

**AUTOREFERAT**  
**OPIS OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH**

**Katarzyna Madziarska**

**Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej  
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego  
Uniwersytet Medyczny  
Wrocław**



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

**Wrocław 2016**

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

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

1986 - dyplom lekarza, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wydział Lekarski

1992 - dyplom pierwszego stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych

1996 - dyplom doktora nauk medycznych – Akademia Medyczna we Wrocławiu  
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego.

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Ocena wybranych parametrów odpornościowych w aspekcie zaburzeń gospodarki tłuszczowej u chorych na pierwotne kłębkowe zapalenie nerek”.

Promotor - Prof. dr hab. Rajmund Adamiec

1998 - dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych –  
zdany z wyróżnieniem

2000 - dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie diabetologii

2004 - dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie nefrologii

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych / artystycznych.**

Studia podyplomowe

1991-1996 - studia doktoranckie, Katedra i Klinika Nefrologii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna, Wrocław

Zatrudnienie akademickie

2011- nadal – adiunkt, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna / Uniwersytet Medyczny, Wrocław

Zatrudnienie szpitalne

1986 – 1991 - staż podyplomowy, asystent, Zespół Opieki Zdrowotnej ZOZ – Krzyki, Oddział Chorób Wewnętrznych, Wrocław

1997-1998 – starszy asystent, Klinika Nefrologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5 SPSK-5, Wrocław

2000 - nadal - starszy asystent, Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej SPSK-5 / Akademicki Szpital Kliniczny / Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław

Zatrudnienie w lecznictwie otwartym

1996 – nadal - asystent, starszy asystent, Wojewódzki Zespół Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej WZSOZ, Poradnia Diabetologiczna, Wrocław

2000 – nadal - starszy asystent Przykliniczna Poradnia Nefrologiczna i Transplantologiczna SPSK-5 / Akademicki Szpital Kliniczny / Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław

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

Osiągnięcie naukowe stanowi monotematyczny cykl publikacji składający się z 6 prac.

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

**Cukrzyca i wiek podeszły - czynniki zwiększonego ryzyka w leczeniu nerko zastępczym.**

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

**1. Katarzyna Madziarska, Waclaw Weyde, Magdalena Krajewska, Dariusz Patrzalek, Dariusz Janczak, Mariusz Kusztal, Hanna Augustyniak-Bartosik, Przemyslaw Szyber, Cyprian Kozyra, Marian Klinger.:**

The increased risk of post-transplant diabetes mellitus in peritoneal dialysis-treated kidney allograft recipients

Nephrol.Dial.Transplant. 2011 Vol.26 no.4; s.1396-1401

IF: 3.396

**2. Katarzyna Madziarska, Waclaw Weyde, Magdalena Krajewska, Ewa Żukowska-Szczechowska, Katarzyna Gosek, Józef Penar, Renata Kłak, Tomasz Gołębiowski, Cyprian Kozyra, Marian Klinger.:**

Elderly dialysis patients: analysis of factors affecting long-term survival in 4-year prospective observation

Int.Urol.Nephrol. 2012 Vol.44 no.3; s.955-961

IF: 1.325

**3. Katarzyna Madziarska, Waclaw Weyde, Józef Penar, Ewa Żukowska-Szczechowska, Magdalena Krajewska, Tomasz Gołębiowski, Renata Kłak, Sławomir Zmonarski, Cyprian Kozyra, Marian Klinger.:**

Different mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis diabetic patients in 4-year prospective observation

Post.Hig.Med.Dośw.(online) 2013 Vol.67; s.1076-1082

IF: 0.633

**4. Katarzyna Madziarska, Sławomir Zmonarski, Józef Penar, Magdalena Krajewska, Oktawia Mazanowska, Hanna Augustyniak-Bartosik, Tomasz Gołębiowski, Renata Kłak, Waclaw Weyde, Marian Klinger.:**

Glucose challenge test (50-g GCT) in detection of glucose metabolism disorders in peritoneal dialysis patients: preliminary study

Int.Urol.Nephrol. 2015 Vol.47 no.4; s.695-700

IF : 1.519

**5. Katarzyna Madziarska, Marian Klinger.:**

New-onset posttransplant diabetes mellitus begins in the dialysis period

J.Renal Nutr. 2012 Vol.22 no.1; s.162-165

IF: 1.750

**6. Katarzyna Madziarska, Marian Klinger.:**

Potential influence of dialysis modality on post-transplantation diabetes mellitus risk. Reply [letter]

Nephrol.Dial.Transplant. 2011 Vol.26 no.6; s.2063-2064

Prace 1 – 5

**Łączna punktacja: IF= 8.623; MNiSW/KBN = 102 pkt.**

*(\* oświadczenia wszystkich współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji zawarto w osobnym załączniku)*

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

**Ad. 1.**

Pierwsza z cyklu prac opublikowana w europejskim czasopiśmie nefrologicznym z listy filadelfijskiej Nephrology Dialysis Transplantation jest oryginalną pracą kliniczną, która dotyczy jednego z kluczowych problemów współczesnej transplantologii klinicznej-cukrzycy rozwijającej się de novo u biorców przeszczepu nerki. Wystąpienie tego powikłania w sposób istotny wpływa na okres funkcjonowania przeszczepionego narządu oraz na przeżycie chorych. Podkreślić należy, że skala problemu jest znaczna – w ciągu roku od zabiegu u około 20–30 % pacjentów rozwija się cukrzyca potransplantacyjna (posttransplant diabetes mellitus - PTDM).

W tradycyjnym ujęciu za główną przyczynę jej rozwoju uważa się diabetogenne działanie leków immunosupresyjnych - toksyczny wpływ inhibitorów kalcyneuryny na komórki  $\beta$  wysp trzustki oraz wyidukowaną glikokortykoidami insulinooporność.

W większości doniesień przyczynę wystąpienia PTDM tłumaczy się dodatkowymi czynnikami ryzyka we wczesnym okresie potransplantacyjnym (rodzaj immunosupresji, incydenty ostrego odrzucania, infekcje wirusowe, kumulacyjne dawki steroidów, liczbę niezgodności w zakresie antygenów zgodności tkankowej HLA między dawcą i biorcą, jakość przeszczepionego narządu).

W naszej pracy przedstawiono wyniki przeprowadzonego w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM w oparciu o własną koncepcję retrospektywnego badania na dużej grupie 377 biorców przeszczepu nerki.

Poszukując dodatkowych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej po transplantacji szczególną uwagę zwrócono na kliniczne cechy biorcy z okresu przedtransplantacyjnego, a w szczególności na rodzaj dializoterapii.

Spośród 377 biorców poddanych w naszym ośrodku w latach 2003-2005 transplantacji nerki (od dawcy zmarłego) wyodrębniono 356 biorców z funkcjonującym > 12 miesięcy grafem.

Z tej grupy wyłączono z dalszej obserwacji 48 pacjentów (13.5%), którzy chorowali na cukrzycę przed przeszczepieniem. Ostatecznie do badania włączono 308 biorców przeszczepu nerki. Przeanalizowano parametry okresu przed- i potransplantacyjnego zarówno ilościowe (wiek biorcy i dawcy, czas dializoterapii, wskaźnik BMI w dniu przeszczepu i po 12 miesiącach, czas zimnego niedokrwienia, roczną kumulacyjną dawkę metyloprednisolonu, liczbę zgodności w antygenach zgodności tkankowej HLA) jak i jakościowe (płeć biorcy i dawcy, występowanie cukrzycy w rodzinie, infekcja HCV w dniu przeszczepu, przyczyna przewlekłej choroby nerek PChN, rodzaj zastosowanej immunosupresji).

Pacjenci otrzymali leczenie immunosupresyjne według standardowych schematów. Grupa chorych leczonych takrolimusem otrzymała rocznie kumulacyjnie niższą dawkę prednisonu (3000 mg) w porównaniu do leczonych cyklosporyną (5590 mg). Ponadto biorcy stosujący takrolimus byli istotnie młodsi od stosujących cyklosporynę.

Badane cechy porównano dzieląc pacjentów na dwie grupy – leczonych przez przeszczepem hemodializami (HD) - 260 chorych i dializą otrzewnową (DO) - 48 chorych. Pacjenci leczeni DO w porównaniu z leczonymi HD byli młodsi, krócej leczeni dializami, mniej przybrali na wadze po 12 mies., częściej otrzymywali takrolimus i mykofenolan mofetilu niż cyklosporynę i azatioprynę, z przewagą kobiet. Roczna kumulacyjna dawka prednisonu w grupie DO wynosiła 4150 mg vs 4570 mg w grupie HD.

Po 12 miesięcznej obserwacji PTDM rozpoznano u 72 biorców (23.4% populacji badanej, w tym u 55 pacjentów HD i 17 pacjentów DO) - odpowiednio po 3 mies. u 15.9%, po 6 mies. u 22.1%, po 12 mies. u 23.4% chorych. Średni czas od przeszczepu do wystąpienia PTDM wynosił  $3.08 \pm 2.73$  mies.

Cukrzycę potransplantacyjną rozpoznawano na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów ADA/WHO.

Porównując po 12 miesiącach grupę biorców z rozpoznaną PTDM i bez PTDM wykazano, że na rozwój cukrzycy po zabiegu przeszczepienia nerki nie wpływają czynniki okresu potransplantacyjnego, a w statystycznie istotnym stopniu jest on zależny od cech klinicznych biorcy, występujących już w okresie dializoterapii. Elementami tej predyspozycji są: starszy wiek biorcy ( $p < 0.001$ ,  $OR = 1.050$  na 1 rok), dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy ( $p = 0.0046$ ,  $OR = 2.366$ ), nefropatia nadciśnieniowa jako przyczyna PChN ( $p = 0.0048$ ,  $OR = 2.452$ ), wyższy wskaźnik BMI w dniu transplantacji ( $p = 0.045$ ,  $OR = 1.066$  na  $1 \text{ kg/m}^2$ ) oraz leczenie dializą otrzewnową ( $p = 0.0319$ ,  $OR = 2.044$  z 95% przedziałem ufności CI 1.054-3.963). Natomiast jedynym istotnym czynnikiem ryzyka PTDM z okresu potransplantacyjnego był starszy wiek dawcy ( $p = 0.032$ ,  $OR = 1.023$  na 1 rok). Pozostałe składowe okresu po przeszczepieniu (w tym rodzaj stosowanych inhibitorów kalcyneuryny, czas zimnego niedokrwienia, liczba niezgodności w antygenach HLA dawcy i biorcy, dawki metyloprednisolonu stosowane w ostrym odrzucaniu, płeć dawcy i biorcy, infekcje HCV, wirusem cytomegalii, wirusem herpes) nie predysponowały istotnie do wystąpienia PTDM.

Analiza kowariancji (GLM) potwierdziła ścisły związek pomiędzy wiekiem dawcy ( $p < 0.001$ ,  $OR = 1.051$  na 1 rok), rodzinnym obciążeniem cukrzycą ( $p = 0.002$ ,  $OR = 2.665$ ) i leczeniem dializą otrzewnową ( $p = 0.007$ ,  $OR = 2.782$ ) a wystąpieniem cukrzycy potransplantacyjnej.

Obserwacja, że obciążenie glukozą następujące w toku dializoterapii otrzewnej ma w wieloczynnikowej analizie niezależne, istotne statystycznie znaczenie dla rozwoju potransplantacyjnej cukrzycy było pierwszym doniesieniem na ten temat w światowym piśmiennictwie. Fakt opublikowania pracy w prestiżowym czasopiśmie nefrologicznym, o wysokim współczynniku wpływu wskazuje również na rangę poczynionych w pracy obserwacji.

## Ad. 2.

Druga z cyklu prac to publikacja, która ukazała się w czasopiśmie International Urology and Nephrology prezentująca badania własne oceniające wpływ różnych czynników na przeżycie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (chorzy w podeszłym wieku) leczonych nerkozastępczo hemodializami i dializą otrzewnową.

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), który według światowych statystyk sięga do 5-8% rocznie. Szczególnie dramatyczne dane dotyczą chorych w podeszłym wieku, u których w populacji dializowanych śmiertelność dochodzi do 25%. Według europejskich rejestrów 48% pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze dializami to grupa chorych w wieku powyżej 65 r. życia, u których 2-letni okres przeżycia wynosi zaledwie 50%. W badaniach kanadyjskich wykazano, że u chorych w wieku powyżej 75 r. życia 5-letni czas przeżycia na dializach wynosił 20%. W świetle przedstawionych danych istotnym wyzwaniem dla systemu opieki zdrowotnej staje się zmniejszenie nadmiernej śmiertelności tej kruchej populacji geriatrycznych pacjentów leczonych nerkozastępczo. Uzasadnia to liczne badania nad identyfikacją potencjalnie odwracalnych czynników negatywnie wpływających na długoterminowe przeżycie dializowanych seniorów.

Taki też był cel naszej pracy, w której 4-letnią prospektywną obserwacją objęliśmy grupę 51 pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 r. życia, mediana wieku 77 lat) leczonych dializami (27 leczonych hemodializą HD, 24 dializą otrzewnową DO) przez okres powyżej 2 miesięcy (mediana 16 miesięcy), z utrzymaną diurezą resztkową (mediana 600 ml). W grupie badanej 26 chorych miało cukrzycę (51%) powikłaną zaawansowaną miażdżycą typu Monckeberga. Z

obserwacji wyłączono pacjentów z czynną infekcją, objawową chorobą niedokrwinną mięśnia sercowego, ciężką niewydolnością krążenia, chorobą nowotworową w wywiadzie, wymagających leczenia immunosupresyjnego.

Wśród czynników wpływających potencjalnie na przeżycie przeanalizowano: dane demograficzne (wiek, płeć), diurezę resztkową, czas dializoterapii, standardowe wskaźniki opieki dializacyjnej (waga, ciśnienie tętnicze, wartość hemoglobiny, adekwatność dializy Kt/V). Ponadto u chorych oznaczono w surowicy parametry biochemiczne stanu nawodnienia (peptydy natriuretyczne pro-ANP i NT-proBNP), markery stanu zapalnego (białko CRP, interleukina 6 (IL-6)), wskaźniki odżywienia (albuminy, cholesterol).

Pacjenci HD leczeni byli z użyciem przetoki tętniczo-żylniej z naczyń własnych, uzyskując zadowalające parametry adekwatności dializy ( $Kt/V \geq 1.30$ ). Grupa pacjentów DO leczona była ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) uzyskując optymalny tygodniowy wskaźnik  $Kt/V > 1.7$ . Próbkę krwi do badań pobierano chorym HD przed środkową sesją dializy, chorym DO przed pierwszą ranną wymianą.

Dane ilościowe i jakościowe analizowano porównując oddzielnie grupę pacjentów HD i DO.

Na początku obserwacji wykazano dwie istotne statystycznie różnice – pacjenci DO w porównaniu do pacjentów HD mieli niższe poziomy albumin oraz wyższe wartości cholesterolu. Z początkowej grupy 51 dializowanych 48-miesięczny okres obserwacji przeżyło 15 pacjentów (25.5%), w tym 10 pacjentów HD (37% wszystkich HD) i 3 pacjentów DO (12.5% wszystkich DO). Średnia roczna śmiertelność wynosiła 28.2% (odpowiednio 37.4% wśród pacjentów DO vs 20.9% wśród HD). Najczęstsze przyczyny zgonów to: powikłania sercowo-naczyniowe (60%), infekcje (32%), nowotwory (10%). Jednoczynnikowa analiza wykazała korzystny wpływ na przeżycie utrzymanej resztkowej diurezy ( $p=0.034$ ) oraz niższych poziomów interleukiny 6 ( $p=0.054$ ).

Na koniec 4-letniej obserwacji wykazano lepszy czas przeżycia chorych leczonych hemodializą ( $p=0.045$  – test Pearsona,  $p=0.044$  – test Fishera). Rodzaj dializoterapii okazał się korzystnym czynnikiem istotnie wpływającym na przeżycie na korzyść hemodializy ( $p=0.049$ ).

Czynnikami negatywnie wpływającymi na przeżycie w całej populacji dializowanych w modelu regresji Coxa były: wyższe wartości peptydu natriuretycznego pro-ANP ( $p=0.006$ ), niższa diureza resztkowa ( $p=0.048$ ), niższe ciśnienie skurczowe ( $p=0.039$ ).

W odniesieniu do rodzaju dializoterapii w modelu regresji Coxa istotny wpływ na śmiertelność miały wyższe wartości peptydu natriuretycznego pro-ANP ( $p=0.008$ ) i niższe ciśnienie skurczowe ( $p=0.043$ ) u chorych DO w porównaniu do niższej diurezy resztkowej ( $p=0.005$ ) i niższego wskaźnika BMI ( $p=0.017$ ).

Na podkreślenie zasługuje fakt, że w tej geriatrycznej grupie w wieku od 71 do 86 lat, gdzie połowa chorych miała cukrzycę, współistnienie cukrzycy nie miało dodatkowego negatywnego wpływu na przeżycie. Przedstawione wyniki wykazały, że wyższe wartości peptydu natriuretycznego (pro-ANP) oraz niskie wartości ciśnienia tętniczego i diurezy resztkowej wpływały na wzrost śmiertelności tej populacji.

Oryginalną, nie publikowaną dotąd w literaturze obserwacją pracy, o istotnej wartości klinicznej jest wykazanie, że utrzymanie diurezy resztkowej to czynnik wpływający protekcyjnie na przeżycie chorych leczonych hemodializami.

Kluczową rolę dla przeżycia pacjentów dializowanych w podeszłym wieku ma utrzymanie optymalnego stanu nawodnienia poprzez uzyskanie odpowiedniej objętości pozakomórkowej. Resztkowa czynność nerek odgrywa rolę ochronną wpływając na przeżywalność pacjentów w podeszłym wieku leczonych hemodializami.

### Ad. 3.

Celem kolejnej pracy, która ukazała się w czasopiśmie Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej była identyfikacja czynników niekorzystnego rokowania u chorych na cukrzycę w programach hemodializy i dializy otrzewnowej, a także wpływu rodzaju dializoterapii na przeżycie tej populacji pacjentów wysokiego ryzyka.

W ciągu ostatnich 30-tu lat obserwuje się dramatyczny wzrost zapadalności na cukrzycę (w tym 90-95% wszystkich przypadków stanowi cukrzyca t.2). Według statystyk International Diabetes Federation liczba chorych na cukrzycę na świecie sięga obecnie 370 mln (w porównaniu do 153 mln w 1980 r.), a prognozy na 2030 r. zakładają wzrost do 552 mln. Największy wzrost zachorowań nastąpi w krajach rozwijających się. W Polsce na cukrzycę choruje obecnie ponad 3 mln osób, w Europie ok. 27 mln. Podkreśla się, że tylko około 50% przypadków jest wykrytych i leczonych. Wskaźnik chorobowości w różnych krajach waha się od 1 do 20%, w Europie kształtuje się na poziomie 2-5%.

Rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy (mikroangiopatie, makroangiopatie) wiąże się z ogromnymi kosztami społeczno-ekonomicznymi. Powikłania cukrzycy są przyczyną zwiększonej chorobowości, upośledzenia jakości życia, inwalidztwa, a także śmiertelności.

Kolejnym trendem epidemiologicznym jest narastająca zapadalność na cukrzycę w populacji osób powyżej 65 r. życia. W latach 1980-2011 wykazano ponad dwukrotny wzrost zachorowań na cukrzycę t. 2 w populacji chorych w przedziale wiekowym 65-79 lat (z 6.9 w 1980 r. na 15.4 w 2011 r. w przeliczeniu na 1000 osób). Częstość występowania cukrzycy rośnie wraz z wiekiem i u ludzi powyżej 65 r. życia sięga 25-30%.

Cukrzyca t. 2 jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i przedwczesnej śmiertelności w grupie chorych w podeszłym wieku. Stały wzrost tej populacji chorych wynika m.in. z wydłużenia długości życia, poprawy wykrywalności, tzw. „zachodniego” stylu życia (siedzący tryb życia, niewłaściwa dieta), narastającej epidemii otyłości. Cukrzycowa choroba nerek (CChN), zwana dawniej nefropatią cukrzycową to przewlekłe, mikroangiopatyczne powikłanie cukrzycy dotyczące nerek. Cukrzycowa choroba nerek (CChN), czyli przewlekła choroba nerek (PChN) spowodowana cukrzycą dotyczy 30-40% wszystkich na cukrzycę i obecnie jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

Obecnie w Stanach Zjednoczonych wśród chorych leczonych dializami chorzy na cukrzycę stanowią 50%, w krajach Unii Europejskiej 30%, a w Polsce ok. 25% wszystkich chorych leczonych nerkozastępczo. Według raportu europejskiego stowarzyszenia nefrologicznego ERA - EDTA w 2008 r. rozpoczęto dializoterapię u 122 pacjentów na milion mieszkańców; znaczący wzrost obserwowano w grupie chorych powyżej 64 r. życia oraz chorych na cukrzycę (którzy stanowili 30% populacji). 5-letnie przeżycie w programach dializoterapii chorych na cukrzycę typu 2 wynosi ok. 30% w porównaniu z 46% wśród chorych dializowanych w przebiegu PChN z innych przyczyn uszkodzenia nerek.

W opublikowanej pracy opisano wyniki własne 4-letniej prospektywnej obserwacji 61 chorych na cukrzycę (14 pacjentów –cukrzyca typu 1 ; 47 - typu 2), leczonych nerkozastępczo, w tym 35 leczonych w programie hemodializ (HD) i 26 objętych programem dializy otrzewnowej (DO). Wszyscy chorzy byli w wieku powyżej 40 r. życia (mediana wieku 68 lat), z potwierdzoną radiologicznie kalcyfikacją naczyń tętnic przedramienia (cechy zaawansowanej miażdżycy) w tym 26 pacjentów (42.62%) było w wieku powyżej 70 lat. Pacjenci byli leczeni dializami przynajmniej 2 miesiące (mediana 17 miesięcy), z zachowaną funkcją resztkową nerek (mediana diurezy 500 ml na dobę).

Do badania zakwalifikowano pacjentów bez cech czynnej infekcji, choroby nowotworowej, niewydolności krążenia, choroby naczyń wieńcowych, leczonych immunosupresyjnie.

Analizie poddano dane kliniczne (wiek, płeć, BMI, ciśnienie tętnicze czas trwania dializoterapii, wielkość diurezy resztkowej) oraz wyniki laboratoryjne. Wśród parametrów biochemicznych w surowicy oznaczono markery stanu nawodnienia (peptydy natriuretyczne pro-ANP i NT-proBNP), stanu zapalnego (białko CRP, interleukina 6-IL6), odżywienia (albuminy, cholesterol), morfologię krwi oraz adekwatność dializy Kt/V.

Pacjenci hemodializowani leczeni byli z użyciem przetoki tętniczo-żylniej na przedramieniu z naczyń własnych; parametry adekwatności HD były optymalne ( $Kt/V \geq 1.30$ ). Program dializy otrzewnowej prowadzony był w schemacie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) z optymalnym tygodniowym wskaźnikiem  $Kt/V > 1.7$ . Badania pobierane były u chorych HD przed środkową sesją dializy, u chorych DO przed pierwszą ranną wymianą. Dane pacjentów analizowano porównując oddzielnie pacjentów HD i DO.

Na początku obserwacji pacjenci DO w porównaniu do pacjentów HD mieli istotnie statystycznie niższe poziomy albumin oraz wyższe wartości cholesterolu. W poszukiwaniu przyczyn tych różnic sprawdzono dane z początku okresu dializoterapii. Stwierdzono, że poziom albumin był porównywalny w obu grupach, natomiast cholesterol znacząco wyższy w grupie DO w okresie rozpoczynania leczenia nerko zastępczego.

4-letni okres obserwacji przeżyło 21 pacjentów (34.4%) z początkowej grupy 61 chorych, w tym 12 pacjentów HD (34.3% wszystkich HD) i 9 pacjentów DO (34.6% wszystkich DO). Średnia roczna śmiertelność wyniosła 23.2% (porównywalnie wśród pacjentów HD – 22.8% i wśród DO – 23.1%). Najczęstszymi przyczynami zgonów były: powikłania sercowo-naczyniowe (45%), infekcje (30%), nowotwory (12.5%).

W grupie chorych HD korzystny wpływ na przeżycie miały czynniki związane z zapaleniem (niższe wartości IL-6 ; $p=0.04$ , wyższe stężenie albumin;  $p=0.03$ ) oraz stanem odżywienia (wyższy poziom cholesterolu;  $p=0.004$ ). Wśród chorych DO niekorzystny rokowniczo wpływ na przeżycie miał jedynie zaawansowany wiek ( $p=0.05$ ).

W kontekście wyników naszych obserwacji należy rozpatrywać różne znaczenie hipercholesterolemii u osób z leczonych HD i DO. U pacjentów DO hipercholesterolemia wydaje się odgrywać głównie znaczenie jako element miażdżycowej dyslipidemii. Natomiast u chorych HD jego występowanie prawdopodobnie bardziej odzwierciedla stan odżywienia. Te różnice mogą wyjaśniać brak wykazanych korzyści ze stosowania statyn w populacji HD w randomizowanych badaniach kontrolnych. Sugeruje to również więcej potencjalnych korzyści z terapii statynami u chorych DO.

48-miesięczna obserwacja nie wykazała wpływu rodzaju dializoterapii na przeżycie pacjentów ( $p=0.83$ ; log-rank test). Szczegółowa analiza wykazała tendencję do większej śmiertelności wśród chorych DO w pierwszym roku obserwacji ( zmarło 30.8% chorych DO vs 14.3% HD), jednakże bez istotności statystycznej.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że po 4-letniej obserwacji chorzy DO, którzy przeżyli byli znacząco młodsi niż pozostali przy życiu chorzy HD , pomimo, że wiek w obu grupach nie różnił się na początku badania. Ponadto grupa pacjentów DO żyjących po 4-letniej obserwacji w porównaniu do żyjących pacjentów HD miała istotnie niższe poziomy albumin .

W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa wykazano, że jedynym czynnikiem negatywnie wpływającym na przeżycie w całej populacji chorych na cukrzycę dializowanych był niski poziom albumin w surowicy ( $p=0.047$ ).

W zależności od rodzaju dializoterapii istotny wpływ na śmiertelność miał niższy poziom cholesterolu ( $p=0.004$ ) u chorych HD oraz starszy wiek u chorych DO ( $p=0.047$ ).

W całościowej ocenie obu grup ujawniły się odmienne czynniki niekorzystnego rokowania zależnie od rodzaju dializoterapii. W programie HD rokowanie zależne było od stanu



odżywienia i nasilenia procesu zapalnego, natomiast w programie DO jedynie od niemodyfikowalnego czynnika, starszego wieku. Podwyższony poziom cholesterolu wpływał korzystnie na przeżycia pacjentów leczonych HD, podczas gdy w grupie chorych leczonych DO nie wykazano tego pozytywnego znaczenia prognostycznego.

#### Ad. 4.

Kolejna praca cyklu opublikowana w czasopiśmie *International Urology and Nephrology* jest finalizacją grantu naukowego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (GR-6/S/PTN/2010).

Projekt badawczy „Wczesne wykrywanie zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych leczonych dializą otrzewnową”; który jako kierownik zgłosiłam na konkurs projektów ogłoszony przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, uzyskał pierwszą nagrodę i był realizowany w Klinice w latach 2010-2013.

„Złotym standardem” stosowanym w diagnostyce zaburzeń gospodarki węglowodanowej pozostaje walidowany doustny test tolerancji 75 g glukozy z oznaczeniem glikemii w 120 min. (75 g OGTT). Na podstawie powszechnie przyjętego kryterium rozpoznaje się normoglikemię [prawidłowe wartości przy glikemii na czczo - *fasting prandial glucose FPG* <100 mg/dl (5.6 mmol/l) oraz po 2 godz. 75 g OGTT <140 mg/dl (7.8 mmol/l)], stany przedcukrzycowe w tym nieprawidłową glikemię na czczo *impaired fasting glucose IFG* [przy FPG 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) oraz po 2 godz. 75 g OGTT <140 mg/dl (7.8 mmol/l)] i upośledzoną tolerancję glukozy *impaired glucose tolerance IGT* [po 2 godz. 75 g OGTT 140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l)] oraz cukrzycę *diabetes mellitus DM* [FPG  $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) lub po 2 godz. 75 g OGTT lub losowo  $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)].

Nadal dyskusyjne pozostaje rozpoznanie cukrzycy jedynie na podstawie wartości HbA1c (próg diagnostyczny z  $\geq$ 6.5%).

Populacja szczególnie wysokiego ryzyka zaburzeń metabolizmu glukozy obejmuje pacjentów po przeszczepie nerki, kobiety w ciąży, a także pacjentów leczonych dializą otrzewnową.

Definicja cukrzycy według WHO „Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny” - uzasadnia rozpoznawanie zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych leczonych nerkozastępczo dializą otrzewnową zgodnie z kryteriami ADA/WHO.

Zaburzenia metabolizmu glukozy i insuliny obserwowane są już od wczesnych stadiów przewlekłej choroby nerek. Insulinooporność i dyslipidemia odgrywają kluczową rolę w patogenezie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Choroby układu sercowo-naczyniowego to główne przyczyny chorobowości i śmiertelności w grupie pacjentów leczonych DO.

Pacjenci leczeni DO to grupa zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej z uwagi na stały dowóz glukozy w płynach dializacyjnych wpływający m.in. na przybór wagi i insulinooporność. Glukoza jest powszechnie stosowaną substancją osmotycznie czynną używaną w płynach do dializy otrzewnowej w celu uzyskania ultrafiltracji. Liczne badania dowiodły, że nie istnieje określenie „bezpiecznej hiperglikemii”. Tłumaczenie hiperglikemii u chorych dializowanych otrzewnowo stałą resorpcją glukozy z jamy otrzewnowej nie zmienia faktu, że przez większość dnia pacjent narażony jest na wysokie poziomy glikemii. Efektem tego jest stała stymulacja kom.  $\beta$  trzustki prowadząca do hiperinsulinizmu, który nałożony na insulinooporność z czasem doprowadza do wyczerpania kom.  $\beta$  i deficytu insuliny. Z tego względu ta grupa chorych powinna być obligatoryjnie diagnozowana w kierunku cukrzycy.

Pacjenci leczeni dializą otrzewnową po zakończeniu programu DO nadal kontynuują inną formę leczenia nerkozastępczego (hemodializa, transplantacja nerki). Po transplantacji nerki pacjent pozostaje nadal pod wpływem diabetogennych czynników ryzyka (m.in. terapia

immunosupresyjna). W naszej pracy (pierwsza z cyklu habilitacyjnego) leczenie dializą otrzewnową okazało się niezależnym, dotąd nie raportowanym, czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej.

Istnieją pewne analogie między wystąpieniem de novo zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych leczonych DO a cukrzycą ciężarnych, w której tendencja do wzrostu tkanki tłuszczowej oraz naturalnie występujące ludzkie hormony łożyskowe powodują oporność na insulinę. W obu przypadkach wystąpienie diabetogennych czynników ryzyka predysponuje do ujawnienia się przemijających zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które często wycofują się ustąpieniu czynników ryzyka. Cukrzyca ciężarnych definiowana jest jako „każde zaburzenie tolerancji glukozy rozpoznane podczas ciąży”, a patomechanizmy prowadzące do insulinooporności różnią się od obserwowanych w ogólnej populacji. Ta odmienność znalazła wyraz również w kryteriach diagnostycznych różnych od „złotego standardu” stosowanego w populacji ogólnej.

Do 2012 r. diagnostyka zaburzeń węglowodanów w ciąży opierała się na dwustopniowym schemacie z wykorzystaniem doustnego testu przesiewowego tolerancji 50 g glukozy (50 g GCT – glucose challenge test; pomiar po 1 godz. o dowolnej porze dnia, bez konieczności pozostawania na czczo), a następnie testu diagnostycznego (75 g OGTT) dla kobiet z pozytywnym testem przesiewowym ( $\geq 140$  mg/dl (7.8 mmol/l po 1 godz.).

W teście 75 g OGTT cukrzycę ciężarnych rozpoznawano przy glikemii  $\geq 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) po 2 godz. W 2012 r. ADA zarekomendowało zaostrzone kryteria w diagnostyce cukrzycy ciężarnych. U kobiet z prawidłową glikemią na czczo między 24. a 28. tyg. ciąży wykonuje się test diagnostyczny (75 g OGTT), rozpoznając cukrzycę ciężarnych przy wartościach glikemii na czczo  $\geq 92$  mg/dl (5.1 mmol/l),  $\geq 180$  mg/dl (10.0 mmol/l) po 1 godz.,  $\geq 153$  mg/dl (8.5 mmol/l) po 2 godz.

Aktualnie brak jednoznacznych rekomendacji rozpoznawania cukrzycy w populacji chorych dializowanych otrzewnowo. Ponieważ patomechanizmy występujących de novo zaburzeń metabolizmu glukozy u leczonych dializą otrzewnową różnią się od obserwowanych w ogólnej populacji w naszej opinii kryteria diagnostyczne złotego standardu (75 g OGTT) nie są odpowiednie dla tej grupy chorych.

W naszym badaniu wykorzystaliśmy doustny test przesiewowy tolerancji 50 g glukozy (50 g GCT – glucose challenge test). Test wykonuje się o dowolnej porze dnia, nie musi być przeprowadzony na czczo; pomiar glukozy mierzony jest po 1 godzinie od momentu podania 50 g glukozy.

Przyjęta interpretacja wyników testu przesiewowego: normoglikemia [glikemia  $< 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) po 1 godz. 50 g GCT], nieprawidłowa tolerancja glukozy -IGT [glikemia 140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l) po 1 godz. 50 g GCT], nieprawidłowa glikemia na czczo – IFG [glikemia na czczo FPG 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) oraz po 1 godz. 50 g GCT  $< 140$  mg/dl (7.8 mmol/l)], cukrzyca [glikemia  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) po 1 godz. 50 g GCT].

Do badania zakwalifikowano 20 pacjentów bez cukrzycy (mediana wieku 44.19 lat), leczonych dializą otrzewnową jako pierwszą metodą leczenia nerkozastępczego (mediana 15.34 miesiące). Przyczynami przewlekłej choroby nerek były: kłębuszkowe zapalenie nerek (60%), nefropatia nadciśnieniowa (20%), nefropatia śródmiąższowa (15%), zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (1%).

Pacjentom oznaczono parametry gospodarki węglowodanowej – C-peptyd, poziom insuliny i glukozy na czczo, HbA1c. Na podstawie insulinemii i glikemii na czczo oznaczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR. Dodatkowo analizowano wartości ciśnienia tętniczego, wskaźnik BMI, markery adekwatności DO (tygodniowy dializacyjny klirens kreatyniny - CCR i mocznika-

KtV), diurezę resztkową, objętość ultrafiltracji, dobowy ładunek glukozy w płynach dializacyjnych (porównywalny u wszystkich badanych) oraz wskaźniki biochemiczne (morfologia krwi, albuminy w surowicy, lipidogram, CRP, transaminazy, kwas moczowy, parathormon, TSH, elektrolity, poziom żelaza w surowicy).

U pacjentów wykonano test przesiewowy 50 g GCT na początku obserwacji oraz na końcu leczenia DO (u 13 pacjentów) lub na końcu obserwacji u chorych kontynuujących leczenie DO (7 pacjentów). Test wykonano po nocnej wymianie z płynem dializacyjnym o najniższym stężeniu (1.36% Glukoza) przy pustej jamie otrzewnowej. Czas obserwacji wyniósł 25.8 mies. (mediana).

Test przesiewowy wykonany na początku obserwacji wykazał zaburzenia metabolizmu glukozy (GMD- glucose metabolism disorders) u 15 chorych (75% badanych). Najczęściej wykazano nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT) – u 11 pacjentów (55%). Natomiast u 4 badanych (20%) pomimo prawidłowej glikemii na czczo wykazano w teście przesiewowym wartości glikemii sugerujące rozpoznanie cukrzycy. Pozostałe markery gospodarki węglowodanowej nie wykazały istotnego znaczenia w rozpoznaniu GMD. Wartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (mediana 5.5%) jedynie u dwóch chorych (10%) były powyżej normy, a wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (mediana 2.13) u siedmiu chorych (35%) wskazywał na insulinooporność (wartość >2.6).

Poziom C-peptydu był znacząco wyższy w grupie z rozpoznanymi GMD w porównaniu z grupą bez zaburzeń glukozy ( $p=0.03$ ), co wiązać należy z faktem, że 70% C-peptydu jest eliminowana przez nerki.

Wykazano istotnie silną korelację między HOMA-IR a C-peptydem ( $p=0.001$ ), która wskazywać może na zachowaną zdolność komórek  $\beta$  trzustki do sekrecji insuliny.

Nie stwierdzono istotnego związku między HOMA-IR i C-peptydem a pozostałymi parametrami biochemicznymi, dobowym ładunkiem glukozy w płynach dializacyjnych, diurezą resztkową, ultrafiltracją. Nie wykryto korelacji wyników testu przesiewowego z markerami adekwatności dializy.

U chorych z wykrytymi GMD wprowadzono niefarmakologiczne leczenie przeciwcukrzycowe (dieta z ograniczeniem cukrów prostych, ubytek wagi ciała, kontrolowany wysiłek fizyczny) nadzorowane podczas comiesięcznych wizyt kontrolnych w Klinice. U 4 pacjentów z rozpoznaną w teście przesiewowym cukrzycą dodatkowo wprowadzono krótkotrwałe (3-5 mies.) leczenie krótkodziałającymi pochodnymi sulfonilomocznika (glipizide), po którym skutecznie kontynuowano terapię niefarmakologiczną.

Po 25.8 mies. (mediana) prospektywnej obserwacji ponownie oceniono gospodarkę węglowodanową i wykonano test przesiewowy. GMD potwierdzono u 12 pacjentów (60%), IGT przetrwało u 8 (40%), natomiast na szczególną uwagę zasługuje fakt rozpoznania u 4 badanych (20%) nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG). U żadnego pacjenta nie rozpoznano w teście 50 g GCT cukrzycy. Wszyscy badani, u których pierwszy test sugerował rozpoznanie cukrzycy w teście kontrolnym nie przekroczyli prawidłowych wartości glikemii.

W dyskusji zwrócono uwagę, że obecność aż u 75 % w tak niewielkiej populacji leczonych dializą otrzewnową zaburzeń gospodarki węglowodanowej odzwierciedla epidemiologiczny rozmiar zagadnienia. Problem podjęty w naszej pilotażowej pracy jest nadal bardzo rzadko podnoszony w literaturze, ukazały się jedynie nieliczne doniesienia obserwacji na niewielkich liczebnie grupach chorych.

Analizując wyniki naszej pracy na szczególne podkreślenia zasługuje fakt, że badana grupa obejmowała pacjentów z niskimi czynnikami ryzyka (prawidłowe wartości HbA1c, glikemii na

czczo, BMI, nieznacznie podniesiony cholesterol, wiek średni), a jedynym obciążeniem była hypertrójglicydemia.

Celem naszego badania nie było rozpoznanie cukrzycy według kryteriów WHO, ale wstępny skrining zaburzeń węglowodanowych u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Dlatego zrezygnowaliśmy z drugiego etapu – testu diagnostycznego 75 g OGTT.

Nasz test przesiewowy nie jest walidowaną metodą diagnostyczną, ale umożliwia szybką weryfikację chorych. W naszej opinii wydaje się optymalny dla tej grupy pacjentów m.in. ze względu na wygodę i prostotę wykonania (badanie o każdej porze dnia, brak konieczności pozostawania na czczo), mniejsze narażenie chorych na obciążenie glukozą.

#### **Ad. 5.**

W kolejnej z prezentowanych prac ogłoszonej w czasopiśmie *Journal of Renal Nutrition* przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący patomechanizmów cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) w aspekcie dodatkowych czynników ryzyka z okresu przedtransplantacyjnego, podsumowując wyniki dotychczasowych badań, w tym także własnych, z uwzględnieniem ich implikacji klinicznych.

Cukrzyca występująca de novo po transplantacji nerki należy do najważniejszych przewlekłych powikłań zabiegu przeszczepienia, wpływając niekorzystnie na przeżycie zarówno graftu jak i biorcy. Obserwacje kliniczne ostatnich lat potwierdzają wyższą ogólną śmiertelność oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u biorców przeszczepu z rozpoznaną cukrzycą potransplantacyjną w porównaniu do biorców z prawidłową glikemią.

Przedstawione w pracy dane epidemiologiczne (w ciągu pierwszego roku od zabiegu u ok. 25% pacjentów rozwija się PTDM) wskazują na znaczną skalę problemu.

We wstępie manuskryptu ukazano tradycyjne podejście do patomechanizmów PTDM, gdzie za główne czynniki ryzyka uznawano toksyczny wpływ inhibitorów kalcyneuryny i inhibitorów mTOR na komórki  $\beta$  wysp trzustki oraz stymulowaną glikokortykoidami insulinooporność.

W dalszej części pracy szczegółowo omówiono nowy kierunek poszukiwań cech predysponujących do rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej w charakterystyce klinicznej biorcy z okresu dializoterapii z podziałem na czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne. Obok czynników niemodyfikowalnych (starszy wiek, rasa, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, infekcje HCV), zwrócono uwagę na takie czynniki modyfikowalne jak składniki zespołu metabolicznego w tym otyłość oraz na rodzaj dializoterapii (dializa otrzewnowa).

W pracy ujęto opublikowane wyniki badań własnych, w których wykazaliśmy, że ten rodzaj dializy, w porównaniu do hemodializy, zwiększał istotnie ryzyko rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej. Ten nowy, nie podnoszony dotąd w literaturze czynnik predykcyjny w odniesieniu do tego poważnego powikłania ma wymierną wartość praktyczną. Uwzględnienie tego dodatkowego czynnika umożliwi zastosowanie mniej diabetogennego schematu immunosupresji dla biorców przeszczepu nerki, leczonych dializą otrzewnową.

W podsumowaniu przedstawiono koncepcję wczesnego wykrywania zaburzeń metabolizmu węglowodanów poprzez wykonanie doustnego testu tolerancji 75 g glukozy u chorych z grupy szczególnego ryzyka (chorzy w wieku  $>40$  r.ż., ze wskaźnikiem BMI powyżej normy oraz wszyscy leczeni dializą otrzewnową).

#### **Ad. 6.**

Ostatnia pozycja z cyklu habilitacyjnego pozostaje w ścisłym związku z pierwszą pracą cyklu. Jest to głos w dyskusji toczącej się na łamach renomowanego czasopisma nefrologicznego *Nephrology Dialysis Transplantation*. Dyskusja została zapoczątkowana po publikacji w NDT naszej pracy „*The increased risk of posttransplant diabetes mellitus in peritoneal dialysis treated kidney allograft recipients*”, w której wskazaliśmy na czynniki ryzyka z okresu

pretransplantacyjnego, w tym na rodzaj dializoterapii, mające wpływ na rozwój cukrzycy potransplantacyjnej.

Polemikę podjęli autorzy z ośrodka nefrologicznego w Besancon (Francja).

Courivaud i Ducloux przedstawili wyniki swoich badań na porównywalnej grupie pacjentów po przeszczepie nerki. Konfrontując własne obserwacje z naszymi dyskutanci zwrócili uwagę na pewne rozbieżności w interpretacji danych i wyciągniętych wnioskach. W podjętej przez nas na łamach czasopisma dyskusji szczegółowo przeanalizowaliśmy i wyjaśniliśmy wszystkie wątpliwości autorów. Przyczyną głównej rozbieżności w uzyskanych przez nas i ośrodek francuski wynikach było zastosowanie różnych kryteriów rozpoznania cukrzycy potransplantacyjnej. W naszej pracy zastosowaliśmy bardziej czułe kryteria rozpoznania cukrzycy, co pozwoliło zgodnie z danymi epidemiologicznymi rozpoznać cukrzycę u 21% przeszczepionych, natomiast polemisci rozpoznali ją tylko u 7% w swojej grupie ponieważ stosowali narzędzie diagnostyczne o niskiej czułości.

W podsumowaniu przyjęliśmy zgodne z Courivaud i Ducloux stanowisko, że problem wpływu dializy otrzewnowej jako czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej jest nadal otwarty i wymaga wielośrodkowych badań.

#### **Podsumowanie i wnioski. Wykorzystanie osiągniętych wyników**

Prace stanowiące rozprawę habilitacyjną, poświęcone problematyce pacjentów zwiększonego ryzyka chorobowości i śmiertelności (chorzy na cukrzycę oraz w podeszłym wieku) leczonych nerkozastępczo dializami i przeszczepieniem nerki wnoszą istotny wkład w poznanie czynników wpływających na przeżycie tej populacji chorych.

Istotnym osiągnięciem, które wzbogaca cykl powyższych prac są dwa oryginalne, nie publikowane wcześniej w światowym piśmiennictwie doniesienia:

- obserwacja, że obciążenie glukozą następujące w toku dializoterapii otrzewnej ma niezależne, istotne statystycznie znaczenie dla rozwoju potransplantacyjnej cukrzycy
- obserwacja, że utrzymanie diurezy resztkowej to czynnik wpływający protekcyjnie na przeżycie chorych w podeszłym wieku leczonych hemodializami.

Wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonych badań pozwalają wyciągnąć następujące wnioski.

1. Leczenie dializą otrzewnową podnosi znamienne ryzyko rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej w porównaniu do biorców leczonych w programie hemodializ.

Badania nad predyspozycją do rozwoju potransplantacyjnej cukrzycy mają dużą praktyczną doniosłość kliniczną. Identyfikacja przed zabiegiem transplantacji cech klinicznych podnoszących zagrożenie powstania potransplantacyjnej cukrzycy pozwala na wdrożenie ograniczających ryzyko wystąpienia tego powikłania mniej diabetogennych programów leczenia immunosupresyjnego.

2. Analizując potencjalnie odwracalne czynniki wpływające na długoterminowe przeżycie pacjentów dializowanych w podeszłym wieku wskazaliśmy dwa istotne parametry- diurezę resztkową i stan nawodnienia. To oryginalne spostrzeżenie ma dużą wartość praktyczną w prowadzeniu chorych dializowanych w podeszłym wieku. W tej populacji chorych leczonych hemodializami należy unikać nadmiernych odwodnień podczas zabiegów oraz stosować leki moczopędne między zabiegami dla utrzymania resztkowej funkcji nerek.

3. Dokonana analiza porównawcza zależnie od metody dializoterapii wskazała na odmienne czynniki zagrożenia śmiertelnością chorych na cukrzycę leczonych hemodializą i dializą otrzewnową. Wnioski z badania mają dużą wartość praktyczną w planowaniu rodzaju dializoterapii chorych na cukrzycę, zwłaszcza w podeszłym wieku.

Dializa otrzewnowa jest rekomendowana dla młodszych (poniżej 60 r.życia) chorych na cukrzycę z wartościami albumin w górnych zakresach normy. Chorzy nie spełniających tych kryteriów powinni być kwalifikowani do leczenia hemodializami.

4. Wykonanie testów umożliwiających wczesne rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich odpowiednie leczenie u chorych leczonych nerkozastępczo dializą otrzewnową przyczyni się do redukcji czynników ryzyka w tej grupie chorych i wpłynie na poprawę odległego rokowania, w tym redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej.

5. W kontekście uzyskanych wyników jawi się szczególnie pożądana nasza koncepcja wczesnego wykrywania zaburzeń metabolizmu węglowodanów poprzez wykonanie doustnego testu tolerancji 75 g glukozy u chorych z grupy szczególnego ryzyka (chorzy w wieku >40 r.ż., ze wskaźnikiem BMI powyżej normy oraz wszyscy leczeni dializą otrzewnową).

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

*(szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku „Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki)*

Mój dorobek naukowy obejmuje (stan na 26.04.2016r.):

Łączna punktacja wszystkich moich publikacji wynosi : IF =40.761, MNiSZW/KBN =600

Po wyłączeniu 6 prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego punktacja wynosi odpowiednio: IF = 32.138 oraz MNSiZW/KBN= 498.

Liczba cytowań na podstawie bazy Web of Science Core Collection wynosi 115.

Index Hirsha h=6

Po wyłączeniu 6 prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego na mój dorobek naukowy składa się:

26 prac oryginalnych

7 prac poglądowych

15 innych prac (2 opisy przypadków, 5 listów do redakcji, 3 rozdziały w monografiach, 2 prace popularno-naukowe, 1 praca pełnotekstowa w suplemencie czasopisma, 2 prace kontrybutorskie)

Powyższe prace ukazały się w renomowanych czasopismach krajowych i zagranicznych, z których większość posiada współczynnik wpływu.

*(dokładna analiza bibliometryczna publikacji potwierdzona przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przedstawiona w osobnym załączniku)*

#### **Aktywny udział krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych**

118 doniesień konferencyjnych (51 zjazdów krajowych, 67 zagranicznych)

W 23 zgłaszanych pracach jestem pierwszym, a w 12 – drugim autorem.

*(szczegółowy wykaz streszczeń zjazdowych potwierdzony przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przedstawiono w osobnym załączniku)*

#### **Referaty na krajowych konferencjach tematycznych**

Byłam zaproszona jako wykładowca do wygłoszenia 12 referatów programowych na konferencjach krajowych

#### **Recenzje w czasopismach naukowych**

Wykonałam recenzje manuskryptów dla redakcji czasopism medycznych o zasięgu międzynarodowym:

- Nephrology Dialysis Transplantation (IF: 3.5.77)
- Transplant International (IF: 2.599)
- American Journal of Nephrology (IF:2.669)
- Renal Failure (IF: 0.944)
- Minerva Urologica Nefrologica (IF:0.965)

#### **Główne zainteresowania kliniczne i naukowe**

Doświadczenie kliniczne i czynnie praktykowane specjalizacje (nefrologia, diabetologia) ukształtowały moje zainteresowania naukowe.

Tematyka moich prac i doniesień zjazdowych obejmuje szeroko ujętą problematykę chorych na przewlekłe choroby nerek (PChN) od najwcześniejszego etapu upośledzenia funkcji filtracyjnej nerek, poprzez stadium schyłkowej niewydolności do okresu leczenia nerkozastępczego hemodializami, dializą otrzewnową i przeszczepieniem nerki.

Liczne zaburzenia metaboliczne (dyslipidemie, gospodarki węglowodanowej, wapniowo-fosforanowej) tej populacji chorych przyczyniają się do rozwoju powikłań, progresji PChN, są czynnikami ryzyka chorobowości i śmiertelności.

Pierwsze z moich prac, rozpoczęte podczas odbywania studiów doktoranckich w Klinice Nefrologii AM we Wrocławiu dotyczyły zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych na pierwotne glomerulopatie. Zwieńczeniem tej działalności była praca doktorska pod kierunkiem promotora Pana Prof. Rajmunda Adamca, któremu jestem wdzięczna za cenne wskazówki na początku mojej drogi zawodowej i naukowej.

Kolejne prace koncentrowały się na zaburzeniach gospodarki węglowodanowej. Przełomowym momentem w moim rozwoju naukowym była oparta na koncepcji własnej praca na dużej grupie chorych, która zaowocowała publikacją w wysoko indeksowanym czasopiśmie Nephrology Dialysis Transplantation (pierwsza z cyklu publikacji habilitacyjnej). W dalszych badaniach kontynuowałam obserwacje w grupie pacjentów z PChN szczególnie wysokim ryzyku – w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę, leczonych dializami. Powstałe w oparciu o uzyskane wyniki prace stały się podstawą cyklu habilitacyjnego.

Jednocześnie współpracowałam w zespole pod kierunkiem Pana Prof. Mariana Klingera i Pana Prof. Wacława Weyde w badaniach dotyczących dostępu naczyniowego. Tematyka cyklu prac, które ukazały się w indeksowanych czasopismach zawierała problematykę szczególnie trudnych chorych – chorych na cukrzycę, w podeszłym wieku, otyłych. Optymalny dostęp naczyniowy stanowi kluczowy element wpływający na przeżycie chorych z niewydolnością nerek wymagających leczenia hemodializami.

Brałam także czynny udział, jako współwykonawca w realizacji licznych badań prowadzonych w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, także we współpracy z innymi klinikami i Zakładami UM we Wrocławiu (m.in. Kl. Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantologicznej, Kl. Kardiologii, Kl. Gastroenterologii, Kl. Neurologii, Kl. Nefrologii Pediatrycznej, Kl. Reumatologii, Zakład Radiologii, Zakład Biochemii, Zakład Anatomii Patologicznej) oraz z uczelniami wrocławskimi (Akademią Wychowania Fizycznego, Uniwersytetem Ekonomicznym, Politechniką Wrocławską). Opublikowane prace stanowią dopełnienie mojego dorobku naukowego. Część badań międzywydziałowych i międzyuczelnianych jest nadal kontynuowana.

#### **Granty naukowe:**

Brałam udział jako członek zespołu badawczego w 6 ukończonych projektach badawczych oraz uczestniczę w 2 nadal realizowanych

- 6 projektów realizowanych w ramach badań własnych UM we Wrocławiu
- 1 projekt międzywydziałowy prowadzony w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, realizowany był z Katedrą i Zakładem Biochemii UM we Wrocławiu
- 1 projekt międzyuczelniany finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki, realizowany był z Katedrą Statystyki Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu, byłam pomysłodawcą projektu

Byłam kierownikiem grantu: „Wczesne wykrywanie zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych leczonych dializą otrzewnową”. Projekt badawczy realizowany był w ramach grantu naukowego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Z uwagi zaproponowaną własną koncepcję nowatorskiej metody wczesnego wykrywania zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych leczonych dializą otrzewnową projekt uzyskał pierwsze miejsce w konkursie projektów ogłoszonym przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne w 2010r.

#### **Nagrody i wyróżnienia:**

Za działalność naukową otrzymałam następujące nagrody i wyróżnienia:

7 Nagród zespołowych JM Rektora AM we Wrocławiu

- III stopnia za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i wychowawczej, 2005r.
- I stopnia za cykl prac na temat leczenia nerkozastępczego, 2006r.
- I stopnia za cykl monotematycznych publikacji dotyczących problemu dostępu naczyniowego dla celów przewlekłej hemodializy, 2009r.
- za cykl publikacji dotyczących przeszczepiania nerek, 2010r.
- za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej – za cykl prac dotyczących problematyki chorych leczonych nerkozastępczo dializami i przeszczepieniem nerki, ze szczególnym uwzględnieniem czynników wpływających na przeżycie chorych, 2013r.
- za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej – za cykl prac pt.: „Dostęp naczyniowy do celów hemodializy”, 2014r.

1 Nagroda indywidualna II stopnia JMR Rektora UM we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej – za cykl prac dotyczących problematyki chorych leczonych nerkozastępczo dializami i przeszczepieniem nerki, ze szczególnym uwzględnieniem czynników wpływających na przeżycie chorych, 2014r.

W 2010r. zdobyłam pierwsze miejsce w konkursie projektów ogłoszonym przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne; tytuł projektu „Wczesne wykrywanie zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych leczonych dializą otrzewnową”

W 2012r. otrzymałam Srebrny Krzyż Zasługi nadany przez Prezydenta Rzeczypospolitej

#### **Współpraca z naukowcami z innych ośrodków polskich**

- Od 2012r. rozpoczęłam długofalową współpracę z Wydziałem Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu mającą na celu ocenę wpływu postępowania fizjoterapeutycznego na jakość życia kobiet w wieku postmenopauzalnym chorych na cukrzycę typu 2 z zastosowaniem anonimowych ankiet.
- Od 2011r. współpracuję z Katedrą Statystyki Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu jako członek w międzyuczelnianym zespole badawczym. Tematem projektu



jest analiza ekonomicznych aspektów leczenia cukrzycy w przypadku współwystępowania chorób nerek oraz chorób układu krążenia. Celem projektu jest ocena wpływu cukrzycy na koszty jednostkowe leczenia poszczególnych pacjentów, na długość oraz powtarzalność hospitalizacji, realne koszty ponoszone przez szpitale.

Wstępne wyniki przedstawiono w referacie zjazdowym (17-th AMSE - International Scientific Conference, Jerzmanowice; Wyd.UE Wrocław, 2014)

- Od 2007r. współpracuję z Katedrą i Zakładem Biochemii UM we Wrocławiu we wspólnie opracowanym projekcie badawczym oceniającym procesy glikacji u chorych na cukrzycę w skrawkach naczyń uzyskanych w trakcie zabiegu wykonywania zespolenia tętniczo-żylnego u pacjentów w stadium schyłkowej niewydolności nerek

#### **Towarzystwa Naukowe**

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne - PTN  
w latach 2004-2010. pełniłam funkcję sekretarza Oddziału Dolnośląskiego PTN
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - PTD
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne - PTT
- European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association/  
(ERA-EDTA)
- Polskie Towarzystwo Lekarskie - PTL
- Towarzystwo Internistów Polskich - TIP

#### **Działalność dydaktyczna**

##### *Szkolenie przeddyplomowe*

- Prowadzę zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, wykłady) z przedmiotu nefrologia, propedeutyka chorób wewnętrznych ze studentami III i IV roku Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego i Nauk o Zdrowiu
- Byłam opiekunem programu indywidualnego toku studiów realizowanego przez studentkę V roku Wydziału Lekarskiego w latach 2013/2014
- Jestem opiekunem praktyk wakacyjnych studentów UM

##### *Szkolenie podyplomowe*

- Uczestniczę w szkoleniu podyplomowym lekarzy prowadząc wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych z listy CMKP do nefrologii – „Diagnostyka i leczenie pierwotnych i wtórnych nefropatii” oraz kursy doskonalące do diabetologii „Diabetologia wieku rozwojowego”
- Jestem jednym z wykładowców na kursie (cotygodniowe spotkania) - Podyplomowa Szkoła Nefropatii (czterocznny kurs doskonalący z listy CMKP zalecany przez Konsultanta Krajowego dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie nefrologii), gdzie regularnie przedstawiam nowe osiągnięcia w badaniach nad patogenezą i leczeniem cukrzycowej choroby nerek w świetle aktualnych publikacji.
- Uczestniczyłam w układaniu pytań testowych do egzaminu specjalizacyjnego w dziedzinie nefrologii i chorób wewnętrznych na zlecenie Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- Prowadziłam wykłady na kursach specjalizacyjnych dla pielęgniarek -Pielęgniarstwo Nefrologiczne z Dializoterapią (2003) oraz Dializoterapia dla Pielęgniarek (2006, 2007) organizowanych kilkakrotnie we współpracy z Dolnośląskim Ośrodkiem Kształcenia Podyplomowego
- Jestem kierownikiem specjalizacji 1 lekarza w zakresie chorób wewnętrznych

- Byłam kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy w zakresie nefrologii
- Pełnię funkcję Koordynatora Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego ds. staży podyplomowych
- Od 2012r. biorę udział w przeprowadzaniu egzaminu ustnego wchodzącego w skład Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego (PES) w dziedzinie nefrologii jako Członek Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Nefrologia.
- Jestem pierwszym autorem rozdziału pt. " Leczenie nerkozastępcze u chorych na cukrzycę" w podręczniku „Dializoterapia w praktyce lekarskiej” wydanej przez MAKmed w 2004r.

#### **Działalność organizacyjna i popularyzująca naukę**

Działalność na rzecz Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

- Od 2012r. do chwili obecnej (druga kadencja) jestem członkiem Rady Wydziału WLKP UM we Wrocławiu oraz członkiem Komisji Wydziałowej ds. Nagród WLKP UM we Wrocławiu
- W 2016r. zostałam wybrana do Uczelnianego Kolegium Elektorów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na kadencję 2016-2020

Działalność na rzecz Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

- Jestem członkiem 4 Komisji Szpitalnych

#### **Organizacja konferencji, kongresów i zjazdów**

- Czterokrotnie współuczestniczyłam w organizacji Polsko-Niemiecko-Czeskich Sympozjów Naukowych „Modern Aspects of Nephrology and Hypertension” cyklicznie organizowanych od kilkunastu lat dla umocnienia współpracy pomiędzy czołowymi nefrologami i transplantologami Polski, Czech i Niemiec;  
XI Sympozjum, Wrocław, 2002  
XIV Sympozjum, Wrocław, 2005  
XVII Sympozjum, Wrocław, 2011  
XX Sympozjum, Wrocław, 2014
- Brałam czynny udział w organizacji XI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego jako członek komitetu organizacyjnego, Wrocław, 2013

#### **Inne**

Od 2001r. jestem na liście biegłych sądowych z zakresu diabetologii Sądu Okręgowego w Legnicy, od 2007r. aktywna działalność zawieszona z uwagi na pracę kliniczną.

Moja dalsza działalność naukowa w najbliższym okresie będzie się nadal koncentrować na różnych aspektach cukrzycowej choroby nerek ze szczególnym uwzględnieniem wczesnych markerów prognostycznych. Podczas regularnych wystąpień na Podyplomowej Szkole Nefropatii prowadzonej w ramach kursu doskonalącego z listy CMKP, prezentuję najnowsze osiągnięcia w badaniach nad patogenezą i leczeniem cukrzycowej choroby nerek w świetle aktualnych publikacji. Ostatnie lata wnoszą kolejne innowacyjne obserwacje i mam nadzieję mieć w nich swój niewielki udział.

Wrocław 13.05.2016r.

Podpis

