Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Giers K., Niemczyk L., Gomółka M., Matuszkiewicz-Rowińska J., Niemczyk S. The changes of Leptin, Cortisol nad NPY concentrations in 4-hour hunger test in malnourished and obese hemodialysis patients in comparison with patients without renal failure. Nephrol. Dial. Transplant. Plus 2010 : Vol. 3, Suppl. 3, s. iii27.

XLVII ERA-EDTA Congress - II DGfN Congress, Munich, Germany, Jun 25-28, 2010.

**Romejko-Ciepielewska K.**, Szamotulska K., Bartoszewicz Z., Niemczyk S. The changes of Insulin (Ins) Resistin (Rs) and Adiponectin (Adp) concentrations and the changes of HOMA-TR (H-IR) in 4-hour hunger test (HT) in malnourished (MN) and obese (OB) HD Pts in

comparison with the control group (CG). J. Am. Soc. Nephrol. 2010 : Vol. 21, s. 898A, PUB391.

Renal Week 2010 : 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition, Denver, Co., USA, Nov 16-21, 2010.

Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Niemczyk L., Szamotulska K., Matuszkiewicz-Rowińska J. Leptin, NPY and cortisol concentration changes in 4-hour hunger test in patients with renal failure. J. Am. Soc. Nephrol. 2011 : Vol. 22, Abstract Suppl., s. 246A. ASN Kidney Week 2011 [Annual Meeting], Philadelphia, USA, Nov 08-13,2011.

### **5.6 Informacja o wykazaniu się istotną działalnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej**

W ramach swojej działalności naukowej współpracowałam z następującymi jednostkami naukowymi czego wynikiem były wyżej wymienione publikacje:

#### 1. Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

W dniach 18.09.2023-27.10.2023 odbyłam staż naukowy w Zakładzie Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Celem stażu było pogłębienie wiedzy na temat planowania i analizy statystycznej wyników badań naukowych oraz praktyka w tym zakresie. Podczas stażu zajmowałam się analizą zbiorów danych Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego oraz ogólnopolskich danych 25-letnich obserwacji Zakładu Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka oraz opracowaniem powikłań nefrologicznych i kardiologicznych w porodach hipotroficznym i wcześniaczych. Wynikiem stażu są następujące publikacje:

- **Romejko K.**, Szamotulska K., Rymarz A., Rozmyslowicz T., Niemczyk S. *The association of appendicular skeletal muscle mass with anthropometric, body composition, nutritional, inflammatory, and metabolic variables in non-dialysis-dependent chronic kidney disease men.* Front Med (Lausanne) 2024 Jul 25;11:1380026. (IF 3.1; MNiSW 70)
- **Romejko K.**, Szamotulska K., Rymarz A., Niemczyk S. *Muscle Mass and Muscle Strength in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients.* J Clin Med. 2024 Oct 28;13(21):6448. (IF 3.0; MNiSW 140)



W załącznikach przedstawiłam poświadczenie odbytego stażu (Załącznik nr 6)

2. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

W ramach tej współpracy powstały następujące publikacje:

- **Romejko K.**, Rymarz A., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., Rozmyslowicz T., Niemczyk S. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients Not Treated with Dialysis*. *Nutrients* 2022 Nov 4;14(21):4664. doi: 10.3390/nu14214664 (**IF 5.900 MNI SW 140**)
- **Romejko K.**, Rymarz A., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., Rozmyslowicz T., Niemczyk S. *Resistin Contribution to Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Male Patients*. *Cells* 2023 Mar 24;12(7):999. doi: 10.3390/cells12070999 (**IF 5.100 MNI SW 140**)
- **Romejko K.**, Rytel A., Rozmyslowicz T., Niemczyk S. *Heart metastases of clear cell renal cell carcinoma*. *Diagnostics*. 2023;13(9):e1600. (**IF 3.000, MNI SW 70**)
- **Romejko K.**; Szamotulska K.; Rymarz A.; Rozmyslowicz T.; Niemczyk S. *The association of appendicular skeletal muscle mass with anthropometric, body composition, nutritional, inflammatory, and metabolic variables in non-dialysis-dependent chronic kidney disease men*. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jul 25;11:1380026. (**IF 3.100, MNI SW 70**)

3. Otto Loewi Research Center, Division of Physiology, Medical University of Graz, Austria

W ramach tej współpracy powstały następujące publikacje:

- Niemczyk L., **Romejko K.**, Szamotulska K., Schneditz D., Niemczyk S. *Changes of hemodynamic parameters after intradialytic glucose injection*. *Nutrients*. 2023;15(2):e437 (**IF 4.8, MNI SW 140**)
- Niemczyk L., Buszko K., Schneditz D., Wojtecka A., **Romejko K.**, Saracyn M., Niemczyk S. *Cardiovascular response to intravenous glucose injection during*

*hemodialysis with assessment of entropy alterations.* Nutrients. 2022;14(24):e5362 (IF 5.9, MNiSW 140)

4. Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W ramach tej współpracy powstały następujące publikacje:

- Niemczyk L., **Romejko K.**, Szamotulska K., Schneditz D., Niemczyk S. *Changes of hemodynamic parameters after intradialytic glucose injection.* Nutrients. 2023;15(2):e437 (IF 4.8, MNiSW 140)
- Niemczyk L., Buszko K., Schneditz D., Wojtecka A., **Romejko K.**, Saracyn M., Niemczyk S. *Cardiovascular response to intravenous glucose injection during hemodialysis with assessment of entropy alterations.* Nutrients. 2022;14(24):e5362 (IF 5.9, MNiSW 140)
- **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk S., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., Gomółka M., Niemczyk L., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu Y w próbie 4-godzinnej głodzenia u chorych hemodializowanych niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną.* Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):354-361 (MNiSW 6)
- Niemczyk L., Niemczyk S., Szamotulska K., Wyzgał J., Klatko W., Gomółka M., Dubczak I., **Romejko-Ciepielewska K.**, Paklerska E., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Wpływ mocznicy na stężenia hormonów tarczycy i hormonu tyreotropowego.* Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):337-347 (MNiSW 6)
- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk L. *Zaburzenia funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia w zakresie hormonów płciowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.* Endokrynologia Polska. 2012;63(suppl. 1):7-15.
- Niemczyk S., Niemczyk L., **Romejko-Ciepielewska K.** *Basic endocrinological disorders in chronic renal failure.* Endokrynologia Polska. 2012;63(3):250-257 (IF 1.070, MNiSW 10)

- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk L. *Adipocytokines and sex hormone disorders in patients with chronic renal failure (CRF)*. Endokrynologia Polska. 2012;63(2):148-155 (IF 1.070, MNiSW 10)
- Niemczyk S., Niemczyk L., Szamotulska K., Bartoszewicz Z., **Romejko-Ciepielewska K.**, Gomółka M., Saracyn M., Matuszkiewicz-Rowińska J. *Is free testosterone concentration a prognostic factor of survival in chronic renal failure (CRF)?* Medical Science Monitor. 2015;21:3401-3408 (IF 1.405, MNiSW 15)
- Niemczyk S., **Romejko-Ciepielewska K.**, Niemczyk M., Matuszkiewicz-Rowińska J., Kulicki P., Niemczyk L., Pyrża M. *Wyniki leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego. Analiza 65 przypadków*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2006;116(6):227-233 (MNiSW 5)

5. Katedra Biostatystyki i Teorii Układów Biomedycznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

W ramach tej współpracy powstały następujące publikacje:

- Niemczyk L., Buszko K., Schneditz D., Wojtecka A., **Romejko K.**, Saracyn M., Niemczyk S. *Cardiovascular response to intravenous glucose injection during hemodialysis with assessment of entropy alterations*. Nutrients. 2022;14(24):e5362 (IF 5.9, MNiSW 140)

## 6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

### Osiągnięcia dydaktyczne

Prowadzę zajęcia dydaktyczne z przedmiotu „Interna dla Optometrystów” na kierunku *Optometria* Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego.

Jestem zaangażowana w prowadzenie zajęć Studenckiego Nefrologicznego Koła Naukowego działającego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego, pomagam w pisaniu prac naukowych i publikacji. Efektem mojej pracy ze studentami są publikacje:

- Markowska M., Zając A., **Romejko K.**, Niemczyk S. *Ig-A nephropathy one of the possible causes of malignant hypertension*. *Lekarz Wojskowy*. 2023;101(1):48-50. Praca kazuistyczna (MNiSW 100)
- **Romejko K.**, Markowska M., Ślepówrońska A., Śliwakowska K., Niemczyk S. *Infective endocarditis with negative blood cultures in patient with end-stage renal disease treated with peritoneal dialysis*. *Lekarz Wojskowy*. 2023;101(2):155-158. Praca kazuistyczna (MNiSW 100)

Pomagam również w organizacji konferencji studenckich odbywających się w ramach obozu studenckiego: XII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z Udziałem Studenckich Kół Naukowych "Onkogeneza, Wirusy, Leczenie Biologiczne", 13-14.07.2023, Ełk, XIII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z Udziałem Studenckich Kół Naukowych "Łączy Nas Genetyka i Immunologia", 11-12.07.2024, Ełk.

Byłam kierownikiem specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych dwóch lekarzy Edyty Cudnej-Gruszeckiej i Eweliny Szaniawskiej-Skorupa (Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Chorób Płuc/Klinika Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Chorób Płuc Uczelni Łazarskiego, Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Mińsku Mazowieckim). Aktualnie jestem kierownikiem specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych Magdaleny Markowskiej i Hanny Sadowskiej (Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy) oraz kierownikiem modułu podstawowego z chorób wewnętrznych w ramach specjalizacji z endokrynologii Rajmunda Bobrowskiego (Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy).

W codziennej praktyce kształcę lekarzy pracujących i odbywających staże w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii.

Byłam recenzentem prac nadesłanych do Warsaw International Medical Congress 2024.

Recenzowałam publikacje w czasopiśmie naukowym BMC Nephrology (IF 2.2 MNiSW 100).

#### Osiągnięcia organizacyjne

Byłam członkiem następujących Komitetów Naukowych:

Niemczyk S., Gielerak G., Chciałowski A., Lubas A., Nowak Z., Rymarz A., **Romejko K.** [organizator] Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy; 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie - Filia w Ełku.

XII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z Udziałem Studenckich Kół Naukowych "Onkogeneza, Wirusy, Leczenie Biologiczne", 13-14.07.2023, Ełk.

Niemczyk S., Gielerak G., Chciałowski A., Rymarz A., Lubas A., Nowak Z., **Romejko K.**, Matyjek A., Smoszna J. [organizator] Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy ; 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie - Filia w Ełku.

XIII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z Udziałem Studenckich Kół Naukowych "Łączy Nas Genetyka i Immunologia", 11-12.07.2024, Ełk.

#### Osiągnięcia popularyzujące naukę

Wynikiem mojego zainteresowania działalnością popularnonaukową są artykuły dotyczące ochrony zdrowia w tygodniku „Więści Podwarszawskie”.

### **7. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej**

#### Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

Od 2013 roku jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego.

Od 2017 roku jestem członkiem European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

#### Nagrody

Nagroda zespołowa III stopnia w kategorii oryginalne i twórcze osiągnięcia naukowe za oryginalne publikacje naukowe dotyczące nowych markerów powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego. Dyrektor WIM-PIB, 03.10.2023. Warszawa.

**Romejko K.**, Rymarz A., Niemczyk S.

#### Działalność społeczna

Prowadzę Indywidualną Praktykę Lekarską i udzielam świadczeń zdrowotnych w ramach wolontariatu księżom Orionistom przy parafii św. Józefa Robotnika, do której należę.