

20.01.2024r.



Recenzja osiągnięć naukowych w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr. n. med. Longina Niemczyka, w tym cyklu publikacji, pt. „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”.

Postępowanie w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne- postępowanie według uchwały NR 997/2023 Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 15 listopada 2023 r. Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

1. Sylwetka Habilitanta, streszczenie życiorysu naukowego

Dr n.med. Longin Niemczyk uzyskał w roku 1999 dyplom lekarza medycyny na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie. Ponadto w 2005 roku Kandydat uzyskał dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie Ekonomiki Zdrowia Wydziału Nauk Ekonomicznych Uniwersytetu Warszawskiego. W 2010 roku Kandydatowi nadano stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy zatytułowanej „*Wpływ mocznicy i metody leczenia dializami na konwersję i wiązanie hormonów tarczycy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek*”. Tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych habilitant uzyskał w 2008r., w dziedzinie nefrologii w 2011r., a w 2015 roku zdał egzamin w dziedzinie transplantologii klinicznej.

Kandydat w latach 1999-2001 był zatrudniony na etacie asystenta w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie.

Od 2001 roku Kandydat został zatrudniony na stanowisku asystenta, wykładowcy, a następnie adiunkta w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego).

2. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl pracy

Jako osiągnięcie naukowe Habilitant wskazał cykl spójnych tematycznie 3 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2021-2023 w renomowanych zagranicznych czasopiśmie umieszczonych na Liście Filadelfijskiej. We wszystkich publikacjach o autorstwie zbiorowym stanowiących osiągnięcie naukowe, dr n. med. Longin Niemczyk jest autorem głównym o znaczącym wkładzie własnym. Tematyka prac wchodzących w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe nawiązuje do wcześniejszych zainteresowań Kandydata. W skład osiągnięcia naukowego zatytułowanego: „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”. wchodzi następujące prace:

a. 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

Sumaryczny IF wszystkich prac cyklu stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi: 21,592. Łączna liczba punktów MEiN: 380. Artykuły wchodzące w skład cyklu publikacji powstały na bazie badań klinicznych prowadzonych po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych.

Cele badawcze obejmowały ocenę tolerancji pacjentów z i bez cukrzycy typu 2 na podanie bolusa glukozy w trakcie hemodializy, ocenę zmienności i złożoności procesów biologicznych przy użyciu entropii permutacyjnej amplitudy (AAPE) a wpływem dożylnego podawania glukozy podczas dializy na zmiany entropii w sygnałach rejestrowanych z układu krążenia oraz wpływu wlewu glukozy na zmiany ciśnienia tętniczego podczas HD. Wydaje się, że jasne sformułowanie celów na początku koherentnej pracy a także wniosków w podsumowaniu dałoby ramowe określenie całokształtu rozprawy. Niemniej jednak wybór tematyki pracy jest niezmiernie interesujący i ważny klinicznie z uwagi na częste stosowanie wlewów stężonej glukozy w trakcie sesji hemodializy. W pierwszej pracy „*Glucose tolerance in patients with and without type 2 diabetes mellitus during hemodialysis*” opublikowanej w *Diabetes Research and Clinical Practice* w 2021 roku (IF: 8,18; MEiN: 100) Habilitant przeprowadził analizę podania wlewu stężonej glukozy podczas hemodializy u 35 hemodializowanych pacjentów (14 z cukrzycą typu 2) i wykazał oczekiwane duże różnice w stężeniach insuliny i tylko niewielkie, aczkolwiek istotne różnice w kinetyce glukozy określonej na podstawie śróddializacyjnego testu tolerancji glukozy wykonanego u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Na uwagę zasługuje metodyka oznaczenia przez Kandydata dystrybucji i eliminacji glukozy- gradient glukozy we krwi (indeks b) do dializatu (indeks d) ($\Delta c = c_b - c_d$) w czasie $t = 5, 10, 20$ i 30 min, a stałą szybkości eliminacji glukozy k oraz punktu przecięcia A uzyskanego z dopasowania funkcji wykładniczej typu $\Delta c = Ae^{-kt}$ do danych eksperymentalnych. Kandydat stwierdził, że 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, co uważam za innowacyjne rozwiązanie dotyczące monitorowania chorych dializowanych. Ponadto Habilitant podkreślił, że infuzja glukozy podczas hemodializy jest bezpieczna również u pacjentów z cukrzycą.

W drugiej pracy zatytułowanej: „*Cardiovascular Response to Intravenous Glucose Injection during Hemodialysis with Assessment of Entropy Alterations*”. **Nutrients** opublikowanej w 2022 r (IF: 6,706; MEiN: 140) kontynuując poprzednie badania, przeprowadził analizę danych 21 chorych bez cukrzycy i 10 pacjentów z cukrzycą. Wykorzystanie modelu matematycznego analizującego zmienność i złożoność rejestrowanych sygnałów biomedycznych umożliwiając ocenę tych procesów i przewidywanie reakcji organizmu na określone bodźce zewnętrzne za pomocą analiz zmienności rytmu serca (HRV) i ciśnienia tętniczego oraz oceny zmian ich złożoności wyrażonej zmianami entropii uważam za innowacyjne i jest interesującym rozwiązaniem w pracy badawczej. **Kandydat** przedstawił zmienność i złożoność procesów biologicznych za pomocą AAPE. Dodatkowo wartość pracy zwiększa się ponieważ brak jest doniesień wcześniejszych wpływu dożylnego podawania glukozy podczas dializy na zmiany entropii w sygnałach rejestrowanych z układu krążenia. Na uwagę zasługują wyniki uzyskane przez Habilitanta w postaci zmniejszenia AAPE 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. Z kolei wlew glukozy prowadził 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. Podkreślenie roli zmniejszenia entropii rozumianej jako miara dynamicznej stabilności i zdolności adaptacyjnych 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 dożylne iniekcje glukozy mają niezwykle ważną implikację kliniczną w zapobieganiu hipotensji śróddializacyjnej. Za niezwykle cenne uważam określenie przez Kandydata nowego narzędzia w postaci AAPE do oceny sygnałów sercowo-naczyniowych podczas hemodializy oraz specyficznych interwencji, takich jak podawanie glukozy stężonej. Cenne jest udowodnienie przez Kandydata, że podawanie glukozy podczas hemodializy, nawet u osób z cukrzycą, jest bezpieczne i może zapobiec hipotensji śróddializacyjnej.

Jedynie budzi niedosyt mała liczebność grupy włączonych do procesów statystycznych niemniej jednak wnioski z płynące z pracy są niezwykle ważne dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy mają wysoką śmiertelność sercowo-naczyniową.

W trzeciej pracy stanowiące koherentne dzieło zatytułowanej „*Changes of Hemodynamic Parameters after Intradialytic Glucose Injection*” opublikowanej w **Nutrients**, w 2023 roku (IF: 6,706; MEiN: 140) korzystając z danych analizy badań chorych hemodializowanych Kandydat wykazał wpływ podawania wlewu glukozy w zapobieganiu hipotonii śróddializacyjnej w porównaniu z roztworem soli fizjologicznej. Mimo małej próby badawczej Kandydat wysunął wniosek, że nawet duże ilości glukozy nie powodują długotrwałych efektów hemodynamicznych, ponieważ glukoza jest skutecznie eliminowana przez trwającą hemodializę. Za cenne uważam wykazanie przez Habilitanta, że wlew glukozy w dużej dawce (0,5 g/kg suchej masy ciała) zapobiega poważnemu spadkowi ciśnienia tętniczego podczas HD, natomiast 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. Kandydat stwierdził, 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). Również niezwykle ważne jest wykazanie przez Habilitanta, że 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 może mieć implikacje kliniczne w postaci zastosowania wlewu glukozy w celu zapobiegania epizodom IDH w populacji dializowanych z cukrzycą.

Za najważniejsze osiągnięcie przedstawionego dzieła uważam wykorzystanie AAPE jako narzędzia do oceny sygnałów sercowo-naczyniowych podczas hemodializy wymagającego dalszych badań dotyczących przydatności AAPE sygnałów sercowo-naczyniowych do przewidywania niestabilności hemodynamicznej, tak aby można było uniknąć śróddializacyjnych zdarzeń chorobowych i ryzyka omdleń. Wyniki przedstawione mają charakter innowacyjny z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Kandydat wykazując się umiejętnością dyskusji otrzymanych wyników, w sposób dojrzały przeprowadził omówienie wyników w zakresie dostępnego piśmiennictwa w tej tematyce. Na szacunek zasługuje umiejętność analizy krytycznej do uzyskanych wyników. Niezwykle cenne wskazane przez Habilitanta byłoby kontynuowanie przeprowadzonej analizy

na większej liczebności grupy badawczej. Wnioski prezentowane w cyklu prac odpowiadają na postawione tezy.

Włączone w cykl publikacje stanowią zwartą tematycznie pracę, posiadającą duże znaczenie poznawcze w tematyce wielokierunkowej roli wlewu stężonej glukozy w trakcie hemodializoterapii pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek szczególnie w celu zapobiegania hipotonii śróddializacyjnej, istotnego czynnika zwiększającego śmiertelność sercowo- naczyniową w tej populacji chorych.

3. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, działalności dydaktycznej, organizatorskiej i popularyzatorskiej

Dorobek naukowy Habilitanta jest związany z kontynuacją zagadnień związanych z kinetyką glukozy podczas sesji hemodializy z wykorzystaniem modelowania matematycznego oraz badaniem wielkości i przebiegu czasowego hemodylucji wywołanej hipertoniczną glukozą u osób z cukrzycą typu 2 (T2D) i bez niej podczas hemodializy. Wyniki uzyskane z przeprowadzonych badań zostały przedstawione w 2 artykułach o autorstwie zbiorowym, w których Kandydat był drugim autorem. Ponadto Habilitant jest współautorem w artykułach o autorstwie zbiorowym z dziedziny: kardiologii, nefrologii, w tym szczególnie dializoterapii i żywienia chorych z PChN, transplantologii klinicznej oraz hematologii. Ze szczególnym zainteresowaniem Kandydat realizował badania w grupie chorych poddawanych dializoterapii. We współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego Kandydat współrealizował grant nr 257 WIM nad wskaźnikami biokompatybilności błon dializacyjnych, gdzie koordynował współpracę międzyośrodkową i był współautorem oraz autorem korespondencyjnym publikacji. Zainteresowania dializoterapią były też podstawą do napisania pracy poglądowej, gdzie kandydat był pierwszym autorem: „*Renal Replacement Modality Affects Uremic Toxins and Oxidative Stress*” opublikowanej w *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (IF 7,310, MEiN 100), która została nagrodzona 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. Szczególnie znaczący wkład naukowy Habilitant uzyskał w zakresie tematu zaburzeń hormonalnych u pacjentów nefrologicznych. We współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego, przy realizacji grantu nr 142

WIM Habilitant realizował projekt na temat wpływu współczynników konwersji hormonów tarczycy, niedoczynności tarczycy i leczenia substytucyjnego u chorych z niewydolnością nerek. W obszarze zainteresowań przez Kandydata było także badanie 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. Wszystkie wyniki uzyskane w trakcie badań zostały ujęte w opublikowanych artykułach oryginalnych. Ponadto z tego zakresu Kandydat był współautorem 4 prac poglądowych. Za niezwykle cenną uważam współpracę z Zakładem Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniką Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego, która pozwoliła na realizację projektu przez Kandydata na temat kopeptyny jako markera uszkodzenia i progresji zmian w przewlekłej chorobie nerek w modelu doświadczalnym i badaniu klinicznym, sfinansowanym z grantu nr 307 Wojskowego Instytutu Medycznego, gdzie Habilitant nie tylko uczestniczył w zaprojektowaniu i wykonaniu badania, ale także koordynował współpracę międzyośrodkową oraz uczestniczył w zredagowaniu manuskryptu i był autorem korespondencyjnym (w 2 oryginalnych publikacjach). Wysoko oceniam także zaangażowanie Kandydata we współpracę wieloośrodkową szczególnie z dziedziny genetyki. Habilitant uczestniczył we współpracy Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z Wojskowym Instytutem Medycznym 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 nad polimorfizmem genów są 2 artykuły oryginalne o autorstwie zbiorowym opublikowane w renomowanych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. Interesujące są wyniki pracy nad polimorfizmem genów sugerujące, że wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów, które wcześniej wiązano z cukrzycową chorobą nerek, mogą zwiększać ryzyko dla przewlekłej choroby nerek o innej etiologii, w szczególności dotyczącej kłębuszków nerkowych. Należy również podkreślić nie tylko zaangażowanie Kandydata w pracy klinicznej z chorymi zakażonymi wirusem SARS-Cov-2 ale także naukowo-badawczej z tego zakresu co skutkowało powstaniem 2 artykułów oryginalnych opublikowanych w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. Ponadto Kandydat jest współautorem 5 rozdziałów w podręcznikach wydanych w latach 2011-2020r. W ramach działalności dydaktycznej Kandydat od 1999 roku prowadzi zajęcia z fizjologii człowieka i nefrologii w języku polski i angielskim (English Division) dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ponadto Habilitant był wykładowcą w ramach Seminarium Zakładu Matematycznego Modelowania

Procesów Fizjologicznych (IV), Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza PAN, Konferencji Nefro-Endokrynologia Wojskowego Instytutu Medycznego oraz Programu Patronackiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W ramach działalności organizacyjnej Habilitant był członkiem komitetów organizacyjnych 23 konferencji, członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie w latach: 2000 – 2008, Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2012 – 2016, sekretarzem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2016 i 2017 oraz Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 2017r. do chwili obecnej. Kandydat za osiągnięcia organizacyjne został nagrodzony 30 października 2017r. nagrodą specjalną JM Rektora WUM a 15 września 2022r. nagrodzony nagrodą naukową III stopnia JM Rektora WUM za pracę przeglądową na temat wpływu sposobu leczenia nerkozastępczego na toksyny mocznicowe i stres oksydacyjny.

Ponadto Habilitant uczestniczył w projektach badawczych na stanowisku kierownika zespołu badawczego przy realizacji grantu młodego badacza 1WM/WB1/08, był w składzie zespołu badawczego przy realizacji grantu 8T11E02912p02 Komitetu Badań Naukowych (KBN), oraz zespołu badawczego przy realizacji projektów statutowych 307, 403 Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Był także współwykonawcą przy realizacji projektów statutowych 157, 257, 258 i przy realizacji projektu młodego badacza nr 42 Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. W ramach działalności naukowo-badawczej Kandydat był także promotorem 2 prac magisterskich z dziedziny fizjoterapii oraz logopedii także 2 prac licencyjnych w dziedzinie elektroradiologii. Ponadto sprawował także rolę opiekuna 3 szkoleń specjalizacyjnych (w ramach specjalizacji z nefrologii i chorób wewnętrznych). Kandydat uzyskał także w 2015 roku 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.

Łączny współczynnik oddziaływania artykułów przedstawionych w autobiografii (z wyłączeniem prac w chodzących w dzieło koherentne) wynosi 57,859, MEIN- 1056.

W ramach współpracy międzynarodowej Kandydat wykazał współpracę z Otto Loewi Research Center, Division of Physiology, Medical University of Graz, 8010 Graz, Austria.

Dorobek naukowy Habilitanta według parametrów naukowometrycznych i merytorycznych oceniam za dość bogaty i ciekawy a popularyzowanie nauki i współuczestniczenie w grantach naukowych wskazuje na dojrzałość Kandydata jako samodzielnego pracownika naukowego. Wysoko oceniam aktywność dydaktyczną, organizatorską i popularyzatorską Habilitanta wskazując na konieczność rozwoju współpracy międzynarodowej i staży zagranicznych.

4. Wniosek końcowy

Rozprawa habilitacyjna dr. n. med. Longina Niemczyka jest przykładem kompleksowego, dobrze zaplanowanego badania klinicznego o ważnych implikacjach praktycznych a sylwetka Kandydata w zakresie dorobku naukowego, dydaktycznego, popularyzującego naukę w pełni spełnia wszystkie warunki w postępowaniu. Całość stanowi logiczne, konsekwentne i spójne dzieło spełniające kryteria ustawy dotyczącej rozprawy habilitacyjnej w postępowaniu nadania Kandydatowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Mając powyższe na uwadze, wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n.med. Longina Niemczyka do dalszych etapów postępowania w przewodzie habilitacyjnym, gdyż przedstawiona rozprawa spełnia wszystkie kryteria określone w art. 219 ust Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn.zm).

dr hab. n.med. Katarzyna Krzanowska, prof. UJ
Katedra i Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie