

AUTOREFERAT DO PRZEWODU HABILITACYJNEGO

1. Imię i Nazwisko: Monika Przewłocka-Kosmala

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

1991 – uzyskanie tytułu lekarza, Akademia Medyczna we Wrocławiu;

1994 – uzyskanie tytułu lekarza chorób wewnętrznych,

1997 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych,

1998 – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, Akademia Medyczna we Wrocławiu, tytuł rozprawy doktorskiej „Badania nad udziałem przedsiolkowego peptydu natriuretycznego w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego”,

2001 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie kardiologii.

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

1992 – 2001 – asystent w Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2001 - - adiunkt w Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, aktualnie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Monografia „Stężenie w surowicy osteoprotegeryny, ligandu receptora aktywującego jądrowy czynnik κ b (RANKL) i związanego z TNF ligandu indukującego apoptozę (TRAIL) u mężczyzn z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową”

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

Monika Przewłocka-Kosmala „Stężenie w surowicy osteoprotegeryny, ligandu receptora aktywującego jądrowy czynnik κ B (RANKL) i związanego z TNF ligandu indukującego apoptozę (TRAIL) u mężczyzn z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową” 2013 Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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

Choroba niedokrwienna serca i zawał mięśnia serca będący często pierwszą jej manifestacją, stanowią aktualnie najczęstszą przyczynę zgonu na świecie, dominującą przede wszystkim w krajach rozwiniętych. O ile szeroko stosowana profilaktyka, nowoczesne sposoby opieki nad pacjentami we wczesnej fazie zawału i wysoko zaawansowane metody jego interwencyjnego leczenia spowodowały spadek umieralności z powodu tej jednostki chorobowej, to jednak nie rozwiązały całkowicie problemu związanego z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia serca. Wydłużone przeżycie chorych po przebyłym zawale sprzyja wręcz ujawnianiu się większej ilości przypadków niewydolności serca na tle niedokrwiennym i to pomimo stosowania optymalnej na chwilę obecną farmakoterapii. W związku z tym dużego znaczenia nabiera kwestia identyfikacji chorych najbardziej zagrożonych niekorzystnymi następstwami zawału oraz poszukiwania innowacyjnych leków, które działając na nie do końca jeszcze dobrze poznane ogniwa łańcucha patologicznego, mogą zapobiegać progresji dysfunkcji lewej komory serca (LV) do jej jawnej niewydolności. W ostatnich latach istotną rolę w rozwoju miażdżycy oraz w zjawiskach związanych z zawałem mięśnia serca i jego konsekwencjach przypisuje się cząsteczkom z rodziny TNF takim jak osteoprotegeryna (OPG) i jej dwa ligandy: ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik κ B (RANKL) i związany z TNF ligand indukujący apoptozę (TRAIL), których znaczenie zostało dotychczas poznane w kontekście metabolizmu kostnego i ochrony przeciwnowotworowej. Oba ligandy wykazują wielokierunkowe działanie, często uzależnione od rodzaju receptora z którym się łączą. RANKL stymuluje różnicowanie i aktywację niektórych komórek, jak również nasila degradację macierzy pozakomórkowej. TRAIL wywołuje apoptozę komórek, może też wykazywać działanie parakryne analogiczne do RANKL. OPG łącząc się z każdym z ligandów jako receptor wabikowy neutralizuje ich efekt. Doniesienia z ostatnich lat wskazują na ważną rolę rokowniczą wszystkich trzech składowych układu OPG-RANKL-TRAIL w miażdżycy i jej następstwach oraz w schorzeniach kardiologicznych.

Celem podjętych przeze mnie badań w populacji mężczyzn z pierwszym w życiu zawałem mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną plastyką tętnicy wieńcowej była: (1) ocena stężeń OPG, sRANKL i TRAIL w surowicy w ostrej fazie zawału i ich zmian w okresie pozawałowym; (2) identyfikacja czynników determinujących stężenia OPG, sRANKL i TRAIL w surowicy w okresie okołozawałowym; (3) ocena zależności pomiędzy stężeniami OPG, sRANKL i TRAIL w surowicy i dynamiką ich zmian w okresie okołozawałowym i pozawałowym a przebiegiem zmian czynnościowych i strukturalnych lewej komory po zawale w trakcie 6-miesięcznej obserwacji.

Badania zostały przeprowadzone u 150 mężczyzn w średnim wieku 61.1 ± 10.4 lat leczonych skutecznie pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową z powodu pierwszego w życiu zawału mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST. Grupy referencyjne obejmowały: pierwsza - 50 mężczyzn w średnim wieku 63.4 ± 9.2 lat ze stabilną postacią choroby wieńcowej oraz druga - 44 mężczyzn w średnim wieku 60.6 ± 8.9 lat bez miażdżycy. Do badań nie włączano pacjentów z przebyłym w przeszłości zawałem i/lub rewaskularyzacją mięśnia serca, istotnym przerostem LV, wadami serca, kardiomiopatiami, istotną miażdżycą pozasercową, zaburzeniami endokrynologicznymi (poza cukrzycą typu 2), schorzeniami układowymi, zapalnymi, autoimmunologicznymi i nowotworowymi, osteopenią i osteoporozą, przewlekłą niewydolnością nerek oraz przewlekłą steroidoterapią.

U każdego pacjenta ze świeżym zawałem mięśnia serca przed skierowaniem do pracowni hemodynamiki celem wykonania koronarografii i pierwotnej angioplastyki tętnicy dozwawałowej pobierano krew żylną celem oznaczenia stężenia w surowicy badanych markerów: OPG, sRANKL i TRAIL. Badania wykonywano ponownie 3 dnia i po miesiącu od incydentu zawałowego. Stężenie badanych cząsteczek w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną. Badanie echokardiograficzne obejmujące ocenę prędkości miokardialnych i parametrów odkształcenia mięśnia serca w oparciu o technikę doplera tkankowego przeprowadzono w 7 dniu od incydentu zawałowego, a następnie po 1 i 6 miesiącach od zawału. Dokonywano następujących pomiarów i obliczeń: wymiaru końcoworozkurczowego i końcowoskurczowego LV, grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej LV, wymiaru lewego przedsionka, wskaźnika masy LV, frakcji wyrzutowej LV, maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu mitralnego (E) i napływu w czasie skurczu przedsionka, ich stosunku, czasu deceleracji fali E, maksymalnej prędkości ruchu pierścienia mitralnego w okresie wczesnej fazy rozkurczu (e'), wskaźnika E/e' , maksymalnej skurczowej prędkości miokardialnej, maksymalnej wczesnorozkurczowej prędkości miokardialnej, maksymalnego skurczowego

podłużnego odkształcenia, maksymalnego skurczowego i wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia oraz wskaźnika odkształcenia poskurczowego mięśnia serca. U pacjentów wchodzących w skład obu grup referencyjnych badanie czynników humoralnych i echokardiografię wykonywano jednorazowo.

Uzyskałam następujące wyniki:

Stężenie OPG w surowicy w ostrej fazie zawału serca było wyższe niż w obu grupach referencyjnych, natomiast oceniane 3 dnia i 1 miesiąc od ostrego incydentu wieńcowego było istotnie wyższe niż u pacjentów bez choroby wieńcowej. Stężenie OPG w 1-miesięcznej obserwacji u chorych z zawałem było najwyższe w ostrej fazie (przy przyjęciu), istotnie niższe w 3 dobie zawału i uległo dalszemu obniżeniu w 1 miesiąc po zawale. Stężenie sRANKL w surowicy oceniane w ostrej fazie zawału i 1 miesiąc po incydencie zawałowym nie różniło się od stężenia tego czynnika obu grupach referencyjnych, natomiast w 3 dniu zawału było istotnie wyższe niż u pacjentów bez choroby wieńcowej. Stężenie sRANKL oznaczane w 3 dniu zawału było istotnie wyższe w porównaniu do stężenia przy przyjęciu i 1 miesiąc od incydentu wieńcowego. Stężenie TRAIL w surowicy w początkowej fazie oraz 3 dnia zawału było istotnie wyższe niż w grupach referencyjnych. Stężenie TRAIL było najwyższe w 3 dobie zawału, niższe w świeżej fazie zawału i najniższe w 1 miesiąc po zawale, kiedy to nie różniło się już od stężenia w grupach referencyjnych. Stosunek stężenia w surowicy OPG do stężenia sRANKL nie różnił się istotnie pomiędzy grupą badaną a grupami referencyjnymi, nie zmieniał się też w grupie chorych z zawałem w trakcie 1 miesiąca od zawału. Stosunek stężenia w surowicy OPG do stężenia TRAIL nie różnił się istotnie pomiędzy grupą badaną a grupami referencyjnymi i był najwyższy w okresie przedreperfuzyjnym, następnie ulegał obniżeniu.

Stężenie OPG i sRANKL w surowicy były wyższe w podgrupie chorych z chorobą wielonaczyniową na każdym z etapów obserwacji. Stężenie TRAIL było wyższe u chorych z chorobą wielonaczyniową niż u chorych z chorobą jednonaczyniową w badaniu wyjściowym oraz 3 dnia zawału. Stosunki stężeń OPG/sRANKL i OPG/TRAIL nie różniły się pomiędzy grupami z chorobą jednonaczyniową i wielonaczyniową na żadnym z etapów obserwacji.

Chorzy z LAD jako tętnicą dozawałową charakteryzowali się niższym stężeniem OPG w surowicy przy przyjęciu i 1 miesiąc po zawale niż chorzy z inną niż LAD tętnicą dozawałową. Obie podgrupy nie różniły się pomiędzy sobą pod względem stężenia sRANKL i TRAIL oraz stosunków stężeń OPG/sRANKL i OPG/TRAIL na żadnym z etapów obserwacji.

Podgrupy chorych z mniej lub bardziej korzystnym przebiegiem pod względem pozawałowej czynnościowej przebudowy LV, dla wyróżnienia których punktem odcięcia był spadek wartości frakcji wyrzutowej LV o 5% pomiędzy badaniem w 7 dniu i po 6 miesiącach od zawału (granica pomiędzy pierwszym a drugim kwartylem zmiany frakcji wyrzutowej LV pomiędzy tymi badaniami), nie różniły się w zakresie stężenia OPG oraz stosunku OPG/sRANKL na żadnym z etapów obserwacji. Stężenie sRANKL i TRAIL w surowicy było istotnie wyższe 3 dnia od incydentu zawałowego w podgrupie z mniej korzystnym przebiegiem. Stosunek stężeń OPG/TRAIL był istotnie niższy w badaniu wyjściowym oraz po 3 dniach od incydentu zawałowego w podgrupie z mniej korzystnym przebiegiem.

U chorych z mniej korzystnym okołozawałowym profilem stężeń OPG i TRAIL, u których stwierdzono przyrost stężenia TRAIL pomiędzy oznaczeniem przy przyjęciu a oznaczeniem w 3 dobie od incydentu zawałowego mieszczący się w 3 tercylu i/lub wartość wskaźnika OPG/TRAIL przy przyjęciu mieszczącą się w 1 tercylu, charakteryzowali się istotnie większym przyrostem wymiaru końcoworozkurczowego LV oraz wskaźnika PSSI i mniejszym przyrostem frakcji wyrzutowej LV, maksymalnej skurczowej i wczesnorozkurczowej prędkości miokardialnej, maksymalnego odkształcenia oraz maksymalnego wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia miokardium w porównaniu do pozostałych pacjentów. Podgrupa ta nie różniła się pod względem zmian wymiaru końcowoskurczowego LV, maksymalnego skurczowego tempa odkształcenia miokardium oraz wskaźnika E/e' po 6 miesiącach w stosunku do pozostałych chorych.

Wyjściowy stosunek OPG/TRAIL oraz stężenie sRANKL, a także zmiana stężeń TRAIL, sRANKL oraz stosunku OPG/sRANKL pomiędzy 1 i 3 dobą zawału były niezależnymi czynnikami determinującymi oceniane w 7 dniu od incydentu zawałowego parametry funkcji skurczowej i rozkurczowej LV oraz zmiany morfologiczne i czynnościowe LV w obserwacji 6-miesięcznej.

Czynnikami, które w sposób niezależny wpływały na stężenia cytokin z rodziny TNF w okresie przed uzyskaniem reperfuzji oraz na dynamikę stężeń OPG, sRANKL i TRAIL we wczesnym okresie pozawałowym były wiek, leukocytoza, zaawansowanie miażdżycy wieńcowej, masa LV, wskaźnik masy ciała, stężenie cholesterolu LDL, glikemia okołozawałowa oraz rozległość zawału.

Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnęłam wnioski, że u mężczyzn z pierwszym w życiu zawałem mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną plastyką tętnicy wieńcowej

(1) podwyższone są stężenia OPG, sRANKL i TRAIL w surowicy w okresie okołozawałowym z następowym ich spadkiem w ciągu 1 miesiąca od zawału, przy czym najwyższe stężenie OPG występuje w ostrej fazie niedokrwienia przed reperfuzją, natomiast najwyższe stężenia sRANKL i TRAIL stwierdza się w okresie poreperfuzyjnym;

(2) do czynników determinujących stężenia OPG, sRANKL i TRAIL w surowicy w okresie okołozawałowym należą: wiek, wskaźnik masy ciała, leukocytoza, stężenie w surowicy glukozy w ostrej fazie zawału i cholesterolu LDL, liczba zajętych miażdżycą tętnic wieńcowych, a także masa lewej komory. Większe okołozawałowe stężenie OPG występuje u osób starszych, z chorobą wielonaczyniową i większym odczynem zapalnym. Większa aktywacja sRANKL jest spotykana u mężczyzn z bardziej zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych i z wyższą masą lewej komory serca. Wyższemu stężeniu TRAIL u chorych z zawałem sprzyja wzmożona aktywacja prozapalna, większa masa lewej komory serca, bardziej nasilone zaburzenia metaboliczne i lipidowe oraz wyższy wskaźnik masy ciała;

(3) OPG, sRANKL i TRAIL, a w szczególności wartości OPG/TRAIL w trakcie ostrego niedokrwienia przed reperfuzją oraz przyrost stężenia TRAIL i sRANKL w okresie okołozawałowym są, obok wieku, współistnienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, aktywacji prozapalnej, glikemii okołozawałowej, funkcji nerek, wielkości obszaru martwicy mięśnia serca wyrażonej stężeniem troponiny, wskaźnika masy ciała, zaawansowania miażdżycy wieńcowej, obecności LAD jako tętnicy dozawałowej oraz masy lewej komory serca niezależnymi czynnikami determinującymi funkcję lewej komory serca we wczesnym okresie pozawałowym, jak również przebieg zmian czynnościowych i morfologicznych lewej komory w okresie 6 miesięcy po zawale. Niskie wartości wskaźnika OPG/TRAIL przed reperfuzją, sugerujące niedostateczną kardioprotekcję w okresie ostrego niedokrwienia, oraz większy wzrost stężenia TRAIL i sRANKL pomiędzy okresem przedreperfuzyjnym a 3 dobą po zawale, mogący wiązać się z silniejszym negatywnym efektem tych czynników na mięsień serca, sprzyjają większym zaburzeniom funkcji lewej komory serca bezpośrednio po zawale oraz mniej pomyślnemu dalszemu przebiegowi zmian czynnościowych i strukturalnych lewej komory.

Uzyskane wyniki badań mogą stanowić podstawę opracowania nowych ulepszonych algorytmów służących wczesnej identyfikacji pacjentów najbardziej narażonych na niekorzystny przebieg pozawałowych zmian morfologii i funkcji serca celem objęcia ich bardziej wnikliwym nadzorem kardiologicznym. Wykazanie

związków pomiędzy stężeniami poszczególnych składowych układu OPG-RANKL-TRAIL a strukturalnymi i czynnościowymi następstwami zawału może stanowić inspirację do podjęcia badań nad nowatorskimi metodami leczenia tej grupy chorych poprzez modulację stężeń wymienionych cytokin.

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

Mój dorobek naukowy po obronie pracy doktorskiej obejmuje 156 publikacji, w tym 56 prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopiśmie krajowych i zagranicznych, 99 doniesień zjazdowych i 1 rozdział w monografii wydanej w USA. W wydawnictwach zagranicznych w języku angielskim ukazało się 19 prac, 1 rozdział w monografii i 56 komunikatów zjazdowych. Dorobek prac pełnotekstowych po doktoracie oceniony w 2013 roku wyniósł 632.5 punktu wg punktacji KBN oraz 67.292 punktu Impact Factor.

Wśród prac opublikowanych 39 to prace oryginalne, z czego 20 zostało opublikowanych w wydawnictwach zagranicznych, 3 to prace kazuistyczne, a 14 to prace poglądowe. W 16 pracach i w 23 komunikatach zjazdowych jestem pierwszym autorem.

Główne kierunki prowadzonych przeze mnie badań naukowych dotyczyły następujących zagadnień z zakresu kardiologii:

1. Badania nad udziałem czynników neurohormonalnych, auto- i parakrynnych w etiopatogenezie, powikłaniach narządowych i efektach farmakoterapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
2. Ocena morfologii i funkcji lewej i prawej komory serca w nadciśnieniu tętniczym.
3. Ocena funkcji mięśnia serca u chorych z zaburzeniami metabolicznymi (cukrzyca, insulinooporność, otyłość).
4. Badanie wpływu antagonizmu aldosteronowego na włóknienie i funkcję mięśnia serca w otyłości oraz w zespole metabolicznym.
5. Udział układu cytokin w etiopatogenezie niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego.
6. Pozostałe tematy badawcze:
 - Dysfunkcja rozkurczowa mięśnia serca w różnych stanach patologicznych.
 - Echokardiograficzna ocena funkcji przedsionków serca.

- Wpływ metali ciężkich na funkcję mięśnia serca.

Ad. 1.

Jednym z podstawowych tematów moich zainteresowań naukowych było badanie aktywności układów neurohormonalnych, auto- i parakrynnych u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz poszukiwanie zależności między ogólnoustrojowym stężeniem substancji wchodzących w skład tych układów a występowaniem następstw narządowych nadciśnienia oraz skutecznością terapii hipotensyjnej. W tym kontekście badałam przezbłonowy transport wapnia i stężenie endoteliny, blokadę receptora angiotensynowego, aktywację adrenergiczną, funkcję śródbłonna naczyniowego i stężenie tlenku azotu, ANP, TNF-alfa, urotensynę II i grelinę, leptynę oraz apelinę, a także wpływ donorów tlenku azotu i kwasu acetylosalicylowego na reakcję hipotensyjną po enalaprylu. Badania te wykazały wiele istotnych zależności i zaowocowały licznymi publikacjami zarówno w czasopiśmie polskich, jak i zagranicznych. Wiele z tych prac miało charakter nowatorski, część z nich było pracami wieloosrodkowymi. (II A: 15; II D: 4, 5, 6, 11, 13, 20, 21, 23, 27, 28, 31, 37, 38, 42, 44, 47)

Ad.2.

Ważny obszar moich zainteresowań stanowią też badania struktury i funkcji serca w nadciśnieniu tętniczym z wykorzystaniem nowoczesnych technik echokardiograficznych oraz poznanie zależności pomiędzy stwierdzanymi zmianami morfologicznymi i czynnościowymi a aktywacją wybranych czynników neurohormonalnych. Oprócz projektów ukierunkowanych na pogłębioną ocenę dotyczącą lewej komory, w których wykorzystując metodę doplera tkankowego z pomiarem prędkości miokardialnych wykazano dysfunkcję skurczową lewej komory serca w kierunku podłużnym z kompensacyjną hyperfunkcją w kierunku okrężnym pozwalającą na zachowanie globalnej funkcji skurczowej w początkowych stadiach nadciśnieniowej choroby serca, byłam członkiem zespołu, który podjął i opublikował pionierskie badania nad zaburzeniami funkcji prawej komory w nadciśnieniu tętniczym. Badania te ujawniły negatywny wpływ nadciśnienia na czynność prawej komory serca w odniesieniu zarówno do funkcji rozkurczowej, jak i skurczowej. Wyniki badań zostały opublikowane w Nadciśnieniu Tętniczym i Journal of Human Hypertension oraz zaprezentowane na XI Kongresie Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego w Lizbonie w 2007 r. oraz XI Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we Wrocławiu w 2007 r. (II A: 7, 15; II D: 4, 6, 23, 33, 37, 38, 43).

Ad.3.

Wyrazem szczególnego zainteresowania narastającym problemem epidemiologicznym i klinicznym, jakim są choroby metaboliczne – cukrzyca i otyłość, był szereg prac na temat zaburzeń czynności mięśnia serca w tych stanach patologicznych z wykorzystaniem echokardiograficznej techniki pomiaru odkształcenia miokardium. W pierwszej z całego cyklu publikacji, zamieszczonej w American Journal of Cardiology, wykazaliśmy techniką doplera tkankowego, że spoczynkowe zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca występują już na wczesnym etapie cukrzycy i stanowią istotny czynnik potęgujący niekorzystne dla miokardium następstwa nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącymi oboma schorzeniami. Pionierski charakter miały badania, które wykazały zarówno skurczową, jak i rozkurczową dysfunkcję prawej komory serca u osób z cukrzycą opublikowane w Diabetes Care oraz Diabetic Medicine. Badania prowadzone były częściowo we współpracy z ośrodkiem kardiologicznym Azienda Ospedale Policlinico w Bari we Włoszech i były pierwszym doniesieniem w literaturze światowej, które opisywało zaburzenia czynności skurczowej prawej komory w cukrzycy. (II A: 1, 2, 8; II D: 10, 15).

We współpracy z Uniwersytetem Queensland w Brisbane, Australia (Prof. Thomas H. Marwick) oraz Kliniką Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu prowadziłam badania nad zaburzeniami czynności mięśnia serca w przebiegu otyłości. W artykule opublikowanym w American Journal of Cardiology przedstawiona została propozycja algorytmu postępowania diagnostycznego u osób otyłych celem identyfikacji subklinicznej dysfunkcji lewej komory uwzględniająca pomiar wskaźnika masy ciała, insulinooporności oraz badanie echokardiograficzne. Praca zamieszczona w Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism wykazała, że zaburzenia funkcji lewej komory u młodych otyłych kobiet z zespołem policystycznych jajników są związane z insulinoopornością, a nie z towarzyszącymi aberracjami hormonalnymi. Nowum w skali światowej ze względu na bardzo dużą liczebność badanej populacji (261 osób) oraz zastosowanie nowoczesnej techniki oceny czynności serca w postaci pomiaru odkształcenia miokardium były badania, które wykazały, że skuteczna modyfikacja stylu życia u osób otyłych poprawia skurczową i rozkurczową funkcję lewej komory, co jest związane ze spadkiem masy ciała i redukcją insulinooporności i czemu towarzyszy poprawa tolerancji wysiłku fizycznego. Wyniki pracy zostały opublikowane w czasopiśmie Diabetologia oraz przedstawione na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Monachium, XII Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w

Poznaniu oraz na XII Kongresie Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego w Lyonie w 2008 r. W poszukiwaniu przyczyn dysfunkcji lewej komory w otyłości przeprowadziłam badania, które wykazały, że w grupie otyłych kobiet w okresie przedmenopauzalnym zaburzenia czynnościowe mięśnia serca są uzależnione od zmian w układzie metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów sprzyjających zmniejszonej degradacji macierzy pozakomórkowej. Wyniki tych obserwacji zostały opublikowane w *International Journal of Obesity* oraz przedstawione na XI Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we Wrocławiu w 2007 r. Innymi czynnikami determinującymi funkcję lewej komory serca w badanej populacji okazały się insulinooporność, aktywacja prozapalna i receptorozależne zaburzenia metabolizmu kardiomiocytów, co zostało przedstawione na X Kongresie Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego w Pradze w 2006 r., Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Barcelonie w 2009 r. i XIII Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Poznaniu w 2009 r. (II A: 9, 11, 12, 14).

Jedną z najważniejszych prac w moim dorobku naukowym są badania przeprowadzone w kooperacji z Kliniką Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, opublikowane w *Circulation Cardiovascular Imaging*, będące pierwszym w światowej literaturze doniesieniem ujawniającym niekorzystny wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej na funkcję serca u osób z prawidłowym BMI, które według tradycyjnej, dotychczas funkcjonującej definicji były uważane za całkowicie zdrowe, nawet bez istotnych czynników ryzyka, i w związku z tym nie stanowiły obiektu działań prewencyjno-leczniczych. Wyniki tych badań mogą zmienić praktyczne podejście do tej grupy osób i objęcie jej skrupulatniejszą opieką medyczną, co być może znajdzie swój wyraz w nowych standardach prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Jak napisał w komentarzu redakcyjnym Sheldon Litwin, światowy autorytet w dziedzinie echokardiografii oraz funkcji mięśnia serca i kardiomiopatii w otyłości, praca ta „może zmienić nasze myślenie o tym, w jaki sposób otyłość wpływa na strukturę i funkcję serca i przyczynić się do udoskonalenia działań mających na celu prewencję i leczenie chorób serca związanych z otyłością. (...) Praca ta powinna wpłynąć na zmianę naszego pojmowania definicji otyłości, jak również naszego spojrzenia na współzależność pomiędzy czynnikami dietetycznymi, aktywnością fizyczną, kompozycją ciała i funkcją serca. Termin „otyłość z prawidłową masą ciała” prawdopodobnie stanie się częścią leksykonu dla wszystkich, którzy zajmują się kardiologią prewencyjną na gruncie badawczym i praktycznym.” (II A: 18).

Uczestniczyłam również w badaniach prowadzonych wspólnie z Cleveland Clinic z Ohio w USA, które wykazały przydatność echokardiograficznego pomiaru intensywności ech rozproszonych w ocenie nasilenia włóknienia mięśnia serca u pacjentów z zespołem metabolicznym i dysfunkcją lewej komory serca. (II A: 19).

Ad.4.

Badania te były prowadzone w kooperacji z ośrodkiem w Brisbane, Australia kierowanym przez światowy autorytet w dziedzinie echokardiografii i metabolicznego uszkodzenia mięśnia serca prof. T.H. Marwicka i zostały opublikowane w edycji jednego z najważniejszych czasopism kardiologicznych – Journal of the American College of Cardiology, poświęconej diagnostyce obrazowej w 2011 r. oraz w czasopiśmie Heart w 2013 r. Praca poświęcona zespołowi metabolicznemu stwarza podwaliny do rozszerzenia wskazań do stosowania antagonistów aldosteronu o grupę pacjentów z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory, ale szczególnie predysponowanych do rozwoju włóknienia miokardium i niewydolności serca jakimi są właśnie chorzy z zespołem metabolicznym. Dotychczasowe standardy postępowania zalecają prewencyjno-lecznicze stosowanie u nich inhibitorów enzymu konwertującego lub antagonistów receptora angiotensynowego. Biorąc jednak pod uwagę pojawiające się z czasem zjawisko zmniejszonej skuteczności działania tych leków, dodatkowa blokada efektów aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron z użyciem antagonistów aldosteronu może przynieść wymierne korzyści w postaci zmniejszenia chorobowości i śmiertelności. Praca ta jest pierwszym w światowej literaturze doniesieniem udawdniającym skuteczność skojarzonego leczenia inhibitorami enzymu u konwertującego angiotensynę/blokerami receptora angiotensynowego i antagonistami aldosteronu na strukturę i funkcję serca u chorych z grupy szczególnie wysokiego ryzyka, jaką stanowią pacjenci z zespołem metabolicznym. Jednocześnie jest też jedną z pierwszych prób (poprzednia dotyczyła chorych z „czystym” nadciśnieniem tętniczym) udawdniających skuteczność antagonistów aldosteronu u chorych z tzw. rozkurczową niewydolnością serca. W komentarzu redakcyjnym do tej pracy napisano: „praca jest unikatowa poprzez to, że dostarcza dowodów na korzystny efekt antagonistów aldosteronu w zespole metabolicznym, który (...) jest kolejnym potencjalnym celem dla bardziej kompleksowej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron. Biorąc pod uwagę rosnącą zapadalność na to schorzenie, niezdolność chorych do wystarczającej modyfikacji stylu życia oraz znaczącą chorobowość i śmiertelność związaną z tym schorzeniem, społeczność medyczna potrzebuje nowych interwencji terapeutycznych modyfikujących przebieg choroby, a taką jest w tym przypadku zaproponowana

przez autorów blokada efektów aldosteronu”. Podobnie u osób otyłych bez innych współistniejących schorzeń ze stwierdzoną dysfunkcją lewej komory serca wykazano korzystny wpływ antagonizmu aldosteronowego na czynność lewej komory wyrażoną parametrami tkankowej echokardiografii dopplerowskiej, właściwości akustyczne mięśnia serca oceniane echokardiograficznie intensytopetrią ech rozproszonych odzwierciedlającą stopień włóknienia miokardium oraz stężenie markerów syntezy i degradacji kolagenu. Wyniki tego badania stanowią przesłankę dla zastosowania antagonistów aldosteronu celem poprawy funkcji lewej komory u osób otyłych, co w dobie światowej epidemii otyłości może być jednym z najważniejszych działań w profilaktyce następstw kardiologicznych tego schorzenia w społeczeństwach państw uprzemysłowionych. (II A: 16, 20).

Ad.5.

Przejawem zainteresowania udziałem układu cytokin w etiopatogenezie niewydolności serca, choroby niedokrwiennej i nadciśnienia tętniczego były prace obejmujące ocenę wpływu leczenia zastoinowej niewydolności serca na stężenia ogólnoustrojowe TNF-alfa i interleukiny-6 opublikowane w Kardiologii Polskiej 2001, badania nad zależnością ogólnoustrojowych stężeń wyżej wymienionych cytokin i odwracalności dysfunkcji skurczowej u chorych z zawałem mięśnia serca przedstawione na łamach International Journal of Cardiology 2005, a także zaprezentowane na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego 2003, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2000 r. i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2000 i 2003, jak również badania nad zależnością między stężeniami TNF-alfa w surowicy a geometrią lewej komory u chorych na nadciśnienie tętnicze opublikowane w Advances in Clinical and Experimental Medicine 2005 oraz zaprezentowane na konferencji „Nadciśnienie tętnicze jako problem interdyscyplinarny” 2005. (II A: 5; II D: 24, 38).

Ad.6.

Tematem szeroko zakrojonych obserwacji z zastosowaniem techniki echokardiograficznej, w tym doplera tkankowego, była dysfunkcja rozkurczowa mięśnia serca w różnych stanach patologicznych, przede wszystkim nadciśnieniu tętniczym, chorobie niedokrwiennej serca i niewydolności serca. Te kompleksowe badania pozwoliły na poznanie zależności pomiędzy dysfunkcją rozkurczową serca a tolerancją wysiłku fizycznego, nasileniem aktywacji neurohumoralnej oraz immunologiczno-zapalnej, umożliwiły także wzbogacenie stosowanych dotychczas

metod diagnostycznych choroby niedokrwiennej serca o ocenę parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory w echokardiografii obciążeniowej. (II D: 31, 34, 37, 48).

Wykorzystanie metody echokardiograficznej umożliwiło także przeprowadzenie badań nad udziałem dysfunkcji rozkurczowej lewego przedsionka w patogenezie izolowanego migotania przedsionków, które zostały przedstawione na międzynarodowych kongresach Polskiego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2003 roku oraz opublikowane w Europace w 2006 r. (II A: 6).

We współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przeprowadzone zostały badania nad wpływem metali ciężkich na funkcję rozkurczową lewej komory serca przedstawione na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego 2002 i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2002 oraz opublikowane w amerykańskim czasopiśmie Toxicology Mechanisms and Methods w 2004 r. (II A: 4).

Mój dorobek po doktoracie obejmuje 14 prac poglądowych, które powstały m. in. podczas zgłębiania tematyki związanej z planowanymi i przeprowadzanymi badaniami i dotyczą: dysfunkcji rozkurczowej mięśnia serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej, leczenia chorych po zawale mięśnia serca, etiopatogenezy i leczenia zespołu płucno-sercowego, zespołu przewlekłego zmęczenia, nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie okłomenopauzalnym, zapobiegania powikłaniom krążeniowym u chorych na cukrzycę, znaczenia wskaźników neurohormonalnych oraz cytokin w ocenie ryzyka po zawale mięśnia serca, diagnostyki laboratoryjnej przewlekłej niewydolności serca, przerostu mięśnia serca, zaburzeniom funkcji mięśnia serca u chorych ze schorzeniami metabolicznymi, oceny echokardiograficznej pacjentów z endokrynopatiami, restenozy po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej oraz omdleń z przyczyn kardiologicznych (II D: 14, 16, 17, 18, 19, 22, 25, 26, 29, 35, 36, 40, 49, 50).

Ponadto jestem współautorem rozdziału w monografii w języku angielskim na temat patogenezy, leczenia i profilaktyki powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą wydanej przez amerykańskie wydawnictwo Nova Science Publishers „Focus on Diabetes Mellitus Research” 2005. (II D: 39).

Brałam udział w przygotowaniu 3 opisów kazuistycznych: tętniaka prawej tętnicy wieńcowej i gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej pochodzenia

niemiażdżycowego zamieszczonego w Kardiologii Polskiej, ostrego zespołu wieńcowego u chorego z zaawansowaną niewydolnością serca opublikowanego w Kardiologii Polskiej oraz zespołu kardiomiopatii indukowanej stresem u chorego z nadpłytkowością zamieszczonego w Postęпах Kardiologii Interwencyjnej. (II A: 17; II D: 41, 46).

Aktualnie prowadzone przeze mnie prace badawcze dotyczą:

1. Oceny wpływu antagonizmu aldosteronowego oraz blokady kanału potasowego I_f na funkcję lewej komory serca oraz wydolność fizyczną u chorych z niewydolnością serca i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF).
2. Roli polimorfizmu receptora witaminy D w rozwoju zaburzeń struktury i funkcji lewej komory serca.
3. Oceny zależności pomiędzy stężeniem galektyny-3 oraz N-acetyl-seryl-aspartyl-lisyl-proline (Ac-SDKP) a upośledzeniem tolerancji wysiłku u chorych z niewydolnością serca i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF).

Jestem recenzentem czasopisma Journal of Clinical Ultrasound i Polski Przegląd Kardiologiczny.

Jestem ekspertem Komisji Bioetycznej przy Dolnośląskiej Izbie Lekarskiej.

Za swoją działalność naukową uzyskałam następujące nagrody:

1. W 2005 roku Zespołową Naukową Nagrodę Ministra Zdrowia za cykl 3 publikacji dotyczących echokardiograficznej oceny funkcji lewej i prawej komory serca u chorych na cukrzycę, chorobę niedokrwinną serca i nadciśnienie tętnicze.
2. W 2005 roku Nagrodę Naukową III stopnia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za opublikowane w pismach American Journal of Cardiology i Diabetes Care prace „Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension” oraz „Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients”.

3. W 2009 roku Nagrodę Zespołową Naukową Ministra Zdrowia za cykl 4 prac dotyczących dysfunkcji mięśnia serca w chorobach metabolicznych („Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus-an ultrasonic strain/strain rate study” Diabetic Medicine 2007, „Use of body weight and insulin resistance to select obese patients for echocardiographic assessment of subclinical left ventricular dysfunction” American Journal of Cardiology 2008, „Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 in premenopausal obese women: relationship to cardiac function” International Journal of Obesity 2008 i “Subclinical impairment of left ventricular function in young obese women: Contributions of polycystic ovary disease and insulin resistance” Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008).

Milosz Mielke