



Prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert
Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Warszawa, 18.09.2021

Ocena Dorobku Naukowego i Osiągnięcia Naukowego

dr. n. med. Aleksandry RYMARZ

**“Biochemiczne i antropometryczne markery zaburzeń
odżywiania chorych z przewlekłą chorobą nerek, czynniki
niedożywienia białkowo-energetycznego oraz ich wpływ na
rokowanie odległe”**

Niniejszą recenzję sporządziłem prośbę prof. dr. hab. n. med. Bolesława Kalickiego, Zastępcy Przewodniczącego Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego wyrażoną w piśmie z dnia 30.05.2022 informującym mnie o powołaniu na recenzenta w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycznej, dyscyplina nauki medycznej, specjalność nefrologia. Po zapoznaniu się z przesłaną dokumentacją i uzyskaniu dodatkowych wyjaśnień stwierdzam, że dokumenty przedstawione mi w związku z tym postępowaniem w pełni uzasadniają moje pozytywne ustosunkowanie się do wniosku o nadanie dr. n. med. Aleksandrze Rymarz stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i niniejszym wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego zgodnie z wnioskiem. Jednocześnie dziękuję Wysokiej Radzie Naukowej Wojskowego

Instytutu Medycznego za wyróżnienie mnie zaproszeniem do recenzowania zarówno osiągnięcia naukowego dr n. med. Aleksandry Rymarz, jak i całości Jej dorobku naukowego, organizacyjnego i edukacyjnego.

Dr n med. Aleksandra Rymarz uzyskała dyplom lekarza w roku 1999 po ukończeniu studiów w Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Lubelski Uniwersytet Medyczny). Jest specjalistką w dziedzinach: chorób wewnętrznych (od roku 2007), nefrologii (od roku 2010) i transplantologii klinicznej (od roku 2014). Obecnie jest w trakcie specjalizacji z endokrynologii (od roku 2020). Ukończyła studia podyplomowe „Zarządzanie innowacją w sektorze zdrowia” w Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie (dyplom 2013). Od roku 2001 do 2008 pracowała w obecnej Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii (wcześniej Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii ze Stacją Dializ) Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, w której ponownie podjęła pracę w roku 2010 i jest zatrudniona na stanowisku adiunkta. W latach 2008-2009 pracowała jako starszy asystent w Pododdziale Hepatologii Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie. Odebrała staże naukowe i kliniczne w:

- Klinice Nefrologii i Transplantologii Nerek Szpitala Necker w Paryżu (1.11.2005-28.02.2006r.
- Zakładzie Dietetyki Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (25.11-3.12.2019)
- Klinice Nefrologii, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Pradze, I Wydział Medyczny Uniwersytetu Karola w Pradze (17-30.08.2021)

Była lub jest promotorem pomocniczym w 4 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.

Jest laureatem Nagrody Zespołowej III stopnia za cykl publikacji na temat układowych zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał ANCA przyznanej przez Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa, 07.10.2021 (Niemczyk S., **Rymarz A.**, Matyjek A., Mosakowska M.).

Ocena dorobku naukowego

Łączny dorobek naukowy dr n. med. Aleksandry Rymarz to 46 publikacji o wpływie 56.668 IF (1565 pkt. MNiSW), w tym 1 list do redakcji, oraz 31 prezentacji na zjazdach, w tym 16 zagranicznych. Prace te były cytowane 100 razy (nie licząc 5 autocytowań) dając Indeks Hirscha równy 6. Na dorobek ten złożyły się w większości osiągnięcia uzyskane po zdobyciu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Obejmuje on, bez publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe recenzowane odrębnie, 34 prace (IF 40.535; 1266 pkt. MNiSW), 1 list do redakcji (IF 1.519, 20 pkt. MNiSW) i 24 wystąpienia zjazdowe, w tym 13 międzynarodowych. Prace oryginalne opublikowane po doktoracie w 13 czasopismach z Listy Filadelfijskiej przyniosły IF 29,037 i 810 pkt. MNiSW. Z kolei 9 opisów przypadków i 6 prac przeglądowych

(157 pkt. MNiSW), zgromadziło 11.498 IF i 299 pkt. MNiSW w tym w czasopismach impaktujących 11.498 IF i 170 pkt MNiSW.

Dorobek naukowy dr n. med. Aleksandry Rymarz przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych obejmował 2 prace oryginalne (IF 1.963, MNiSW 29) 1 opis przypadku i 4 prace przeglądowe. Łącznie Jej dorobek sprzed obrony pracy doktorskiej wyniósł 1,963 IF i 53 pkt. MNiSW.

Cykl powiązanych artykułów naukowych stanowiących recenzowane odrębnie osiągnięcie „Biochemiczne i antropometryczne markery zaburzeń odżywiania chorych z przewlekłą chorobą nerek, czynniki niedożywienia białkowo-energetycznego oraz ich wpływ na rokowanie odległe” stanowi jedynie 22,9% wszystkich punktów, jakie Habilitantce przyniosły publikacje w czasopismach z listy CJR, dowodząc dużej wartości Jej aktywności naukowej i publikacyjnej.

Dr n. med. Aleksandra Rymarz publikowała wyniki swoich badań w obrębie szerokiego zakresu Jej zainteresowań w dziedzinie nefrologii:

- Zaburzenia odżywienia z uwzględnieniem badania składu ciała u chorych z przewlekłą chorobą nerek
 - Comparison of skinfold thicknesses and bioimpedance spectroscopy to dual-energy X-Ray absorptiometry for the body fat measurement in patients with chronic kidney disease”. Nutrition in Clinical Practice 2017 : Vol. 32, nr 4, s. 533-538
 - Body Composition and Biochemical Markers of Nutrition in Non-dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients. Advances in Experimental Medicine and Biology 2020;1251:81-89
 - The association between proinflammatory cytokines and kidney function, body composition, and nutritional markers in nondialysis-dependent chronic kidney

- disease patients with diabetes mellitus type . Clinical Nephrology, 2019 : Vol. 92, nr 5, s. 237-242
- Protein energy-wasting associated with nephrotic syndrome - the comparison of metabolic pattern in severe nephrosis to different stages of chronic kidney disease". BMC Nephrology : 2020 : Vol. 21, nr 1, article nr 346, s. 1- 11.
 - Grelina i jej rola w przewlekłej chorobie nerek"Przegląd Lekarski 2019, 76,3,118-121
 - "Postępowanie dietetyczne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego" Lekarz Wojskowy, 2017 : T. 95, nr 3, s. 292-297.
- Układowe zapalenia małych naczyń – przebieg kliniczny, nowe markery, leczenie;
 - 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.
 - "The significance of metalloproteinase 3 (MMP- 3), chemokine CXC ligand 13 (CXCL-13) and complement component C5a in different stages of ANCA associated vasculitis" Scientific Reports, 2021 : Vol. 11, nr 1, s. Art. nr 5132, 1-8.
 - 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" BMC Nephrology, 2021 : Vol. 22, nr 1, Art. nr 290, s. 1-9.
 - Giant Intrathoracic mass in a young woman with acute kidney injury" Chest, 2021 : Vol. 160, nr 2, s. e217-e223.
 - Noninfectious, severe cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement - safety and efficacy of long-term treatment with rituximab" International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2021 : Vol. 14, s. 267-277.
 - Plamica Schonleina-Henocha - jednoośrodkowa, retrospektywna analiza procesu diagnostycznego, leczenia oraz przebiegu u dorosłych" Polski Merkuriusz Lekarski, 2021 : T. 49, nr 290, s. 99-102,
 - Zastosowanie rituksimabu w indukcji remisji ciężkiej, odpornej na leczenie postaci zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał c-ANCA - opis przypadku" Polski Merkuriusz Lekarski, 2015 : T. 38, nr 226, s. 216-218.

- Zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek;
 - Advanced chronic kidney disease is a strong predictor of hypogonadism and is associated with decreased lean tissue mass” International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2020 : Vol. 13, s. 319-327,
 - The influence of hypothyroidism and substitution treatment on thyroid hormone conversion ratios and rT3 concentration in patients with end-stage renal failure Endokrynologia Polska, 2019 : Vol. 70, nr 2, s. 165-171.

- Mikroangiopatie zakrzepowe – przebieg kliniczny i leczenie;
 - The complex treatment including rituximab in the management of catastrophic antiphospholipid syndrome with renal involvement”. BMC Nephrology, 2018 : Vol. 19, 1,132
 - Mikroangiopatie zakrzepowe. Trzy różne manifestacje zespołów zakrzepowych - etiologia, patogeneza, różnicowanie, leczenie. Lekarz Wojskowy, 2020 : T. 98, nr 1, s. 53-65.
 - Zajęcie nerek w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2017 : T. 21, nr 3, s. 132-135.
 - Zagadnienia związane z dializoterapią – planowanie zabiegów hemodializ
 - biozgodność, skuteczność zabiegów, epidemiologia;
 - Application of dynamic optimisation for planning a haemodialysis process” BMC Nephrology, 2019 : Vol. 20, nr 1, Art. nr: 236, s. 1-11
 - Biocompatibility of hemodialysis. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020 : Vol. 1251, s. 91-97.
 - Protein-bound solute clearance during hemodialysis. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019 : Vol. 1153, s. 69-77.
 - First year survival of patients on maintenance dialysis treatment in Poland “ Nagoya Journal of Medical Science, 2015 : Vol. 77, nr 4, s. 629-635
 - Rozpoczynanie leczenia nerkozastępczego w warunkach szpitalnych - jednoośrodkowe retrospektywne badanie obejmujące 1 rok obserwacji” Nefrologia i Dializoterapia Polska, 2019 : T. 23, nr 2, s. 79-84.

- Transplantologia kliniczna;
 - Pancreas after kidney (PAK) transplantation - first case in Poland. Annals of Transplantation, 2005 : T. 10,nr 4,s. 59-62

- Intravenous administration of N-acetylcysteine reduces plasma total homocysteine levels in renal transplant recipients. *Annals of Transplantation*, 2009 : T. 14, nr 4, 5-9.
- Prevalence and predictors of acute renal injury in liver transplant recipients, *Transplantation Proceedings*, 2009 : Vol. 41, 8, 3123-3125.
- Terapia antybiotykami u chorych z przewlekłą chorobą nerek;
 - Wankomycyna w Klinice Nefrologii” *Lekarz Wojskowy*, 2010, 88, 4, 393-397.
 - Vancomycin dosing in patients undergoing maintenance hemodialysis” list do redakcji
 - *International Urology and Nephrology*, 2014 : Vol. 46, nr 8, s. 1861-1682 pt.
 - W poszukiwaniu skutecznego i bezpiecznego dawkowania amikacyny u chorych na przewlekłą chorobę nerek” *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2014 : T. 36, 214, 240-244
 - Optymalizacja leczenia antybiotykami aminoglikozydowymi z uwzględnieniem chorych z niewydolnością nerek” *Lekarz Wojskowy*, 2010, 88, 4, 398-402.
- Pozostałe prace
 - Mosakowska Magdalena, Wrzosek Małgorzata, Wesołowski Piotr, Rymarz Aleksandra, Niemczyk Stanisław. Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek w przebiegu zatrucia grzybami - prezentacja przypadku klinicznego. *Acute tubulointerstitial nephritis in mushroom poisoning - clinical case presentation. Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 2019 : T. 23, 3-4, 29-131
 - 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, 4, 477-485
 - Konieczniak Karolina, Rymarz Aleksandra, Niemczyk Stanisław. MicroRNA w chorobach nerek in kidney diseases. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 2018, 22, 2, 76-80
 - 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, 22, 3, 104-109

- Brodowska-Kania Dorota, Rymarz Aleksandra, Niemczyk Stanisław. Rituksimab - 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
- 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
- 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
- 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

Wiele z tych publikacji powstało w ramach współpracy z innymi ośrodkami badawczymi, takimi jak:

- 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.

Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego p.t. „Biochemiczne i antropometryczne markery zaburzeń odżywiania chorych z przewlekłą chorobą nerek, czynniki niedożywienia białkowo-energetycznego oraz ich wpływ na rokowanie odległe”

Recenzowany cykl obejmuje 4 prace oryginalne, opublikowane **po uzyskaniu stopnia doktora**):

- **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, 26, 2, 87-92.
IF 2,318; Punkty MEiN (wg punktacji z roku 2016) 25 pkt (aktualna punktacja 70pkt)
- **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, 40, 1, 231-237.
IF 1,687; Punkty MEiN: (wg punktacji z roku 2017) 15 pkt (aktualna punktacja 40 pkt)
- **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 Nutrition Renal* 2019, 29, 6, 529-535
IF 2,929; Punkty MEiN: 70 pkt
- **Rymarz Aleksandra**, Romejko Katarzyna, Matyjek Anna, Bartoszewicz Zbigniew, Niemczyk Stanisław. 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

Sumaryczny Impact Factor (IF) tego cyklu publikacji wynosi **12,651 i 320** pkt. MEiN (wg aktualnej listy czasopism). Pierwsza z prac określiła, że masa komórek ciała (BCM) jest silnie

związana z determinantami biochemicznymi masy mięśniowej (stężenia kreatyniny w surowicy i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1) oraz funkcji mięśni (HGS) niezależnie od obecności i nasilenia przewlekłej choroby nerek. Te powszechnie dostępne wskaźniki mogą prawdopodobnie pozwolić na wczesne wykrycie rozwijającej się sarkopenii, nawet bez badania składu ciała precyzyjniejszymi metodami pomiarowymi. To niezwykle ważna i praktyczna konstatacja.

Masa komórek ciała (BCM) jest aktywną metabolicznie częścią ciała wchodzącą w skład masy tkanki beztłuszczowej (LTM). Utrata beztłuszczowej tkanki jest jednym z kryteriów diagnostycznych zespołu marnowania energii białek (PEW). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) zmniejszenie tkanki beztłuszczowej, włączając BCM, bywa maskowane wzrostem ilości wody pozakomórkowej, co ujawnić można spektroskopią bioimpedancyjną (BIS), która umożliwia ocenę BCM, LTM i objętości płynów ustrojowych. BIS jest metodą nieinwazyjną, ale nie wszędzie dostępną. Dlatego ważne jest poszukiwanie innych markerów utajonego przewodnienia u pacjentów z przewlekłym upośledzeniem czynności nerek, w tym leczonych dializami. U 48 pacjentów leczonych hemodializą (HD; 32 mężczyzn i 16 kobiet) w średnim wieku $59,8 \pm 15,5$ lat (HD) i 61 pacjentów z 4 do 5 stopniem PChN (35 mężczyzn i 26 kobiet) w średnim wieku $60,1 \pm 17,7$ lat (predializa) oraz 33 osób z prawidłową czynnością nerek (18 mężczyzn i 15 kobiet) w średnim wieku $58,7 \pm 17,0$ lat (kontrola) zbadano wskaźnik masy ciała, siłę uścisku dłoni (HGS), skład ciała metodą BIS oraz wartości wybranych parametrów biochemicznych.

BCM dodatnio korelowało z LTM, HGS, stężeniami w surowicy kreatyniny i insulinopodobnego czynnika wzrostu -1 we wszystkich trzech grupach. BCM korelowało dodatnio ze stężeniem prealbuminy w surowicy tylko w grupie przed dializą ($r = 0,406$; $P = 0,001$). Ujemne korelacje odnotowano między BCM a masą tłuszczu we wszystkich grupach. Tylko w grupie HD BCM korelowało negatywnie z interleukiną-6. BCM nie korelowało ani z indeksem masy ciała (BMI) ani ze stężeniem albuminy w surowicy ani też ze stężeniem białka C-reaktywnego. Wyniki te sugerują, że masa komórek ciała jest silnie związana z wykładnikami biochemicznymi masy mięśniowej (stężenia kreatyniny w surowicy i insulinopodobnego czynnika

wzrostu-1) oraz funkcji mięśni (HGS) niezależnie od obecności i nasilenia przewlekłej choroby nerek

W kolejnej pracy wykazano bardzo umiejętnie, że niska zawartość beztłuszczowej masy ciała (LTI, lean tissue mass index) – sarkopenia wydaje się być u pacjentów hemodializowanych silnym predyktorem wysokiego rocznego ryzyka zgonu.

Stan odżywienia ma istotny wpływ na wyniki w populacji dializowanej. u 48 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5. leczonych hemodializą przez ponad trzy miesiące oceniano skład ciała za pomocą spektroskopii bioimpedancyjnej (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care). W trakcie rocznej obserwacji zmarło siedmiu pacjentów. Zmarli mieli istotnie niższy wskaźnik tkanki beztłuszczowej (LTI) ($p=0.013$) oraz wyższy poziom IL-6 ($p=0.032$) i hsCRP ($p=0.011$) niż przeżywający. Inne badane parametry biochemiczne były w obu grupach podobne. Analiza Kapplana-Meiera wykazała gorszy, ale nieistotnie statystycznie, wskaźnik przeżycia u pacjentów z sarkopenią (poniżej 10 percentyla dla ich wieku i płci) w porównaniu z osobami z prawidłowym LTI. LTI korelowało negatywnie z wiekiem i IL-6 oraz dodatnio z IGF-1. Wydaje się zatem, że zmniejszenie LTI jako wykładnik sarkopenii jest stosunkowo częste wśród pacjentów poddawanych hemodializie i może się wiązać z niższym rocznym wskaźnikiem przeżycia. Przyczyną zmniejszenia masy tkanki beztłuszczowej może być podeszły wiek, niższe stężenie IGF-1 i wyższe stężenie prozapalnej IL-6. Tak więc ocena składu ciała, w tym spektroskopią bioimpedacyjną, może dostarczyć u pacjentów hemodializowanych cennych prognostycznych danych co do rocznego przeżycia.

Jedną z metod korygowania sarkopenii u mężczyzn z chorobami nerek jest leczenie testosteronem – silnym anabolikiem. Nasuwa się tym samym podejrzenie, że niskie stężenia tego hormonu mogą korelować a niedoborem masy mięśniowej i zespołem marnotrawienia energii białek (PEW, Protein Energy Wasting). Habilitantka zweryfikowała pozytywnie tę hipotezę metodami obiektywnymi (BIS). Ustaliła przy tym, że u mężczyzn z $LTI < 13,3 \text{ kg/m}^2$ prawdopodobieństwo niskiego stężenia wolnego testosteronu jest 26 razy większe niż u

pozostałych. Otwiera to pole do celowanej terapii hormonalnej u pacjentów z podejrzeniem PEW. Aspekt praktyczny tej obserwacji jest nie do przecenienia.

Niedobór testosteronu jest częstym zaburzeniem wśród mężczyzn leczonych hemodializą. Jednoośrodkowa prospektywna analiza korelacji między poziomem wolnego testosteronu a składem ciała 41 mężczyzn dializowanych przez co najmniej 3 miesiące (HD) i 15 bez choroby nerek i szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (C) wykazała, że średni poziom wolnego testosteronu był istotnie niższy w grupie HD niż w grupie C i był dodatnio skorelowany z indeksem tkanki beztłuszczowej (LTI, $r=0,51$, $P=0,001$) i masą komórek ciała (BCM, $r=0,57$, $P=0,001$). Istotną, ujemną korelację zaobserwowano między poziomem wolnego testosteronu a wiekiem ($r=-0,4$, $P=0,004$) oraz wskaźnikiem tkanki tłuszczowej ($r=-0,36$, $P=0,018$). W podgrupie mężczyzn poddawanych hemodializie, którzy mieli niskie stężenie testosteronu ($<9,4 \text{ pg/ml}$), LTI (lean tissue index) i BCM (body cell mass) były niższe a wiek wyższy. LTI i BCM wydają się zatem dobrymi predyktorami niskiego stężenia testosteronu z punktami odcięcia odpowiednio $13,3 \text{ kg/m}^2$ i $22,3 \text{ kg}$, co oznacza, że mężczyźni z $LTI < 13,3 \text{ kg/m}^2$ poddawani hemodializie mają 26 razy większe prawdopodobieństwo stężenia wolnego testosteronu niższego niż $9,4 \text{ pg/ml}$ (iloraz szans $26,7$; 95% przedział ufności: $3,0-236,6$). Zatem niska masa tkanki beztłuszczowej i BCM mogą być predyktorami niskiego poziomu testosteronu.

W poszukiwaniu markerów PEW i niskiego BCM dr n. med. Aleksandra Rymarz zwróciła też uwagę na wykładniki typowych dla mocznicy stanu zapalnego i przyspieszonej miażdżycy. Jednym z takich czynników wydaje się być osteoprotegeryna - glikoproteina powodująca dysfunkcję śródbłonna naczyniowego oraz kalcyfikację naczyń. Habilitantka wykazała, że w okresie przeddializacyjnym istnieje silna dodatnia korelacja stężenia tej glikoproteiny z wiekiem, wykładnikami nasilenia stanu zapalnego (CRP) i stężeniem kreatyniny w surowicy – pośredniego wykładnika ilościowego masy mięśniowej. Z kolei niedobór czynnego miększu nerek mierzony wielkością estymowanej szybkości filtracji kłębuszkowej $eGFR$ korelował negatywnie ze stężeniem osteoprotegeryny. Rysuje się zatem następująca sekwencja zdarzeń

– spadek eGFR powoduje zwiększenie stężenia osteoprotegeryny i stanu zapalnego, co prowadzi do przyspieszonej utraty masy mięśniowej i sarkopenii. W świetle wcześniejszych prac dr n. Med. Aleksandry Rymarz, wiąże się to ze zwiększeniem rocznego ryzyka zgonu u dializowanych, i może być zweryfikowane pomiarami spektroskopii bioimpedancyjnej, której wyniki mogą wskazać na celowość rozpoczęcia leczenia anabolicznego testosteronem.

Osteoprotegeryna (OPG) przyspiesza dysfunkcję śródbłonna i zwapnienie naczyń a jej stężenia są podwyższone u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu uczestniczyło stu mężczyzn niedializowanych, w stadium 3–5 PChN. Spektroskopia bioimpedancyjną (BIS) mierzono przewodnienie, ilość tłuszczu i beztłuszczowej masy ciała. Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy OPG a wiekiem, stężeniem kreatyniny w surowicy, CRP, fibrynogenem, stężeniem HgbA1c, skurczowym ciśnieniem krwi i przewodnieniem. Zaobserwowano też ujemną korelację między OPG a współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR), stężeniem albumin w surowicy i stężeniem hemoglobiny w surowicy. Regresji logistyczna wykazała, że OPG jest niezależnym markerem powikłań metabolicznych - niedokrwistości, niedożywienia białkowo-kalorycznego (PEW), stanu zapalnego i w sumie złego rokowania co do wydolności nerek. Uzyskane wyniki sugerują, że OPG może być niezależnym markerem PEW, zapalenia i zaburzeń metabolicznych naczyń u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Reasumując – przedstawiony do recenzji cykl publikacji pod wspólnym tytułem **„Biochemiczne i antropometryczne markery zaburzeń odżywiania chorych z przewlekłą chorobą nerek, czynniki niedożywienia białkowo-energetycznego oraz ich wpływ na rokowanie odległe”** jest oryginalnym, innowacyjnym, nowatorskim osiągnięciem naukowym o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Zaplanowana wieloaspektowa analiza istotnego problemu identyfikacji markerów niedożywienia w przebiegu przewlekłej choroby nerek określa precyzyjnie zarówno mechanizmy patofizjologiczne, aspekty rokownicze jak i metody diagnostyczne istotne dla zredukowania śmiertelności w tej niezwykle zagrożonej populacji pacjentów. Z tego powodu nie do przecenienia jest wartość kliniczna wyników badań

uzyskanych przez Habilitantkę. Wzbogacające one wiedzę nie tylko w dyscyplinie nauk medycznych, ale są istotne także dla nauk o zdrowiu, jako że wychodzą naprzeciw tsunami przewlekłej choroby nerek jaką niesie współczesne zagrożenie chorobami metabolicznymi i zespołem pocovidowym.

Podsumowanie

Dotychczasowy dorobek naukowy oraz recenzowane osiągnięcie naukowe, w mojej opinii niezwykle pomysłowe metodologicznie, oryginalne i nowatorskie, pozwalają mi z głębokim przekonaniem uznać, że wypełnione są warunki określone w art. 219.1.1 oraz art. 219.1.2) b) Ustawy o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i wnioskować do Wysokiej Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego o nadanie dr n. med. Aleksandrze Rymarz stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, specjalność nefrologia.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Rymarz', with a long horizontal stroke extending to the right.