

# **Autoreferat**

**dr n.med. Aleksandra Rymarz**

**Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii**

**Wojskowy Instytut Medyczny**

**w Warszawie**

**Warszawa, 2021**

### **1. Imię i Nazwisko:**

Aleksandra Rymarz

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

**2020** - rozpoczęcie specjalizacji z endokrynologii  
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

**2014** - tytuł specjalisty z zakresu transplantologii klinicznej,  
Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,  
Instytut Transplantologii w Warszawie;

**2014** - tytuł doktora nauk medycznych,  
Wojskowy Instytut Medyczny  
rozprawa doktorska pt. „*Ocena wybranych metod pomiaru stanu odżywienia chorych hemodializowanych i w IV/V stadium przewlekłej choroby nerek*”  
Promotor prof. dr hab. Stanisław Niemczyk;

**2013** - dyplom ukończenia studiów podyplomowych pt.  
„Zarządzanie innowacją w sektorze zdrowia”,  
Akademia Leona Koźmińskiego w Warszawie;

**2010** - tytuł specjalisty z zakresu nefrologii,  
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie,  
Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych;

**2007** - tytuł specjalisty z zakresu chorób wewnętrznych,  
Centralny Szpital Kliniczny CSK MSWiA w Warszawie,  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii ze Stacją Dializ;

**1999** - dyplom lekarza  
Akademia Medyczna w Lublinie (obecnie Lubelski Uniwersytet Medyczny).

### **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:**

**2017 - obecnie** adiunkt Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii,  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie;

**2010 - 2017** starszy asystent Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii,  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie;

**2008 - 2009** starszy asystent Pododdziału Hepatologii Kliniki Chirurgii Ogólnej,  
Transplantacyjnej i Wątroby, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital  
Kliniczny w Warszawie;

**2001 - 2008** asystent Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii ze Stacją Dializ,

**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

**Biochemiczne i antropometryczne markery zaburzeń odżywienia chorych z przewlekłą chorobą nerek, czynniki etiologiczne niedożywienia białkowo-energetycznego oraz i ich wpływ na rokowanie odległe.**

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

Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji: **12,651**

Sumaryczna punktacja MEiN na dzień publikacji : **250**

Punktacja MEiN przeliczona wg aktualnej listy czasopism: **320**

4.2 Cykl 4 publikacji (prace oryginalne):

1. **Rymarz Aleksandra**, Bartoszewicz Zbigniew, Szamotulska Katarzyna, Niemczyk Stanisław.

*The associations between body cell mass and nutritional and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease and in subjects without kidney disease.*  
Journal of Renal Nutrition 2016 : Vol. 26, nr 2, s. 87-92.

**IF 2,318**

Punkty MEiN (wg punktacji z roku 2016) 25 pkt (aktualna punktacja 70pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotezy badawczej, skonstruowaniu projektu badawczego, kwalifikacji pacjentów, wykonaniu badań antropometrycznych oraz spektroskopii bioimpedancyjnej uczestnikom badania, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i wynosił 70%.

2. **Rymarz Aleksandra**, Gibińska Julia, Zajbt Maria, Piechota Wiesław, Niemczyk Stanisław.

*Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients.*  
Renal Failure 2018 : Vol. 40, nr 1, s. 231-237.

**IF 1,687**

Punkty MEiN: (wg punktacji z roku 2017) 15 pkt (aktualna punktacja 40 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotezy badawczej, skonstruowaniu projektu badawczego, kwalifikacji pacjentów, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i wynosił 70%.

- 3. Rymarz Aleksandra,** Matyjek Anna, Gomółka Małgorzata, Niemczyk Stanisław.  
*Lean Tissue Index and body cell mass can be predictors of low free testosterone levels in men on hemodialysis.*  
Journal of Renal Nutrition 2019 : Vol. 29, nr 6, s. 529-535.  
**IF 2,929**  
Punkty MEiN: 70 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotezy badawczej, skonstruowaniu projektu badawczego, kwalifikacji pacjentów, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i wynosił 70%.

- 4. Aleksandra Rymarz,** Katarzyna Romejko, Anna Matyjek, Zbigniew Bartoszewicz, Stanisław Niemczyk.  
*Serum Osteoprotegerin Is an Independent Marker of Metabolic Complications in Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients*  
Nutrients 2021, 13, 3609  
**IF 5,717**  
Punkty MEiN: 140 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotezy badawczej, skonstruowaniu projektu badawczego, kwalifikacji pacjentów, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i wynosił 50%.

Wymieniony cykl publikacji powstał w wyniku realizacji następujących projektów statutowych własnych Wojskowego Instytutu Medycznego finansowanych ze środków pochodzących z subwencji Ministerstwa Edukacji i Nauki na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego:

- „Wpływ stężeń testosteronu na profil hormonalny, stan zapalny, hormony tkanki tłuszczowej, skład ciała oraz ciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2-3 oraz u osób bez niewydolności nerek”, projekt nr 550 – w którym pełniłam funkcję **kierownika projektu**.
- „Wpływ leczenia substytucyjnego testosteronem na parametry gospodarki lipidowej, węglowodanowej, skład ciała, oraz zaburzenia erekcji u chorych z Przewlekłą chorobą nerek współwystępującą z hipogonadyzmem

hipergonadotropowym”, projekt nr 549 – w którym pełniłam funkcję **kierownika projektu**.

- „Wpływ wybranych parametrów diety na progresję choroby, występowanie epizodów sercowo-naczyniowych oraz stan zapalny w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego”, projekt nr 348 –, w którym pełniłam funkcję **głównego wykonawcy projektu**.
- „Zmiany składu ciała i stanu odżywienia, chorobowość i przeżycie chorych hemodializowanych i w IV/V stadium przewlekłej choroby nerek w 2-letniej obserwacji”, projekt nr 301 – w którym pełniłam funkcję **głównego wykonawcy projektu**.

#### 4.3 Omówienie osiągnięcia naukowego

##### 4.3.1 Wstęp

Zaburzenia odżywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek stanowią istotny, złożony problem kliniczny mający wpływ na jakość życia chorych, chorobowość oraz rokowanie odległe. Jednym z zaburzeń obserwowanych u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest niedożywienie białkowo-energetyczne (protein energy-wasting, PEW), którego kryteria rozpoznania zostały sformułowane przez International Society of Renal Nutrition and Metabolism i opublikowane w 2008 roku w czasopiśmie *Kidney International*. PEW definiowane jest, jako spadek ustrojowych zasobów białka i energii („decreased body stores of protein and energy fuels”). Wyraża się ono przez utratę tkanki mięśniowej, jako głównego magazynu białek organizmu oraz/lub utratę tkanki tłuszczowej, jako zasobów energetycznych ustroju. Czasami te dwa zaburzenia mogą występować oddzielnie (protein wasting – energy wasting). Definicja ta odwołuje się do dwóch głównych komponentów składu ciała jakimi są beztłuszczowa masa ciała (w skład, której wchodzi głównie mięśnie) oraz tkanka tłuszczowa. Tak sformułowana definicja zwraca uwagę na konieczność oceny składu ciała wraz z oceną jej kompartmentów takich jak ilości tkanki mięśniowej i tłuszczowej. Najczęściej stosowane pomiary, czyli pomiar masy ciała i wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) są niewystarczające do precyzyjnej, ilościowej oceny tych tkanek.

Do rozpoznania niedożywienia białkowo-energetycznego wg ISRNM konieczne jest stwierdzenie jednego odchylenia w trzech z czterech kategorii takich jak:

- A. badania biochemiczne

- stężenie albumin w surowicy  $< 3,8$  g/dl
- stężenie prealbuminy w surowicy  $< 30$  mg/dl (dla pacjentów dializowanych)
- stężenie cholesterolu w surowicy  $< 100$  mg/dl
- B. masa ciała i tkanka tłuszczowa
  - wskaźnik masy ciała  $< 23$  kg/m<sup>2</sup>
  - niezamierzona utrata masy ciała minimum 5% przez 3 miesiące lub minimum 10% przez 6 miesięcy
  - odsetek tkanki tłuszczowej  $< 10\%$
- C. tkanka mięśniowa
  - zmniejszenie się ilości tkanki mięśniowej minimum 5% w ciągu 3 miesięcy lub minimum 10% w ciągu 6 miesięcy
  - obniżona wartość obwodu mięśni środka ramienia (10% redukcja stosunku do 50-tego percentyla dla wieku i płci)
  - generacja kreatyniny
- D. dzienne spożycie substancji odżywczych
  - niezamierzone dzienne spożycie białka  $< 0,8$  g/kg/dobę przez minimum 2 miesiące u pacjentów dializowanych oraz  $< 0,6$  g/kg/dobę u pacjentów 2-5 stadium przewlekłej choroby nerek
  - niezamierzone dzienne spożycie kalorii  $< 25$  kcal/kg/dobę przez minimum 2 miesiące

Ustalenie przyczyn niedożywienia białkowo-energetycznego ma istotne znaczenie ze względu na możliwość ukierunkowania leczenia na potencjalną eliminację czynników etiologicznych.

Czynniki te możemy pogrupować w kilku kategoriach:

- zmniejszone spożycie substancji odżywczych (wynikające z anoreksji, koniecznych ograniczeń dietetycznych wynikających z pchn, depresji),
- hiperkatabolizm (indukowany przez stan zapalny, insulinooporność, zmieniony metabolizm adiponektyny i leptyny),
- kwasica metaboliczna,
- zmniejszona aktywność fizyczna,
- zmniejszony anabolizm (oporność na GH i IGF-1, niedobór testosteronu, niski poziom hormonów tarczycy),
- choroby współistniejące,
- czynniki związane z dializoterapią (utrata białka i innych substancji z dializatem, prozapalne działanie błon dializacyjnych, utrata resztkowej czynności nerek).

Oprócz niedożywienia białkowo-energetycznego u chorych z przewlekłą chorobą nerek podobnie jak w populacji ogólnej obserwujemy również nadwagę i otyłość. Światowa organizacja zdrowia określa zaburzenia odżywienia według wielkości wskaźnika BMI definiując kategorie stanu odżywienia jako:

- niedowaga BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- stan prawidłowy BMI  $18,5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$
- nadwaga BMI  $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$
- otyłość:
  - I stopnia BMI  $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$
  - II stopnia BMI  $35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$
  - III stopnia  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Zwraca uwagę fakt, iż dla chorych z przewlekłą chorobą nerek dolną wartością prawidłową dla BMI jest wartość  $23 \text{ kg/m}^2$  w odróżnieniu od populacji ogólnej, dla której dolna granica normy to  $18,5 \text{ kg/m}^2$ . Ustalenie wartości  $23 \text{ kg/m}^2$  dla chorych z pchn oparto na wynikach badań, w których obserwowano trend odwrotny niż w populacji ogólnej, polegający na odwrotnej zależności pomiędzy wielkością wskaźnika BMI a ryzykiem zgonu u chorych z przewlekłą chorobą nerek, w tym dializowanych. W tej grupie chorych wyższy BMI wiązał się z niższym ryzykiem zgonu. Zjawisko to określone zostało mianem „odwróconej epidemiologii” lub „paradoksem otyłości”. Występowanie tego zjawiska tłumaczy kilka hipotez. Najbardziej popularnym tłumaczeniem jest fakt, iż niedożywienie jest czynnikiem ryzyka zgonu w krótkiej perspektywie czasowej, a nadmiar tkanki tłuszczowej jest w tej sytuacji czynnikiem protekcyjnym. Otyłość natomiast jest czynnikiem ryzyka zgonu w długiej perspektywie czasowej. Dlatego mówi się o niedożywieniu jako „short term killer”. Ponadto często niskie BMI jest konsekwencją współistnienia innych chorób zwiększających ryzyko zgonu. W populacjach chorych z innymi chorobami przewlekłymi również zaobserwowano podobne zjawisko. U chorych z przewlekłą niewydolnością serca, z chorobą nowotworową oraz chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii wyższy BMI, spełniający kryteria nadwagi lub otyłości I stopnia wiązał się z niższą śmiertelnością chorych.

W ostatnich latach w literaturze pojawił się również termin otyłości sarkopenicznej. Definiowana jest ona jako BMI spełniające kryteria otyłości przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości tkanki mięśniowej, czyli sarkopenii. Żeby rozpoznać to zaburzenie nie wystarczy więc

sprawdzić BMI należy również wykonać badanie składu ciała. Problem otyłości sarkopenicznej w populacji ogólnej dotyczy osób powyżej 65 roku życia, co związane jest z faktem, iż powyżej tej granicy wiekowej fizjologicznie ilość tkanki mięśniowej ulega stopniowej redukcji. Biorąc pod uwagę, iż otyłość jest obecnie częstym zjawiskiem, dołączenie się sarkopenii u osób powyżej 65 roku życia powoduje iż jest to problem stosunkowo częsty. W badaniu przeprowadzonym w populacji amerykańskiej, w którym wzięło udział prawie 5000 osób powyżej 60 roku życia częstość występowania otyłości z towarzyszącym zmniejszeniem ilości tkanki mięśniowej występowała u 33,5% kobiet i 12,6% mężczyzn. W populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek dodatkowe czynniki związane ze schorzeniem podstawowym mogą nasilać ubytek tkanki mięśniowej.

Przewlekła choroba nerek (pchn) uznawana jest obecnie za epidemię cywilizacyjną. W USA cierpi na nią 11-13% dorosłych Amerykanów. Szacuje się, że w Polsce na pchn cierpi około 4,5 mln osób, a 20 tys. jest dializowanych. Przewlekła choroba nerek definiowana jest jako utrzymujące się ponad 3 miesiące nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (KDIGO 2012). Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate, GFR*) stał się podstawą podziału pchn na pięć stadiów:

1.  $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
2.  $GFR 60-89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
3.  $GFR 30-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 
  - 3A 45-59  $\text{ml/min/1,73 m}^2$
  - 3B 30-44  $\text{ml/min/1,73 m}^2$
4.  $GFR 15-29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
5.  $GFR <15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Z przewlekłą chorobą nerek jest powiązanych wiele chorób współistniejących będących jej powikłaniami lub/i czynnikami przyczyniającymi się do jej rozwoju. Wobec tak powszechnego problemu zdrowotnego poszukuje się nowych markerów rokowniczych oraz predyktorów powikłań przewlekłej choroby nerek. Jednym z badanych obecnie markerów jest osteoprotegeryna (OPG).

OPG jest cząsteczką należącą do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF). Została zidentyfikowana jako inhibitor resorpcji kości, który blokuje wiązanie RANK (receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$ ) do jego ligandu RANKL. Kolejne badania



wykazały, iż układ OPG/RANKL/RANK wpływa na patologiczną angiogenezę, stan zapalny oraz przeżycie komórek. OPG jest glikoproteiną uwalnianą przez komórki endotelium, komórki mięśni gładkich ścian naczyń, a także przez osteoblasty i komórki immunologiczne. Ścieżka sygnałowa pomiędzy komórkami endotelium a osteoblastami podczas osteogenezy łączy ze sobą procesy angiogenezy i osteogenezy. Układ OPG/RANKL/RANK poprzez receptory na powierzchni komórek wysyła sygnały wewnątrzkomórkowe i wpływa na ekspresję genów. W wyniku tego dochodzi do aktywacji monocytów, neutrofili i komórek endotelium. Osoczowa OPG jest związana z dysfunkcją komórek endotelium i kalcyfikacją naczyń. Podwyższone stężenia OPG obserwowano u chorych z miażdżycą, niewydolnością serca, zespołem metabolicznym i cukrzycą.

Rola OPG w schorzeniach sercowo-naczyniowych oraz kalcyfikacji naczyń czyni ten marker interesującym również u chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których powikłania sercowo-naczyniowe są jednym z kluczowych powikłań oraz główną przyczyną zgonów. U chorych z pchn w okresie leczenia zachowawczego, jak i u chorych dializowanych i po przeszczepieniu nerki osoczowe stężenia OPG są wyższe niż u zdrowych osób. Jednocześnie podwyższone stężenia OPG w tej grupie chorych są związane ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### 4.3.2 Cel naukowy podjętych badań

Celem podjętych badań była ocena zaburzeń w zakresie składu ciała oraz ich związku ze standardowymi i ponadstandardowymi laboratoryjnymi wykładnikami stanu odżywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego oraz u chorych leczonych metodą hemodializ. Kolejnym celem było zbadanie związku różnych markerów stanu żywienia a śmiertelnością w tej grupie chorych oraz poszukiwanie nowych markerów wystąpienia metabolicznych powikłań przewlekłej choroby nerek, w tym niedożywienia białkowo-energetycznego.

#### 4.3.3 Opisy prac monotematycznych

Komórkowa masa ustroju (body cell mass, BCM) jako marker stanu odżywienia chorych z przewlekłą chorobą nerek

W artykule 1 zatytułowanym „*The associations between body cell mass and nutritional and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease and in subjects without kidney disease*” przedstawiłam wyniki badania składu ciała chorych z przewlekłą chorobą nerek w powiązaniu z klasycznymi laboratoryjnymi parametrami oceny stanu odżywienia, jakimi są stężenie albuminy, prealbuminy, ilość limfocytów, CRP oraz z niestandardowymi parametrami takimi jak: stężenie IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) i IL-6 (interleukin 6). Badaną populację stanowiły osoby z pchn stadium 4-5 niedializowane, osoby hemodializowane ponad 3 miesiące oraz jako grupa kontrolna osoby bez niewydolności nerek. Oprócz składu ciała, który wykonywany był metodą spektroskopii bioimpedancyjnej (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care) dokonano również oceny funkcji tkanki mięśniowej poprzez badanie siły ścisku ręki (handgrip strength). Dzięki badaniu składu ciała oprócz ilości beztłuszczowej masy ciała, ilości tkanki tłuszczowej oraz wielkości przewodnienia, można określić również ilość komórkowej masy ciała, czyli Body Cell Mass (BCM). Jest ona sumą wszystkich metabolicznie aktywnych komórek ustroju. W opisywanym badaniu jej ilość silnie korelowała z beztłuszczową masą ciała ( $r=0,836$ ;  $p<0,001$ ), siłą ścisku ręki ( $r=0,604$ ;  $p<0,001$ ), stężeniem kreatyniny ( $r=0,409$ ;  $p=0,004$ ) oraz stężeniem IGF-1 ( $r=0,315$ ;  $p=0,033$ ) u chorych leczonych hemodializami, jak również u chorych z pchn stadium 4-5 ( $r=0,911$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,696$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,403$ ;  $p=0,001$ ;  $r=0,439$ ;  $p<0,001$ ). Istotną, dodatnią korelację obserwowano również pomiędzy BCM a stężeniem prealbuminy ( $r=0,406$ ;  $p=0,001$ ) i ilością limfocytów w krwi obwodowej ( $r=0,314$ ;  $p=0,024$ ), ale tylko w grupie osób w 4-5 stadium pchn, niedializowanych. Obserwowano również istotną odwrotną korelację pomiędzy BCM a ilością tkanki tłuszczowej we wszystkich grupach badanych ( $r=-0,691$ ;  $r=-0,737$ ;  $r=-0,629$ ;  $p<0,001$ ). Często używane do oceny stanu odżywienia stężenie albuminy w surowicy krwi nie korelowało z parametrami składu ciała w badanych grupach.

Podsumowując komórkowa masa ustroju (BCM) oraz beztłuszczowa masa ciała były silnie związane z biochemicznymi determinantami masy mięśniowej jakimi są stężenie kreatyniny oraz IGF-1 w surowicy krwi oraz z wykładnikiem funkcji mięśni jakim jest siła ścisku ręki (HGS) w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stadium 4-5, leczonych hemodializami oraz w grupie osób bez niewydolności nerek.

Wykładniki stanu odżywienia a śmiertelność

Zaburzenia stanu odżywienia mają wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą chorobą nerek. Fenomen „odwróconej epidemiologii” zwany inaczej „paradoksem otyłości” zaobserwowany w badaniu DOPPS przeprowadzonym wśród niespełna 10 000 hemodializowanych pacjentów w Stanach Zjednoczonych i Europie w latach 1996-2000 skłania badaczy do dokładniejszych analiz próbujących wyjaśnić i sprecyzować wpływ stanu odżywienia wyrażonego poprzez BMI oraz skład ciała na śmiertelność chorych z przewlekłą chorobą nerek.

W pracy nr 2 zatytułowanej „Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients” oceniłam związek takich wykładników stanu odżywienia jak index beztłuszczowej masy ciała (lean tissue index, LTI), index tłuszczowej masy ciała (fat tissue index), biochemiczne wykładniki stanu odżywienia (takie jak stężenia albuminy, prealbuminy, IGF-1) oraz wykładniki stanu zapalnego ze śmiertelnością chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych metodą hemodializ. W prezentowanym badaniu skład ciała oceniany był za pomocą spektroskopii bioimpedancyjnej (aparat Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care), która oprócz wspomnianych LTI i FTI ocenia w sposób ilościowy również przewodnienie (overhydration, OH).

Do badania włączano chorych leczonych metodą hemodializ (minimum przez 3 miesiące), którzy nie wykazywali klinicznych objawów przewodnienia. Wśród 48 chorych włączonych do badania, 56,25% stanowiły osoby z sarkopenią definiowaną jako wskaźnik masy ciała (lean tissue index, LTI) niższy od 10-tego percentyla odpowiedniego dla wieku i płci. Fenotyp otyłości sarkopenicznej prezentowało 20,83% badanej populacji.

Zaobserwowano, iż w grupie osób, które zmarły w trakcie rocznej obserwacji średni index beztłuszczowej masy ciała był istotnie niższy niż w grupie osób, które przeżyły ( $p=0,01$ ). Jednocześnie średnie stężenia wykładników stanu zapalnego takich jak IL-6 i hsCRP były istotnie wyższe w grupie osób, które zmarły ( $p=0,03$ ;  $p=0,01$ ). Analiza Kaplana-Meiera wykazała gorsze przeżycie u chorych z sarkopenią definiowaną jako LTI poniżej 10-tego percentyla odpowiedniego dla wieku i płci, aczkolwiek istotność statystyczna wynosiła  $p=0,055$ . Osoby z nieprawidłowym wskaźnikiem tłuszczowej masy ciała charakteryzowały się zwiększoną śmiertelnością, ale zależność nie była istotna statystycznie ( $p=0,124$ ). Pozostałe parametry, czyli stężenia albuminy i prealbuminy nie wykazywały związku ze śmiertelnością chorych hemodializowanych.

Beztłuszczowa masa ciała, której głównym składnikiem jest tkanka mięśniowa, wykazywała istotną, dodatnią korelację ze siłą ścisku ręki, stężeniem kreatyniny mierzonym przed zabiegiem hemodializy oraz z IGF-1. Negatywna korelacja obserwowana była pomiędzy LTI a wiekiem oraz stężeniem IL-6. Subkliniczny stan zapalny reprezentowany poprzez

podwyższone stężenie cytokin prozapalnych (np. IL-6) jest jedną z przyczyn niedożywienia białkowo-energetycznego u chorych z pchn. Wpływa on na degradację białek mięśniowych poprzez aktywację systemu ubikwityna-proteasomy oraz poprzez indukcję insulinooporności. Jednocześnie zaobserwowano istotną, dodatnią korelację pomiędzy IL-6 a ilością tkanki tłuszczowej wyrażoną poprzez FTI ( $r=0,357$ ;  $p=0,008$ ).

Z przeprowadzonego badania wynikają następujące wnioski: duża częstość występowania sarkopenii wśród osób hemodializowanych oraz związek sarkopenii ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie chorych.

Związek pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu a składem ciała w populacji osób hemodializowanych

Zaburzenia hormonalne to grupa powikłań występujących w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek. Niedobór testosteronu w grupie chorych z pchn, w tym dializowanych jest częsty i może wpływać na stan odżywienia. Częstość występowania hipogonadyzmu wśród chorych hemodializowanych waha się w przedziale 30-60%. W pracy nr 3 zatytułowanej *Lean Tissue Index and body cell mass can be predictors of low free testosterone levels in men on hemodialysis* celem badania była ocena związku pomiędzy stężeniami wolnego testosteronu, uznawanego jako jego czynną frakcję, a składem ciała hemodializowanych mężczyzn oraz biochemicznymi wykładnikami stanu odżywienia i markerami stanu zapalnego. Skład ciała badany był za pomocą nieinwazyjnej spektroskopii bioimpedancyjnej.

Do badania włączono 56 mężczyzn: 41 leczonych metodą hemodializ trzy razy w tygodniu minimum 3 miesiące i 15 mężczyzn bez przewlekłej choroby nerek stanowiących grupę kontrolną. Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku ( $p=0,576$ ).

Zgodnie z oczekiwaniami analiza statystyczna wykazała, iż stężenia wolnego testosteronu w grupie hemodializowanych mężczyzn były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej (10,9 vs 17,8 pg/ml;  $p<0,001$ ). Ponadto w grupie osób hemodializowanych obserwowano istotnie niższy wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (LTI) i niższą komórkową masę ustroju (BCM) niż w grupie kontrolnej ( $p=0,010$ ;  $0,027$ ). Istotnie wyższe w grupie osób hemodializowanych były natomiast stężenia markerów stanu zapalnego, czyli CRP i interleukiny 6 ( $p=0,045$ ;  $<0,001$ ). W populacji badanej odsetek mężczyzn z hipogonadyzmem wynosił 39%. Hipogonadyzm zdefiniowany został jako stężenie wolnego testosteronu niższe niż jedno odchylenie

standardowe od średniego stężenia testosteronu wolnego w grupie kontrolnej, czyli niższe niż 9,4 pg/ml.

Zaobserwowano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu a wskaźnikiem beztłuszczowej masy ciała (lean tissue index, LTI) oraz komórkową masą ustroju (body cell mass, BCM). Istotne statystycznie ujemne korelacje stwierdzono pomiędzy stężeniami wolnego testosteronu a parametrami będącymi wykładnikami tkanki tłuszczowej, czyli wskaźnikiem tłuszczowej masy ciała (fat tissue index, FTI) oraz wskaźnikiem talia-wzrost (waist-to-height). Żaden z parametrów biochemicznych nie wykazywał związku ze stężeniami testosteronu.

Wartość LTI, BCM i FTI jako potencjalnych predyktorów hipogonadyzmu oceniono przy użyciu analizy krzywych ROC ( receiver operating characteristic curve analysis). Wykazała ona, iż LTI i BCM są dobrymi predyktorami obniżonego stężenia wolnego testosteronu w surowicy krwi u hemodializowanych mężczyzn. Punkt odcięcia dla LTI wynosił 13,3 kg/m<sup>2</sup>, a dla BCM 22,3 kg. Wykazano, iż u osób z LTI poniżej 13,3 kg/m<sup>2</sup> 26 razy częściej rozwijał się hipogonadyzm charakteryzujący się obniżeniem stężenia testosteronu poniżej 9,4 pg/ml, niż u osób z LTI powyżej 13,3 kg/m<sup>2</sup>.

Wnioski z badania można podsumować stwierdzeniem, iż wykonując badania składu ciała można wyodrębnić chorych, którzy mają wysokie prawdopodobieństwo hipogonadyzmu i jego powikłań.

Osteoprotegeryna jako marker wystąpienia powikłań metabolicznych przewlekłej choroby nerek, w tym niedożywienia białkowo-energetycznego

Osteoprotegeryna (OPG), glikoproteina związana z dysfunkcją śródbłónka naczyniowego oraz kalcyfikacją naczyń, budzi zainteresowanie jako marker również u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W pracy nr 4 zatytułowanej „*Serum Osteoprotegerin Is an Independent Marker of Metabolic Complications in Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients*” przedstawiono wyniki badania nad osteoprotegeryną (OPG) jako nowym markerem powikłań pchn. Do badania włączono 100 mężczyzn z pchn stadium 3-5 (z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ) w okresie leczenia zachowawczego zrekrutowanych w Poradni Nefrologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego. Oprócz badań biochemicznych u uczestników badania oceniano również skład ciała mierząc wielkość przewodnienia (OH), ilość tkanki tłuszczowej i ilość tkanki beztłuszczowej przy użyciu spektroskopii bioimedancyjnej (aparat Body

Composition Monitor). Zaobserwowano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a wiekiem ( $r=0,44$ ;  $p<0,001$ ), stężeniem kreatyniny ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ), CRP ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ), fibrynogenu ( $r=0,39$ ;  $p=0,002$ ), hemoglobiny glikowanej ( $r=0,48$ ;  $p<0,001$ ) oraz skurczowym ciśnieniem krwi ( $r=0,30$ ;  $p=0,002$ ). Istotną statystycznie, ujemną korelację obserwowano pomiędzy stężeniem OPG a wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR,  $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ), stężeniem albuminy ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) oraz stężeniem hemoglobiny ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ) 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, niedożywienie białkowo-energetyczne (PEW), stan zapalny, a także ocenianych łącznie czynników progresji przewlekłej choroby nerek takich jak: przewodnienie, źle kontrolowana cukrzyca, nadciśnienie tętnicze. Za wartość graniczną przewodnienia uznano  $OH>4L$ .

Wniosek jaki można wysnuć na podstawie przeprowadzonego badania to fakt, iż OPG może być potencjalnym markerem wystąpienia powikłań przewlekłej choroby nerek w tym niedożywienia białkowo-energetycznego i stanu zapalnego.

#### 4.3.4 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań zaprezentowanych w cyklu prac można sformułować następujące wnioski praktyczne:

- Badanie składu ciała chorych z przewlekłą chorobą nerek pozwala na wyodrębnienie chorych ze zredukowaną ilością beztłuszczowej masy ciała oraz komórkowej masy ustroju, co mogłoby pozostawać niezdiagnozowane przy pomocy pomiaru samego BMI/lub i masy ciała.
- Biochemicznymi ekwiwalentami beztłuszczowej masy ciała u chorych z przewlekłą chorobą nerek są IGF-1, stężenie kreatyniny, a antropometrycznym siłą ścisku ręki.
- Powszechnie używany biochemiczny marker niedożywienia, czyli stężenie albuminy w surowicy krwi nie wiąże się z ilością beztłuszczowej ani tłuszczowej masy ciała.
- Biochemiczne wykładniki stanu zapalnego takie jak CRP i IL-6 wpływają na zmniejszenie masy mięśniowej, a ich stężenie rośnie wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej.
- Osoby ze zredukowaną ilością beztłuszczowej masy ciała mają niekorzystne rokowanie co do przeżycia.

- Występowanie sarkopenii i otyłości sarkopenicznej jest częste w populacji osób z przewlekłą chorobą nerek i ma znaczenie dla występowania powikłań i zgonu.
- Obniżenie wskaźnika beztłuszczowej masy ciała poniżej 13,3 kg/m<sup>2</sup> u mężczyzn może wskazywać na niedobór testosteronu i powinno być wskazaniem do jego oznaczania i leczenia substytucyjnego w przypadku jego niedoboru.
- Osteoprotegeryna wydaje się być obiecującym markerem rozwoju powikłań pchn takich jak niedożywienie białkowo-energetyczne, stan zapalny czy niedokrwistość u chorych z pchn w okresie leczenia zachowawczego.

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

Poza wyżej wymienionym cyklem prac, który jest podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy stanowią prace oryginalne, pogładowe, opisy przypadków, listy do redakcji i doniesienia zjazdowe opublikowane w czasopismach naukowych znajdujących się w bazie Journal of Citation Reports oraz opublikowane w czasopismach polskich.

Zakres tematyczny prac badawczych zawiera się w poniższych kategoriach:

1. Zaburzenia odżywienia z uwzględnieniem badania składu ciała u chorych z przewlekłą chorobą nerek – poza opisanym cyklem prac;
2. Układowe zapalenia małych naczyń – przebieg kliniczny, nowe markery, leczenie;
3. Zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek;
4. Mikroangiopatie zakrzepowe – przebieg kliniczny i leczenie;
5. Zagadnienia związane z dializoterapią – planowanie zabiegów hemodializy, biogodność, skuteczność zabiegów, epidemiologia;
6. Transplantologia kliniczna;
7. Terapia antybiotykami u chorych z przewlekłą chorobą nerek;
8. Pozostałe prace;
9. Prace powstałe z udziałem studentów Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – opisy przypadków.

### 5.1. Zaburzenia odżywienia z uwzględnieniem badania składu ciała u chorych z przewlekłą chorobą nerek – poza opisanym cyklem prac

W tej tematyce powstało kilka prac, część z nich we współpracy z Zakładem Dietetyki Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Zakładem Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie w ramach projektów statutowych własnych Wojskowego Instytutu Medycznego, finansowane ze środków pochodzących z subwencji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego.

Po zakończeniu realizacji projektu statutowego promotorskiego, w ramach którego powstała moja praca doktorska, opublikowałam główne wnioski wynikające z tego badania w artykule pt. „*Comparison of skinfold thicknesses and bioimpedance spectroscopy to dual-energy X-Ray absorptiometry for the body fat measurement in patients with chronic kidney disease*” w czasopiśmie *Nutrition in Clinical Practice* 2017 : Vol. 32, nr 4, s. 533-538. W pracy tej porównywałam różne metody pomiaru ilości tkanki tłuszczowej, czyli dwuwiązkową absorpcjometrię rentgenowską (DEXA), pomiary grubości fałdów skórnych oraz spektroskopię bioimpedancyjną. Te dwie ostatnie metody porównywałam do złotego standardu jakim nadal pozostaje DEXA u chorych hemodializowanych, z przewlekłą chorobą nerek stadium 4-5 oraz w grupie osób z prawidłową czynnością nerek. Badanie odsetka tkanki tłuszczowej metodą pomiaru fałdów skórnych (SFT) w czterech miejscach nie różniło się istotnie od pomiarów wykonanych metodą DEXA w grupie chorych hemodializowanych i u chorych z przewlekłą chorobą nerek stadium 4-5. Natomiast w grupie kontrolnej odsetek tkanki tłuszczowej był istotnie wyższy w pomiarach metodą SFT niż w pomiarach metodą DEXA, średnia różnica wynosiła  $1.99\% \pm 3.65\%$ . Pomiary odsetka tkanki tłuszczowej wykonane metodą spektroskopii bioimpedancyjnej były istotnie wyższe niż wykonane metodą DEXA we wszystkich grupach chorych. Czynnikiem najsilniej wpływającym na różnice pomiarów tkanki tłuszczowej różnymi metodami był wiek.

Kolejna praca powstała we współpracy z Zakładem Dietetyki Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, nosi tytuł „*Body Composition and Biochemical Markers of Nutrition in Non-dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients*” i została opublikowana w *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2020;1251:81-89. W pracy tej przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego wśród 149 chorych z eGFR mniejszym niż  $45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , czyli w stadiach IIIb, IV i V pchn nieleczonych nerkozastępczo. W tej populacji nadwaga występowała u 79,8% chorych, a otyłość u 40,9%. Sarkopenię obserwowano u 38,25% chorych, a otyłość sarkopeniczną u 20% chorych z pchn w okresie



leczenia zachowawczego. Sarkopenia jest zjawiskiem niekorzystnym mającym wpływ na rokowanie odległe. Badanie składu ciała uwzględniające ilość tkanki mięśniowej i tłuszczowej pozwala wyodrębnić osoby ze zmniejszoną ilością tkanki mięśniowej, czyli te o potencjalnie niekorzystnym rokowaniu co do występowania powikłań i zgonu.

Następna praca w tej tematyce dotyczy związku wykładników stanu zapalnego takich jak INF- $\alpha$ , IL-10, IL-2p70, IL-6 z czynnością nerek oraz ze składem ciała i biochemicznymi wykładnikami stanu odżywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu II. Została ona opublikowana w *Clinical Nephrology*, 2019 : Vol. 92, nr 5, s. 237-242 i zatytułowana jest *“The association between proinflammatory cytokines and kidney function, body composition, and nutritional markers in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with diabetes mellitus type 2”*. Powstała ona we współpracy z Zakładem Dietetyki Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Kolejna praca dotyczy zaburzeń odżywienia i zespołu niedożywienia białkowo-energetycznego u chorych z ciężkim zespołem nerczycowym i stężeniem albuminy w surowicy poniżej 2,5 g/dl. Praca nosi tytuł *“ Protein energy-wasting associated with nephrotic syndrome - the comparison of metabolic pattern in severe nephrosis to different stages of chronic kidney disease”* i została opublikowana w *BMC Nephrology* : 2020 : Vol. 21, nr 1, article nr 346, s. 1-11. W grupie chorych z ciężkim zespołem nerczycowym obserwowano znacząco niższą ilość beztłuszczowej masy ciała i wskaźnika beztłuszczowej masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej. Odsetek chorych z obniżoną ilością beztłuszczowej masy ciała wynosił 50%.

Pozostałe prace z opisywanej tematyki to prace poglądowe dotyczące roli greliny u chorych z przewlekłą chorobą nerek (pchn) oraz rodzaju diety u chorych z pchn w okresie leczenia zachowawczego. Były to prace pt. „ *Grelina i jej rola w przewlekłej chorobie nerek*” oraz *“Postępowanie dietetyczne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego”* *Lekarz Wojskowy*, 2017 : T. 95, nr 3, s. 292-297.

## 5.2. Układowe zapalenia małych naczyń – przebieg kliniczny, nowe markery, leczenie

W tej grupie tematycznej znalazło się 7 publikacji. Pierwsza z nich dotyczy czynników ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, głównie powikłań infekcyjnych, w trakcie terapii rituksimabem u chorych z zapaleniami małych naczyń (small vessel vasculitis, SSV). Praca nosi tytuł *“Impaired kidney function associated with increased risk of side effects in patients with small vessel vasculitis treated with rituximab as an induction therapy”* i została opublikowana w *Journal of Clinical Medicine*, 2021 : Vol. 10, nr 4, Art. nr 786, s. 1-10.

Kolejna praca dotyczy nowych markerów, które mogłyby być pomocne w identyfikacji różnych faz układowych zapaleń naczyń związanych z obecnością przeciwciał ANCA (ANCA associated vasculitis, AAV). Praca nosi tytuł *“The significance of metalloproteinase 3 (MMP-3), chemokine CXC ligand 13 (CXCL-13) and complement component C5a in different stages of ANCA associated vasculitis”* i została opublikowana w czasopiśmie Scientific Reports, 2021 : Vol. 11, nr 1, s. Art. nr 5132, 1-8.

Inną pracą dotyczącą niespecyficznych markerów zapalnych u chorych z AAV jest publikacja pt. *“Assessment of the correlation of commonly used laboratory tests with clinical activity, renal involvement and treatment of systemic small-vessel vasculitis with the presence of ANCA antibodies”* opublikowana w czasopiśmie BMC Nephrology, 2021 : Vol. 22, nr 1, Art. nr 290, s. 1-9.

W tej tematyce zawiera się również praca będąca opisem niezmiernie interesującego i rzadkiego przypadku współistnienia zapalenia naczyń związanego z obecnością przeciwciał ANCA (w tym przypadku pNACA) z łagodnym guzem wywodzącym się z grasicy i histologicznie zakwalifikowanym jako lipofibroadenoma. Praca nosi tytuł *“Giant Intrathoracic mass in a young woman with acute kidney injury”* i została opublikowana w czasopiśmie Chest, 2021 : Vol. 160, nr 2, s. e217-e223. Publikacja powstała we współpracy z Kliniką Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej oraz kilkoma innymi ośrodkami Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie w Warszawie oraz Zakładem Patomorfologii Narodowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie i Zakładem Patomorfologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii W Warszawie.

Kolejna praca w tej tematyce dotyczy zapaleń naczyń związanych z pierwotną krieglobulinemią. Jest to rzadka choroba, której leczenie opiera się na stosowaniu zabiegów terapeutycznej wymiany osocza oraz leczenia immunosupresyjnego z użyciem rituksimabu. W pracy tej opisany został przebieg kliniczny i leczenie tej choroby na podstawie przypadków chorych leczonych w naszej klinice na przestrzeni 10 lat. Praca nosi tytuł *“Noninfectious, severe cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement - safety and efficacy of long-term treatment with rituximab”* i została opublikowana w International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2021 : Vol. 14, s. 267-277.

Kolejna praca dotyczy plamicy Schonleina-Henocha, czyli IgA vasculitis i nosi tytuł *„Plamica Schonleina-Henocha - jednoośrodkowa, retrospektywna analiza procesu diagnostycznego, leczenia oraz przebiegu u dorosłych”* została opublikowana w czasopiśmie Polski Merkuriusz Lekarski, 2021 : T. 49, nr 290, s. 99-102, przy współudziale studentów ze Studenckiego Koła

Naukowego działającego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego.

Ostatnia praca z tej tematyki to opis przypadku ciężkiej, odpornej na leczenie postaci zapalenia naczyń związanego z obecnością przeciwciał ANCA. Praca nosi tytuł „*Zastosowanie rituksimabu w indukcji remisji ciężkiej, odpornej na leczenie postaci zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał c-ANCA - opis przypadku*” i została opublikowana w czasopiśmie Polski Mercuriusz Lekarski, 2015 : T. 38, nr 226, s. 216-218.

### 5.3. Zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek

Kolejnymi, po niedożywieniu białkowo-energetycznym, powikłaniami przewlekłej choroby nerek są zaburzenia endokrynologiczne. W pracy pt. „*Advanced chronic kidney disease is a strong predictor of hypogonadism and is associated with decreased lean tissue mass*” opublikowanej w czasopiśmie International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2020 : Vol. 13, s. 319-327, nawiązującej do pracy doktorskiej lekarza Ryszarda Skiby, w której jestem promotorem pomocniczym. W publikacji tej wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia hipogonadyzmu u chorych z GFR poniżej 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> p.c. wynosi blisko 70%, a obniżony wskaźnik beztłuszczowej masy ciała jest predyktorem hipogonadyzmu.

Kolejna praca w tematyce endokrynologicznej powstała we współpracy z Zakładem Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie oraz Kliniką Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zatytułowana jest „*The influence of hypothyroidism and substitution treatment on thyroid hormone conversion ratios and rT3 concentration in patients with end-stage renal failure*” i została opublikowana w czasopiśmie Endokrynologia Polska, 2019 : Vol. 70, nr 2, s. 165-171. Publikacja dotyczy zagadnienia zmniejszonej konwersji T4 do T3 u chorych z pchn leczonych substytucyjnie z powodu niedoczynności tarczycy.

### 5.4 Mikroangiopatie zakrzepowe – przebieg kliniczny i leczenie

W ramach tej wąskiej grupy tematycznej znalazła się praca będąca opisem przypadku zawierającym przebieg kliniczny oraz kompleksowe leczenie chorej z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym. Jest to schorzenie bardzo rzadkie, dlatego wytyczne dotyczące leczenia tej choroby opierają się głównie na opisach przypadków lub seriach przypadków. W publikacji opisaliśmy znakomity efekt leczenia zawierającego terapię standardową, czyli terapię heparyną, zabiegi terapeutycznej wymiany osocza, steroidoterapię oraz leczenie rituksimabem jako niestandardowy składnik terapii. Praca nosi tytuł „*The complex treatment including*

*rituximab in the management of catastrophic antiphospholipid syndrome with renal involvement*” i została opublikowana w BMC Nephrology, 2018 : Vol. 19, nr 1, s. Article nr 132 [1-7]. Publikacja ta została zacytowana w ostatnich międzynarodowych zaleceniach KDIGO 2021 Clinical Practice Guidelines for the Management of Glomerular Diseases, pozycja [887] bibliografii.

Kolejne dwie prace to prace poglądowe dotyczące rozpoznania, różnicowania, przebiegu klinicznego oraz leczenia mikroangiopatii zakrzepowych ze szczególnym uwzględnieniem zmian nerkowych. Pierwsza praca nosi tytuł „*Mikroangiopatie zakrzepowe. Trzy różne manifestacje zespołów zakrzepowych - etiologia, patogeneza, różnicowanie, leczenie*” i została opublikowana w czasopiśmie Lekarz Wojskowy, 2020 : T. 98, nr 1, s. 53-65. Druga nosi tytuł „*Zajęcie nerek w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego*” i została opublikowana w czasopiśmie Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2017 : T. 21, nr 3, s. 132-135.

#### 5.5 Zagadnienia związane z dializoterapią - planowanie zabiegów hemodializy, biozgodność, skuteczność zabiegów, epidemiologia

Kolejna grupa publikacji dotyczy tematyki leczenia nerkozastępczego, a dokładnie zabiegów hemodializ. Publikacja pt. „*Application of dynamic optimisation for planning a haemodialysis process*” BMC Nephrology, 2019 : Vol. 20, nr 1, Art. nr: 236, s. 1-11 dotyczy użycia narzędzi informatycznych wraz z użyciem matematycznych modeli dynamicznej optymalizacji do planowania zabiegów hemodializy. Publikacja ta powstała we współpracy z Wydziałem Matematyki i Nauk Informatycznych Politechniki Warszawskiej oraz Wydziałem Cybernetyki Instytutu Systemów Informatycznych Wojskowej Akademii Technicznej.

W kolejnej pracy badano wpływ różnych rodzajów zabiegów hemodializy takich jak: low-flux, high-flux i hemodiafiltracji na stężenia enzymów proteolitycznych z grupy kolagenaz, katepsyny B, mieloperoksydazy oraz CRP. Wyniki zostały opublikowane w artykule pt. „*Biocompatibility of hemodialysis*” opublikowanym w czasopiśmie Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020 : Vol. 1251, s. 91-97.

Następna publikacja z tego zakresu tematycznego dotyczy różnic w usuwaniu takich toksyn mocznicowych jak siarczany indoksyli i siarczany p-krezolu w toku różnych rodzajów zabiegów hemodializy. Wyniki zostały opisane w artykule pt. „*Protein-bound solute clearance during hemodialysis*” opublikowanym w czasopiśmie Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019 : Vol. 1153, s. 69-77. Oba artykuły powstały we współpracy z Kliniką Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu

Medycznego oraz Zakładem Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

Kolejne dwie prace są jednośrodkowymi analizami dotyczącymi w pierwszym przypadku przeżycia osób hemodializowanych w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, a w drugim rozpoczynania leczenia nerkozastępczego w warunkach szpitalnych. Są to prace: „*First year survival of patients on maintenance dialysis treatment in Poland*“ Nagoya Journal of Medical Science, 2015 : Vol. 77, nr 4, s. 629-635 oraz „*Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego w warunkach szpitalnych - jednośrodkowe retrospektywne badanie obejmujące 1 rok obserwacji*” Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2019 : T. 23, nr 2, s. 79-84.

#### 5.6. Transplantologia kliniczna

Prace z zakresu transplantologii klinicznej dotyczące przeszczepiania nerek i trzustki pochodzą z okresu mojej pracy Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii ze Stacją Dializ Centralnego Szpitala Klinicznego CSK MSWiA w Warszawie. Praca pt. „*Pancreas after kidney (PAK) transplantation - first case in Poland*” opublikowana w Annals of Transplantation, 2005 : T. 10, nr 4, s. 59-62 dotyczy pierwszego w Polsce przypadku przeszczepienia trzustki po wcześniej wykonanym przeszczepieniu nerki.

Kolejna publikacja dotyczy wpływu podawanej dożylnie acetylocysteiny na stężenie homocysteiny u chorych będących po zabiegu przeszczepienia nerki. Nosi ona tytuł „*Intravenous administration of N-acetylcysteine reduces plasma total homocysteine levels in renal transplant recipients*” i została opublikowana w Annals of Transplantation, 2009 : T. 14, nr 4, s. 5-9.

Kolejna publikacja z tej grupy tematycznej powstała podczas mojej pracy w Pododdziale Hepatologii Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie i dotyczy częstości występowania oraz czynników ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek po zabiegach przeszczepienia wątroby. Praca jest zatytułowana „*Prevalence and predictors of acute renal injury in liver transplant recipients*” i została opublikowana w czasopiśmie Transplantation Proceedings, 2009 : Vol. 41, nr 8, s. 3123-3125.

#### 5.7 Terapia antybiotykami u chorych z przewlekłą chorobą nerek

W tym zakresie tematycznym znajdują się prace dotyczące dawkowania wankomycyny i amikacyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek, które powstały w wyniku realizacji projektów statutowych Wojskowego Instytutu Medycznego w latach 2010-2014. Inspiracją do tego rodzaju badań było sprawdzenie czy powszechnie stosowany wtedy schemat dawkowania wankomycyny u chorych hemodializowanych (1g co 7 dni) zapewnia stężenia terapeutyczne zalecane przez aktualne wytyczne [Clin Infect Dis 49:325]. Przeanalizowano dostępne dane retrospektywne, które pokazały, iż takie dawkowanie generuje subterapeutyczne stężenia wankomycyny, które stymulują powstawanie lekooporności bakterii. Wyniki tej analizy ujęto w pracy pt. „Wankomycyna w Klinice Nefrologii” Lekarz Wojskowy, 2010 : T. 88, nr 4, s. 393-397.

Natomiast prospektywne badanie, którego wyniki opublikowano jako list do redakcji w International Urology and Nephrology, 2014 : Vol. 46, nr 8, s. 1861-1682 pt. „*Vancomycin dosing in patients undergoing maintenance hemodialysis*” polegało na podawaniu pierwszej dawki wankomycyny u chorych hemodializowanych w ilości 20 mg/kg, sprawdzaniu stężenia po 4 dniach i podaniu kolejnej dawki w zależności od stężenia. Po 4 dniach od podania pierwszej dawki, wyliczonej na kg aktualnej masy ciała chorego, okazało się, że stężenia terapeutyczne leku, czyli powyżej 15 µg/ml uzyskało tylko 27% chorych, a średnia dawka wynosiła 1590 ± 342 mg. Dostosowanie drugiej dawki do stężenia zaskutkowało średnią dawką 1777 ± 351 mg, a stężenia terapeutyczne osiągnęło 90% chorych.

Pozostałe prace dotyczą dawkowania amikacyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Są to publikacje: „*W poszukiwaniu skutecznego i bezpiecznego dawkowania amikacyny u chorych na przewlekłą chorobę nerek*” Polski Merkuriusz Lekarski, 2014 : T. 36, nr 214, s. 240-244 oraz „*Optymalizacja leczenia antybiotykami aminoglikozydowymi z uwzględnieniem chorych z niewydolnością nerek*” Lekarz Wojskowy, 2010 : T. 88, nr 4, s. 398-402.

#### 5.8. Pozostałe prace

Pozostałe prace to prace poglądowe, praca oryginalna oraz opis przypadku dotyczące zagadnień z dziedziny nefrologii. Są to prace:

- Mosakowska Magdalena, Wrzosek Małgorzata, Wesołowski Piotr, **Rymarz Aleksandra**, Niemczyk Stanisław.

*Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek w przebiegu zatrucia grzybami - prezentacja przypadku klinicznego. Acute tubulo-interstitial nephritis in mushroom poisoning - clinical case presentation.*

Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2019 : T. 23, nr 3-4, s. 129-131

Punktacja MEiN: 5 pkt

- Gut A. K., Gut R., **Rymarz Aleksandra**, Woźniak-Kosek Agnieszka.  
*Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Poland. HFRS (gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym) w Polsce.*  
Przegląd Epidemiologiczny, 2018 : T. 72, nr 4, s. 477-485  
Punktacja MEiN: 12 pkt
- Konieczniak Karolina, **Rymarz Aleksandra**, Niemczyk Stanisław.  
*MicroRNA w chorobach nerek. MicroRNA in kidney diseases.*  
Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2018 : T. 22, nr 2, s. 76-80  
Punktacja MEiN: 5 pkt
- Mosakowska Magdalena, Matyjek Anna, Chętnik Ł., Konieczniak Karolina, **Rymarz Aleksandra**, Niemczyk Stanisław.  
*Nefropatia IgA korelacja kliniczna i morfologiczna. IgA nephropathy - clinical and morphological correlation.*  
Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2018 : T. 22, nr 3, a. 104-109  
Punktacja MEiN: 5 pkt
- Brodowska-Kania Dorota, **Rymarz Aleksandra**, Niemczyk Stanisław.  
*Rituximab - nowe możliwości leczenia w nefrologii. Rituximab - a new treatment option in nephrology.*  
International Review of Allergology & Clinical Immunology in Family Medicine, 2015 : T. 21, nr 2, s. 92-97  
Punktacja MEiN: 6 pkt

#### 5.9. Prace powstałe z udziałem studentów Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – opisy przypadków

- Janicki Piotr, Lubas Arkadiusz, **Rymarz Aleksandra**, Niemczyk Stanisław.  
*AA amyloidosis in a patient a chronic inflammation of an esophageal anastomosis, the stomach and the mediastinum. Amyloidoza AA u pacjenta z przewlekłym zapaleniem zespolenia przełyku, żołądka i śródpiersia.*  
Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2019: 23, 101-103  
Punktacja MEiN: 5 pkt

- Śliwińska Weronika L., Halicki Piotr, Mosakowska Magdalena, Niemczyk Stanisław, **Rymarz Aleksandra.**

*Nephrotic syndrome secondary to vaginal squamous cell carcinoma in a patient with polycystic kidney disease - a difficulty challenge. Zespół nerczycowy wtórny do raka płaskonabłonkowego pochwy u pacjentki z zespołem wielotorbielowatości nerek - trudne wyzwanie.*

Przegląd Lekarski, 2019 : T. 76, nr 4, s. 199-202

Punktacja MEiN: 20 pkt

- Skalska Karolina, Ziółkowski Maciej, Kade Grzegorz, Rymarz Aleksandra, Niemczyk Stanisław.

*Zespół Gitelmana - opis przypadku. Gitelman's syndrome - case report.*

Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2019 : T. 23, nr 2, s. 104-106

Punktacja MEiN: 5 pkt

Podsumowując w ramach swojej działalności naukowej współpracowałam z następującymi jednostkami naukowymi czego wynikiem było szereg publikacji wymienionych powyżej:

- Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki.
- Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii.
- Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Dietetyki Klinicznej.
- Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Narodowy Instytut Badawczy, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej.
- Narodowy Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Zakład Patomorfologii
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Zakład Patomorfologii.
- Politechnika Warszawska, Wydział Matematyki i Nauk Informacyjnych.
- Wojskowa Akademia Techniczna, Wydział Cybernetyki, Instytut Systemów Informatycznych.
- Uniwersytet w Filadelfii, dr hab.n.med. Tomasz Rozmysłowicz - współpraca w zakresie prowadzenia przewodu doktorskiego w charakterze promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim dr Anny Matyjek, w którym dr hab.n.med. Rozmysłowicz był promotorem (obrona grudzień 2019).



## **5. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

### 6.1 Osiągnięcia dydaktyczne:

- Prowadzenie zajęć Studenckiego Koła Naukowego, koordynacja tworzenia prac naukowych i publikacji (wymienione powyżej), organizacja konferencji studenckich w ramach obozu studenckiego.
- Prowadzenie specjalizacji lekarskich z zakresu nefrologii i chorób wewnętrznych w charakterze kierownika specjalizacji:
  - kierownik specjalizacji z dziedziny nefrologii lekarzy: Kinga Giers, Łukasz Chętnik
  - kierownik specjalizacji z dziedziny chorób wewnętrznych lekarzy: Karolina Konieczniak, Anna Matyjek, Hanna Sadownik
- Wykłady na kursach specjalizacyjnych z zakresu nefrologii do specjalizacji lekarskich i pielęgniarskich.
- Członek jury podczas Internal Medicine Session, 14th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warsaw, 10-13.05.2018r. oraz recenzent zgłoszonych prac podczas tej konferencji.
- Recenzent sesji Internal Medicine oraz sesji Transplantology podczas 15th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warsaw, 9-12.05.2019r.

### 6.2 Osiągnięcia organizacyjne:

- Przewodniczący komitetu organizacyjnego konferencji:
  1. Konferencja Naukowa pt. "Adipocytokiny i tkanka tłuszczowa w kontekście zaburzeń metabolicznych", Warszawa, 23.10.2015r. Nazwa organizatora: Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM.
  2. Konferencja "Wtórne glomerulopatie - patogeneza, przebieg, leczenie", Warszawa, 08.12.2017r. Nazwa organizatora: Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM.
- Członek komitetu naukowego konferencji:
  1. NefroEndokrynologia. Zaburzenia endokrynologiczne w chorobach nerek, Warszawa, 02.12.2016r. Nazwa organizatora: Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM.

2. Konferencja "Wtórne glomerulopatie - patogeneza, przebieg, leczenie", Warszawa, 08.12.2017r. Nazwa organizatora: Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM.
3. Konferencja "Immunologia w chorobach wewnętrznych" Ełk, 13-14.07.2017r. Nazwa organizatora: 108 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Ełku; Wojskowy Instytut Medyczny, VII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z udziałem Studenckich Kół Naukowych,
4. Konferencja "Ostre uszkodzenie nerek w chorobach wewnętrznych" Ełk, 12-13.07.2018r. Nazwa organizatora: Wojskowy Instytut Medyczny; 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Przychodnią SPZOZ w Lublinie - Filia w Ełku, VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z udziałem Studenckich Kół Naukowych.
5. Konferencja "Zaburzenia wodno-elektrolitowe i kwasowo-zasadowe w klinice" Warszawa, 07.12.2018r. Nazwa organizatora: Wojskowy Instytut Medyczny.
6. IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa z udziałem Studenckich Kół Naukowych "Problemy infekcyjne w chorobach wewnętrznych" Ełk, 11-12.07.2019. Nazwa organizatora: Wojskowy Instytut Medyczny, 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie - filia w Ełku.
7. "Standardy i Zalecenia w Otorynolaryngologii - Analiza Przypadków Klinicznych", Warszawa, 27-28.11.2020r. Nazwa organizatora: Katedra i Klinika Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Oddział Mazowiecki PTORL, Krajowy Zjazd Szkoleniowy.

### 6.3 Osiągnięcia popularyzujące naukę:

- Inicjator powstania Stowarzyszenia Pacjentów z Układowymi Zapaleniami Naczyń Vasculitis oraz ekspert naukowy stowarzyszenia, zaangażowany w szerzenie wiedzy na temat tej grupy rzadkich chorób (Wiedza o Vasculitis, [www.vasculitis.org.pl](http://www.vasculitis.org.pl)) oraz współorganizator Biegu Wsparcia- wydarzenia promującego wiedzę i świadomość na temat zapaleń naczyń.
- Wykład dla pacjentów pt. „Zaburzenia odżywiania w przewlekłej chorobie nerek”, Spotkanie Edukacyjne w ramach obchodów Światowego Dnia Nerek 2020 "Jak pomóc pacjentom z przewlekłą chorobą nerek", Warszawa, 05.03.2020r.

- Wystąpienia telewizyjne jako eksperta w dziedzinie nefrologii dotyczące wczesnej diagnostyki oraz profilaktyki przewlekłej choroby nerek, właściwej diety w przewlekłej chorobie nerek oraz zakażeń układu moczowego w programach „Pytanie na śniadanie” (TVP2) oraz „Warszawski dzień” (TVP 3 Warszawa)
- Wystąpienie w Polskiej Agencji Prasowej na konferencji dotyczącej Raportu z Ogólnopolskiego Badania Pacjentów Nefrologicznych 2019

## 6. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej.

### 7.1 Promotor pomocniczy w przewodach doktorskich:

- „Ocena zaburzeń krzepnięcia oraz aktywności anty-Xa enoksaparyny stosowanej w profilaktyce przeciwzakrzepowej w ciężkim zespole nerczycowym” Anna Matyjek, obrona grudzień 2019, promotor dr.hab.n.med.Tomasz Rozmysłowicz
- „Wpływ leczenia substytucyjnego testosteronem na profil hormonalny, parametry gospodarki lipidowej, węglowodanowej, skład ciała oraz zaburzenia erekcji u chorych z przewlekłą chorobą nerek współwystępującą z hipogonadyzmem” lek. Ryszard Skiba - otwarty przewód doktorski, praca w trakcie procesu recenzji.
- „Znaczenie androgenów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek” lek. Ksymena Leśniak – otwarty przewód doktorski, praca w trakcie składania do druku.
- „Znaczenie microRNA w diagnostyce nefropatii IgA, wpływ na progresję choroby oraz ekspresja w zależności od stopnia uszkodzenia nerek u chorych z nefropatią IgA” lek. Karolina Konieczniak – otwarty przewód doktorski, praca w trakcie przygotowania.

### 7.2 Nagrody

Nagroda zespołowa III stopnia za cykl publikacji na temat układowych zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał ANCA, Dyrektor Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa, 07.10.2021.

Niemczyk S., **Rymarz A.**, Matyjek A., Mosakowska M.

### 7.3. Staże w jednostkach naukowych

- Staż kliniczny w Klinice Nefrologii i Transplantologii Nerek Szpitala Necker w Paryżu ufundowany przez stowarzyszenie L'Association Le Pont Neuf w ramach grantu dla lekarzy specjalistów w okresie 1.11.2005-28.02.2006r. W trakcie stażu powstała praca prezentowana na World Transplant Congress Boston 2006 pt. „Incidence And Risk Factors Of Early Urinary Tractinfections In Renal Transplant Recipients” autorstwa **Aleksandra Rymarz**, Marie-France Mamzer-Bruneel, Leila Tricot, Arnaud Mejean, Dany Anglicheau, Julien Zuber, Frank Martinez, Christophe Legendre [Transplantation Renale, Hopital Necker, Paris, France]; Pierre Taupin [Biostatistique, Hopital Necker, Paris, France]; Moglie Lequintrec [Urologie, Hopital Necker, Paris, France].
- Staż naukowy w Zakładzie Dietetyki Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 25.11-3.12.2019
- Staż naukowo-kliniczny w Klinice Nefrologii, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Pradze, I Wydział Medyczny Uniwersytetu Karola w Pradze, w okresie 17-30.08.2021