

Recenzja rozprawy

**„OCENA WPŁYWU MUTACJI C34T ORAZ A860T GENU *AMPD1* NA
WYBRANE PARAMETRY KLINICZNE I BIOCHEMICZNE
U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 i CHOROBEŃ WIEŃCOWĄ”**

na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Ewy Gąterskiej

**Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w
Szczecinie**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Maria Pietrzak-Nowacka

Prof. dr hab. med. Robert J. Gil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CMKP,
CSK MSWiA
ul. Wołoska 137
02 – 507 Warszawa
Tel: +48225081100
E-mail: robert.gil@cskmswia.gov.pl

W krajach rozwiniętych choroba wieńcowa (ChW) jest najczęstszym schorzeniem układu krążenia, a zawał serca i nagła śmierć sercowa są najczęstszymi przyczynami zgonów. Przeciętna roczna częstość występowania choroby wieńcowej wynosi ok. 250-300 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców. Choroba wieńcowa dotyczy głównie mężczyzn po 40. roku życia, a u kobiet po menopauzie ilość zachorowań zrównuje się niemal z mężczyznami. Liczba zachorowań na chorobę wieńcową serca rośnie z wiekiem, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka. W grupie osób starszych zapadalność na tę chorobę jest dla obu płci podobna.

Choroba wieńcowa charakteryzuje się upośledzeniem przepływu krwi przez tętnice wieńcowe na skutek zmian miażdżycowych tych naczyń. Obraz kliniczny choroby wieńcowej jest dość zróżnicowany; jej najbardziej znanymi postaciami są dławica piersiowa (w przebiegu stabilnej ChW) oraz zawał serca (w przebiegu ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego). Najnowsza nomenklatura w zależności od dynamiki objawów chorobowych klasyfikuje postacie kliniczne ChW jako formy ostrych i przewlekłych zespołów wieńcowych.

Choroba wieńcowa jest obarczona ogromną liczbą czynników ryzyka, z których obok takich jak: płeć męską, podeszły wiek, siedzący tryb życia, menopauzę, podwyższone stężenie fibrynogenu, homocysteiny, lipoproteiny A oraz kwasu moczowego we krwi do najważniejszych należą: wysokie stężenie cholesterolu krwi, (szczególnie powyżej 130 mg% stężenie cholesterolu LDL, niskie zaś (poniżej 35 mg% stężenie cholesterolu HDL), palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze. Ogromnie ważnym czynnikiem ryzyka jest również **cukrzyca** (przyspieszająca procesy miażdżycowe) oraz otyłość brzuszna.

Cukrzyca typu 2 (DM) to przewlekła, społeczna choroba metaboliczna, nazywana jest często epidemią XXI wieku. Na świecie szacuje się, iż choruje na nią bliska pół miliarda ludzi, a szacuje się, że w 2045 r. ich liczba wzrośnie do 700 mln. W Polsce na cukrzycę choruje ok. 3 mln osób, wśród których ok. 750 tys. pozostaje niezdiagnozowanych.

DM pojawia się najczęściej po 40 rż; połowa chorych na cukrzycę jest w wieku od 40-59 lat, największa chorobowość przypada na 60-70 r.ż. DM ma związek z pochodzeniem etnicznym i predyspozycją genetyczną. Istnieje prawdopodobnie rodzinna predyspozycja do choroby wieńcowej, aczkolwiek, jak do tej pory, nie jest znany gen ani zespół genów, które miałyby być odpowiedzialne za chorobę niedokrwinną serca

Do czynników ryzyka wystąpienia DM zalicza się: nadwagę lub otyłość [BMI powyżej 25 kg/m² i/lub obwód w pasie powyżej 80 cm u kobiet, powyżej 94 cm u mężczyzn],

cukrzycę występującą w rodzinie [rodzice lub rodzeństwo], małą aktywność fizyczną, przynależność do grupy etnicznej lub środowiskowej, wcześniej wykryty stan przedcukrzycowy, cukrzycę ciążową, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, zespół policystycznych jajników, choroby układu sercowo-naczyniowego. Jak widać część z nich jest tożsama z czynnikami ryzyka ChW.

Wśród przewlekłych powikłań cukrzycy należy wymienić zespoły mikroangiopatii i makroangiopatii cukrzycowej. Powikłania o typie mikroangiopatii pod postacią retinopatii, nefropatii oraz neuropatii pojawiają się częściej w cukrzycy t.1. Zespoły makroangiopatii pod postacią choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu czy miażdżycy tętnic kończyn dolnych występują częściej w DM. Na rozwój przewlekłych powikłań poza hiperglikemią mają wpływ zwłaszcza dobowe wahania glikemii, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia.

Patofizjologia powstawania zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych jest złożona. Istnieje kilka mechanizmów, „poprzez które przewlekła i ostra hiperglikemia może wpływać na ryzyko sercowo-naczyniowe. We wczesnej fazie cukrzycy występuje dysfunkcja śródbłonna, o czym świadczą zmiany napięcia naczyniowego. Dyslipidemia to kolejny możliwy mechanizm powstawania zmian miażdżycowych, gdyż u chorych na cukrzycę często stwierdza się podwyższone stężenia trójglicerydów - TG (triacylglycerols) i cholesterolu LDL (LDL-cholesterol), które dodatkowo korelują z hiperglikemią poposiłkową, która wywołuje również stres oksydacyjny i powstawanie reaktywnych form tlenu (wolne rodniki). Nadmiar wolnych rodników narusza integralność komórek i tkanek, zwiększa przepuszczalność śródbłonna, prowadzi do oksydacji lipidów, glukozy, fragmentacji białek, unieczynnienia niektórych enzymów oraz zaburzenia cyklu życiowego komórek. Hiperglikemii poposiłkowej towarzyszy także wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych oraz trójglicerydów (czynniki sprzyjające rozwojowi miażdżycy), aktywacja kinazy białkowej C – enzymu biorącemu udział w aktywacji procesów transkrypcyjnych (czyli procesów regulujących syntezę białek w komórce) wywołujących trwałe zmiany w komórkach. Jednocześnie dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia, czego następstwem jest zwiększona skłonność do powstawania zakrzepów w naczyniach – kolejny ważny czynnik ryzyka powstawania blaszek miażdżycowych.”

Wymienione procesy wywołują uszkodzenia śródbłonna prowadząc do powstania blaszek miażdżycowych i zwężenia światła naczynia. Ich następstwem są zaburzenia przepływu, prowadzące do rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych w cukrzycy.

Od lat 90-tych XX wieku uważa się, iż rozpoznanie DM u pacjentów, u których nie wystąpił zawał serca, powoduje takie samo ryzyko wystąpienia epizodu sercowo-

naczyniowego jak u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Choroby układu sercowo-naczyniowego (tzw. miażdżycopochodne) - znacznie częściej współistnieją z cukrzycą typu 2 – 41% niż z cukrzycą typu 1 – 16%. W Polsce u ponad 40% pacjentów z cukrzycą t.2 współistnieje choroba sercowo-naczyniowa. Zgony z powodu powikłań cukrzycy dotyczą nawet 46% pacjentów poniżej 60 roku życia. Współzależność cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych jako wzajemnych czynników ryzyka sugeruje wspólne podłoże występowania zmian organicznych.

Podłoże genetyczne DM jest nadal przedmiotem badań naukowych. *W badaniach populacyjnych wykazano, że chorobowość u potomstwa obojga rodziców chorujących na cukrzycę wynosi od 25,2 do 26,5%, natomiast, jeśli rodzice nie chorowali na cukrzycę tylko 6,1 do 10,4%. Jeżeli jedno z pary bliźniąt jednojaowych ma cukrzycę, ryzyko, że drugie z bliźniąt również rozwinie cukrzycę w ciągu życia wynosi ponad 90%, podczas gdy dla bliźniąt dwujajowych wynosi ono 25-50%. DM z insulinoopornością i dysfunkcją komórki beta prawdopodobnie dziedziczy się w sposób wielogenowy, gdzie przekazywany jest niekorzystny układ alleli w kilkunastu a być może kilkudziesięciu genach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy istnieje kilkadziesiąt genów, które przyczyniają się do zwiększenia ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2. Do cukrzyc monogenowych wywołanych mutacją pojedynczego genu należą: cukrzyca MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), cukrzyca mitochondrialna (cukrzyca dziedziczona w linii matczynej) oraz cukrzyca noworodkowa.*

Podobnie od dawna są badane genetyczne uwarunkowania chorób układu krążenia. Z piśmiennictwa wynika, że na patogenezę choroby niedokrwiennej serca, jej występowanie zwłaszcza w młodszym wieku czy stopień nasilenia, może mieć wpływ wiele genów. Poznano wiele mutacji genów odpowiadających za zaburzenia metabolizmu lipidów (geny apolipoproteiny B, apolipoproteiny E, lipazy lipoproteinowej, białka transportującego estry cholesterolu). Ponadto analizowano też geny odpowiadające m.in. za: aktywność konwertazy angiotensyny, wrażliwość tkanek na angiotensynę II, zwiększone stężenie czynników prozapalnych (gen interleukiny 6, interleukiny 1 β , transformującego czynnika wzrostu beta) czy też zaburzenia procesu krzepnięcia i fibrynolizy (geny glikoprotein, czynników krzepnięcia czy fibrynogenu). Mutacje te mogą być związane ze zróżnicowanym stopniem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

Gen deaminazy 1 monofosforanu adenozy - AMPD1 (*adenosine monophosphate deaminase 1*) zlokalizowany na chromosomie 1 (p13) koduje specyficzną dla mięśni formę enzymu deaminazy adenylanowej - AMP (*adenosine monophosphate*). Deaminaza AMP

katalizuje deaminację AMP do monofosforanu inozyny- IMP (*inosine monophosphate*) w mięśniach. Mutacje w genie *AMPD1* występują u około 20% populacji kaukaskiej. Często stwierdzane są u pacjentów cierpiących na miopatię wywołaną wysiłkiem. Jak słusznie zauważa Doktorantka; „*AMPK służy jako czujnik energii komórkowej, którego działanie ma na celu utrzymanie właściwego stężenia ATP w komórce poprzez fosforylację enzymów regulujących metabolizm oraz przez regulację ekspresji odpowiednich genów. AMPK stymuluje wychwyt glukozy w mięśniach poprzez zwiększenie ekspresji i translokację transportera glukozy GLUT4 (glucose transporter), stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach i wątrobie, hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie oraz hamuje lipolizę i syntezę lipidów. Dyskutowana jest rola AMPK jako potencjalnego mediatora dla leków uwrażliwiających na insulinę tkanki od niej zależne.*” Mutacje genu *AMPD1*, prowadząc do zmniejszenia aktywności deaminazy AMP, powodują kumulację AMP w komórkach mięśni szkieletowych, co może wpływać na aktywność wielu enzymów, np. prowadzić do aktywacji kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (*AMP- activated protein kinase AMPK*).

W moim przekonaniu powyższe dane w pełni uzasadniają celowość podjęcia przez lek. med. Ewę Gątarek badań nad oceną wpływu mutacji c34t oraz a860t genu *ampd1* na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 i chorobę wieńcową.

Doktorantka sformułowała w swojej rozprawie 2 główne cele badawcze. Są to:

1. Ocena częstości występowania mutacji C34T i A860T genu *AMPD1* u pacjentów z chorobą wieńcową z towarzyszącą cukrzycą typu 2.
2. Analiza zależności genotyp-fenotyp obejmująca mutacje C34T i A860T genu *AMPD1* oraz cechy kliniczne z uwzględnieniem elementów zespołu metabolicznego oraz parametrów biochemicznych krwi u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą typu 2.

Do grupy badanej zakwalifikowano 196 dorosłych pacjentów (54 kobiety i 142 mężczyzn) z DM i CAD, w wieku od 40-70 lat, rozpoczynających leczenie w Poradni Diabetologicznej SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie. Kryterium włączenia pacjenta do grupy badanej była obecność DM oraz CAD potwierdzonej koronarograficznie.

Doktorantka stworzyła ciekawą grupę kontrolną, na którą składało się 200 noworodków (w tym 96 chłopców) urodzonych w Katedrze Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii PAM w Szczecinie w latach 2004-2005 jako populacyjna grupa kontrolna dla badań genetycznych.

Druga część grupy kontrolnej stanowiło 136 pacjentów (27 kobiet i 109 mężczyzn) z chorobą wieńcową bez cukrzycy, z oznaczonymi genotypami C34T oraz A860T genu *AMPD1*.

Dane dotyczące badania podmiotowego i przedmiotowego pochodziły z dostępnej dokumentacji medycznej: historii chorób Poradni Diabetologicznej SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie oraz kart informacyjnych leczenia szpitalnego dostarczonych przez pacjentów.

Podczas pierwszej wizyty w w/w Poradni Diabetologicznej wykonywano podmiotowe i przedmiotowe badanie lekarskie wraz z oceną parametrów antropometrycznych (masa ciała, wzrost, obwody w talii i biodrach), które posłużyły do obliczenia wskaźnika masy ciała - BMI (*body mass index*) oraz stosunku talia/biodra - WHR (*waist to hip ratio*). Pomiar ciśnienia tętniczego metodą RR wykonywano trzykrotnie po 10 min odpoczynku. Od każdego pacjenta z grupy badanej podczas tej wizyty w warunkach na czczo pobierano krew żylną dla oznaczenia stężeń: glukozy, HbA_{1c}, mocznika, kreatyniny, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, triacylogliceroli oraz na badanie genetyczne.

W grupach kontrolnych nie pobierano materiału biologicznego do obecnego badania, wykorzystano bazę danych z wcześniej oznaczonymi parametrami pacjentów.

Badania genetyczne wykonano w Zakładzie Biochemii Klinicznej i Molekularnej PUM w Szczecinie. Metodyka badań genetycznych została bardzo szczegółowo opisana i jest oparta o metodykę wykorzystywaną w renomowanych ośrodkach publikujących swoje prace w wysokoimpaktowych czasopismach medycznych.

Badania biochemiczne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie. Próbkę krwi żyłnej pobrane od każdego pacjenta grupy badanej ChW(+)/DM(+) w warunkach na czczo były badane w celu oceny stężeń: glukozy, HbA_{1c}, kreatyniny oraz lipidów. Stężenie glukozy badano metodą enzymatyczno-amperometryczną (Cobas GLUC 800: 04404483190 with a Super GL system, Diagnostic Systems, Germany). Stężenie HbA_{1c} mierzono w próbkach krwi z K₃EDTA używając metody immunoturbidymetrycznej (Cobas, HbA_{1c} 150: 20753521322). Pomiarów surowiczych stężeń kreatyniny oraz lipidów dokonano przy użyciu Bio-Autoanalizatora Cobas Integra 800 (Roche).

Rozprawa doktorska lek. med. Ewy Gąterskiej została starannie wydana, liczy 48 stron, zawiera 7 tabel i 5 rycin. Jej układ jest stosunkowo przejrzysty i dzieli się na typowe dla rozprawy doktorskiej rozdziały: wstęp, cele badania, materiał, metodykę, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Ponadto Doktorantka uwzględniła dodatkowe składowe, takie jak: piśmiennictwo, streszczenia (polskie i angielskie) oraz wykaz skrótów i wykaz tabel i rycin.

Praca została napisana dobrym językiem literackim oraz przygotowana starannie pod względem graficznym. Autorka posłużyła się bogatym, liczącym 68 pozycje piśmiennictwem, z zauważalną reprezentacją doniesień polskich autorów. Niewątpliwie uzyskane wyniki poszerzają te znane z wcześniejszych doniesień. Z tej perspektywy wartość tej pracy jest więc tym większa.

Rozprawa rozpoczyna niezbyt obszerny Wstęp (9 stron), zawierający bogatą informację dotyczącą cukrzycy: definicja, epidemiologia, klasyfikacja) jak i czynniki jej ryzyka oraz metody leczenia. Znaleźć w nim można również informacje na temat powikłań układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy, patofizjologii zmian miażdżycowych oraz genetyki dot. chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2 (w tym potencjalny wpływ mutacji genu AMPD1 na przebieg chorób układu sercowo-naczyniowego). Aczkolwiek nieco rozczarowujące jest dla mnie brak nieco więcej informacji o schorzeniach miażdżycopochodnych układu sercowo-naczyniowego.

W części Materiał, liczącej jedną stronę w jasny sposób przedstawiony jest dobór pacjentów do badania z przedstawieniem stosunkowo „szerokich” kryteriów włączenia oraz wyłączenia (np. tylko zdawkowe stwierdzenie: CAD potwierdzona koronarograficznie). Jednak fakt zarejestrowania badania i uzyskanie zgody stosownej Komisji Bioetycznej (a tym samym dostosowanie się do wymogów przedstawiania choremu informacji o badaniu oraz podpisania tzw. świadomej zgody) co do uczestnictwa w nim jest godny pochwały. Pozwolę sobie również zwrócić uwagę na fakt raczej rzadko spotykanej dwuczęściowej grupy kontrolnej (200 noworodków oraz 136 osób dorosłych) przy braku jednoznacznego wyjaśnienia co było tego powodem... Schemat badania mógłby być przedstawiony na stosownym diagramie, którego uzupełnieniem byłby dokładny opis poszczególnych etapów badania. Szkoda, że takowego nie ma...

W części Metodyka Doktorantka na 5-ciu stronach jasno przedstawia zakres badań klinicznych jak i zastosowane metody badawcze w oznaczeniach genetycznych oraz laboratoryjnych. Nie mam najmniejszej wątpliwości, iż są one porównywalne do tych stosowanych w ramach uznanych światowych projektów naukowych. Opis zastosowanych metod statystycznych nie budzi żadnych moich wątpliwości, iż analiza statystyczna została przeprowadzona właściwie.

W części Wyniki, zajmującej 8 stron znajduje się 7 tabel i 5 rycin Doktorantka przedstawia uzyskane przez siebie wyniki. Najważniejsze z nich można zawrzeć w czterech punktach:

1. Częstości genotypów i alleli mutacji C34T *AMPDI* w grupie badanej CAD(+)DM(+) oraz w grupach kontrolnych CAD(+)DM(-) i w populacyjnej grupie noworodków nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami.
2. Analiza częstości genotypów i alleli mutacji A860T genu *AMPDI* w grupie badanej CAD(+)DM(+) oraz grupach kontrolnych CAD(+)DM(-) i noworodków wykazała, że częstość genotypu AT oraz allela T nie różniła się istotnie pomiędzy grupą badaną CAD(+)DM(+) a grupą kontrolną noworodków, ale w obu tych grupach była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej CAD(+)DM(-).
3. Analiza parametrów antropometrycznych i biochemicznych pacjentów z grupy badanej CAD(+)DM(+) podzielonych wg. genotypu polimorfizmu C34T *AMPDI* wykazała, że nosiciele allela T (CT+TT) w stosunku do homozygot CC mieli istotnie wyższe stężenie Chol, Chol LDL, wcześniejszy wiek wystąpienia objawów oraz istotnie dłuższy czas trwania CAD.
4. Analiza parametrów antropometrycznych i biochemicznych u pacjentów grupy badanej CAD(+)DM(+) podzielonych wg genotypu mutacji A860T *AMPDI* wykazała, że heterozygoty AT w stosunku do homozygot AA były istotnie starsze, a objawy CAD występowały u nich w starszym wieku.

Licząca 6 stron Dyskusja nieco rozczarowuje. Znaleźć tam można głównie przedstawienie własnych wyników oraz odniesienie do badań grupy Safranowa. Zapewne ma to związek z niezbyt bogatą literaturą i trochę pionierskim podejściem do związków między CAD, a DM ale nie ma o tym ani słowa... W końcowej części tej sekcji sekcji rozprawy, tj. Podsumowanie - Doktorantka omawia i analizuje uzyskane wyniki w tym również na tle zgromadzonego piśmiennictwa. Dopiero w tym miejscu dowiadujemy się, iż przeprowadzone badania są niejako kontynuacją prac zespołu Safranowa. Rodzi się pytanie o związki Doktorantki z tą grupą. Zwraca również uwagę na fakt zbyt krótkiego okresu obserwacji grupy badanej nie podjęła się oceny rokowniczej swoich znalezisk. Niewątpliwie to mógłby być następny krok w działalności naukowej Doktorantki.

W moim głębokim przekonaniu uzyskane rezultaty w pełni upoważniają Doktorantkę do wyciągnięcia wniosków, które dobrze korespondują z założeniami i celami pracy. Wynika z nich, że:

1. Mniejsza częstość allela 860T *AMPDI* u pacjentów z CAD bez DM niż u noworodków, ale taka sama u pacjentów z CAD i DM jak u noworodków,

w połączeniu z obserwacją, że objawy CAD u nosicieli allele 860T z DM pojawiają się później niż u homozygot 860AA z DM, skłaniają do sformułowania hipotezy, że allele 860T *AMPDI* chroni przed CAD ale tylko osoby bez DM. Przy obecności DM wpływ ochronny znika lub jest ograniczony tylko do osób młodszych.

2. Obserwowany u pacjentów z DM istotnie wcześniejszy wiek rozpoznania CAD wśród nosicieli allele 34T *AMPDI*, a późniejszy wśród nosicieli allele 860T w odniesieniu do homozygot typu dzikiego (34CC, 860AA), sugerują przeciwstawny wpływ alleli 34T i 860T na wiek ujawnienia się CAD u osób z DM.
3. Genotypy C34T i A860T *AMPDI* nie wydają się być związane z obecnością poszczególnych antropometrycznych i biochemicznych cech zespołu metabolicznego u pacjentów z CAD i towarzyszącą DM.

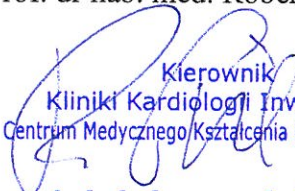
Reasumując stwierdzam, że praca doktorska lek. med. Ewy Gąterskiej została bardzo dobrze zaplanowana i konsekwentnie wykonana. Napisana jest poprawnym językiem i dostarcza licznych ciekawych spostrzeżeń, popartych dobrym opracowaniem statystycznym.

Rozprawa lek. med. Ewy Gąterskiej, wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marioli Pietrzak-Nowackiej jest wartościowym opracowaniem naukowym ciekawego i coraz bardziej zauważalnego problemu klinicznego jakim jest wpływ genów na prezentację kliniczną oraz rokowanie chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Doktorantka posługując się prawidłową metodyką badawczą, zrealizowała postawiony sobie cel pracy. Rozprawa ta posiada spore wartości zarówno poznawcze jak i praktyczne., a moje krytyczne uwagi w żadnym przypadku nie zmniejszają jej wagi.

Tak więc w mojej opinii rozprawa doktorska lek. med. Ewy Gąterskiej spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie autorki rozprawy, lek. med. Ewy Gąterskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
KLINIKA KARDIOLOGII INWAZYJNEJ
w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
02-507 Warszawa, Wołoska 137
tel. 22 50 81 100, fax. 22 50 81 177
www.cmkp.edu.pl

Prof. dr hab. med. Robert J. Gil


Kierownik
Kliniki Kardiologii Inwazyjnej
Centrum Medycznego/Kształcenia Podyplomowego
prof. dr hab. n. med. Robert Gil

