

## Autoreferat

**1. Imię i nazwisko:** Katarzyna Krzanowska

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe- podanie nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.**

- 1996 r.- **lekarz** - dyplom ukończenia studiów z wynikiem bardzo dobrym na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Nr 1125/178/96
- 2000 r.- **lekarz chorób wewnętrznych** - dyplom uzyskania pierwszego stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych pod kierunkiem Prof. dr. hab. med. Władysława Sułowicza, Nr 2401/228
- 2001 r.- stopień naukowy **doktora nauk medycznych** - nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z dnia 16.02.2001 r. na podstawie rozprawy, pod tytułem: „*Ocena polineuropatii mocznicowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, leczonych zachowawczo lub hemodializami*”. Promotor pracy: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz. Nr dyplomu: 2132
- Za wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej zostałam wyróżniona przez Oddział Krakowski Polskiego Towarzystwa Lekarskiego nagrodą im. Prof. dr. hab. Marka Sycha (28.01.2001r.)
- 2005 r.- **specjalista chorób wewnętrznych** - dyplom uzyskania tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych pod kierunkiem Prof. dr. hab. med. Władysława Sułowicza, Nr 0705/2005.1/201
- 2008 r.- **specjalista nefrolog** - dyplom uzyskania tytułu specjalisty w zakresie nefrologii pod kierunkiem Prof. dr. hab. med. Władysława Sułowicza, Nr 0752/2008.1/29
- 2014 r.- otwarcie specjalizacji w zakresie **transplantologii klinicznej** pod kierunkiem Prof. dr. hab. med. Władysława Sułowicza

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

- Od 1996 r. jestem zatrudniona na stanowisku (aktualnie starszego) asystenta Oddziału Klinicznego Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.
- Od 2007 r. jestem zatrudniona w Katedrze i Klinice Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, aktualnie na stanowisku adiunkta.

Odpowiadam za koordynację Oddziału Dializ Otrzewnowych oraz Stacji Dializ Otrzewnowych Oddziału Klinicznego SU w Krakowie, pełniąc również rolę biegłego do spraw przetargów w tym zakresie z ramienia Szpitala Uniwersyteckiego. Profil leczonych pacjentów to: ciężkie zespoły nerczycowe, kłębuszkowe zapalenia nerek, układowe zapalenia naczyń, powikłania dializoterapii otrzewnowej oraz powikłania po transplantacji nerek. Ponadto profil Stacji Dializ Otrzewnowych obejmuje kwalifikację do tej metody leczenia nerkozastępczego oraz szkolenie w tym zakresie. Ponadto wykonuję diagnostyczne biopsje nerek oraz prowadzę również pacjentów w Poradni Chorych po Przeszczepieniu Nerki oraz w Poradni Przyklinicznej Kliniki Nefrologii.

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

#### ***a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego***

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest monotematyczny cykl 5 publikacji, w których jestem pierwszym autorem, zatytułowany zbiorczo ***„Czynniki predykcyjne kalcyfikacji naczyń tętniczych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz ryzyko***

***śmiertelności sercowo-naczyniowej w tej populacji chorych***". Opracowanie tego wydzielonego zagadnienia jest moim indywidualnym wkładem w naukę, dotyczącym kalcyfikacji naczyń i związku tego procesu z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Zwapnienia w ścianie naczyń tętniczych, niezależnie od wieku, zwiększają prawdopodobieństwo incydentów wieńcowych. Sugeruje się, iż w patogenezie uszkodzenia narządów większe znaczenie odgrywa sztywność ściany naczyń, rozwijająca się na tle kalcyfikacji błony środkowej tętnic, niż okluzja jego światła spowodowana pękniętą blaszką miażdżycową. Kalcyfikacja naczyń jest aktywnym procesem podobnym do mineralizacji, która występuje w kości. W procesie tym aktywny udział biorą komórki mięśniowe gładkie, które przechodzą różnicowanie fenotypowe w komórki podobne do osteoblastów lub chondroblastów i syntetyzują białka regulatorowe dla kalcyfikacji oraz składowe macierzy typowe dla kości lub chrząstki. Zwapnienie błony środkowej, tzw. kalcyfikacja Mönckeberg'a, w porównaniu do kalcyfikacji błony wewnętrznej charakterystycznej dla miażdżycy jest w mniejszym stopniu zależna od przewlekłego stanu zapalnego typowego dla mocznicy. Mineralizacja ściany naczyń tętniczych jest zależna od wieku, jej rozwój jest przyspieszony u chorych z cukrzycą, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek (PChN). Wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych związanych z przewlekłą chorobą nerek wpływa istotnie na przeżywalność w tej grupie pacjentów. Przedstawione prace są próbą poszukiwania czynników prognostycznych dla zwapnień tętnic, ich identyfikacji i określenia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji chorych. Zidentyfikowanie markerów kalcyfikacji mogłoby przyczynić się do wczesnej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, a co za tym idzie do zwiększenia przeżycia pacjentów z PChN.

Badania będące podstawą wymienionej tematyki osiągnięcia naukowego zostały przedstawione w postaci 5 publikacji, które ukazały się w latach 2013-2015. Dotyczą one 3

grup pacjentów: chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym, dializowanych otrzewnowo oraz leczonych metodą przerywanych hemodializ. W pracach przedstawiono kompleksowe zależności parametrów biochemicznych oraz danych klinicznych ze zwapnieniami obecnymi w ścianie naczyń tętniczych ocenianych początkowo na podstawie badań obrazowych z użyciem ultrasonografii i wielorzędowej tomografii komputerowej oraz badań histomorfologicznych z wykorzystaniem skrawków tętnicy promieniowej pacjentów, uzyskanych podczas wytworzenia dostępu naczyniowego do hemodializ.

Badania były finansowane z projektu statutowego realizowanego w latach 2010-2012, Nr K/ZDS/000597.

***b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa***

1. **Katarzyna Janda**, Marcin Krzanowski, Paulina Dumnicka, Maria Kapusta, Piotr Klimeczek, Eve Chowanec, Przemysław Miarka, Mieczysław Pasowicz, Władysław Sułowicz. *Risk Stratification in Dialysis Patients: Coronary Artery Calcification Score Combined with High Sensitive C-Reactive Protein and Framingham Score for Cardiovascular Risk Prediction in Asymptomatic Subjects*. J. Clin. Exp. Cardiol. 2014; 5:296. doi: 10.4172/2155-9880.1000296. **Index Copernicus Value: 5,39**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomyśle, przygotowaniu badania oraz wykonania badania zarówno jego części klinicznej jak i laboratoryjnej oraz napisaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

2. **Katarzyna Janda**, Marcin Krzanowski, Paulina Dumnicka, Beata Kuśnierz-Cabala, Danuta Sorysz, Władysław Sułowicz: *Hepatocyte growth factor as a long-term predictor for*

*total and cardiovascular mortality in patients on peritoneal dialysis*. Pol. Arch. Med. Wewn. 2013; 123 (9): 453-459. **IF – 2,052 Punktacja MNiSW – 30**

Mój wkład to: Główny pomysłodawca badania. Zaprojektowanie badania. Główny wykonawca zarówno podczas badań klinicznych jak i laboratoryjnych. Opracowanie wyników badań i przygotowanie manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

3. **Katarzyna Janda**, Marcin Krzanowski, Mariusz Gajda, Paulina Dumnicka, Danuta Fedak, Grzegorz J. Lis, Piotr Jaśkowski, Agata Pietrzycka, Jan A. Litwin, Władysław Sułowicz. *Cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: intima-media thickness predicts the incidence and severity of histologically assessed medial calcification in radial arteries*. BMC Nephrol. 2015; 16(1):78. doi: 10.1186/s12882-015-0067-8. **IF – 1,52 Punktacja MNiSW – 25**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomysłach, przygotowaniu badania oraz wykonaniu badania zarówno jego części klinicznej jak i laboratoryjnej oraz napisaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 71%.

4. **Katarzyna Janda**, Marcin Krzanowski, Mariusz Gajda, Paulina Dumnicka, Danuta Fedak, Grzegorz J. Lis, Piotr Jaśkowski, Jan A. Litwin, Władysław Sułowicz. *Impaired fasting glucose and diabetes as predictors for radial artery calcification in end stage renal disease patients*. Int. J. Endocrinol. Volume 2013 (2013). doi: 10.1155/2013/969038. **IF – 1,515 Punktacja MNiSW - 20**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomysłach, przygotowaniu badania oraz wykonaniu badania zarówno jego części klinicznej jak i laboratoryjnej oraz napisaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 72%

5. **Katarzyna Janda**, Marcin Krzanowski, Mariusz Gajda, Paulina Dumnicka, Ewa Jasek, Danuta Fedak, Agata Pietrzycka, Marek Kuźniewski, Jan A. Litwin, Władysław Sułowicz: *Vascular effects of advanced glycation endproducts: content of immunohistochemically detected AGEs in radial artery samples as a predictor for arterial calcification and cardiovascular risk in asymptomatic patients with chronic kidney disease*. Disease Markers 2015, Article ID 153978, 9 pages, 2015. doi:10.1155/2015/153978. **IF – 2,174 Punktacja MNiSW – 25**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomysłach, przygotowaniu badania oraz wykonaniu badania zarówno jego części klinicznej jak i laboratoryjnej oraz napisaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%

**Łączna wartość bibliometryczna cyklu powyżej wymienionych publikacji wynosi:**

**IF: 7,261**

**punktacja MNiSW: 100**

*c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.*

**„Czynniki predykcyjne kalcyfikacji naczyń tętniczych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej w tej populacji chorych”**

## **Publikacja nr 1**

**Risk stratification in dialysis patients: Coronary Artery Calcification Score combined with high sensitive C-reactive protein and Framingham Score for cardiovascular risk prediction in asymptomatic subjects.**

**Stratyfikacja ryzyka pacjentów dializowanych: wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych w połączeniu z ultraczułym białkiem C-reaktywnym i skalą Framingham służących do przewidywania ryzyka sercowo-naczyniowego u asymptomatycznych pacjentów.**

W pierwszej z przedstawionych prac oryginalnych kompleksowo badaliśmy wpływ tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cytokin prozapalnych, markerów obrotu kostnego oraz wskaźnika uwapnienia naczyń wieńcowych na śmiertelność ogólną i sercowo-naczyniową w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Badanie to dotyczyło populacji chorych dializowanych otrzewnowo w okresie sześcioletniej obserwacji. Do badania włączono 53 pacjentów bez objawów choroby sercowo-naczyniowej (25 kobiet, 28 mężczyzn w średnim wieku 53 lat) leczonych nerkozastępczo przez okres 24 miesięcy. Wykonano badanie wielorzędowej spiralnej tomografii komputerowej (MSCT), przy pomocy którego szacowano obecność zwapnień (coronary artery calcification score - CACS) w ścianie naczyń wieńcowych oraz oceniono Framingham risk score (FRS), skalę obejmującą klasyczne czynniki 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Oznaczono: ultraczułe białko C-reaktywne (hsCRP), markery metabolizmu kostnego: osteoprotegerynę (OPG), czynnik wzrostu fibroblastów-23 (fibroblast growth factor - FGF-23), osteopontynę (OPN), osteokalcynę (OC) oraz parathormon (iPTH), wapń całkowity (Ca) i fosforany (Pi).

**Wyniki:** W okresie 6-cio letniej obserwacji, 24 (45%) chorych zmarło, w tym 19 (36%) z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 72

miesiące. W przeprowadzonej analizie wskaźnik CACS był istotnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności całkowitej oraz sercowo-naczyniowej zarówno w modelu analizy jednoczynnikowej (HR = 1,03 na 100 jednostek Agatstona, p = 0,02 i HR = 1,05; p = 0,003), jak i wieloczynnikowej uwzględniającej: wiek, czasokres dializoterapii, tygodniowy klirens kreatyniny, Ca x Pi, iPTH, OPG, hsCRP i FRS (HR = 1,04, p = 0,02 i HR = 1,05, p = 0,01). Uzyskana wartość 800 j. Agatstona w badaniu CACS istotnie podzieliła chorych na osoby z wyższym i niższym ryzykiem kardiovaskularnym (p = 0,04). Wiek i stężenie FGF-23 okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi CACS. Ponadto, hsCRP i FRS były niezależnymi predyktorami śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w regresji prostej Coxa (HR = 1,04, p = 0,002 i HR = 1,04, p = 0,003; HR = 1,14, p = 0,047 i HR = 1,23, p = 0,01), jak również w wielokrotnej regresji logistycznej (HR = 1,05; p = 0,002 i HR = 1,05; p = 0,01; HR = 1,23; p = 0,01 i HR = 1,33; p = 0,004). Należy zaznaczyć, że dodanie do modelu FRS jako niezależnej zmiennej, hsCRP a w dalszej kolejności CACS, znacznie poprawiły przewidywalność śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

**Podsumowanie wyników badania:** W pierwszej przedstawionej pracy posłużyliśmy się nieinwazyjnym badaniem MSCT z oznaczeniem ilościowym zwapnień naczyniowych w postaci CACS określonego w jednostkach Agatstona. Pacjenci uczestniczący w analizie posiadający wartości CACS powyżej 800 jednostek Agatstona wykazywali wyższe ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W sposób znaczący po raz pierwszy wykazaliśmy, że zwapnienia w ścianie tętnic, tutaj szacowane ilościowo w postaci wartości CACS, są niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Posługując się trzema modelami w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego nasze badanie, choć ograniczone niską liczbą uczestników, dostarczyło dalszych dowodów, że wykonane przy rozpoczęciu dializoterapii badanie CACS w połączeniu z tradycyjnymi



czynnikami ryzyka (FRS) oraz hsCRP może służyć poprawie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów z PChN.

#### **Wnioski:**

1. Oszacowanie obecności zwapnień w ścianie naczyniowej za pomocą MSCT może być nieinwazyjną metodą służącą do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów leczonych nerkozastępczo.
2. Ocena CACS wraz z markerami stanu zapalnego (hsCRP) i konwencjonalnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (FRS) może przyczynić się do lepszego przewidywania i wczesnego rozpoznania chorób sercowo-naczyniowych, ich zapobiegania oraz w konsekwencji do redukcji zgonów z powodu chorób kardiowaskularnych w tej grupie pacjentów.
3. Czynniki wzrostu fibroblastów - FGF-23, silnie związane z CACS, może okazać się prostym biomarkerem zwapnień naczyń wieńcowych pacjentów dializowanych.

#### **Publikacja nr 2**

**Hepatocyte growth factor as a long term predictor for total mortality and cardiovascular mortality in a population of peritoneal dialysis patients.**

**Czynnik wzrostu hepatocytów jako długoterminowy wskaźnik predykcyjny śmiertelności ogólnej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych dializowanych otrzewnowo.**

W poszukiwaniu kolejnych predyktorów śmiertelności pacjentów z PChN powstała kolejna praca zajmująca się w sposób szczegółowy czynnikiem wzrostu hepatocytów (HGF) - białkiem naprawczym biorącym udział w ochronie tkanek i naprawie śródbłonna w odpowiedzi na ich uszkodzenie. Celem pracy była ocena wpływu podwyższonego stężenia

HGF na śmiertelność z przyczyn ogólnych oraz sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów dializowanych otrzewnowo (DO) w okresie 6-cio letniej obserwacji. Badaniem objęto 55 pacjentów (średni wiek 53 lata, czasokres DO - mediana 24 miesiące). Oceniano frakcję wyrzutową lewej komory (ejection fraction - EF%) oraz stopień uwapnienia tętnic wieńcowych (CACS). Oznaczono w surowicy: liczbę białych krwinek (white blood count- WBC), stężenie albuminy, wapnia (Ca), fosforanów (Pi), parathormonu (iPTH), ultraczułego białka C-reaktywnego (high C-reactive protein - hCRP) oraz stężenia HGF, interleukiny- 6 (IL-6) i interleukiny-18 (IL-18).

**Wyniki:** W okresie 6-letniej obserwacji zmarło 45% pacjentów, w tym 80% z przyczyn sercowo-naczyniowych. W jednokrotnej regresji Coxa stężenie HGF istotnie korelowało ze śmiertelnością całkowitą (HR=1,97; p=0,03) i sercowo-naczyniową (HR=2,04; p=0,04). Zależność tę potwierdzono w modelu regresji wielokrotnej zawierającym wiek, czasokres dializoterapii, resztkową funkcję nerek (RFN) oraz stężenie albuminy, Ca x Pi, EF% i CaSc (HR=2,24; p=0,02 i HR=2,58; p=0,02 odpowiednio dla śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej). Wartości WBC, hsCRP i IL-6 oraz CACS były negatywnie związane z przeżyciem, natomiast wyższe stężenie albuminy i wyższa EF% wiązały się z dłuższym całkowitym przeżyciem chorych. Stężenie HGF dodatnio korelowało z WBC (R=0,30; p=0,01), hCRP (R=0,25; p=0,04), IL-6 (R=0,46; p=0,0004), CACS (R=0,29; p=0,03) i średnim ciśnieniem tętniczym (R=0,25; p=0,04), zaś ujemnie z RFN (R=-0,31; p=0,02).

**Podsumowanie wyników badania:** Niniejsza praca potwierdza wcześniejsze doniesienia o wpływie toczącego się mikrozapalenia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek na długość ich przeżycia. Potwierdzenie znalazł również fakt, że stan odżywienia oceniany poprzez stężenie albumin oraz obecność zwapnień w naczyniach wieńcowych wyrażona wartością CACS wpływają niezależnie na śmiertelność całkowitą oraz sercowo-naczyniową. Chorzy lepiej odżywieni, z niższym wskaźnikiem zwapnień naczyniowych w CACS mają

lepsze rokowanie co do długości przeżycia. Natomiast po raz pierwszy wykazano nowy indikator śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych: krążący HGF, który jest białkiem stosunkowo prostym do oznaczenia i może służyć do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. W dostępnym piśmiennictwie nie opisywano wcześniej związku pomiędzy HGF a śmiertelnością w populacji chorych dializowanych. Czynnikiem wzrostu hepatocytów (HGF) jest plejotropowym białkiem pochodzenia mezenchymatycznego, które reguluje wzrost komórek, ich morfogenezę oraz wykazuje działanie anti-apoptotyczne. Dane z niniejszego badania potwierdzają, że subkliniczny przewlekły stan zapalny leżący u podstaw rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest ważnym bodźcem do syntezy HGF u pacjentów dializowanych. Wzrost stężenia HGF może stanowić odpowiedź naprawczą organizmu na uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. W omawianej pracy udowodniono, że HGF niezależnie od wieku, czasokresu dializoterapii, EF%, CACS i stężenia albumin w sposób istotny koreluje zarówno ze śmiertelnością ogólną jak i sercowo-naczyniową w tej populacji chorych. Ponadto wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniem HGF a wartością CACS. Podsumowując, nasze badania wykazały, że zwiększenie stężenia krążącego HGF, powstającego w odpowiedzi na uszkodzenie naczyń u pacjentów dializowanych koreluje z zwapnieniami naczyniowymi i śmiertelnością w tej grupie chorych.

**Wnioski:** 1. Przewlekły stan zapalny toczący się w środowisku mocznicowym i związane z nim podwyższone stężenie cytokin prozapalnych mogą być wskaźnikiem dla zwiększonej śmiertelności pacjentów dializowanych otrzewnowo z przyczyn sercowo-naczyniowych.

2. Ocena stężenia albumin oraz wartości CACS mogą uczestniczyć w ocenie ryzyka śmiertelności w tej populacji chorych.

3. Wartość stężenia HGF oznaczonego przy rozpoczęciu dializoterapii może być użytecznym wczesnym indykatorem śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych

chorych z PChN oraz jednym z kryteriów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Wczesna prewencja w grupie dializowanych otrzewnowo pacjentów z wysokim ryzykiem chorób kardiowaskularnych mogłaby przyczynić się do redukcji zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### **Publikacja nr 3**

**Cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: intima-media thickness predicts the incidence and severity of histologically assessed medial calcification in radial arteries.**

**Ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów z przewlekłą chorobą nerek: wskaźnik grubości błony środkowej i wewnętrznej pnia tętnicy szyjnej wspólniej czynnikiem predykcyjnym występowania i nasilenia zwapnień błony środkowej tętnicy promieniowej ocenianych w badaniu histologicznym.**

Kolejne zaplanowane przeze mnie badania zostały przeprowadzone we współpracy z Katedrą Histologii UJ CM w Krakowie. Przedmiotem analizy było określenie zależności pomiędzy wynikami badania obrazowego, jakim jest ultrasonografia z oznaczeniem wskaźnika CCA-IMT a zaawansowaniem procesu kalcyfikacji tętnicy promieniowej (radial artery calcification - RAC) ocenianego histologicznie, w odniesieniu do markerów metabolizmu kostnego, stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego.

Badaniem objęło 59 pacjentów (36 hemodializowanych i 23 w okresie przeddializacyjnym). Oceniano: CCA-IMT, BMI, Framingham risk score, glukozę, Ca, Pi, PTH, hsCRP, pentraxynę 3 (PTX3), wskaźniki stresu oksydacyjnego: zdolność osocza do redukcji żelaza(III) (ferric reducing ability of plasma -FRAP), całkowita zdolność zmiatania rodnika

2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH scavenging), zdolność askorbinianów do redukcji jonów żelaza III do jonów żelaza II (ferric reducing ability of ascorbate - FRASC) a także metabolizmu kostnego: FGF-23, fetuinę A, OPN, OPG i OC. Fragmenty ściany tętnicy promieniowej uzyskane podczas zabiegu wytworzenia przetoki tętniczo-żylniej do hemodializ barwiono celem uwidocznienia zwapnień metodą von Kossa i czerwienią alizarynową. Dane dotyczące śmiertelności zbierane były w ciągu 3 lat od rozpoczęcia badania.

**Wyniki:** Wskaźnik CCA-IMT korelował z glikemią, OPG, PTX3 oraz skalą Framingham risk score. W regresji wielokrotnej jedynie OPG była istotnym predyktorem CCA-IMT. RAC wykazano u 34 pacjentów (58%), którzy mieli wyższe od mediany wartości CCA-IMT ( $0,98 \pm 0,13$  versus  $0,86 \pm 0,14$  mm;  $p=0,006$ ). Wyższe wartości CCA-IMT były także związane z bardziej nasilonymi zwapnieniami. Wielkość wskaźnika CCA-IMT (podobnie jak obecność blaszek miażdżycowych w CCA) była czynnikiem predykcyjnym zwapnień, niezależnym od wdrożenia dializoterapii, punktacji w skali Framingham, hsCRP i  $Ca \times Pi$  [OR dla zwapnień 2,19 (1,08-4,45) przy wzroście CCA-IMT o 0,1 mm]. W ciągu trzech lat obserwacji 20 (34%) pacjentów zmarło, głównie - 18 chorych - z powodu chorób sercowo-naczyniowych (7 z powodu zawału mięśnia sercowego, 3 - udaru mózgu, 8 - w związku z niewydolnością krążenia). Dwóch chorych zmarło wskutek choroby nowotworowej. Wśród 34 chorych z rozpoznanymi histologicznie zwapnieniami w tętnicy promieniowej zmarło aż 16 (47%) chorych, z tego 15 z przyczyn sercowo-naczyniowych, w przeciwieństwie do pacjentów bez stwierdzonej kalcyfikacji naczyń, gdzie w okresie obserwacji tylko 4 (16%) osoby zmarły, z tego 3 z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. W wieloczynnikowej regresji kalcyfikacja ściany tętnicy promieniowej była predyktorem śmiertelności zarówno ogólnej jak i sercowo-naczyniowej, niezależnie od stosowania hemodializoterapii oraz Framingham risk score [odpowiednio: HR 3,16 (1,03-9,64) oraz HR 3.97 (1,13-14,00)].

**Podsumowanie wyników badania:** Do tej pory w dostępnej literaturze medycznej nie było analizy zależności badania obrazowego z wynikami histomorfologicznymi oceniającymi zwapnienia w ścianie tętnic. Co więcej, próbki użyte do badań histologicznych zostały od pacjentów pobrane przyżyciowo (podobne badania opisywane w literaturze zostały wykonane na materiale autopsyjnym). Ponadto dotychczasowo wykorzystywane techniki diagnostyczne mające na celu wykrycie zwapnień w ścianie naczynia mają swoje ograniczenia, ponieważ użycie nieinwazyjnego obrazowania (wiązką elektronów tomografii komputerowej (EBCT) i multi-slice (spiralnej) tomografii komputerowej (129 MSCT), a także USG, nie odróżniają wiarygodny sposób zwapnień błony wewnętrznej związanych z miażdżycą od kalcyfikacji medii. Tylko ocena histologiczna naczynia różnicuje zmiany znajdujące się w błonie wewnętrznej i środkowej. W niniejszym badaniu złogi mineralne głównie były zdeponowane w błonie środkowej ścian tętnic promieniowych. Tylko pojedyncze, drobne zwapnienia były obserwowane w blaszce wewnętrznej, bez obecności zmian miażdżycowych. Ciekawym wydaje się fakt, że wskaźnik grubości błony środkowej i wewnętrznej pnia tętnicy szyjnej wspólnej, wczesny marker patologii naczyń stosowany do oceny postępu miażdżycy, w niniejszym badaniu okazał się skutecznym narzędziem do prognozowania także zwapnień w błonie środkowej tętnic promieniowych. Wskaźnik intima/media mierzony w skrawkach histologicznych tętnic promieniowych również korelował z CCA-IMT ( $r=0.35$ ;  $P=0.032$ ). Ponadto wykazano, że wartość wskaźnika  $IMT > 0,925$  mm związana jest z dwukrotnie częstszym ryzykiem występowania zwapnień w medii tętnicy promieniowej. Badając czynniki predykcyjne dla wskaźnika CCA-IMT nasze badania potwierdziły tezę, że nie tylko klasyczne czynniki ryzyka mogą mieć wpływ na grubość kompleksu intima-media. Chociaż pacjenci z CCA-IMT powyżej mediany byli starsi, częściej występowała u nich cukrzyca, niewydolność serca i wyższe stężenie glukozy we krwi na czczo, to jedynie osteoprotegeryna okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla IMT. Jest to potwierdzenie naszych

wcześniejszych obserwacji. Zależność CCA-IMT ze stężeniem OPG stwierdziliśmy również we wcześniejszych analizach, w populacji chorych dializowanych otrzewnowo (*Janda K, Krzanowski M, Chowaniec E, Kuśnierz-Cabala B, Damnicka P, Kraśniak A, Podolec P, Sułowicz W: Osteoprotegerin as a marker of cardiovascular risk in patients on peritoneal dialysis. Pol Arch Med Wewn 2013*). Podsumowując, nasze wyniki wskazują, że zarówno kalcyfikacja błony środkowej tętnic jak i zmiany miażdżycowe błony wewnętrznej często współistnieją u pacjentów z PChN. Podwyższone wartości CCA IMT są związane z większą częstością występowania i nasilenia zwapnień błony środkowej tętnic, co z kolei pozwala przewidzieć negatywne skutki i większą śmiertelność w tej grupie pacjentów.

**Wnioski:** 1. Niewielkie fragmenty ściany tętnicy promieniowej uzyskane w trakcie wytwarzania dostępu naczyniowego do hemodializy mogą z powodzeniem służyć jako źródło materiału do oceny histologicznej mineralizacji naczyń tętnicznych.

2. Badanie CCA-IMT może stanowić nieinwazyjną metodę oceny ryzyka występowania ogólnoustrojowych zwapnień naczyniowych u chorych z PChN, identyfikując grupę pacjentów wysokiego ryzyka śmiertelności z przyczyn chorób sercowo-naczyniowych.

3. Wytyczne w prowadzeniu chorych z PChN zalecające rutynowy pomiar CCA-IMT, pozwoliłyby na wdrożenie wczesnej prewencji i zmniejszenie śmiertelności w tej grupie pacjentów.

#### **Publikacja nr 4**

**Impaired fasting glucose and diabetes as predictors for radial artery calcification in end stage renal disease patients.**

## **Nieprawidłowa glikemia na czczo oraz cukrzyca jako czynniki predykcyjne zwapnień tętnicy promieniowej u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.**

Dalsza część moich badań poświęcona była poszukiwaniu czynników predykcyjnych dla zwapnień błony środkowej naczyń tętniczych pacjentów z PChN. Pobrane w trakcie zabiegu wytwarzania przetoki tętniczo-żylnej fragmenty ściany tętnic promieniowych, poddane ocenie histologicznej stanowiły odniesienie do dalszej analizy. Nasze badanie miało na celu wykazanie zależności pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznymi u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek a procesem kalcyfikacji naczyń ze szczególnym uwzględnieniem składowych zespołu metabolicznego. Badaniem objęto łącznie 59 chorych (36 hemodializowanych i 23 w okresie przeddializacyjnym). Oceniono: wskaźnik masy ciała (body mass index - BMI), występowanie nieprawidłowej glukozy na czczo i cukrzycy typu 2, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Oznaczano markery metabolizmu kostnego: OPG, OPN, OC oraz stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA). Ponadto analizowano 3-letnią śmiertelność w tej populacji. Dodatkowo każdy chory miał wykonany pomiar grubości CCA-IMT. Uzyskane w trakcie zabiegu operacyjnego fragmenty tętnic promieniowych pacjentów barwiono metodą von Kossa i czerwienią alizarynową w celu uwidocznienia zwapnień i oceny ich rozległości.

**Wyniki pracy:** W przeprowadzonej analizie wykazano znamienne większą częstość występowania zwapnień w ścianie naczyń tętniczych u osób z nieprawidłową glikemią na czczo (impaired fasting glucose – IFG, stężenie glukozy > 5,6 mmol/l) i cukrzycą typu 2 (p=0,0004), pacjentów starszych (p=0,003) oraz z podwyższonym stężeniem w surowicy OPG (p=0,014) i ADMA (p=0,022). Ponadto nasilenie i częstość występowania ciężkich, masywnych zwapnień u chorych z IFG lub rozpoznaną cukrzycą były znacząco wyższe w



porównaniu do chorych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wartość CCA-IMT była także istotnie większa u pacjentów z IFG i z rozpoznaną cukrzycą ( $0,98 \pm 0,13$  versus  $0,88 \pm 0,15$  mm,  $p = 0,007$ ). Obecność zmian w tętnicach również korelowała ze wskaźnikiem CCA-IMT ( $p = 0,006$ ) i śmiertelnością ( $p = 0,004$ ; OR dla zgonu 5.39 [1.20-24.1] w odniesieniu do czasokresu dializ i wieku). W regresji wielokrotnej zostały zbudowane trzy modele zawierające wiek i podwyższony poziom glukozy na czczo  $>5,6$  mmol/l jako niezależne zmienne. Pierwszy model obejmował także płeć, status dializacyjny pacjenta, iloczyn Ca x Pi, drugi zawierał dodatkowo składowe zespołu metabolicznego, natomiast trzeci odnosił się do zmiennych, które były w sposób istotny skorelowane z obecnością zwapnień w prostej analizie (średnie ciśnienie tętnicze, ADMA i OPG). W wieloczynnikowej regresji logistycznej podwyższona glikemia na czczo  $> 5,6$  mmol/l we wszystkich trzech modelach okazała się jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla zwapnień medii tętnic promieniowych (odpowiednio: OR = 17,2 (1,79-166);  $p = 0,011$  w modelu 1; OR = 25,4 (1,74-372);  $p = 0,015$  w modelu 2; OR = 24,6 (1,45-419);  $p = 0,022$  w modelu 3).

**Podsumowanie otrzymanych wyników:** W dostępnym piśmiennictwie analiza wpływu podwyższonej glikemii na występowanie kalcyfikacji naczyń była stwierdzana tylko na podstawie analizy zależności z wynikami badań obrazowych nieinwazyjnych, np. MSCT z oszacowaniem CaSc. Nasze badanie po raz pierwszy wykazało ten związek w oparciu o stwierdzenie zwapnień tętnicznych w ścianie naczynia zobrazowanych w badaniu histologicznym. Mineralizacja dotyczyła głównie błony środkowej. Warto podkreślić, że ani otyłość ( $BMI > 25$  kg/m<sup>2</sup>), ani pozostałe parametry określające zespół metaboliczny (nadciśnienie, HDL, TG) nie wpływały na występowanie zwapnień w medii tętnic promieniowych. Parametry te odgrywają przede wszystkim rolę w rozwoju zmian w błonie wewnętrznej tętnic i rozwoju miażdżycy. Nasze wyniki w sposób jednoznaczny wskazują, że hiperglikemia związana zarówno z pełnoobjawową cukrzycą, jak i ze stanem

przedcukrzycowym jest predyktorem występowania zwapnień błony środkowej tętnic a co za tym idzie istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, nie tylko w trakcie dializ ale także w okresie przeddializacyjnym.

### **Wnioski:**

1. Współwystępowanie niewydolności nerek i hiperglikemii wywiera synergistyczny wpływ na rozwój zwapnień w ścianie naczyń tętnicznych i zwiększa ryzyko śmiertelności.
2. Wczesna edukacja chorych, rozpoznanie i wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wprowadzenie zaleceń dietetycznych oraz leków hipoglikemizujących, mogłoby przyczynić się do zahamowania procesu kalcyfikacji tętnic pacjentów z przewlekłą chorobą nerek a co za tym idzie do zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### **Publikacja nr 5**

**Vascular effects of advanced glycation endproducts: content of immunohistochemically detected AGEs in radial artery samples as a predictor for arterial calcification and cardiovascular risk in asymptomatic patients with chronic kidney disease.**

**Naczyniowy efekt działania zaawansowanych produktów glikacji białek: zawartość wykrytych immunohistochemicznie AGEs w skrawkach tętnicy promieniowej jako czynnik predykcyjny zwapnienia ściany tętnic i ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych bezobjawowych z przewlekłą chorobą nerek.**

Wcześniejsze badanie skłoniło nas do poszukiwania odpowiedzi, jakie czynniki w samej ścianie naczynia mogą odpowiadać za zaawansowanie kalcyfikacji. W kolejnej pracy oryginalnej postawiono pytanie, czy zaawansowane produkty końcowe glikacji białek (*advanced glycation endproducts* - AGEs) wpływają na proces kalcyfikacji naczyń i czy są czynnikami predykcyjnymi incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych z przewlekłą chorobą nerek?

Badaniem objęto 54 chorych (33 hemodializowanych, 21 w okresie przeddializacyjnym). Wśród badanej grupy pacjentów analizowano obecność cukrzycy, nietolerancji glukozy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej, stężenie albumin w surowicy krwi, BMI, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, iPTH, CRP, IL-6, inhibitor aktywatora plazminogenu -1 (plasminogen activator inhibitor -PAI-1), AGEs oraz rozpuszczalny receptor dla AGEs (soluble form of receptor for advanced glycation endproducts - sRAGE). Dodatkowo oznaczono markery stresu FRAP, DPPH scavenging, FRASC oraz metabolizmu obrotu kostnego- fetuinę A, FGF-23, OPN, OPG i OC. Uzyskane od pacjentów fragmenty tętnicy promieniowej poddano badaniom histomorfologicznym: wykonano reakcję immunocytochemiczną wykrywającą AGEs, a poprzez pomiar intensywności fluorescencji oceniono ich ilość w poszczególnych próbkach, wykonano też barwienia metodą von Kossa i czerwienią alizarynową w celu uwidocznienia i oceny kalcyfikacji tętnic.

**Wyniki badania:** W badanej grupie chorych, osoby z dużymi depozytami AGEs w ścianie tętnicy promieniowej miały znacząco podwyższone stężenie fetuiny A, PAI-1 oraz DPPH w surowicy krwi. Wykonane barwienie immunohistochemiczne dla AGEs wykazało w regresji prostej dodatnie korelacje z BMI, hs CRP, fetuiną A, PAI-1 i DPPH. Nie wykazano zależności pomiędzy zawartością AGEs w tkankach a stężeniem AGEs i sRAGE w surowicy. Natomiast w modelu analizy regresji wieloczynnikowej jedynym niezależnym czynnikiem

predykcyjnym dla AGEs była fetuina A. Barwienie czerwienią alizarynową wykazało obecność zmian o typie kalcyfikacji w ścianie naczynia tętnicy promieniowej u 30 chorych (56%). Badanie to w istotny sposób wykazało zależność pomiędzy ilością AGEs w ścianie a stopniem zaawansowania procesu kalcyfikacji naczyń ocenianym w skali 0-3 ( $p=0,010$ ). Związek ten był potwierdzony również po wykluczeniu z analizy statystycznej pacjentów z cukrzycą. W przeprowadzonej analizie 3-letniej obserwacji większość zgonów (11 vs. 4,  $p=0,033$ ), zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych (10 vs. 2,  $p=0,008$ ) dotyczyło pacjentów z obecnością dużych ilości depozytów AGEs. Obecność depozytów AGEs w ścianie naczynia w sposób znaczący wpływała na śmiertelność z przyczyn kardiowaskularnych niezależnie od wieku chorych z PChN.

**Podsumowanie uzyskanych wyników:** Badanie to było z kilku względów unikalne. Jest to pierwsze doniesienie w dostępnym światowym piśmiennictwie określające w sposób ilościowy obecność depozytów AGEs w ścianie naczynia. Nasze badania wykazały także po raz pierwszy obecność depozytów AGEs w błonie środkowej ludzkich tętnic promieniowych pobranych od żyjących pacjentów. Wreszcie po raz pierwszy udowodniono związek między ilością AGEs i stopniem zaawansowania zwapnień błony środkowej tętnicy promieniowej pacjentów z niewydolnością nerek. Wcześniejsze badania badające wpływ AGEs na procesy wapnienia wykonano przede wszystkim u chorych na cukrzycę lub z wykorzystaniem badań na zwierzętach w modelach *in vivo* i *in vitro*. Ponadto badania te koncentrowały się głównie na związku AGEs z miażdżycą u pacjentów bez PChN. Co ciekawe, nie wykazano żadnej zależności pomiędzy krążącymi w surowicy AGEs i sRAGE a depozytami AGEs w tkankach. Natomiast nasze badania wykazały dodatnią korelację pomiędzy stężeniem w surowicy fetuiny A a intensywnością wybarwienia AGEs w błonie środkowej tętnic. Fetuina A okazała się jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla ilości złogów AGEs w medii tętnic.

Wzrost stężenia fetuiny A w surowicy może być związany z początkowym procesem zwapnień. Wynik ten wydaje się być sprzeczny z anty-kalcyfikacyjną aktywnością fetuiny A, ale możliwe, że zwiększenie ekspresji ochronnej fetuiny A jest odpowiedzią w stosunku do ekspozycji tkanek na pro-kalcyfikacyjne oraz pro-zapalne środowisko mocznicowe.

**Wnioski:** Nasze wyniki wskazują na udział zaawansowanych produktów glikacji białek zarówno w rozwoju zwapnień błony środkowej tętnic jak i zwiększeniu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych chorych z PChN w st. 5.

Na podstawie przedstawionych powyżej badań można przedstawić następujące wnioski:

1. Kalcyfikacja ściany naczyń tętniczych, w tym ich błony środkowej, zwiększa istotnie ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.
2. Wśród nieinwazyjnych badań obrazowych, MSCT z oszacowaniem CACS może stanowić prostą metodę umożliwiającą przewidywanie zwiększonego ryzyka śmiertelności w populacji chorych dializowanych.
3. Również badanie CCA-IMT może służyć jako nieinwazyjna technika obrazowania dla oceny ryzyka występowania zwapnień naczyniowych u chorych z PChN, identyfikująca grupę pacjentów wysokiego ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.
4. Wśród parametrów potencjalnie użytecznych dla oceny zwapnień naczyniowych, czynnik wzrostu fibroblastów FGF-23, silnie związany z CaSc, może okazać się prostym biomarkerem zwapnień naczyń wieńcowych pacjentów dializowanych.
5. Stężenie krążącego HGF, oznaczonego przy rozpoczęciu dializoterapii, może być użytecznym wczesnym indykatorem dla śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych chorych z PChN.

6. U chorych z PChN, jednym z istotnych czynników wpływających na rozwój zwapnień naczyniowych jest hiperglikemia na czczo.

7. Depozyty AGEs w medii naczyń tętniczych w sposób niezależny wiążą się z kalcyfikacją ściany naczynia i mogą być czynnikiem wpływającym na inicjację procesu kalcyfikacji, jej rozwój i nasilenie.

8. Wykonanie prostych barwień histologicznych na skrawkach naczyniowych, pozyskanych w trakcie zabiegu wytwarzania przetoki tętniczo-żylniej w sposób precyzyjny obrazuje obecność zwapnień i może stać się użytecznym narzędziem do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w momencie rozpoczęcia dializoterapii.

Uzyskane wyniki zostały przedstawione w postaci 8 prezentacji na międzynarodowych i krajowych zjazdach, kolejne dwa streszczenia zostały przyjęte do prezentacji w ramach 52. Kongresu ERA EDTA w Londynie. Wartość przedstawionych badań została wyróżniona przez przyznanie autorom prezentacji ustnych oraz dwiema nagrodami – drugą nagrodą za najlepszą prezentację ustną w ramach XXI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w Lublinie (12-14 czerwiec 2014 r.) za prezentację „Zależność pomiędzy wskaźnikiem grubości błony wewnętrznej i środkowej pnia tętnicy szyjnej wspólnej (CCA-IMT) a zmianami o typie kalcyfikacji w ścianie tętnicy promieniowej ocenianymi na podstawie badania histomorfologicznego u pacjentów z PChN w stadium 5” oraz nagrodą za najlepszą prezentację ustną międzynarodowego XX Polish-German-Czech Symposium we Wrocławiu (18-20 wrzesień 2014 r.), którą wybrano ”Vascular effects of advanced glycation endproducts: advancement of immunohistochemical age staining of radial artery samples as a predictor for cardiovascular risk in asymptomatic chronic kidney disease patients”.

Przedstawione wyniki badań wchodzące w skład osiągnięcia naukowego pozwalają wnioskować, że wprowadzone na ich podstawie wczesne interwencje terapeutyczne w grupie chorych z określonym, wysokim ryzykiem śmiertelności, mogą znacznie wydłużyć ich przeżywalność. Wysoki odsetek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych - w mojej analizie od 36% w obserwacji sześciolletniej do 30% w analizie 3-letniej - skłania do dalszego poszukiwania czynników predykcyjnych określających ryzyko śmiertelności kardiowaskularnej. Uzupełnieniem przedstawionych powyżej badań będzie publikacja kolejnych doniesień obejmujących aktualnie prowadzone analizy z wykorzystaniem barwień immunohistochemicznych w skrawkach tętnicznych. Wstępne wyniki wykazały obecność białek wielofunkcyjnych OPN i ON w błonie środkowej ściany naczynia, co może w sposób pośredni potwierdzać transformację naczyniowych komórek mięśniowych gładkich w komórki podobne do osteoblastów i tworzenie przez nie macierzy tkanki kostnej promującej proces kalcyfikacji. Wyniki pracy zostaną przedstawione w ramach 52-go Kongresu ERA EDTA w Londynie, w dniach 28-31.05.2015 r.

## ***5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)***

### ***a) Podsumowanie dorobku naukowego- analiza bibliometryczna:***

Jestem autorem **55** (po uzyskaniu stopnia doktora-54) publikacji pełnotekstowych o łącznej wartości **IF 36,246** ; punktacji KBN/MNiSzW - **469**

**Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection - 252**

**Indeks Hirsha: 7**

W skład moich publikacji pełnotekstowych wchodzi:

- Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe: 43 **IF- 36,246** ; **MNiSzW - 431 pkt**
- Prace poglądowe: 8 **IF- 0** ; **MNiSzW - 26 pkt**
- Opisy przypadków: 2 **IF- 0** ; **MNiSzW - 12 pkt**
- Rozdziały w monografiach i podręcznikach: 2

**Łączna ilość doniesień zjazdowych 88 (po uzyskaniu stopnia doktora 87 ), w tym**

- międzynarodowe: 56
- krajowe: 32

Po odjęciu 5 prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego punktacja wynosi odpowiednio **IF- 28,985 ; MNiSzW - 369 pkt**

Listę publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia w rozumieniu art. 16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.) załączono w odrębnym dokumencie (*załącznik nr 3*).

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 22.05.2015r. zamieszczona w *załączniku nr 6*.

### ***b) omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)***

W swojej pracy naukowej współuczestniczyłam w projektach badawczych dotyczących zespołu malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) w populacji chorych dializowanych otrzewnowo. Skupialiśmy się na ocenie czynników predykcyjnych wpływających na rozwój niedożywienia przewlekłego, zapalenia i miażdżycy oraz na wykorzystaniu nieinwazyjnych metod obrazowania do oceny rozwoju miażdżycy i sztywności naczyń tętniczych. Wyniki opublikowanych prac zostały wyróżnione Nagrodą Zespołową Ministra Edukacji i Sportu za cykl prac dotyczących aspektów przewlekłego stanu zapalnego,



niedożywienia i miażdżycy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (01.10.2005 r.). Ponadto w obszarze moich zainteresowań badawczych już wcześniej znalazły się badania nad rolą czynników biorących udział w oszacowaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych otrzewnowo i hemodializowanych, ze szczególnym uwzględnieniem krążących cytokin i markerów obrotu kostnego.

Do najważniejszych publikacji zaliczam:

- **K. Janda**, M. Krzanowski, P. Dumnicka, B. Kuśnierz-Cabala, W. Sułowicz: Ocena zależności pomiędzy stopniem zaawansowania wtórnej nadczynności przytarczyc a markerami kalcyfikacji w grupie chorych leczonych dializą otrzewnową. *Przegląd Lekarski* 2012, 69, 12, 1241-1245.
- **K. Janda**, M. Krzanowski, E. Chowaniec, B. Kuśnierz-Cabala, P. Dumnicka, A. Kraśniak, P. Podolec, W. Sułowicz: Osteoprotegerin as a marker of cardiovascular risk in patients on peritoneal dialysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013, 123 (4), 149-155.
- W. Bentkowski, M. Kuźniewski, D. Fedak, P. Dumnicka, B. Kuśnierz-Cabala, B. **K. Janda**, W. Sułowicz: Niedokarboksylowana osteokalcyna (Glu-OC) a metabolizm kostny i kalcyfikacja naczyń u chorych hemodializowanych. *Przegląd Lekarski* 2013,70,9, 703-706.
- **K. Janda**, M. Krzanowski, P. Dumnicka, B. Kuśnierz-Cabala, A. Kraśniak, W. Sułowicz. Transforming growth factor beta 1 as a risk factor for cardiovascular diseases in end-stage renal disease patients treated with peritoneal dialysis. *Clin Lab.* 2014, 60, 1163-1168.
- **K. Janda**, M. Krzanowski, P. Dumnicka, B. Kuśnierz-Cabala, P. Miarka, W. Sułowicz. Peritoneal solute transport rate as an independent risk factor for total and cardiovascular mortality in a population of peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2014, 30, 15-20.
- Marcin Krzanowski, **Katarzyna Janda**, Paulina Damnicka, Marzena Dubiel, Małgorzata Stompór, Beata Kuśnierz-Cabala, Tomasz Grodzicki, Władysław Sułowicz. Relationship between aortic pulse wave velocity, selected proinflammatory cytokines, and vascular calcification parameters in peritoneal dialysis patients. *J Hypertens.* 2014 Jan; 32 (1), 142-148.

Publikacja „Osteoprotegeryna jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów dializowanych otrzewnowo” (Osteoprotegerin as a marker of cardiovascular risk in patients on peritoneal dialysis) została wyróżniona nagrodą II stopnia czasopisma *Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej* za najlepszą pracę oryginalną w 2013r. Ponadto zainteresowania nad oceną ryzyka chorób sercowo-naczyniowych poszerzyłam także o grupę pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki. Za cykl związanych z tą tematyką doniesień zjazdowych uzyskałam wyróżnienie i nagrodę PTN w ramach XVIII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (Warszawa 4-6 czerwca 2009 r.), a wyniki dwuletniej obserwacji zostały opublikowane w postaci 3 oryginalnych artykułów. Moja działalność naukowa w najbliższym okresie będzie się nadal skupiać na ocenie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z PChN, leczonych różnymi metodami terapii nerkozastępczej, w tym również pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki, tym bardziej, że leczenie immunosupresyjne niesie za sobą duże obciążenie nie tylko powikłaniami kardiowaskularnymi ale także infekcyjnymi. Poszukiwanie nowych, wczesnych markerów kalcyfikacji i predyktorów śmiertelności w tej grupie pacjentów może przyczynić się do wdrożenia profilaktyki, farmakoterapii oraz zwiększenia przeżywalności pacjentów.

*Katarzyna Izamowska*

