

Recenzja rozprawy doktorskiej Adama Bednarskiego „Udział czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego typu C (VEGF-C) w regulacji zależności między spożyciem sodu a ciśnieniem tętniczym.”

Badania prowadzone na przestrzeni ostatnich dekad udokumentowały, że jakkolwiek patogeneza nadciśnienia tętniczego ma charakter wieloczynnikowy, to homeostaza sodu odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego. Zaburzenia homeostazy sodu wpływają na wysokość ciśnienia tętniczego i wykazują związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Populacja polska należy do populacji o wysokim spożyciu sodu. Znakomite badania prowadzone przez reprezentowany przez Doktoranta i Promotora Ośrodek w ramach projektu European Project on Genes in Hypertension (EPOGH), oszacowały wydalanie sodu w populacji krakowskiej na ok. 6000 mg/dobę. Na tle innych europejskich krajów uczestniczących w programie, polska populacja charakteryzowała się najwyższym spożyciem sodu.

Prowadzone w ramach projektu EPOGH badania pozwoliły również na prospektywną ocenę związku pomiędzy spożyciem sodu a wysokością ciśnienia tętniczego. Wykazano, że wzrost 24-godzinne go wydalania sodu związany jest z istotnym wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego. Z kolei w badaniach interwencyjnych wykazano, że zmniejszenie spożycia sodu związane jest z obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Wyniki kolejnych badań wskazują również, że relacja pomiędzy spożyciem sodu a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter krzywej U – zarówno bardzo niskie jak i bardzo wysokie zwiększone spożycie sodu związane jest z wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei wyniki innych badań wskazują, że zależność pomiędzy ilością spożywanego sodu a rozwojem nadciśnienia tętniczego może podlegać regulacji przez szereg mechanizmów, między innymi przez aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, a zwłaszcza stężenie aldosteronu.

Wieloczynnikowy i złożony charakter zależności pomiędzy spożyciem sodu a rozwojem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, który nie został jeszcze poznany w pełni, powoduje, że badania dotyczące czynników modyfikujących zależność sód – układ sercowo-naczyniowy, zwłaszcza w oparciu o badania kliniczne budzą zrozumiałe zainteresowanie i są ważne dla poznania patogenetycznej chorób układu sercowo-naczyniowego.

Należy jednak odnotować, że w dostępnej literaturze istnieje niewielka liczba doniesień oceniających w warunkach klinicznych substancje o charakterze potencjalnych modyfikatorów zależności sód – funkcje układu sercowo-naczyniowego - dlatego zatem wobec tak aktualnej i ważnej

problematyki, badania lekarza Adama Bednarskiego posiadają istotne znaczenie poznawcze.

Przedstawiona do recenzji praca napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorant w szerokim zakresie przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący związku pomiędzy sodem a nadciśnieniem tętniczym, a następnie skupia się na omówieniu patofizjologii i klinicznego znaczenia sodowrażliwości - przede wszystkim przedstawia jasno metody oceny sodowrażliwości, a także wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych, w tym również populacyjnych. Doktorant nie unika jednocześnie krytycznego spojrzenia na wyniki tych badań.

W dalszej części Wstępu Doktorant szczegółowo omawia wyniki badań wskazujących na związek pomiędzy stosowaniem terapii przeciwwągrzecznej a rozwojem nadciśnienia tętniczego. Wyniki tych badań stały się podstawą do sformułowania hipotezy dotyczącej wpływu śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF-C) na homeostazę sodową.

W uzasadnieniu dla przeprowadzenia badań Doktorant wyszedł z założenia, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym lub z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie VEGF-C w osoczu jest znacznie podwyższone w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Zaznaczył, że może to wskazywać, że pozanerkowy, śródmiaższowy mechanizm może odgrywać ważną rolę w homeostazie sodowej. Doktorant wysunął na tej podstawie hipotezę, że prawidłowo działający śródmiaższowy mechanizm regulacji homeostazy sodu powinien chronić przed rozwojem nadciśnienia tętniczego. Przeciwnie, przy nieprawidłowym jego działaniu, można oczekiwać zwiększonej skłonności do rozwoju nadciśnienia. Mediatorem i/lub markerem tych zależności może być stężenie VEGF-C w osoczu.

Wiodącym celem pracy było ocena roli VEGF-C w homeostazie sodu u osób z bez i nadciśnienia tętniczego z dwu-pokoleniowych rodzin włączonych do badania EPOGH.

Do szczegółowych celów pracy należała ocena zależności między stężeniem VEGF-C w osoczu a wysokością ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, biorąc pod uwagę nerkowe wydalanie sodu. Ponadto ustalenie, czy istnieje związek między podażą soli w diecie a stężeniem VEGF-C w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Następnie oceniono, wpływ interakcji między VEGF-C i podażą sodu w diecie na wartości ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej.

Doktorant opiera swoją pracę na starannie przedstawionym planie, a próbę badaną stanowiło 138 osób (57 mężczyzn, 81 kobiet) z pokolenia rodziców i 165 osób (79 mężczyzn, 86 kobiet) z pokolenia potomków wylosowanych z populacji objętej badaniem EPOGH.

Protokół badania obejmował wykonanie u każdej z włączonych osób szeregu badań. Należy podkreślić trafność doboru metod badawczych. U chorych wykonano całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego, która stanowi obecnie najbardziej wiarygodną metodę oceny wysokości

ciśnienia tętniczego. Metody oceny homeostazy sodowej również nie budzą zastrzeżeń. Spożycie sodu i klirens litu oceniano na podstawie stężenia litu w osoczu oraz 24-godzinne wydalania sodu i litu z moczem. W badaniu dokonywano również oceny objętości płynu pozakomórkowego, całkowitej zawartości wody w organizmie oraz masy tkanki tłuszczowej przy użyciu metody impedancji bioelektrycznej.

Opis części metodycznej jest przejrzysty - Doktorant między innymi dokładnie opisał poszczególne metody. Z obowiązku recenzenta należy jedynie zauważyć, że z uwagi na dużą zmienność pomiędzy odczynnikami różnych firm stosowanymi w oznaczaniu aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu, warto podać nazwy firm produkujących zastosowane odczynniki. Zastosowane metody statystyczne nie budzą wątpliwości.

Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto przedstawione, poparte są licznymi tabelami i rycinami.

Dyskusja jest obszerna, świadczy o doskonałej znajomości przez lekarza Adama Bednarskiego omawianej problematyki. Na odnotowanie zasługują zwłaszcza części 'Wpływ VEGF-C na ciśnienie tętnicze' oraz 'VEGF-C a sodowrażliwość', w których Doktorant szeroko omawia mechanizmy mogące tłumaczyć jedną z najważniejszych obserwacji pracy, a wskazującą na potencjalne znaczenie VEGF-C w regulacji homeostazy sodu.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. W całej grupie objętej badaniem w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności między stężeniem VEGF-C w osoczu a ciśnieniem tętniczym. W podgrupie osób nieleczonych hipotensyjnie wykazano ujemną zależność między stężeniem VEGF-C w osoczu a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym z okresu całej doby. Może to wskazywać, zdaniem Doktoranta, na udział podskórnego buforu sodowego w regulacji wysokości ciśnienia tętniczego w badanej populacji.
2. W badanej populacji wyższe stężenie VEGF-C w osoczu było związane z wyższą procentową zawartością płynu zewnątrzkomórkowego w ustroju oraz z wyższym stężeniem aldosteronu w osoczu. Wyższe stężenie VEGF-C w osoczu związane było natomiast z niższym osoczym stężeniem mieloperoksydazy. Doktorant postuluje istnienie powiązań między sekrecją VEGF-C a homeostazą sodową oraz mechanizmami odpowiedzi immunologicznej.
3. Doktorant stwierdził również interakcję pomiędzy spożyciem sodu a stężeniem VEGF-C w osoczu w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego w nocy. Postuluje ich łączne znaczenie w regulacji profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Adama Bednarskiego należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktoranta - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań na zagadnieniu będącym przedmiotem jeszcze niewielkiej ilości doniesień. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne etapy badań były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanego protokołu oraz uważnej analizie uzyskiwanych wyników.

Uważam, że jednym z najważniejszych dokonań Doktoranta należy wykazanie udziału nowo poznanego czynnika – śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń - w złożonej regulacji homeostazy sodu oraz wykazanie związku pomiędzy stężeniem śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń, homeostazą sodu a stężeniem aldosteronu. Przedstawiona praca niewątpliwie otwiera nowy kierunek badań w dziedzinie homeostazy sodu i stanowi zaczyn do dalszych badań w tym kierunku i dyskusji podsumowujących posiadany stan wiedzy.

Uważna lektura rozprawy doktorskiej nasuwa kilka uwag, które nie umniejszają jednak bardzo wysokiej oceny i należy traktować je jako propozycję rozszerzenia analiz:

- Czy związek pomiędzy VEGF-C a wysokością ciśnienia tętniczego różnił się pomiędzy różnymi kategoriami wiekowymi osób?
- Czy poddano analizie związek pomiędzy VEGF-C a wysokością ciśnienia tętniczego w zależności od wskaźnika aldosteronowo-reninowego?
- Czy podjęto próbę oceny wpływu poszczególnych grup leków hipotensyjnych, a zwłaszcza diuretyków, na związek pomiędzy VEGF-C a wysokością ciśnienia tętniczego?

Należy zaznaczyć, że praca wykonana jest w ramach projektu badawczego POMOST oraz działalności naukowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia Kliniki Kardiologii i Elektrofizjologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego kierowanej przez profesor Danutę Czarnecką - należącego do wiodących ośrodków między innymi w dziedzinie badań nad patogenezą chorób układu sercowo - naczyniowego.

Jak już wspomniano, badania lekarza Adama Bednarskiego nad homeostazą sodu stanowią przykład logicznej kontynuacji działalności badawczej w jednym Ośrodku naukowym - Doktorant w wielu miejscach Dyskusji interpretując uzyskane własne wyniki nawiązuje do badań przeprowadzonych przez panie profesor Kalinę Kawecką-Jaszcz, Danutę Czarnecką i Katarzynę Stolarz-Skrzypek i współpracowników na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat.

Należy zwrócić uwagę na całokształt i układ pracy doktorskiej - przejrzysty, metodyczny i dokładny w formułowaniu hipotez, celów, dyskusji i wniosków. Jak już wspomniano, Wstęp jest napisany ciekawie i nowocześnie, Doktorant wyselekcjonował liczne badania stanowiące klasyczne

opracowania w poszczególnych, omawianych zagadnieniach. Dyskusja wskazuje, jak niełatwe zagadnienia można poddać starannej analizie i poprzeć logicznym rozumowaniem.

Uważam, że praca lekarza Adama Bednarskiego stanowi bardzo interesujące studium oparte na rzetelnym 'warsztacie' naukowym i niewątpliwie pogłębia naszą wiedzę o omawianym zagadnieniu i będzie zaliczane do ważnych opracowań w tej dziedzinie.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lekarza Adama Bednarskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym podkreślić wysoką jakość naukową recenzowanej rozprawy doktorskiej, pionierski charakter przeprowadzonych badań naukowych, oraz nowatorstwo poczynionych przez Doktoranta obserwacji.

Alexander
155 28 72
specjalista chorób wewnętrznych
dr hab. n. med.
Aleksander Freibisz
(7 sierpnia 2017)
Warszawa