



AUTOREFERAT

Dr n. med. Longin Bartłomiej Niemczyk

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Imię i nazwisko **LONGIN BARTŁOMIEJ NIEMCZYK**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.
 - dyplom ukończenia studiów wyższych medycznych na kierunku lekarskim 31.05.1999r., uzyskany na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny),

 - dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie Ekonomiki Zdrowia 05.09.2005r., uzyskany na Wydziale Nauk Ekonomicznych Uniwersytetu Warszawskiego,

 - tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych uzyskany 23 kwietnia 2008r. pod kierunkiem dr hab. n. med. Stanisława Niemczyka, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi,

 - stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, specjalność nefrologia, uzyskany 12 października 2010r. (z wyróżnieniem) na podstawie rozprawy doktorskiej: „*Wpływ mocznicy i metody leczenia dializami na konwersję i wiązanie hormonów tarczycy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek*”
Promotor: **dr hab. n. med. Janusz Wyzgał, prof. nadzw. WUM,**
Recenzenci: **prof. dr hab. n. med. Ewa Żukowska – Szczechowska**
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Załuska

 - tytuł specjalisty w dziedzinie nefrologii uzyskany 28 listopada 2011r. pod kierunkiem lek. Ewy Filipowicz, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi,

 - tytuł specjalisty w dziedzinie transplantologii klinicznej uzyskany 27 listopada 2015r. pod kierunkiem dr hab. n. med. Michała Wszoly, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi,

 - certyfikat ukończenia szkolenia dla osób wykonujących procedury medyczne, odpowiedzialnych za planowanie procedur medycznych i doświadczeń oraz

za ich przeprowadzenie i dla osób uśmiercających zwierzęta wykorzystywane do procedur. I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; 8-22 września 2015r.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- od 01 października 1999r. do 31 marca 2001r. – lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Warszawie,

- od 01 października 1999r. do 30 września 2001r. – asystent w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie,

- od 01 października 2001r. do chwili obecnej – asystent, wykładowca, a następnie adiunkt w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego).

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

a. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Ocena tolerancji dożylnego podania bolusa glukozy u pacjentów z i bez cukrzycy typu 2 w czasie zabiegu hemodializy i jego wpływ metaboliczny oraz na odpowiedź układu sercowo – naczyniowego”.

b. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Niemczyk Longin**, Schneditz Daniel, Wojtecka Anna, Szamotulska Katarzyna, Smoszna Jerzy, Niemczyk Stanisław. *Glucose tolerance in patients with and without type 2 diabetes mellitus during hemodialysis*. **Diabetes Research and Clinical Practice**. **2021**; 173: 108694 DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108694

IF: 8,18; MEiN: 100

2. **Niemczyk Longin**, Buszko Katarzyna, Schneditz Daniel, Wojtecka Anna, Romejko Katarzyna, Saracyn Marek, Niemczyk Stanisław. *Cardiovascular Response to Intravenous Glucose Injection during Hemodialysis with Assessment of Entropy Alterations*. **Nutrients**. **2022**; 14(24): 5362. DOI: 10.3390/nu14245362

IF: 6,706; MEiN: 140

3. **Niemczyk Longin**, Romejko Katarzyna, Szamotulska Katarzyna, Schneditz Daniel, Niemczyk Stanisław. *Changes of Hemodynamic Parameters after Intradialytic Glucose Injection*. *Nutrients*. **2023**; 15(2): 437. DOI: 10.3390/nu15020437

IF: 6,706; MEiN: 140

ŁĄCZNIE Z CYKLU: IF 21,592; MEiN 380 pkt.

c. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Zaburzenia metaboliczne wynikające z insulinooporności i nietolerancji glukozy oraz zaburzeń w zakresie gospodarki adipocytokinowej są bardzo częste u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (SNN) i w istotny sposób przyczyniają się do wysokiej zachorowalności i śmiertelności w populacji pacjentów leczonych w programie hemodializ (HD). Dotyczy to chorych ze SNN bez cukrzycy, a problem jest jeszcze bardziej złożony i nasilony u pacjentów z cukrzycą. Brakuje jednak praktycznych i czułych metod charakteryzujących stopień insulinooporności w rutynowych warunkach klinicznych w celu lepszego dostosowania i kontroli tego stanu, jak również określenia roli zaburzeń hormonów tkanki tłuszczowej w powstawaniu zaburzeń metabolicznych u tych chorych.

Dożylne podawanie glukozy powoduje słabsze wydzielanie insuliny przez komórki β niż podanie doustne, czego można się spodziewać, ponieważ taka forma podania omija fizjologiczną współstymulację wydzielania insuliny przez glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) i inne hormony jelitowe wydzielane w przewodzie pokarmowym, a tym samym znosi efekt inkretynowy, który u osób zdrowych odpowiada za 20-70% uwalniania insuliny zwiększając zarówno wątrobowy wychwyt glukozy, jak i obwodową utylizację glukozy, zmniejszając czas trwania i wysokość hiperglikemii.

Wydaje się, że dożylne podanie glukozy u pacjentów dializowanych w czasie zabiegu hemodializy, mogłoby pozwolić na ustalenie rozpoznania cukrzycy i nasilenia zaburzeń metabolicznych w tej grupie pacjentów, co nie było dotychczas sprawdzone, a naukowo jest bardzo interesujące.

Innym częstym i ważnym problemem u chorych leczonych HD jest hipotensja śróddializacyjna, a częstość występowania ostrego niedociśnienia u osób starszych z cukrzycą może sięgać nawet 50%. Ostre epizody hipotensji mogą skutkować zmniejszeniem wieńcowego przepływu krwi z następowym niedokrwieniem lub zawałem mięśnia sercowego, a nawet zgonem z przyczyn kardiologicznych. Mogą także przyczyniać się do większego

przyrostu masy ciała w okresie międzydializacyjnym, wymagającego następnie nadmiernej ultrafiltracji, szybkiego zmniejszenia objętości krwi i szybkiego zmniejszenia objętości pozakomórkowej podczas kolejnej sesji HD, co może ponownie prowadzić do kolejnego epizodu hipotensji śróddializacyjnej.

Na zmiany objętości krwi krążącej szczególnie mocno narażeni są pacjenci starsi, cierpiący na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze lub zastoinową niewydolność serca. Znaczne ryzyko przeciążenia objętościowego stwierdza się też u pacjentów, u których przyrost masy ciała pomiędzy kolejnymi sesjami HD jest nie mniejszy niż 2,5 kg lub 3,5% idealnej masy ciała, co obserwuje się nawet u 30% chorych. Taki stan wymaga ultrafiltracji powyżej 10 ml/h/kg m.c. i wiąże się ze wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wykazano, że istnieje indywidualna krytyczna bezwzględna objętość krwi, poniżej której rozwijają się powikłania śróddializacyjne. Monitorowanie względnej zmiany objętości krwi (RBV) za pomocą ciągłego nieinwazyjnego pomiaru stężenia hemoglobiny, hematokrytu czy białka całkowitego w krążeniu pozaustrojowym podczas HD może zapobiec hipotensji poprzez unikanie krytycznych poziomów RBV, ale nie jest rutynowo stosowane.

Istnieją także przekonujące dowody, że efekty hemodynamiczne roztworów hipertonicznych są w znacznym stopniu spowodowane osmotyczną stymulacją wazopresyny i indukowanym przez nią obwodowym zwężeniem naczyń, a nie tylko wzrostem objętości.

Wydaje się, że podanie dożylnie hipertonicznego roztworu glukozy powinno wywołać istotne efekty objętościowe z powodu osmotycznych przesunięć płynów, zwiększając w ten sposób objętość osocza i krwi, a nawet przeciążenie objętościowe u chorych na cukrzycę. Z drugiej strony należy pamiętać, że glukoza stymuluje również insulinozależną wazodylatację i zwiększa odżywczy przepływ krwi do tkanek obwodowych u osób zdrowych, bez cukrzycy. Ta wazodylatacja najwyraźniej przeciwstawia się wazopresyjnemu efektowi hipertonicznej glukozy nawet w obecności znacznego zwiększenia objętości u pacjentów bez cukrzycy, ale u chorych z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym z upośledzonym stężeniem glukozy na czczo, można oczekiwać, że osmotyczna stymulacja wazopresyny spowoduje wzrost ciśnienia tętniczego z powodu nieobecnej wazodylatacji zależnej od insuliny.

Różna odpowiedź hemodynamiczna na hipertoniczną glukozę u pacjentów bez cukrzycy i z cukrzycą może mieć ważne konsekwencje kliniczne w odniesieniu do terapii płynami: podanie hipertonicznej glukozy w celu przywrócenia stabilności hemodynamicznej podczas HD prawdopodobnie zakończy się niepowodzeniem u pacjentów bez cukrzycy, ale prawdopodobnie zakończy się sukcesem u pacjentów z cukrzycą.

Dynamika objętości po dożylnym teście tolerancji glukozy, z uwzględnieniem aspektów osmolarności, nie została dotychczas zbadana i porównana u pacjentów z HD bez cukrzycy i z cukrzycą. Z drugiej strony, opracowano kilka technik monitorowania zmian hematokrytu, stężenia hemoglobiny i białka całkowitego wywołanych przez ultrafiltrację w celu monitorowania wielkości hemokoncentracji wywołanej przez ultrafiltrację. HD oferuje zatem niemal wyjątkowe warunki do badania dynamiki objętości spowodowanej dożylnym podaniem bolusa stężonej glukozy.

Gdy glukoza jest podawana w postaci bolusa, jak w przypadku dożylnego testu tolerancji glukozy, oczekuje się, że efekty osmotyczne będą przemijające, ponieważ glukoza jest wchłaniana do komórek w celu przeprowadzenia glikolizy lub glikogenezy, eliminowana przez nerki, a w przypadku HD nadmiar glukozy jest również eliminowany przez układ pozaustrojowy. Ponieważ nadmiar glukozy jest skutecznie usuwany przez klirens pozaustrojowy, dynamika objętościowa glukozy może być również badana u chorych na cukrzycę podczas HD.

Można zatem oczekiwać, że osmotyczny i objętościowy efekt obciążenia glukozą będzie zależał od szybkości insulinozależnego wchłaniania glukozy, determinowanego przez wydzielanie insuliny przez trzustkę oraz przez wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę. U pacjentów z cukrzycą efekt objętościowy bolusa glukozy będzie prawdopodobnie przedłużony. Pomiar hemodilucji w trybie on-line, określające ilościowo osmotyczny i objętościowy efekt glukozy, mogłyby być zatem wykorzystane do oceny (nie)tolerancji glukozy za pomocą prostej i nieinwazyjnej technologii RBV.

Na podstawie projektu powstało 5 prac:

Ad. 1

Glucose tolerance in patients with and without type 2 diabetes mellitus during hemodialysis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021; 173: 108694 DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108694

W tej pracy zbadano tolerancję pacjentów z i bez cukrzycy typu 2 na podanie bolusa glukozy w trakcie hemodializy.

Podanie wlewu stężonej glukozy podczas hemodializy w ilości porównywalnej do tej stosowanej w doustnym teście tolerancji glukozy wykazało oczekiwane duże różnice w wynikowych poziomach insuliny i tylko niewielkie, aczkolwiek istotne różnice w poziomach glukozy w osoczu, parametrach kinetycznych glukozy i pozaustrojowym usuwaniu glukozy między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy.

Nieoczekiwanie małe różnice w przejściowych stężeniach glukozy można wyjaśnić porównywalnym czasem dystrybucji glukozy w przestrzeni pozakomórkowej niezależnie od stanu cukrzycy oraz porównywalną eliminacją glukozy przez trwającą hemodializę, gdzie eliminacja glukozy jest znaczna i wynosi w granicach 30% ilości glukozy podanej do badania. Jednak u pacjentów bez cukrzycy, pomimo identycznych wartości przepływu osocza i zdolności dyfuzyjnych dializatorów użytych w tym badaniu, klirens glukozy, zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzustrojowy jest wyższy niż u chorych z cukrzycą.

Postawiono hipotezę, że przedłużające się podwyższone stężenia glukozy we krwi, wtórne do upośledzonej eliminacji glukozy u pacjentów z cukrzycą, zwiększa pozaustrojową eliminację glukozy podczas dializy. Podczas gdy frakcyjne usuwanie glukozy (mex%) mieści się w zakresie 30% i nie różni się między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy, mex% istotnie wzrasta wraz ze wzrostem insulinooporności niezależnie od statusu cukrzycy. Frakcja glukozy odzyskanej w dializacie po śróddializacyjnym obciążeniu glukozą może być zatem namiastką wykrywania upośledzonej dyspozycji glukozy. Glukoza stale mierzona w zużytym dializacie mogłaby być pomocna w identyfikacji pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy. Z drugiej strony, podawanie glukozy podczas dializy jest bezpieczne nawet u pacjentów z cukrzycą, ponieważ po 60 minutach od podania glukozy jej stężenie wraca niemal do poziomu sprzed infuzji.

Na podstawie prezentowanej pracy stwierdzono, że istnieją jedynie niewielkie, ale istotne różnice w kinetyce glukozy określonej na podstawie śróddializacyjnego testu tolerancji glukozy wykonanego u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Jednak większa ilość glukozy odzyskiwanej w dializacie u pacjentów z narastającą insulinoopornością i cukrzycą wskazuje, że upośledzona utylizacja glukozy u takich pacjentów mogłaby być mierzona podczas HD za pomocą nieinwazyjnej metody ilościowego oznaczania stężenia glukozy i insuliny w dializacie bez wymogu pobierania próbek krwi. Ponadto infuzja glukozy podczas hemodializy jest bezpieczna również u pacjentów z cukrzycą.

Mój znaczący udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założen badania (współautor koncepcji badania), rekrutacji pacjentów, przeprowadzeniu badania (rola wiodąca), opracowaniu i przeanalizowaniu danych, analizie piśmiennictwa oraz zredagowaniu manuskryptu i korespondencji z redakcją wspólnie z prof. Danielem Schneditzem (zaangażowanie - równe, recenzja pisma - równe).

Ad. 2

Cardiovascular Response to Intravenous Glucose Injection during Hemodialysis with Assessment of Entropy Alterations. Nutrients. 2022; 14(24): 5362. DOI: 10.3390/nu14245362

Zmienność i złożoność procesów biologicznych jest przejawem potencjału adaptacyjnego narządu w odpowiedzi na zmieniające się warunki środowiska. Metody matematyczne i statystyczne analizujące zmienność i złożoność rejestrowanych sygnałów biomedycznych umożliwiają ocenę tych procesów i przewidywanie reakcji organizmu na określone bodźce zewnętrzne. Badania odpowiedzi organizmu na określone bodźce bardzo często sprowadzają się do oceny funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego i jego komponentów współczulnych lub przywspółczulnych. Oceny tej dokonuje się za pomocą analiz zmienności rytmu serca (HRV) i ciśnienia tętniczego oraz oceny zmian ich złożoności wyrażonej zmianami entropii.

Pacjenci z mocznicą, podobnie jak osoby z cukrzycą, mają upośledzoną HRV, co może zwiększać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obniżona HRV u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest niezależnym predyktorem śmiertelności, a rozpoczęcie przewlekłej hemodializoterapii znacząco poprawia wskaźniki HRV.

Jednym ze sposobów przedstawienia zmienności i złożoności procesów biologicznych jest entropia permutacyjna amplitudy (AAPE), a wpływ dożylnego podawania glukozy podczas dializy na zmiany entropii w sygnałach rejestrowanych z układu krążenia nie był dotychczas badany.

W niniejszej pracy stwierdzono, że AAPE zmniejszyła się podczas hemodializy u wszystkich pacjentów w przypadku wszystkich sygnałów hemodynamicznych (APEE(HR) czynności serca, APEE(fiSYS) ciśnienia skurczowego, APEE(CO) objętości wyrzutowej, APEE(TPR) oporu naczyniowego, APEE(EJT) czasu wyrzutu), z wyjątkiem AAPE(fiMAP) ciśnienia średniego i AAPE(fiDIA) ciśnienia rozkurczowego u pacjentów z cukrzycą.

Wlew glukozy prowadził z kolei do wzrostu AAPE(CO) u wszystkich pacjentów, natomiast AAPE(HR) i AAPE(EJT) wzrosły istotnie tylko u badanych z cukrzycą, natomiast AAPE(fiSYS), AAPE(fiDIA), AAPE(fiMAP) i AAPE(TPR) wzrosły tylko u pacjentów bez cukrzycy.

Podobne zmiany APEE do obserwowanych w trakcie hemodializy można zaobserwować podczas testów pochyleniowych i choć mechanizm ich powstawania jest prawdopodobnie inny, to bezpośrednią przyczyną omdleń jest hipowolemia centralna,

a zbliżające się omdlenia w teście pochyleniowym wiążą się zwykle ze zmniejszeniem entropii skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi.

Entropia jest rozumiana jako miara dynamicznej stabilności i zdolności adaptacyjnych, zmniejszenie entropii wskazuje, że hemodializa upośledza system kontroli układu krążenia w zakresie radzenia sobie z zewnętrznymi czynnikami, a badany jest narażony na większe ryzyko śróddializacyjnej niestabilności. Obserwacje te, wraz ze stwierdzeniem, że parenteralne wlewy glukozy podczas hemodializy zwiększały AAPE(HR) w DM, a AAPE ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach, wskazują, że dożylnie iniekcje glukozy mają potencjał zapobiegania hipotensji śróddializacyjnej.

Na podstawie naszych wyników wydaje się, że AAPE jest obiecującym narzędziem do oceny sygnałów sercowo-naczyniowych podczas hemodializy oraz podczas specyficznych interwencji, takich jak podawanie płynów. Przyszłe badania mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat tego, czy AAPE sygnałów sercowo-naczyniowych jest przydatna do przewidywania niestabilności hemodynamicznej, tak aby można było uniknąć śróddializacyjnych zdarzeń chorobowych i ryzyka omdleń poprzez zastosowanie określonych środków zaradczych, takich jak wlew stężonego roztworu glukozy. Podawanie glukozy podczas hemodializy, nawet u osób z cukrzycą, jest bezpieczne i może zapobiec hipotensji śróddializacyjnej, ważnemu problemowi dializy. Tego typu podejście ma charakter innowacyjny.

Podsumowując, amplituda entropii permutacyjnej amplitudy sygnałów sercowo-naczyniowych zmniejsza się podczas hemodializy, wskazując na zmniejszoną zdolność adaptacyjną mechanizmów kontroli układu krążenia do odpowiedzi na tę perturbację układu terapeutycznego. Spadek entropii jest odwracany przez podanie glukozy, co wskazuje na poprawę mechanizmów kontroli układu krążenia. Wielkość zmian entropii zależy od rodzaju zmiennej sercowo-naczyniowej oraz od grupy badanych pacjentów. Stępienie odpowiedzi na hemodializę i na iniekcję glukozy u chorych na DM wynika prawdopodobnie z upośledzenia funkcji układu autonomicznego.

Mój znaczący udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania (autor koncepcji badania), rekrutacji pacjentów, przeprowadzeniu badania (rola wiodąca), opracowaniu i przeanalizowaniu danych, analizie piśmiennictwa oraz zredagowaniu manuskryptu i korespondencji z redakcją (rola wiodąca)

Ad. 3

Changes of Hemodynamic Parameters after Intradialytic Glucose Injection. Nutrients. 2023; 15(2): 437. DOI: 10.3390/nu15020437

Spadek ciśnienia tętniczego podczas zabiegu hemodializy (HD) wiąże się z podwyższoną śmiertelnością, ogłuszeniem mięśnia sercowego, niedokrwinnym uszkodzeniem mózgu, nasileniem procesów zapalnych oraz niedokrwieniem nerek lub jelit. Kluczowe jest jednak nie tylko leczenie hipotensji śróddializacyjnej (IDH), ale także zapobieganie epizodom nadciśnieniowym podczas HD.

Epizody spadków ciśnienia tętniczego i objawy hipotensji, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha, zawroty głowy, są dla pacjentów bardzo stresujące i pogarszają ich jakość życia. Uzasadnia to poszukiwanie nowych metod terapeutycznych, które mogłyby zapobiec spadkom ciśnienia tętniczego podczas HD.

Do metod zapobiegania IDH zalicza się zmniejszenie międzodializacyjnego przyrostu masy ciała, właściwą ocenę suchej masy ciała przed HD, zmniejszenie objętości i szybkości ultrafiltracji oraz ograniczenie stosowania leków hipotensyjnych.

Dodatkową strategią zapobiegania IDH jest zwiększenie wypełnienia naczyń krwionośnych poprzez stosowanie wyższych stężeń sodu w dializacie. Metoda ta nie jest jednak pozbawiona efektów ubocznych, gdyż dodanie dodatkowego ładunku chlorku sodu zwiększa pragnienie, a tym samym zwiększa śróddializacyjny przyrost masy ciała, co mija się z celem zmniejszenia zapotrzebowania na ultrafiltrację.

Dożylne podanie glukozy wydaje się mieć więcej korzystnych aspektów w porównaniu z roztworem soli fizjologicznej. Zwiększa objętość płynu i przejściową tonizację bez dodatkowego obciążenia sodem. Mimo małej próby badawczej można przypuszczać, że nawet duże ilości glukozy nie powodują długotrwałych efektów hemodynamicznych, ponieważ glukoza jest skutecznie eliminowana przez trwającą hemodializę.

Wyniki pracy wskazują, że wlew glukozy w dużej dawce (0,5 g/kg suchej masy ciała) zapobiega poważnemu spadkowi ciśnienia tętniczego podczas HD. Wlew glukozy nie powodował długotrwałego wzrostu SBP u chorych z prawidłowymi wartościami HR przed dializą, ale powodował wzrost SBP po 60 minutach u osób z HR < 60 uderzeń/minutę przed dializą. Można więc stwierdzić, że wlew glukozy zapobiega poważnemu spadkowi SBP u osób z HR < 60 uderzeń/minutę, które mogą nie być w stanie skompensować spadku ciśnienia tętniczego odpowiednim wzrostem HR, co jest jedną z fizjologicznych odpowiedzi na hipowolemię (drugą jest skurcz naczyń obwodowych). Upośledzona odpowiedź autonomiczna w tej grupie pacjentów, w tym chorych z cukrzycą, jest również odpowiedzialna

za niewystarczającą odpowiedź autonomiczną na spadek ciśnienia tętniczego, co prowadzi do rozszerzenia naczyń tętniczych, bradykardii i IDH.

Ogólnie 57% uczestników badania z epizodami wzrostu SBP o więcej niż 20 mmHg stanowili pacjenci z cukrzycą. Pomimo wzrostu SBP o ponad 20 mmHg podczas HD, uczestnicy nie zgłaszali klinicznych objawów nadciśnienia tętniczego, a także nie wymagali interwencji lekarskiej ani dodatkowego leczenia hipotensyjnego przez cały czas trwania HD. Wydaje się zatem, że infuzja glukozy nie była przyczyną ciężkich epizodów nadciśnienia w badanej populacji.

Przeważająca większość badanych pacjentów z niską HR miała cukrzycę (71,4%), a tacy chorzy często mają upośledzoną autonomiczną odpowiedź na hipotensję w porównaniu z osobami zdrowymi. Mechanizmy autonomiczne, takie jak odpowiedź inotropowa mięśnia sercowego lub skurcz naczyń tętniczych, mogą być niewystarczające w cukrzycy do utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi.

U pacjentów z cukrzycą i HR poniżej 60 uderzeń/minutę w 30 minucie od podania glukozy obserwowano wzrost DBP po 60 minutach od wlewu, bez poważnych działań niepożądanych, co ma kluczowe znaczenie dla przewidywania, że może to być potencjalna metoda zapobiegania epizodom IDH w populacji dializowanych z cukrzycą.

Amplituda tętna (PP), czyli różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym krwi, wiąże się z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym u osób z cukrzycą (przyspieszona miażdżycza i sztywność aorty) i z przewlekłą chorobą nerek (PChN). W prezentowanym badaniu PP wzrosła znacząco i pozostała podwyższona po wlewie glukozy, kiedy obserwowano również wzrost SBP. Spadek PP odnotowano od drugiej godziny do końca HD z powodu wzrostu DBP od drugiej godziny do końca HD. Te zmiany zasadniczo tłumaczy się indukowanym przez glukozę zwiększeniem objętości krwi i wynikającym z tego wzrostem rzutu serca, a PP u chorych na cukrzycę była istotnie wyższa w porównaniu z osobami bez cukrzycy, co można tłumaczyć większą sztywnością tętnic u osób z cukrzycą.

Ponieważ, jak wykazano w tym badaniu, wysoka PP wiąże się z podwyższoną śmiertelnością w PChN, a wyższe wartości PP są związane z cukrzycą i podwyższonym SBP na początku dializoterapii, oszacowanie PP powinno być traktowane jako rutynowy pomiar w celu poprawy diagnostyki i procedur leczenia w tej wrażliwej populacji pacjentów z PChN leczonych HD.

IDH wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i ogólną śmiertelnością, dlatego konieczne jest zbadanie nowych metod, które zapobiegają spadkowi ciśnienia tętniczego podczas HD, ale nie prowadzą do przeciążenia objętościowego

i nie powodują znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego. Infuzja glukozy wydaje się łączyć te zalety. Na podstawie prezentowanego badania wydaje się, że infuzja glukozy zapobiega epizodom IDH podczas HD i nie powoduje ciężkich epizodów nadciśnienia. Potrzebne są jednak dalsze badania nad opóźnionym wzrostem ciśnienia tętniczego po podaniu wlewu glukozy u pacjentów z niską HR i/lub cukrzycą.

Mój znaczący udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania (autor koncepcji badania), rekrutacji pacjentów, przeprowadzeniu badania (rola wiodąca), opracowaniu i przeanalizowaniu danych, analizie piśmiennictwa oraz zredagowaniu manuskryptu.

Potencjalne wykorzystanie wyników prac:

Wyniki przeprowadzonych badań dowodzą bezpieczeństwa dożylnych iniekcji glukozy w czasie zabiegu hemodializy, nawet u osób z cukrzycą. Wlew glukozy w dużej dawce (0,5 g/kg suchej masy ciała) zapobiega poważnemu spadkowi ciśnienia tętniczego (hipotensji śróddializacyjnej) podczas hemodializy (HD), czego wcześniej nie badano i nie wykorzystywano. Moim zdaniem ma to duże znaczenie kliniczne, zwłaszcza że efekt zapobiegający hipotensji utrzymuje się w trakcie dalszego trwania zabiegu, bez podawania glukozy.

Pomiar stężeń glukozy w zużytym dializacie mógłby być pomocny w identyfikacji pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy. Nie jest to wykorzystywane w klinice, a wydaje się być możliwe do klinicznego wykorzystania.

Wyniki prezentowanych badań pokazują także, że względna ilość insuliny usuwanej przez dializę jest niska i mieści się w zakresie zaledwie kilku procent, natomiast względna ilość glukozy usuwanej przez dializę jest wysoka i mieści się w zakresie 30%. Pokazuje to, że należy istotnie zmniejszać dawki insuliny przed dializą lub też jej nie podawać w zależności od pory dializy i zapotrzebowania na insulinę. Takie postępowanie może zapobiec niekorzystnemu, nadmiernemu działaniu insuliny w trakcie hemodializy, a także bezpośrednio po dializie. Spostrzeżenie to potwierdza znaczenie kliniczne uzyskanych wyników badań.

Wyniki pracy w zakresie badań hemodynamicznych wykazują, że, oszacowanie amplitudy tętna (PP) powinno być traktowane jako rutynowy pomiar w celu oceny ryzyka

sercowo-naczyniowego i odpowiednio wczesnego włączenia procedur leczenia w populacji pacjentów z cukrzycą i z przewlekłą chorobą nerek leczonych HD. Jest to klinicznie ważny efekt prac.

Wydaje się również, że entropia permutacyjna amplitudy (AAPE) jest obiecującym narzędziem do oceny sygnałów sercowo-naczyniowych podczas hemodializy, a dalsze badania mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat przydatności AAPE sygnałów sercowo-naczyniowych do przewidywania niestabilności hemodynamicznej, tak aby można było uniknąć śróddializacyjnych zdarzeń chorobowych i ryzyka omdleń. Te wyniki pozwalające na postawiony wniosek mają charakter innowacyjny bardzo ważny klinicznie.

d. Inne zainteresowania i osiągnięcia:

- dodatkowo poza cyklem:

Dodatkowo poza cyklem powstały jeszcze 2 inne prace, których jestem współautorem (brałem udział w opracowaniu koncepcji i założeń badania, rekrutacji pacjentów, przeprowadziłem badania, analizowałem piśmiennictwo i współredagowałem manuskrypty). W pierwszej z nich:

- Schneditz D, Niemczyk L, Niemczyk S. *Modeling of insulin secretion and insulin mass balance during hemodialysis in patients with and without type 2 diabetes*. Biocybernetics and Biomedical Engineering. 2021; 41(2): 391 – 401. DOI: 10.1016/j.bbe.2021.02.009 (**IF: 5,687; MEiN: 140**)

badano kinetykę glukozy, insuliny i c-peptydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez niej podczas hemodializy po podaniu bolusa glukozy bezpośrednio do układu pozaustrojowego. Tylko niewielka część wydzielanej insuliny była usuwana przez dializę. Frakcja glukozy usunięta przez dializę w stosunku do ilości glukozy wstrzykniętej była znacząca, ale tylko nieco większa u pacjentów z cukrzycą.

Jednym z celów modelowania matematycznego jest kwantyfikacja wielkości niedostępnych dla bezpośredniego pomiaru, w tym badaniu kwantyfikacja masy i szybkości wydzielania insuliny na podstawie pomiarów stężenia. Kwantyfikacja ta wymaga jednak informacji o objętości dystrybucji.

Ponieważ znana jest masa podawanej glukozy, a uzyskane stężenie glukozy jest mierzone w dożylnym teście tolerancji glukozy, objętość dystrybucji glukozy jest w zasadzie możliwa do określenia. Właściwa objętość dystrybucji glukozy zależy jednak od struktury modelu oraz od tego, czy do identyfikacji parametrów stosuje się model jedno-

czy dwukompartmentowy. Powszechnie przyjmuje się, że glukoza dystrybuje się w objętości pozakomórkowej, ponieważ oczekuje się, że glukoza dotrze do wszystkich komórek. Objętość ta jest jednak podzielona między układy narządów o wysokiej i niskiej perfuzji właściwej, a proces dystrybucji glukozy w całym organizmie jest kontrolowany przez różnice w perfuzji regionalnej. Dlatego przebieg czasowy szybkich przesunięć glukozy, takich jak te po śródtkankowym podaniu glukozy, najlepiej opisuje model podwójnej objętości zewnątrzkomórkowej. To samo dotyczy insuliny (5807 g/mol), porównywalnej wielkością do inuliny (6179 g/mol), klasycznego markera objętości zewnątrzkomórkowej, i najprawdopodobniej także c-peptydu (3021 g/mol), tylko o połowę mniejszego od insuliny. Można zatem przyjąć, że dla trzech substancji: glukozy, insuliny i c-peptydu, istnieje taka sama objętość dystrybucji, czyli objętość zewnątrzkomórkowa.

W tym badaniu, zamiast określać objętość dystrybucji na podstawie pomiarów glukozy, do pomiaru objętości zewnątrzkomórkowej wykorzystano wieloczęstotliwościową analizę bioimpedancji całego ciała, która jest obecnie łatwo dostępna w wielu ośrodkach dializ i jest coraz częściej uznawana za przydatne narzędzie do regularnych pomiarów stanu objętości płynów u pacjentów hemodializowanych, a w tym badaniu zmniejsza liczbę parametrów, które należy zidentyfikować na podstawie dopasowania modelu. Trudnością w ilościowej ocenie trzustkowej sekrecji insuliny jest ograniczona dostępność do stężeń insuliny w układzie wrotnym oraz eliminacja insuliny przez wątrobę w wielkości od 40 do 60% przed dotarciem do krążenia systemowego. Trzustkowa sekrecja insuliny jest zatem niedoszacowana, jeśli nie uwzględnia się wątrobowej eliminacji insuliny.

Ponieważ jednak c-peptyd jest wydzielany z insuliną w równych ilościach i nieistotnie usuwany z wątrobowo-płucnego przepływu krwi, wydzielanie c-peptydu można zidentyfikować na podstawie dopasowania modelu dwukompartimentowego do systemowych stężeń c-peptydu.

Modelowane wydzielanie insuliny wykazuje dwufazową charakterystykę. U chorych z cukrzycą wydzielana jest mniej niż jedna szóstą insuliny, z czego prawie 90% występuje jako wydzielanie drugiej fazy. U chorych bez cukrzycy wydzielanie drugiej fazy obejmuje około 40% ogólnego wydzielania insuliny.

Fracja glukozy usuwana przez dializę wynosi około 30% i jest nieco wyższa u chorych z cukrzycą. Oczekuje się, że frakcja ta będzie się zwiększać wraz ze zmniejszeniem wewnątrzustrojowej utylizacji glukozy u pacjentów z niedoborem insuliny i insulinoopornością.

Podsumowując i pomijając spodziewane różnice w modelowanym wydzielaniu i wykorzystaniu glukozy u pacjentów z cukrzycą i bez niej, podanie dożylną glukozy powoduje jedynie niewielkie różnice w ogólnym bilansie glukozy i insuliny podczas typowego zabiegu hemodializy. Względna ilość insuliny usuwanej przez dializę jest niska i mieści się w zakresie zaledwie kilku procent, natomiast względna ilość glukozy usuwanej przez dializę jest wysoka i mieści się w zakresie 30%.

Z kolei, w drugiej publikacji:

- Schneditz D, Niemczyk L, Wojtecka A, Szamotulska K, Niemczyk S. *Comparable Hemodilution with Hypertonic Glucose in Patients with and without Type-2 Diabetes Mellitus during Hemodialysis*. *Nutrients*. 2023; 15(3): 536. DOI: 10.3390/nu15030536 (IF: 6,706; MEiN: 140)

badano wielkość i przebieg czasowy hemodylucji wywołanej hipertoniczną glukozą u osób z cukrzycą typu 2 (T2D) i bez niej podczas hemodializy.

Glukoza jest wykorzystywana do dostarczania wolnej od elektrolitów wody w przypadkach odwodnienia przy użyciu (zbliżonych do) izotonicznych wlewów glukozy lub do stymulowania przejściowego, wywołanego osmozą, rozszerzenia objętości pozakomórkowej w przypadkach hipowolemicznego niedociśnienia przy użyciu hipertonicznych wlewów glukozy. Ponieważ glukoza jest ostatecznie usuwana i metabolizowana, dostarczanie glukozy nie powoduje długotrwałych zaburzeń rozpuszczenia, takich jak obserwowane przy podawaniu normalnej lub skoncentrowanej soli fizjologicznej. Ten aspekt jest interesujący w hemodializie, ponieważ pozwala uniknąć gromadzenia się sodu.

Glukoza stymuluje także wydzielanie insuliny w trzustce, co pociąga za sobą określone konsekwencje metaboliczne i hemodynamiczne. Wiadomo, że insulina wywołuje rozszerzenie naczyń w dużym, insulinozależnym przedziale tkanki mięśni szkieletowych. Nagła hiperglikemia upośledza jednak mięśniowy mikronaczyniowy przepływ krwi i wazodylatację, potencjalnie ograniczając utylizację glukozy do mięśni szkieletowych. Bez rozszerzenia naczyń mięśni w stanie spoczynku pozostaje słabo perfundowany, wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe jest opóźniony, a systemowe stężenie glukozy pozostaje podwyższone.

Podobieństwo krzywych względnej objętości krwi u osób z T2D i bez T2D sugeruje, że osmotyczne działanie glukozy i hemodynamiczne działanie insuliny mają drugorzędne znaczenie przy parenteralnym podawaniu glukozy podczas hemodializy.

- Kardiologia:

Pierwsze kroki w badaniach naukowych stawiałem w Studenckim Kole Naukowym w Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie, a owocem tej aktywności były 2 prace, zrealizowane z **grantu 8T11E02912p02 Komitetu Badań Naukowych (KBN)**, na temat niestabilności elektrycznej serca u pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory serca i nadciśnieniem tętniczym:

- Oręziak A, Niemczyk M, Opolski G, **Niemczyk L**, Wardyn K, Kuch-Wocial A. *Niestabilność elektryczna serca u chorych z przerostem lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 1999;101(5):397-402. (MEiN 5)

- Opolski G, Oręziak A, Niemczyk M, Wardyn K, **Niemczyk L**. *The signal averaged P-wave ECG for measurement of atrial electrical instability in patients with hypertension and concentric left ventricular hypertrophy*. Biocybernetics and Biomedical Engineering. 2000;20(1):59-65,

w których stwierdziliśmy, że przerost mięśnia serca (LVH) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wpływa na wzrost niestabilności elektrycznej serca ocenianej na podstawie uśrednionego sygnału EKG, a ocena uśrednionego sygnału EKG fali P u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z koncentrycznym LVH może być dobrym narzędziem do oceny niestabilności elektrycznej przedsionków.

Jestem też współautorem i autorem korespondencyjnym pracy:

- Lubas A, Ryzek R, Maliborski A, Dryła P, **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Niemczyk S. *Left Ventricular Strain and Relaxation Are Independently Associated with Renal Cortical Perfusion in Hypertensive Patients*. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019;1133:1-8. doi:10.1007/5584_2018_304 (IF 2,450; MEiN 5),

w której zaobserwowaliśmy, że intensywność odkształcenia i relaksacji lewej komory wpływa na perfuzję korową nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek. Zmniejszenie globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory ma przewagę nad frakcją wyrzutową lewej komory w przewidywaniu spadku perfuzji korowej nerek.

- Nefrologia:

Praca w Klinice Nefrologii Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pozwoliła na rozwijanie moich zainteresowań i prowadzenie badań z zakresu nefrologii, czego wynikiem są prace oryginalne:

- Jędras M, Niemczyk L, Marusza W, Wardyn A. *Czy prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy krwi dowodzi prawidłowej funkcji nerek?* Standardy Medyczne. Problemy Chirurgii Dziecięcej. 2002;3(11):640-642,

której celem była ocena zależności pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy krwi a GFR wyliczonym na podstawie wzoru Cockcroft'a i Gault'a u osób z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi. Z wykonanej analizy wynika, że prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy krwi nie dowodzi prawidłowej funkcji nerek, a w przypadkach wątpliwych, szczególnie przy granicznych wartościach kreatyniny, należy obliczyć GFR i zmodyfikować dawki podawanych leków.

- Niemczyk S, Romejko-Ciepielewska K, Niemczyk M, Matuszkiewicz-Rowińska J, Kulicki P, Niemczyk L, Pyrza M. *Wyniki leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego. Analiza 65 przypadków.* Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2006;115(3):227-233. (MEiN 5), gdzie na podstawie analizy dokumentacji medycznej chorych z alkoholową marskością wątroby stwierdzono, że zespół wątrobowo – nerkowy jest obciążony dużą śmiertelnością, jednak kompleksowe leczenie może przynieść korzystny efekt, ale najskuteczniejszą metodą leczenia jest nadal transplantacja wątroby.

Ponadto w publikacji:

- Niemczyk S, Niemczyk M, Dylewska M, Gołębiowski M, Niemczyk L, Gomółka M. *Multiple intercostal neurofibromas in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease.* Nephrology. 2010;15(8):777-778. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01341.x (IF 1,172) opisany został przypadek współistnienia neurofibromatozy typu 1 i autosomalnie dominującego wielotrobiełowatego zwyrodnienia nerek, które, choć rzadkie, wpływa na postępowanie z pacjentem i nie powinno być pomijane (u chorych z ADPKD i nerwiakami międzyżebrowymi należy przeprowadzić ocenę w kierunku NF1),

a także prace poglądowe:

- Niemczyk L [aut. koresp.], Kościelska M. *Zakażenie układu moczowego u mężczyzn.* Terapia. 2014;22(12 (z. 1)):52-54. (MEiN 5),

w której opisane zostały zasady leczenia zakażenia układu moczowego u mężczyzn,

- Kościelska M, Niemczyk L. *Jak skutecznie i bezpiecznie leczyć moczopędnie chorego z przewlekłą chorobą nerek?* Wiadomości Lekarskie. 2014;67(3):405-409. (MEiN 6),

gdzie omówiliśmy zwięźle zasady prowadzenia leczenia moczopędnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym zagadnienie wyboru leku moczopędnego i jego dawki oraz działań niepożądanych,

- Niemczyk L [aut. koresp.], Dębowska M. *Czynniki stymulujące erytropoezę obecne w praktyce klinicznej*. Wiadomości Lekarskie. 2014;67(3):413-415. (MEiN 6),

w której podsumowany został rozwój leczenia niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zastosowanie ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny i innych nowych czynników stymulujących erytropoezę w tej terapii,

- Dębowska M, Niemczyk L. *Leczenie kwasicy w przewlekłej chorobie nerek*. Wiadomości Lekarskie. 2014;67(3):416-418. (MEiN 6),

gdzie przeanalizowano patomechanizm rozwoju kwasicy metabolicznej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a także jej wpływ na organizm oraz zalecenia terapeutyczne,

- Niemczyk L [aut. koresp.], Dębowska M, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Nerki w chorobach reumatycznych*. Terapia. 2016;24(6 (z. 1)):22-27. (MEiN 5)

w której omówiono najczęstsze zespoły nerkowe w chorobach reumatycznych, z podkreśleniem istotności weryfikacji, czy schorzenie jest spowodowane chorobą reumatyczną, czy też jest wynikiem jej leczenia,

- Niemczyk L [aut. koresp.], Jędras M. *Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*. Wiadomości Lekarskie. 2016;69(5):714-716. (MEiN11),

praca, która była przeglądem przyczyn ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, przedstawiała jego obraz kliniczny oraz zalecenia diagnostyczno – lecznicze;

a także rozdziały w książkach i podręcznikach:

- Niemczyk L, Niemczyk S. *Ocena czynności nerek u pacjenta z chorobą układu sercowo-naczyniowego*. W: Repetytorium z kardiologii: koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. T. 1. Praca zbiorowa pod red. Filipiak K, Grabowski M. Gdańsk: VM Media sp o.o. VM Group sp.k. (grupa Via Medica), 2013. str. 73-80

- Niemczyk S, Niemczyk L. *Anatomia i fizjologia nerek*. W: Rak nerki: współczesna diagnostyka i terapia. Praca zbiorowa pod red. Escudier B, Porta C, Szczylik C. Poznań: Termedia sp. z o.o., 2017. str. 15-25

- Niemczyk G, Niemczyk L, Cudnoch-Jędrzejewska A. *Czynności nerek i wydalanie moczu*. W: Fizjologia człowieka w zarysie: zintegrowane podejście. Praca zbiorowa pod red. Badowska-Kozakiewicz A. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2019. str. 345-356.

- Transplantologia:

Poszerzanie wiedzy i kompetencji lekarskich o specjalizację z transplantologii pozwoliło mi na napisanie prac poglądowych z tej dziedziny:

W artykule

- Kulesza A, Niemczyk L, Niemczyk M. *Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease*. EMJ Nephrology. 2015;3(1):56-62.

omówione zostało przeszczepienie nerki, jako metoda leczenia z wyboru, u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu ich wielotorbielowatego zwyrodnienia o dominującym typie dziedziczenia (ADPKD), a także zwrócono uwagę na specyficzne zagadnienia, na które należy zwrócić uwagę w ADPKD i które należy rozważyć w postępowaniu przed i po przeszczepie u pacjentów z ADPKD, z wyłączeniem procedur rutynowych.

W kolejnej pracy

- Dębowska M, Niemczyk L. *Ostre uszkodzenie nerki przeszczepionej*. Wiadomości Lekarskie. 2015;68(4(cz.2)):675-677. (MEiN 11),

zajmowaliśmy się zagadnieniem ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej, określanego też mianem opóźnionej czynności przeszczepu (DGF - delayed graft function), gdzie omówiono patogenezę rozwoju DGF, możliwości zapobiegania mu, obraz kliniczny i diagnostykę różnicową oraz możliwości terapeutyczne.

W dwóch innych publikacjach:

- Niemczyk L [aut. koresp.], Niemczyk M. *Inhibitory kalcyneuryny po przeszczepieniu nerki*. Terapia. 2016;24(6 (z. 1)):44-49. (MEiN 5)

- Niemczyk L, Niemczyk M. *Zastosowanie inhibitorów sygnału proliferacji u biorców przeszczepu nerki*. Wiadomości Lekarskie. 2017;70(6 cz. II):1189-1192. (MEiN 11),

przedstawiono mechanizmy działania, działania niepożądane i interakcje lekowe ważne w praktyce klinicznej inhibitorów kalcyneuryny i inhibitorów sygnału proliferacji oraz dostępne rodzaje leków i ich praktyczne zastosowanie.

- Dializoterapia:

Szczególną uwagę w nefrologii poświęciłem dializoterapii. Badania prowadzone wśród pacjentów leczonych nerkozastępczo metodą hemodializy i hemodiafiltracji w oddziałach dializ na terenie Polski (Warszawa, Wołomin, Ciechanów, Grodzisk Mazowiecki, Kraków) zaowocowały publikacjami:

- Panasiuk-Jarzyło E, Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Gomółka M, Kulicki P, Sitkowska-Kurzec Z, Zalewska-Waśniewska A, Skorupińska A, Niemczyk L, Pyrza M, Niemczyk M. *Hemodiafiltracja (HDF) w terapii hiperfosfatemii (HF) u chorych leczonych hemodializami (HD)*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2005;9(2):71-73. (MEiN 3),

w której potwierdzono, że hemodiafiltracja może być skuteczną metodą wspomagającą hemodializę w leczeniu hiperfosfatemii, a także

- Niemczyk L [aut. koresp.], Szamotulska K, Niemczyk S, Paklerska E, Klatko W, Sokalski A, Benedyk-Lorens E, Syta U, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Hiperkalemia po hemodializie (HD) i hemodiafiltracja (HDF) - czy jest różnica w efekcie odbicia?* Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2009;13(2):58-62. (MEiN 6),

i rozdziałem

- Szamotulska K, Niemczyk L, Niemczyk S, Klatko W. *Modelling potassium rebound effect in dialysed patients*. W: 114th ICB SEMINAR Eighth International Seminar on Statistics and Clinical Practice, Warsaw, 2011. Warszawa: Polska Akademia Nauk, 2011. str. 80-83, w których opisano, że wzrost stężenia potasu w surowicy krwi 6 godzin po zakończeniu zabiegu (efekt odbicia) jest podobny u pacjentów poddanych zarówno hemodializie, jak i hemodiafiltracji i zależy od różnicy stężenia potasu przed i po dializie, a wzorec efektu odbicia potasu po dializie (podobny w hemodializie i hemodiafiltracji) nie jest związany ani z poziomem Kt/V, ani ze wskaźnikiem redukcji mocznika (URR), czy ultrafiltracją brutto, ale zależy od ultrafiltracji netto, co może odzwierciedlać szybkość usuwania potasu.

Ponadto, w innych pracach, których jestem współautorem:

- Klatko W, Niemczyk S, Pączek L, Szamotulska K, Niemczyk L, Paklerska E, Kucharska K. *Ocena aktywności enzymów proteolitycznych oraz CRP u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) leczonych hemodializą (HD) z użyciem dwóch różnych błon dializacyjnych oraz leczonych hemodiafiltracją (HDF)*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2009;13(2):63-66. (MEiN 6)

- Klatko W, Niemczyk S, Wiśniewski T, Szamotulska K, Niemczyk L, Paklerska E, Pączek L. *Indukcja stanu zapalnego przez zabiegi dializy oraz ocena jego wpływu i wybranych czynników ryzyka na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych u chorych z przewlekłą chorobą nerek*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):373-378. (MEiN 6)

stwierdzono, że stężenia mieloperoksydazy i CRP w surowicy wzrastały w czasie hemodializy (HD) i hemodiafiltracji (HDF) i są dobrymi wskaźnikami biozgodności błon dializacyjnych i zabiegu hemodializy niezależnie od techniki dializacyjnej, poziomy elastazy, kolagenazy, katepsyny B, katepsyny B i L nie wzrastały czasie HD i HDF i nie są dobrymi wskaźnikami biozgodności, a stężenia CRP są większe u chorych leczonych HD i jest to wyraz indukcji stanu zapalnego przez zabiegi dializy. Ponadto wartość grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych u pacjentów HD i DO jest większa i bardziej związana z wiekiem niż u zdrowych i nie wykazuje związku z badanymi czynnikami ryzyka.

We współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego współrealizowałem także grant nr 257 WIM, gdzie koordynowałem współpracę międzyosrodkową i byłem współautorem i autorem korespondencyjnym publikacji. W badaniu poszukiwaliśmy modelu dializy optymalnej. Z dwóch publikacji:

- Gomółka M, **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Szamotulska K, Wyczałkowska-Tomasik A, Rymarz A, Smoszna J, Jasik M, Pączek L, Niemczyk S. ***Protein-Bound Solute Clearance During Hemodialysis***. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1153:69-77. doi:10.1007/5584_2019_336 (IF 2,450; MEiN 5),

- Gomółka M, **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Szamotulska K, Mossakowska M, Smoszna J, Rymarz A, Pączek L, Niemczyk S. ***Biocompatibility of Hemodialysis***. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1251:91-97. doi:10.1007/5584_2019_461 (IF 2,622; MEiN 5)

wynika, że pojedyncza sesja każdej z metod skutecznie obniża zawartość siarczanu indoksyłu (IS) i siarczanu p-krezolu (p-CS), z przewagą obniżenia p-CS i nie ma istotnych różnic w klirensie w zależności od trybów dializacyjnych: hemodializy niskoprzepływowej (lfHD), wysokoprzepływowej (hfHD) i hemodiafiltracji po rozcieńczeniu (HDF). Ponadto stwierdzono, że wszystkie trzy rodzaje hemodializy są biozgodne i raczej nie prowadzą do klinicznie szkodliwych efektów u pacjentów przewlekle leczonych w programie hemodializ. Jednocześnie, enzymy proteolityczne i mieloperoksydaza wydają się mało odpowiednimi wskaźnikami biokompatybilności hemodializy ze względu na niewielkie i różnorodne zmiany. Z kolei wzrost stężenia białka C-reaktywnego wyraża ogólną prozapalną skłonność hemodializy i również nie jest odpowiednim wskaźnikiem biokompatybilności.

Zainteresowania dializoterapią były też podstawą do napisania pracy pogładowej:

- **Niemczyk L, Małyszko J. *Renal Replacement Modality Affects Uremic Toxins and Oxidative Stress***. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:1-10. doi:10.1155/2021/6622179 (IF 7,310, MEiN 100),

nagrodzonej nagrodą naukową J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie omówiono przyczyny rozwoju stresu oksydacyjnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz wpływ terapii nerkozastępczej na stres oksydacyjny, choć nadal istnieje pilna potrzeba uzyskania nowych, bardziej potwierdzonych, odpowiednich i wiarygodnych informacji nie tylko na temat toksyn i ich roli w zaburzeniach metabolicznych, w tym w stresie oksydacyjnym, ale także na temat najlepszej terapii nerkozastępczej w celu zmniejszenia powikłań i przedłużenia życia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

- Zaburzenia hormonalne u pacjentów nefrologicznych w okresie przed i dializacyjnym:

Szczególnie bliski jest mi także temat zaburzeń hormonalnych u pacjentów nefrologicznych.

Początkowo brałem udział w badaniach profilu hormonalnego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Celem pracy

- Niemczyk S, Panasiuk-Jarzyło E, Matuszkiewicz-Rowińska J, **Niemczyk L.** *Ocena przydatności obecności przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie (TPOAb) u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) leczonych hemodializami (HD).* Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2004;111(6):687-691. (MEiN 5),

była ocena prognostycznego znaczenia przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) dla rozwoju niedoczynności tarczycy. Stwierdzono istotne statystycznie podwyższenie stężenia TSH bez istotnej zmiany stężenia wolnych hormonów tarczycy po czterech latach obserwacji w grupie z dużymi stężeniami anty-TPO, ale uzyskane wyniki nie pozwoliły na postawienie kategoriycznych wniosków.

W pracy

- Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Szamotulska K, **Niemczyk L**, Kulicki P, Ostrowski G, Zalewska-Waśniewska A, Sitkowska-Kurzec Z. *Dobowy profil stężeń prolaktyny u chorych na schyłkową niewydolność nerek.* Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2006;116(6):1137-1143. (MEiN 5),

stwierdzono natomiast, że profil wydzielania prolaktyny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, zarówno w okresie przeddializacyjnym, jak i leczonych nerkozastępczo dializami jest nieprawidłowy, ze spłaszczeniem krzywej wydzielania i zanikiem nocnego szczytu wydzielania. W miarę trwania choroby stężenie prolaktyny wzrasta, niezależnie od stopnia niedokrwistości, leczenia erytropoetyną i stanu ogólnego pacjenta, a najwyższe jest u pacjentów leczonych nerkozastępczo w programie hemodializ.

W kolejnych pracach stwierdzono:

- Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Szamotulska K, Sitkowska-Kurzec Z, Gomółka M, Stopiński M, Grochowski M, **Niemczyk L**, Ostrowski G, Kulicki P. *Test z metoklopramidem u chorych z hiperprolaktynemią w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek.* Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2006;116(6):1144-1149. (MEiN 5),

że wynik testu stymulacji metoklopramidem u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest nieprawidłowy, odpowiedź jest upośledzona, podawanie erytropoetyny może poprawić wynik testu, ale przydatność diagnostyczna u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest niewielka.

- Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Sokalski A, Szamotulska K, **Niemczyk L**, Kulicki P, Gomółka M, Ostrowski G. *Test czynnościowy TRH - TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2008;12(3):176-180. (MEiN 6), że test czynnościowy TRH - TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wypada nieprawidłowo, a odpowiedź w teście jest upośledzona. Ponadto stwierdzono, że podawanie erytropoetyny chorym ze schyłkową niewydolnością nerek leczonym w programie hemodializ, a także wzrost stężenia hemoglobiny, poprawia odpowiedź w teście TRH – TSH.

- Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Sokalski A, Szamotulska K, **Niemczyk L**, Sitkowska-Kurzec Z, Gomółka M, Kulicki P, Ostrowski G. *Hiperprolaktynemia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) - ocena wyników testu TRH-PRL*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2009;13(1):1-4. (MEiN 6), że u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek odpowiedź na stymulację wydzielania PRL jest osłabiona, szczególnie u mężczyzn, a najniższa u chorych z nefropatią cukrzycową, podawanie erytropoetyny pogarsza odpowiedź w teście TRH-PRL, podawanie erytropoetyny ani wzrost stężenia hemoglobiny nie poprawiają wyniku testu, a TRH odgrywa niewielką rolę w rozwoju hiperprolaktynemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i dlatego przydatność kliniczna testu TRH – PRL u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest mała.

- Niemczyk S, Sokalski A, Matuszkiewicz-Rowińska J, Szamotulska K, **Niemczyk L**, Sitkowska-Kurzec Z, Kulicki P, Klatko W, Paklerska E, Dziecioł-Jastrzębska M. *Konwersja hormonalna T4 do T3 u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN)*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2009;13(3):148-152. (MEiN 6), że wzrost stężenia hemoglobiny nasila, a podanie erytropoetyny osłabia konwersję T4 do T3, kwasica związana ze stosowaniem buforu octanowego zwiększa konwersję T4 do T3, a konwersja hormonów tarczycy maleje wraz z wiekiem chorych dializowanych.

Ponadto, kontynuacja tych badań, sfinansowana z **grantu młodego badacza 1WM/WB1/08** pozwoliła mi na napisanie i obronę rozprawy doktorskiej p.t.: „*Wpływ mocznicy i metody leczenia dializami na konwersję i wiązanie hormonów tarczycy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek*”,

a także na opublikowanie wyników w artykule

- **Niemczyk L**, Niemczyk S, Szamotulska K, Wyzgał J, Klatko W, Gomółka M, Dubczak I, Romejko-Ciepielewska K, Paklerska E, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Wpływ mocznicy na stężenia hormonów tarczycy i hormonu tyreotropowego*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):337-347. (MEiN 6),

gdzie stwierdzono, że stężenie TSH u pacjentów z niewydolnością nerek jest porównywalne z grupą osób zdrowych, ale ma tendencję do osiągania wyższych wartości niż u osób zdrowych, stężenia zarówno całkowitych hormonów tarczycy (TT4, TT3), jak i ich frakcji wolnych (fT4 i fT3) jest mniejsze w grupie osób z niewydolnością nerek, a najmniejsze w grupie pacjentów hemodializowanych, a stężenie rT3 u osób z niewydolnością nerek nie jest wyższe niż u osób zdrowych, w odróżnieniu od innych chorób przewlekłych.

W trakcie badań zwrócono także uwagę na zaburzenia stężenia testosteronu, czego efektem była publikacja

- Niemczyk S, **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Romejko-Ciepielewska K, Gomółka M, Saracyn M, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Is Free Testosterone Concentration a Prognostic Factor of Survival in Chronic Renal Failure (CRF)?* Medical Science Monitor. 2015;21:3401-3408. doi:10.12659/MSM.894146 (**IF 1,405; MEiN 15**),

gdzie badano stężenia całkowitego i wolnego testosteronu, które były niższe u pacjentów leczonych w programie hemodializ niż u zdrowych pacjentów, zwłaszcza przed planowym zabiegiem dializy i w kwasicy metabolicznej. Ponadto stwierdziliśmy, że poziom wolnego testosteronu może przewidywać długoterminowe przeżycie.

W kolejnych latach kontynuowałem badania nad zaburzeniami hormonalnymi u osób z przewlekłą chorobą nerek. We współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego, przy realizacji **grantu nr 142 WIM** realizowałem projekt na temat wpływu współczynników konwersji hormonów tarczycy, niedoczynności tarczycy i leczenia substytucyjnego u chorych z niewydolnością nerek, czego wynikiem są 2 publikacje:

- Dubczak I, **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Bartoszewicz Z, Szamotulska K, Saracyn M, Niemczyk S. *Wpływ niedoczynności tarczycy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek na współczynniki konwersji i wiązania hormonów tarczycy.* Polski Mercuriusz Lekarski. 2017;42(249):101-105. (**MEiN 7**),

- Dubczak I, **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Szamotulska K, Jasik M, Rymarz A, Bartoszewicz Z, Niemczyk S. *The influence of hypothyroidism and substitution treatment on thyroid hormone conversion ratios and rT3 concentration in patients with end-stage renal failure.* Endokrynologia Polska. 2019;70(2):165-171. doi:10.5603/EP.a2018.0087 (**IF 1,322; MEiN 70**),

z których wynika, że współistnienie niewydolności nerek i niedoczynności tarczycy zmniejsza konwersję tyroksyny do trijodotyroniny, ale nie zwiększa produkcji rT3, niedoczynność tarczycy istotnie zwiększa zaburzenia gospodarki hormonów tarczycy w schyłkowej niewydolności nerek, a w niedoczynności tarczycy u chorych z objawami

schyłkowej niewydolności nerek stwierdza się zmniejszoną tendencję do wiązania hormonów tarczycy z białkami. Ponadto zaobserwowano, że stężenie rT3 u chorych leczonych w programie hemodializ jest mniejsze niż u osób zdrowych, a niedoczynność tarczycy nasila ten stan, hormonalne leczenie substytucyjne nie eliminuje wpływu przewlekłej choroby nerek na hamowanie produkcji rT3, a u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek niedoczynność tarczycy dodatkowo zmniejsza konwersję hormonów tarczycy badaną stosunkiem fT3/fT4 i w mniejszym stopniu T3/T4.

Wyniki innej pracy, której jestem współautorem:

- Niemczyk S, Dudek M, Bartoszewicz Z, Szamotulska K, Woźniacki Ł, Brodowska-Kania D, **Niemczyk L**, Małek W, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Determining the enzymatic activities of iodothyronine 5'- deiodinases in renal medulla and cortex*. Endokrynologia Polska. 2013;64(3):182-185. (IF 1,208; MEiN 15)

sugerują, że aktywność dejodynaz D1 i D2 zarówno w korze jak i w rdzeniu nerki może mieć wpływ na metabolizm hormonów tarczycy. To ustalenie może mieć znaczenie kliniczne dla chorych z upośledzoną funkcją nerek.

Rozwijanie wiedzy o zaburzeniach hormonalnych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek pozwoliło mi też na napisanie 4 prac poglądowych:

- **Niemczyk L [aut. koresp.]**, Niemczyk S. *Zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy w chorobach przewlekłych ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej niewydolności nerek*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):379-385. (MEiN 6),

w której przedstawiono fizjologiczne podstawy regulacji osi podwzgórze-przysadka-tarczyca, zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy w chorobach przewlekłych ("nietarczycowych"), wpływ niewydolności nerek na metabolizm i funkcję hormonów tarczycy oraz możliwy wpływ leczenia nerkozastępczego na metabolizm hormonów tarczycy

- Niemczyk S, Romejko-Ciepielewska K, **Niemczyk L**. *Adipocytokines and sex hormone disorders in patients with chronic renal failure (CRF)*. Endokrynologia Polska. 2012;63(2):148-155. (IF 1,070; MEiN 10),

w której omówiono zaburzenia w funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej, związane z przewlekłą niewydolnością nerek, i ich implikacje kliniczne oraz zaburzenia w zakresie działania hormonów płciowych.

- Niemczyk S, **Niemczyk L**, Romejko-Ciepielewska K. *Basic endocrinological disorders in chronic renal failure*. Endokrynologia Polska. 2012;63(3):250-257. (IF 1,070; MEiN 10), gdzie, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów praktycznych diagnostyki, omówiono hormonalną gospodarkę tarczycową oraz osi podwzgórze – przysadka – nadnercza

oraz podstawowe zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek, w tym wtórną nadczynność przytarczyc, przyczyny i konsekwencje hiperprolaktynemii, insulinooporność i hiperinsulinemię oraz zaburzenia w zakresie hormonu wzrostu, zapoznając czytelników z informacjami na temat definicji i klasyfikacji chorób nerek oraz podstawowymi zaburzeniami metabolicznymi w mocznicy, a także możliwości leczenia hormonem wzrostu.

- Dubczak I, Niemczyk L [aut. koresp.]. *Fizjologia hormonów tarczycy i przyczyny zaburzeń tarczycowych w przewlekłej niewydolności nerek*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2016;20(4):258-261. (MEiN 5),

gdzie przedstawiono aktualny przegląd literatury na temat zaburzeń metabolizmu hormonów tarczycy u chorych z przewlekłymi chorobami, a szczególnie u chorych z niewydolnością nerek.

- Żywienie

Innym istotnym zagadnieniem, którym się zajmowałem jest żywienie pacjentów z chorobami nerek.

W wynikach opublikowanych badań:

- Paklerska E, Niemczyk S, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Niemczyk L, Filipowicz E, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Ocena wpływu stanu zapalnego na stężenia adipocytokin u pacjentów przewlekle dializowanych*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):348-353. (MEiN 6),

- Romejko-Ciepielewska K, Niemczyk S, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Gomółka M, Niemczyk L, Matuszkiewicz-Rowińska J. *Zmiany stężeń leptyny i neuropeptydu w próbie 4-godzinnej głodzenia u chorych hemodializowanych niedożywionych i otyłych w porównaniu z grupą kontrolną*. Lekarz Wojskowy. 2010;88(4):354-361. (MEiN 6)

stwierdzono, że zwiększenie stężenia rezystyny może się wiązać z przewlekłym subklinicznym stanem zapalnym u pacjentów dializowanych, stężenia leptyny i adiponektyny u chorych dializowanych nie wykazują zwiększonych wartości u pacjentów leczonych różnymi metodami leczenia nerkozastępczego (HD i DO) w stosunku do wartości referencyjnych, a rodzaj leczenia dializami nie wpływa również na stężenia całkowitej adiponektyny i wisfatyny, aczkolwiek u chorych leczonych w programie hemodializ, duże stężenia leptyny na czczo i brak istotnego zmniejszenia jej stężenia w próbie głodzenia dowodzi związku tego hormonu tkanki tłuszczowej z rozwojem niedożywienia, co może wynikać ze zmniejszenia stężenia neuropeptydu Y (NPY).

Ponadto byłem współautorem rozdziału na temat żywienia w cukrzycowej chorobie nerek w podręczniku o żywieniu osób z cukrzycą i chorobami towarzyszącymi.

- Jeznach-Steinhagen A, Niemczyk L. *Żywnienie pacjenta z cukrzycową chorobą nerek*. W: *Żywnienie osób z cukrzycą i chorobami towarzyszącymi*. Praca zbiorowa pod red. Jeznach-Steinhagen A. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2020. str. 141-154

- Fizjologia i nefrologia doświadczalna:

Moja współpraca z Zakładem Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniką Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego pozwoliła na realizację projektu na temat kopeptyny jako markera uszkodzenia i progresji zmian w przewlekłej chorobie nerek w modelu doświadczalnym i badaniu klinicznym, sfinansowanego z **grantu nr 307 Wojskowego Instytutu Medycznego**, gdzie uczestniczyłem w zaprojektowaniu i wykonaniu badania, a także koordynowałem współpracę międzyosrodkową oraz uczestniczyłem w zredagowaniu manuskryptu i byłem autorem korespondencyjnym (w obu oryginalnych publikacjach).

Owoce tej współpracy są 2 prace oryginalne:

- Czarzasta K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Niemczyk L [aut. koresp.], Wrzesień R, Tkaczyk M, Puchalska L, Saracyn M, Żmudzki W, Niemczyk S. *Effect of Chronic Kidney Disease on Changes in Vasopressin System Expression in the Kidney Cortex in Rats with Nephrectomy*. BioMed Research International. 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/2607928 (IF 2,197; MEiN 25)

- Niemczyk S, Niemczyk L [aut. koresp.], Żmudzki W, Saracyn M, Czarzasta K, Szamotulska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. *Copeptin Blood Content as a Diagnostic Marker of Chronic Kidney Disease*. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1096:83-91. doi:10.1007/5584_2018_189 (IF 2,126; MEiN 25)

i jedna praca poglądowa:

- Niemczyk L, Marciniuk K, Niemczyk S. *Kopeptyna - znaczenie w klinice*. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2018;22(1):23-26. (MEiN 5)

Celem pierwszej pracy była ocena wpływu przewlekłej choroby nerek (PChN) na zmiany ekspresji układu wazopresynowego w korze nerki u szczurów poddanych różnego stopnia nefrektomii (od 1/2 do 5/6). Po przeprowadzeniu badania stwierdzono, że stężenie kopeptyny i ekspresja mRNA receptorów wazopresyny V1a (V1aR) i V2 (V2R) w korze nerki były istotnie niższe w grupie kontrolnej (bez nefrektomii) w porównaniu z pozostałymi grupami. Natomiast poziom białka V1aR, V2R i AQP2 był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu ze wszystkimi grupami po nefrektomii. Pomimo potwierdzenia istotnej zmiany

ekspresji układu wazopresynergicznego w PChN, konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów wpływu układu wazopresynergicznego na nerki w PChN.

Druga praca była pracą kliniczną, której celem była ocena zawartości kopeptyny jako potencjalnego markera PChN, jako pojedynczej patologii lub ze współistniejącą niewydolnością serca. Stwierdzono, że stężenia kreatyniny, mocznika, CRP, cystatyny, NT-proBNP i kopeptyny wzrastały w osoczu wraz z postępem PChN, a niewydolność serca u chorych z PChN nie była przyczyną istotnego wzrostu stężenia kopeptyny. Współczynniki kopeptyna/kreatynina, kopeptyna/cystatyna C, a zwłaszcza współczynnik kopeptyna/eGFR zwiększały czułość prognostyczną kopeptyny w odniesieniu do niewydolności nerek w PChN, w porównaniu z samą kopeptyną. Stosunek kopeptyna×NT-proBNP zmniejszał się wraz z progresją PChN, osiągając nadir w towarzyszącej jej niewydolności serca. W przeciwieństwie do tego, stosunek kopeptyna×NT-proBNP/kreatynina wzrastał wraz z postępem PChN, osiągając szczyt w towarzyszącej niewydolności serca. Stwierdziliśmy, że kopeptyna jest ważnym markerem w PChN, ale nie dotyczy niewydolności serca w tej chorobie, a obniżenie współczynnika kopeptyna×NT-proBNP oraz wzrost stosunku kopeptyna×NT-proBNP/kreatynina są przydatnymi markerami pogorszenia funkcji serca w PChN.

W pracy poglądowej omówiono jeden z nowych markerów diagnostycznych w nefrologii, jakim jest kopeptyna oraz przedstawiono możliwości zastosowania kopeptyny w diagnostyce i monitorowaniu różnych jednostek chorobowych.

- Genetyka: badanie predyspozycji genetycznych

W ramach współpracy wielośrodkowej, m.in.: Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z Wojskowym Instytutem Medycznym, współpracowałem także nad realizacją projektu na temat roli czynników genetycznych w rozwoju zaburzeń rytmu u chorych z przewlekłą chorobą nerek i serca oraz cukrzycowej choroby nerek finansowanego z **grantu WIM nr 171**. Efektem tej współpracy są 2 prace:

- Saracyn M, Kisiel B, Bacht A, Franaszczyk M, Brodowska-Kania D, Żmudzki W, Szymański K, Sokalski A, Klatko W, Stopiński M, Grochowski J, Papliński M, Goździk Z, **Niemczyk L**, Bober B, Kołodziej M, Tlustochowicz W, Kamiński G, Płoski R, Niemczyk S. *Value of multilocus genetic risk score for atrial fibrillation in end-stage kidney disease patients in a Polish population*. Scientific Reports. 2018;8(1):1-8. doi:10.1038/s41598-018-27382-5 **(IF 4,011; MEiN 40)**
- Saracyn M, Kisiel B, Franaszczyk M, Brodowska-Kania D, Żmudzki W, Małecki R, **Niemczyk L**, Dyrła P, Kamiński G, Płoski R, Niemczyk S. *Diabetic kidney disease:*

Are the reported associations with single-nucleotide polymorphisms disease-specific? World Journal of Diabetes. 2021;12(10):1765-1777. doi:10.4239/wjd.v12.i10.1765 (IF 4,560; MEiN 100).

W pierwszym badaniu stwierdzono, że wieloogniskowy genetyczny wynik ryzyka, który łączył 13 wcześniej opisanych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, wykazał istotny i niezależny związek z migotaniem przedsionków w polskiej populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych w programie hemodializ i współistniejącym migotaniem przedsionków. W celu potwierdzenia tych związków konieczne są dalsze badania na większych grupach pacjentów. Wyniki drugiej pracy sugerują, że wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów, które wcześniej wiązano z cukrzycową chorobą nerek, mogą nie być specyficzne dla cukrzycowej choroby nerek i mogą zwiększać ryzyko dla przewlekłej choroby nerek o innej etiologii, w szczególności dotyczącej kłębuszków nerkowych.

- Hematologia

W ostatnich latach, dzięki współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Hematologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, współpracuję przy badaniu dysfunkcji nerek u pacjentów poddawanych przeszczepom komórek macierzystych.

Dotychczas powstały 2 prace poglądowe

- Jaguś D, Lis K, Niemczyk L, Basak G. *Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation-Etiology, management, and perspectives*. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2018;11(4):195-205. doi:10.1016/j.hemonc.2018.07.004

- Jaguś D, Niemczyk L, Małyшко J. *Uszkodzenie nerek po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych*. Przegląd Lekarski. 2018;75(7):350-353. (MEiN 10),

w których omówiono mechanizmy uszkodzenia nerek u biorców autologicznych i allogenicznych komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem podejścia diagnostycznego i terapeutycznego oraz zaproponowano algorytm oceny uszkodzenia nerek po przeszczepie komórek macierzystych i wyznaczono najpilniejsze obszary badań, których celem jest identyfikacja chorych zagrożonych ciężkim uszkodzeniem nerek i opracowanie strategii nefroprotekcyjnych i 1 praca oryginalna

- Waszczuk-Gajda A, Vesole D, Małyшко J, Jurczyszyn A, Wróbel T, Drozd-Sokołowska J, Boguradzki P, Mądry K, Tomaszewska A, Biliński J, Król M, Niemczyk L, Olszewska-Szopa M, Jędrzejczak W, Basak G. *Real-world prognostic factors in autotransplanted multiple myeloma patients with severe renal impairment: study of the Polish Myeloma Study Group*.

Archives of Medical Science. 2020:1-10. doi:10.5114/aoms.2020.93442 (IF 3,318; MEiN 100),

z której wynika, że optymalny dobór chorych, w tym: dobry stan sprawności i wyższe stężenie albuminy (każdy wzrost stężenia albumin o 1g/dl), choroba odpowiadająca na chemioterapię przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, dawka melphalanu dostosowana do stadium przewlekłej choroby nerek oraz intensywna opieka wspomagająca po przeszczepie są kluczowe dla osiągnięcia akceptowalnych wyników leczenia chorych na szpiczaka mnogiego i z przewlekłą chorobą nerek.

- Interna ogólna i inne:

W roku 2020 pojawiła się padnemia COVID-19, a moja praca z pacjentami zakażonymi wirusem SARS-CoV-2, w tym jako ordynatora oddziału COVID VIIB CSK UCK WUM, zaowocowała powstaniem 1 listu do redakcji

- Niewiński G, Małyшко J, **Niemczyk L**, Pawlak M, Żebrowski P, Rydzewski A. *Diagnosis and recovery from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is challenging in kidney patients: tests are an issue.* Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2020;130(5):463-465. doi:10.20452/pamw.15345 (IF 3,277),

z którego płyną wnioski, że w dobie pandemii SARS-CoV-2 powinniśmy zachować ostrożność w populacji z chorobą nerek, a środki ostrożności w zakresie kontroli zakażeń dla COVID-19 powinny być kontynuowane podczas wykonywania powtórnej oceny, ponieważ stan obniżonej odporności może dać wątpliwe wyniki testu i 1 publikacji:

- Zajenkowska A, Wiśniewska D, Leniarska M, Jasielska M, Bodecka M, Zajenkowski M, Kaźmierczak I, Klimiuk J, **Niemczyk L**, Niemczyk K, Pinkham A. *Predictors of depressive symptoms among hospitalized COVID-19 patients with respiratory problems.* Psychology Health & Medicine. 2022:1-10. doi:10.1080/13548506.2022.2121970 (IF 3,898; MEiN 70),

w której wśród unikalnej próby pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 i wymagających wsparcia oddechowego obserwowaliśmy raczej umiarkowany poziom objawów depresyjnych u większości pacjentów, pomimo spodziewanego dużego stopnia objawów i zasugerowano, aby opieka medyczna nad pacjentami o większej wrażliwości emocjonalnej i podatności na stres była uzupełniona o wsparcie psychologiczne w celu przeciwdziałania objawom depresyjnym i wspieraniu powrotu do zdrowia.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

- wieloletni współpracownik Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
- wieloletni współpracownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie,
- wieloletni współpracownik Otto Loewi Research Center, Division of Physiology, Medical University of Graz, 8010 Graz, Austria.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

a. osiągnięcia dydaktyczne

- **nauczyciel akademicki** od 01.10.1999r. do dnia dzisiejszego - prowadzi zajęcia z fizjologii człowieka i nefrologii w języku polski i angielskim (English Division) dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- organizator fakultetu „Wprowadzenie do interpretacji wyników i planowania badań. Podstawy epidemiologii klinicznej i biostatystyki” na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w roku akademickim 2010/2011, 2011/2012 oraz 2012/2013.

- współautor 5 rozdziałów w podręcznikach:

- Szamotulska K, Niemczyk L, Niemczyk S, Klatko W. Modelling potassium rebound effect in dialysed patients. W: 114th ICB SEMINAR Eighth International Seminar on Statistics and Clinical Practice, Warsaw, 2011. Warszawa: Polska Akademia Nauk, 2011; 80-83.
- Longin Niemczyk, Stanisław Niemczyk. I.17. Ocena czynności nerek u pacjenta z chorobą układu sercowo – naczyniowego. Repetytorium z kardiologii: koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. T. 1 pod red. K.J. Filipiaka i M. Grabowskiego. Gdańsk, Via Medica. 2013, 438; 73 – 81.
- Stanisław Niemczyk, Longin Niemczyk. Rozdział 1. Anatomia i fizjologia nerek. W: Rak Nerki – współczesna diagnostyka i terapia pod red. C. Szczylika, B Escudeira i C Porty. TERMEDIA. 2017; 15-26.

- Grzegorz Niemczyk, Longin B. Niemczyk, Cudnoch-Jędrzejewska Agnieszka Barbara. Rozdział 20. Czynności nerek i wydalanie moczu. W: Fizjologia człowieka w zarysie. Zintegrowane podejście. pod red. Anna M. Badowska-Kozakiewicz. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2019; 345-356.
- Anna Jeznach – Steinhagen, Longin Niemczyk. Żywienie pacjenta z cukrzycową chorobą nerek. W: Żywienie osób z cukrzycą i chorobami towarzyszącymi. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2020; 141 – 154.

b. osiągnięcia organizacyjne

- **wieloletni pracownik Komisji Rekrutacyjnych**, nagrodzony 30 października 2017r. nagrodą specjalną JM Rektora WUM za osiągnięcia organizacyjne:

- członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie w latach: 2000 – 2008,
- członek Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2012 – 2016,
- sekretarz Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2016 i 2017,
- sekretarz Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 2017r. do chwili obecnej.

- **lekarz w Oddziale COVID VIID (2020/2021), a później organizator i ordynator Oddziału COVID VIIB w szpitalu CSK UCK WUM w 2021r.,**

- **lekarz prowadzący program leczenia choroby Fabry’ego w Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2020r.,**

- **członek komitetów organizacyjnych 23 konferencji:**

- I Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Praktyczne aspekty leczenia przewlekłych chorób nerek: co robimy dobrze a co należy poprawić?” – Warszawa, 05 marca 2004r.
- Mazowiecka Akademicka Szkoła Interny „Postępy nefrologii” – Warszawa, 04 grudnia 2004r.

- II Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Ostra niewydolność nerek – nowe wyzwania” – Warszawa, 11 marca 2005r.
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny „Zespól metaboliczny” – Warszawa, 10 grudnia 2005r.
- III Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Leczenie kłębuszkowych zapaleń nerek - 2006” – Warszawa, 10 marca 2006r.
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny „Trudne zakażenia” – Warszawa, 09 grudnia 2006r.
- IVth Warsaw Nephrological Meeting “Towards a better efficacy of dialysis – are we moving in a good direction?” – Warszawa, 16 marca 2007r.
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny „Postępy nefrologii” – Warszawa, 15 grudnia 2007r.
- V Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Wtórne glomerulopatie: postępy w diagnostyce i leczeniu” – Warszawa, 14 marca 2008r.
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny – VI Konferenca zimowa „Postępy nefrologii” – Warszawa, 6 grudnia 2008r.
- XVIII Konferenca Naukowo – Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego „Nerka – od biologii molekularnej do pacjenta” – Warszawa, 4-6 czerwca 2009r.
- IEA-EEF European Congress of Epidemiology 2009—EUROEPI2009 “Epidemiology for Clinical Medicine and Public Health” – Warsaw, 26-29 August 2009
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny – VII Konferenca zimowa „Postępy nefrologii” – 05 grudnia 2009r.
- VI Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Dylematy w leczeniu glomerulopatii” – 05 marca 2010r.
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny – VIII Konferenca zimowa „Postępy nefrologii” – 11 grudnia 2010r.
- VII Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Nefrologia w Oddziale Intensywnej Terapii” – 04 marca 2011r.
- Mazowiecka Akademyka Szkoła Interny – IX Konferenca zimowa „Postępy nefrologii” – 03 grudnia 2011r.

- VIII Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Przewlekła choroba nerek: postępy, pytania, kontrowersje” – 16 marca 2012r.
- Mazowiecka Akademicka Szkoła Interny – XI Konferencja zimowa „Postępy nefrologii” – 07 grudnia 2012r.
- IX Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „O mikroangiopatiach zakrzepowych, nefropatologii ciąży i szpiczaku mnogim” – 01 marca 2013r.
- Mazowiecka Akademicka Szkoła Interny – XII Konferencja zimowa „Postępy nefrologii” – 14 grudnia 2013r.
- X Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Ciężkie zakażenia w różnych populacjach nefrologicznych” – 07 listopada 2014r.
- XI Warszawskie Spotkania Nefrologiczne „Kości, które kochamy: Od patofizjologii do leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek” – 06 marca 2015r.

c. osiągnięcia popularyzujące naukę

- wykładowca na:

- Seminarium Zakładu Matematycznego Modelowania Procesów Fizjologicznych (IV), Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza PAN – wystąpienie p.t.: „Wpływ mocznicy i metody leczenia dializami na gospodarkę hormonalną ze szczególnym uwzględnieniem hormonów tarczycy” w dniu 24 maja 2011r.
- Konferencji NefroEndokrynologia Wojskowego Instytutu Medycznego – Zaburzenia endokrynologiczne w chorobach nerek – wystąpienie p.t.: „Zaburzenia funkcji tarczycy u chorych nefrologicznych” w dniu 02 grudnia 2016r.

- wykładowca Programu Patronackiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – wystąpienie p.t.: „Wielotorbielowatość nerek, czyli choroba królewska” w dniu 22 maja 2018r. w II LO Ogólnokształcącym z Oddziałami Dwujęzycznymi im. Stefana Batorego,

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

a. realizacja projektów badawczych

- kierownik zespołu badawczego przy realizacji grantu młodego badacza 1WM/WB1/08,
- członek zespołu badawczego przy realizacji grantu 8T11E02912p02 Komitetu Badań Naukowych (KBN),
- członek zespołu badawczego przy realizacji projektów statutowych 307, 403 Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie,
- współwykonawca przy realizacji projektów statutowych 157, 257, 258 i przy realizacji projektu młodego badacza nr 42 Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

b. opieka nad szkoleniami podyplomowymi

- opiekun 3 szkoleń specjalizacyjnych (dr Jolanta Garbowska [nefrologia] - wiosna 2015r., dr Monika Wasil [nefrologia] - jesień 2015r., dr Dorota Jaguś [choroby wewnętrzne] - jesień 2019r.),

c. promocja prac dyplomowych licencjackich i magisterskich

- opiekun 2 prac magisterskich (Ilona Owczarek [fizjoterapia, z wynikiem bardzo dobrym] w 2018r., Olga Gąsiorzewska [logopedia, z wynikiem bardzo dobrym] w 2018r.),
- opiekun 2 prac licencjackich (Lucyna Grzybowska [elektroradiologia, z wynikiem bardzo dobrym] w 2016r., Izabela Wójcik [elektroradiologia, z wynikiem bardzo dobrym] w 2018r.),

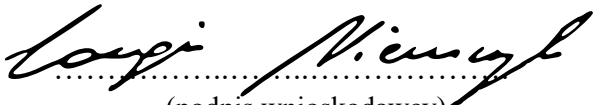
d. aktywność społeczna

- delegat na Okręgowy Zjazd Lekarski V kadencji 2006 – 2009, VI kadencji 2009 – 2013, VII kadencji 2013 – 2017 i VIII kadencji 2018 – 2022,
- członek Okręgowej Rady Lekarskiej – w kadencji VI 2009 – 2013 i VII 2013 – 2018,
- delegat na Krajowy Zjazd Lekarzy V kadencji 2006 – 2009, VI kadencji 2009 – 2013 i VII kadencji 2013 – 2017,
- członek Kolegium Redakcyjnego „Puls” w latach 2014 – 2018,
- członek Komisji Bioetycznej IHiT od września 2017r. do czerwca 2020r.,

- przewodniczący zespołu egzaminacyjnego Lekarskiego Egzaminu Państwowego / Lekarsko – Dentystycznego Egzaminu Państwowego, a następnie Lekarskiego Egzaminu Końcowego w latach 2004 – 2014,
- obserwator z ramienia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na egzaminach maturalnych OKE w latach 2016 – 2018,

e. nagrody i wyróżnienia

- nagrodzony 30 października 2017r. nagrodą specjalną JM Rektora WUM za osiągnięcia organizacyjne,
- nagrodzony 15 września 2022r. nagrodą naukową III stopnia JM Rektora WUM za pracę przeglądową na temat wpływu sposobu leczenia nerkozastępczego na toksyny mocznicowe i stres oksydacyjny.


(podpis wnioskodawcy)