

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: MACIEJ CYMERYS

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

- dyplom lekarza medycyny, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 1992
- specjalizacja pierwszego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, Poznań, 1995
- specjalizacja drugiego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, Warszawa, 1999
- stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „Ocena mikroalbuminurii, przerostu lewej komory serca oraz dobowego rytmu ciśnienia u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne”. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Promotor - prof. dr hab. Danuta Pupek-Musialik, 2001
- specjalizacja z hipertensjologii, Warszawa, 2006

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

Wydział Lekarski I, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, ul. Szamarzewskiego 82/84, 80-659 Poznań

- od 2013 starszy wykładowca
- 2004-2013 adiunkt
- 1993-2004 asystent

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

a) tytuł osiągnięcia naukowego **monografia Maciej Cymerys „Wpływ krótkotrwałego wysiłku fizycznego na wybrane parametry funkcji naczyń u młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym samoistnym”**. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2013 (ISBN 978-83-7597-218-4).

b) omówienie celu naukowego pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Inspiracją do podjęcia badań wpływu wysiłku fizycznego na wybrane parametry funkcji naczyń wśród młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było przeświadczenie, że grupa ta wymaga szczególnej troski prewencyjnej. Wobec przewidywanego długotrwałego, negatywnego wpływu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego na naczynia, osoby te są szczególnie narażone na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Pierwszą manifestacją uszkodzenia jest zwykle dysfunkcja śródbłónka, jednak ciągle brakuje prostych i wiarygodnych testów wskazujących na zaburzenia funkcji endotelium. Założeniem pracy było to, że test wysiłkowy ekg może indukować w układzie naczyniowym zmiany wskazujące na zaburzenia funkcji śródbłónka naczyniowego. Badanie reakcji układu naczyniowego na intensywny, jednorazowy wysiłek mogą zatem pomóc w identyfikacji chorych zwiększonego ryzyka. Celami pracy była:

1. Ocena w grupie młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym spoczynkowych parametrów naczyniowych (sztywność naczyń), nerkowych (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) oraz stężenia osoczowych selektyn
2. Ocena zmian wymienionych parametrów pod wpływem jednorazowego, krótkotrwałego wysiłku fizycznego
3. Poszukiwanie różnic w reakcji na wysiłek fizyczny między hipertonicami a osobami zdrowymi
4. Poszukiwanie zależności pomiędzy sztywnością naczyń a wybranymi parametrami uszkodzenia śródbłónka
5. Identyfikacja chorych z nieprawidłowymi reakcjami indukowanymi krótkotrwałym wysiłkiem fizycznym oraz poszukiwanie czynników wpływających na takie reakcje

Metodyka badania

Grupę badaną stanowiły osoby hospitalizowane na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych oraz pacjenci Poradni Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Klinicznego *Przemienienia Pańskiego* w Poznaniu. Do badań włączono 67 mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku od 20 do 40 lat (średnia $27,9 \pm 5,1$) z nadciśnieniem pierwszego lub drugiego stopnia pozostających bez leków hipotensyjnych. Średnie wartości ciśnień wynosiły

139,0 ± 11,4 dla ciśnienia skurczowego oraz 88,3 ± 8,8 mmHg dla rozkurczowego. Nie kwalifikowano chorych z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego wtórnego, chorobami nerek, chorobą niedokrwienną serca, otyłością olbrzymią lub cukrzycą. Grupę kontrolną stanowiło 30 mężczyzn, dobranych wiekowo, bez nadciśnienia tętniczego (średnio 120,6/80,0 mmHg). Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego przeprowadzono przy pomocy Europejskiej skali SCORE do oceny 10-letniego ryzyka względnego oraz skali 30-letniego ryzyka Framingham Cardiovascular Disease. Stopień aktywności fizycznej w ostatnich 7 dniach przed badaniem określono zgodnie z Międzynarodowym Kwestionariuszem Aktywności Fizycznej.

U wszystkich osób wykonano elektrokardiograficzny test wysiłkowy z zastosowaniem bieżni ruchomej z rejestracją 12 odprowadzeń EKG oraz programowanym wzrastającym wysiłkiem zgodnie z protokołem Bruce'a. Próbę przeprowadzono do osiągnięcia docelowej częstotliwości skurczów serca na poziomie 85% maksymalnej częstotliwości dla danego wieku. Przed i po próbie wysiłkowej oceniono parametry sztywności naczyń, wydalanie albumin z moczem oraz układ selektyn. Do oceny sztywności naczyń użyto aparatu Pulse Trace PCA 2 firmy Micro Medical (Rochester, UK) oceniającego indeks sztywności (SI ang. *stiffness index*) otrzymany metodą fotopletyzmografii fali odbitej przy pomocy czytnika zlokalizowanego na palcu. Wyznaczano także indeks odbicia (RI ang. *reflection index*) odzwierciedlający napięcie naczyniowe drobnych tętnic i obwodową dilatację naczyń. Wydalanie albumin z moczem oceniono przy pomocy wskaźnika albumina/kreatynina (UACR) używając systemu analitycznego Dimension (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Stężenia rozpuszczalnych selektyn (endotelialnej, leukocytarnej i płytkowej) mierzono w surowicy metodą immunoenzymatyczną ELISA - przy użyciu przeciwciał monoklonalnych specyficznych dla rozpuszczalnych form odpowiednich selektyn, stosując zestawy odczynnikowe firmy R&DSYSTEMS (Minneapolis, MN, USA).

Wyniki

Pacjenci z nadciśnieniem mieli wyższe oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe przy pomocy skali Framingham zarówno w oparciu o wyniki lipidowe ($16,0 \pm 10,6$ v. $6,6 \pm 3,3$) jak i BMI ($19,5 \pm 13,1$ v. $7,6 \pm 4,8$). Natomiast skala ryzyka względnego SCORE nie różniła się między grupami; w grupie badanej wyniki wahały się od 1 do 4 %, natomiast w grupie kontrolnej od 1-2%.

Osiągnięte w trakcie testu wysiłkowego obciążenie wysiłku mierzone w METs było wyższe w grupie kontrolnej niż badanej (odpowiednio $13,1 \pm 2,6$ oraz $10,6 \pm 2,4$). Wartość wyjściowego SBP istotnie wzrosła zarówno w grupie badanej ze średniego 139,0 na 176,8

mmHg, jak i kontrolnej ze 120,6 na 158,2 mmHg – średni przyrost wynosił odpowiednio 39,7 oraz 37,6 mmHg i nie różnił się statystycznie. Ciśnienie rozkurczowe podczas wysiłku istotnie wzrosło w grupie badanej (o średnio 5,6 mmHg) oraz nie zmieniło się w grupie kontrolnej. Wśród osób zdrowych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego stwierdzono wyższe wartości ciśnienia skurczowego osiągnięte na szczycie wysiłku w porównaniu do normotoników bez takiego obciążenia ($161,9 \pm 14,4$ vs $151,0 \pm 12,8$ mmHg).

Wskaźnik sztywności oceniany w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym okazał się istotnie wyższy w porównaniu do osób zdrowych $6,6 \pm 0,9$ m/s v. $6,1 \pm 0,7$ m/s. Po zastosowaniu wysiłku fizycznego w grupie badanej doszło do istotnego wzrostu SI do wartości $7,6 \pm 1,7$ m/s, natomiast parametr ten nie zmienił się istotnie wśród zdrowych. Wskaźnik odbicia wyjściowo nie różnił się istotnie między grupami, natomiast po wysiłku istotnie obniżył się w obu populacjach, przy czym spadek wśród zdrowych był większy i powysiłkowe wartości RI różniły się statystycznie między pacjentami z nadciśnieniem i bez niego (odpowiednio $43,9 \pm 16,1$ % i $36,3 \pm 13,9$ %).

W zakresie parametrów nerkowych wszyscy pacjenci z grupy badanej oraz kontrolnej mieli prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy i prawidłowe oszacowane przesączanie kłębuszkowe. Wskaźnik albumina/kreatynina w porannej porcji moczu nie różnił się istotnie między grupami, a mediana parametru osób badanych i zdrowych wynosiła odpowiednio 7,8 mg/g oraz 6,6 mg/g. Po krótkotrwałym wysiłku fizycznym UACR wzrósł istotnie w obu obserwowanych grupach pacjentów do wartości 26 mg/g wśród hipertoniców i 24,1 mg/g u zdrowych. Stwierdzono dodatnią korelację spoczynkowego wskaźnika albumina/kreatynina w moczu ze stopniem zmiany wskaźnika odbicia podczas wysiłku.

Wykazano, że stężenie na czczo rozpuszczalnych form selektyny endotelialnej i płytkowej jest istotnie wyższe wśród młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do dobranych wiekowo osób zdrowych, różnic nie obserwowano w odniesieniu do selektyny leukocytarnej. Poziom wszystkich trzech selektyn obniżył się istotnie pod wpływem wysiłku w grupie zdrowych, młodych mężczyzn, natomiast wśród hipertoniców efekt ten odnotowano jedynie w odniesieniu do selektyny płytkowej. Korzystny efekt obniżenia prozapalnych selektyn był niwelowany wśród palaczy oraz osób o deklarowanej niskiej aktywności fizycznej.

Wykazano, że osoby zdrowe palące papierosy miały istotnie wyższy wskaźnik sztywności naczyń niż osoby niepalące, mimo porównywalnego ciśnienia tętniczego. Wśród

osób palących z nadciśnieniem tętniczym wykazano brak fizjologicznego spadku wskaźnika odbicia.

W niniejszym badaniu zaproponowano autorski parametr jakim jest maksymalny indeks systoliczno-metaboliczny (ISMmax) – wyliczany z ilorazu maksymalnego skurczowego ciśnienia tętniczego do osiągniętego w czasie testu maksymalnego obciążenia wyrażonego w MET. Indeks ten różnicował grupę nadciśnienia tętniczego od osób zdrowych i wykazał lepszą korelację niż inne parametry hemodynamiczne ze stężeniem selektyny endotelialnej i płytkowej, wskaźnikiem sztywności spoczynkowym i powysiłkowym oraz stopniem upośledzenia funkcji rozkurczowej naczyń.

Wnioski

1. Należy propagować wykorzystanie wśród młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym skalę 30-letniego ryzyka Framingham, gdyż lepiej obrazuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu do skali ryzyka względnego SCORE.
2. Zdrowe osoby obciążone rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego reagują wyższym wzrostem ciśnienia skurczowego w czasie krótkotrwałego wysiłku fizycznego, co może być zwiastunem rozwoju nadciśnienia w przyszłości.
3. Indeks systoliczno-metaboliczny wyliczany z ilorazu maksymalnego skurczowego ciśnienia tętniczego do osiągniętego w czasie testu wysiłkowego maksymalnego obciążenia wyrażonego w MET może być pomocny w opisie powysiłkowych reakcji układu krążenia u młodych osób.
4. Analiza parametrów odbitej fali tętna metodą fotopletyzmografii może być przydatna w ocenie funkcji naczyń w grupie młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym.
5. Zachowanie się wskaźnika sztywności i wskaźnika odbicia w odpowiedzi na krótkotrwały wysiłek dynamiczny może wykrywać niewłaściwe reakcje naczyniowe w grupie młodych osób z nadciśnieniem tętniczym.
6. U osób z podwyższonym spoczynkowym wydalaniem albumin z moczem nie dochodzi do fizjologicznego spadku wskaźnika odbicia, co może być wykładnikiem zmniejszenia właściwości naczyniorozkurczowych drobnych tętnic i śródbłónka naczyniowego.
7. U młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym palenie tytoniu sprzyja zmianom prowadzącym do aktywacji procesu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłónka.
8. Krótkotrwały wysiłek fizyczny powoduje korzystny spadek prozapalnych selektyn, jednak proces ten dotyczy głównie osób niepalących oraz uprawiających regularnie aktywność fizyczną.

9. Należy rozważyć wprowadzenie badań powysiłkowych zmian w układzie naczyniowym oraz laboratoryjnych wykładników uszkodzenia śródbłonna u młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza palących lub nie stosujących regularnej aktywności fizycznej.

Omówienie ewentualnego wykorzystania

Autorskie badanie jest pierwszym doniesieniem oceniającym jednocześnie wpływ krótkotrwałego wysiłku fizycznego na parametry sztywności naczyń oceniane metodą fotopletyzmografii fali odbitej, wydalenie albumin z moczem oraz układ selektyn u młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że w porównaniu do osób zdrowych, hipertonicy cechują się wyższym spoczynkowym wskaźnikiem sztywności oraz wyższymi stężeniami E i P-selektyny, przy porównywalnych poziomach wskaźnika albumina/kreatynina w moczu. Pod wpływem jednorazowego wysiłku fizycznego u osób z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do niekorzystnych zmian badanych parametrów wskazujących na zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego. Wykazano istotne różnice w reakcjach na wysiłek, zwłaszcza w odniesieniu do silniejszego spadku wskaźnika odbicia w grupie kontrolnej, co odzwierciedla lepsze właściwości wazodilatacyjne zdrowych mężczyzn w porównaniu z hipertonicami. Nie w pełni udało się udowodnić ściśle powiązanie pomiędzy parametrami sztywności naczyń a markerami uszkodzenia śródbłonna, gdyż jedynie kilka powiązań jak np. korelacja między wskaźnikiem sztywności a selektyną endotelialną okazały się istotne statystycznie. Wykazano, że nieprawidłowe reakcje w czasie wysiłku dotyczą głównie palaczy oraz osób o niskiej aktywności fizycznej, co może mieć niezwykle istotne znaczenie kliniczne. Zastosowana metoda badawcza może być pomocna w stratyfikacji ryzyka wśród młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym, chociaż nieprawidłowe reakcje powysiłkowe nie pozwoliły na jednoznaczną identyfikację osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mam jednak nadzieję, że uzyskane niektóre unikalne wyniki niniejszego badania mogą być użyteczne w planowaniu skринingu pomocnego w wyodrębnianiu grup ryzyka.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Jestem autorem lub współautorem 61 prac oryginalnych (w tym 13 prac z IF), 12 prac poglądowych, 15 prac popularno-naukowych (w tym 7 rozdziałów w podręcznikach) oraz 213 doniesień zjazdowych. Łączny IF za prace pełnotekstowe wynosi 16,094; punkty KBN/MNiI 516, liczba cytowań 35, a index Hirsha 3.

Przedmiotem moich zainteresowań naukowych jest głównie nieinwazyjna diagnostyka schorzeń układu krążenia, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego oraz patogeneza miażdżycy.

W początkowym okresie w podejmowanych badaniach dominują zagadnienia dotyczące subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego przede wszystkim ze strony nerek, serca i naczyń. Kontynuując prace naukowe koncentrowałem się na patogenezie powikłań naczyniowych w nadciśnieniu tętniczym, otyłości i cukrzycy, zwłaszcza w kontekście rozwoju miażdżycy, ze szczególnym uwzględnieniem udziału przewlekłego stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego czy nowych czynników ryzyka (adiponektyna, homocysteina, rezystyna). We współpracy z Katedrą i Zakładem Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki UMP podjąłem badania nad rolą steroidów nadnerczowych w etiologii nadciśnienia tętniczego. Efektem prac było uzyskanie nowych danych na temat patogenezy nadciśnienia tętniczego wtórnego oraz pozwoliły na poznanie metod wyodrębnienia chorych z zaburzeniami przemiany glikokortykosteroidów nadnerczowych.

Prowadzona przeze mnie działalność diagnostyczno-lecznicza pozwoliła także na ocenę klinicznych aspektów skuteczności terapii hipotensyjnej, a także jej wpływu na parametry metaboliczne. Doświadczenia kliniczne wykorzystałem również w pracach kazuistycznych.

Mój dorobek naukowy obejmuje także publikacje przedstawiające zagadnienia z pogranicza hipertensjologii i psychologii, poruszające problem jakości życia chorych, zachowań prozdrowotnych oraz metod zwiększenia współpracy między pacjentem i lekarzem. Zajmowałem się także tematami na styku hipertensjologii i ekonomii poświęconymi kosztem leczenia nadciśnienia tętniczego, a także problematyką z zakresu etyki. Poczynione w tym zakresie obserwacje zostały opracowane w kilku publikacjach.

Byłem aktywnym uczestnikiem kilkudziesięciu zjazdów krajowych i zagranicznych, poświęconych tematyce chorób wewnętrznych, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz otyłości. Przedstawiałem swój dorobek naukowy na posiedzeniach Polskiej Akademii Nauk (Komisja Nefrologiczna oraz Komisja Nadciśnienia Tętniczego) oraz posiedzeniach i zjazdach Towarzystw Naukowych. Brałem udział w licznych międzynarodowych badaniach

klinicznych. W latach 2002-2010 realizowałem projekty badawcze w ramach badań własnych. Współpracuję w zakresie wspólnych projektów badawczych z kilkoma jednostkami Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Katedra Biochemii Klinicznej, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Katedra Neurologii, Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki). W 1996 roku odbyłem miesięczny staż specjalizacyjny w Klinice Kardiologii Uniwersytetu w Kilonii (Niemcy) gdzie zapoznałem się z nowoczesną diagnostyką i leczeniem chorób serca. Biegle władam językiem angielskim. Za działalność naukową zostałem w roku 2004 wyróżniony nagrodą JM Rektora Akademii Medycznej.

Od 1996 roku jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Wewnętrznych. Koło jest jedną z najliczniejszych organizacji STN na naszej Uczelni. Członkowie koła prowadzą badania naukowe, ich efektem jest ponad 30 prac oryginalnych oraz doniesień zjazdowych. Kilkakrotnie prace studenckie uzyskiwały wyróżnienia na krajowych i międzynarodowych sympozjach. W 2005 rok zostałem wyróżniony za działalność na rzecz Studenckiego Towarzystwa Naukowego. Jestem także recenzentem wniosków o finansowanie Studenckich Badań Naukowych.

Byłem członkiem komitetów organizacyjnych krajowych zjazdów towarzystw naukowych, które odbywały się w Poznaniu m.in. Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością (sekretarz Zjazdu) oraz Zjazdu Polskiego Towarzystwa Kardiometabolicznego (dwukrotnie 2008 i 2012 jako sekretarz Zjazdu). Jestem aktywnym organizatorem licznych konferencji i sympozjów o zasięgu krajowym oraz regionalnym. Jestem członkiem kolegium redakcyjnego czasopisma „Forum Zaburzeń Metabolicznych” Pisma Polskiego Towarzystwa Praktycznej Terapii Otyłości.

Marek Grynberg