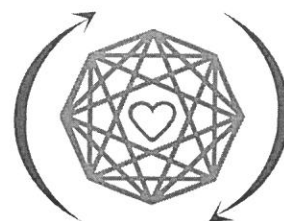




Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
ul. Dębinki 7c
80-952 Gdańsk

Tel.: /058/ 349 – 2527

Fax: /058/ 349 – 2601



Recenzja pracy doktorskiej lekarza Adama Bednarskiego
z tytułu:

**“Udział czynnika wzrostu śródbłonna naczyń typu C (VEGF-C) w
regulacji zależności między spożyciem sodu a ciśnieniem tętniczym”**

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 25.05.2017 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych i częstość jej występowania stale się zwiększa. Przeprowadzone w 2011 roku badanie NATPOL wykazało, że w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpi około 32% dorosłej populacji, czyli około 10 mln osób, a częstość jego występowania rośnie wraz z wiekiem. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym są zagrożeni wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych spowodowanych m.in. wzrostem aktywności układu współczulnego, stresem oksydacyjnym i kalcyfikacją naczyń krwionośnych. Najczęstsze i najpoważniejsze powikłania nadciśnienia tętniczego, odpowiadające za dużą śmiertelność, to choroby serca, naczyń i nerek.

Związek podaży soli z wystąpieniem i przebiegiem choroby nadciśnieniowej obserwowany był od wieków zaś ograniczenie soli kuchennej w diecie jest jednym ze sposobów prewencji i leczenia nefarmakologicznego nadciśnienia tętniczego. Ograniczenie sodu wpływa na zmniejszenie liczby udarów i zawałów mięśnia sercowego u pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze. Szacuje się, że wśród osób z nadciśnieniem tętniczym u ok. 50% występuje tzw. nadciśnienie sodowrażliwe. O sodowrażliwości mówimy gdy wysokość ciśnienia tętniczego jest zależna od ilości spożywanego sodu w diecie albo gdy w warunkach eksperymentu medycznego

obserwujemy wzrost ciśnienia tętniczego o 10% na diecie wysokosodowej w porównaniu do diety o niskiej zawartości sodu. Upośledzenie wydalania sodu powoduje zwiększenie płynu pozakomórkowego, przyczyniając się do wzrostu ciśnienia tętniczego. Mechanizm sodowrażliwości nadciśnienia i jego wpływu na rokowanie nie jest w pełni wyjaśniony. Udowodniony jest fakt, że w rasie kaukaskiej sodozależność rośnie z wiekiem.

Zainteresowanie czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) w kontekście nadciśnienia tętniczego jest w centrum zainteresowań naukowców w ostatnich latach w związku z lekami hamującymi angiogenezę a stosowanymi w terapii niektórych nowotworów litych. Działają one poprzez hamowanie szlaków zależnych od VEGF, zaś najczęstszym objawem niepożądanym jest wystąpienie nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów powyżej 50 roku życia. Z drugiej strony badania eksperymentalne w ostatnich latach dowiodły, że sód w naszym organizmie nie tylko jest w przestrzeni wewnątrzkomórkowej i pozakomórkowej ale gromadzi się również w tkance podskórnej. Nie powoduje to zwiększonej retencji wody. Jednak w odpowiedzi na zwiększone stężenie sodu w śródmiąszu komórki układu immunologicznego wydzielają VEGF-C, który pobudza wzrost naczyń chłonnych co pozwala na powrotny transport sodu do krążenia. Istnieją przesłanki by sądzić, że zahamowanie tego mechanizmu oraz wysokie spożycie sodu powoduje śródmiąszową retencję sodu i nadciśnienie sodozależne.

Związek stężenia VEGF-C w surowicy z gospodarką sodową i ciśnieniem tętniczym to zagadnienie stosunkowo nowe i bardzo skąpo opisane w literaturze. Stąd zapewne decyzja Doktoranta aby przyrzeć się temu zagadnieniu bliżej.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska liczy 85 stron maszynopisu. Układ pracy jest typowy, z podziałem na wstęp, metodologię, wyniki i dyskusję. Piśmiennictwo cytowane przez Autora, włącznie z najnowszymi doniesieniami, obejmuje 201 pozycji, jest umiejętnie dobrane oraz właściwie wykorzystane w pracy. Praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, ma zwartą, konsekwentną strukturę; jest napisana przystępnym i zrozumiałym językiem. Eksperyment medyczny będący podstawą rozprawy został bardzo starannie zaplanowany i wykonany.

We wstępie Autor przedstawił w pierwszej części epidemiologię i podstawy patofizjologiczne nadciśnienia tętniczego. W drugiej części wyczerpująco opisał homeostazę wodno-elektrolitową i gospodarkę sodową w ustroju oraz aktualnie

panujące poglądy na związek tego pierwiastka z nadciśnieniem tętniczym. W ostatniej części doktorant opisał śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń i jego związek z homeostazą sodu i ciśnieniem tętniczym.

Treść tej części pracy doktorskiej wskazuje na bardzo dobre przygotowanie do pracy badawczej, zawarte informacje zostały przedstawione przejrzysto i wyczerpująco.

W oparciu o omówione we wstępie przesłanki Autor nakreślił hipotezę badawczą i sformułował 3 cele badania:

1. Ocena zależności między poziomem osoczkowego VEGF-C a wartościami ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, biorąc pod uwagę nerkowe wydalanie sodu.
2. Ustalenie, czy istnieje związek między podażą soli w diecie a stężeniem VEGF-C w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.
3. Ocena wpływu interakcji między osoczkowym VEGF-C i podażą sodu w diecie na wartości ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej

W rozdziale dotyczącym metodologii przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów, sposób kwalifikacji pacjentów do badania oraz schemat eksperymentu medycznego.

Do badania włączono 109 dwupokoleniowych rodzin, które w pierwszej dekadzie obecnego wieku, brały udział w polskiej części europejskiego projektu, dotyczącego badań nad dziedzicznością nadciśnienia tętniczego – European Project on Genes in Hypertension (EPOGH).

U badanych oceniono ciśnienie tętnicze metodą tradycyjną oraz w 24 - godzinnym automatycznym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM), w oparciu o impedancję bioelektryczną określono tłuszczową i beztłuszczową masę ciała oraz oszacowano całkowitą zawartość wody w organizmie.

Wykonano badania laboratoryjne będące w panelu badań podstawowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a ponadto CRP, insulinę, aktywność reninową osocza, aldosteron oraz oznaczenia wskaźników zapalnych (interleukina-6 (IL-6) i mieloperoksydaza (MPO), stężenia VEGF-C w osoczu metodą immunoenzymatyczną (ELISA). W dobowej zbiórce moczu oceniono 24-godzinne

wydalanie sodu, szacując na tej podstawie spożycie dobowe tego pierwiastka, obliczono klirens litu.

Dane zostały poddane szczegółowej analizie z wykorzystaniem adekwatnych metod statystycznych za pomocą oprogramowania SAS System.

Wyniki przedstawiono bardzo przejrzysto w postaci starannie zaplanowanych i wykonanych tabel i rycin oraz krótkich komentarzy. Odbiór pracy ułatwia zamieszczony na początku rozprawy spis stosowanych skrótów oraz spis tabel i rycin.

W badaniu wzięło udział 303 osoby powyżej 18 roku życia, w tym z pokolenia rodziców było 138 osób a z pokolenia dzieci i wnuków 165 osób. Nadciśnienie tętnicze częściej występowało u rodziców ale było na tyle dobrze kontrolowane, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pokoleniowymi w wartościach ciśnień z ambulatoryjnego monitorowania, za wyjątkiem dziennego ciśnienia rozkurczowego, które było niższe w grupie rodziców.

Na podstawie przeprowadzonych badań doktorant nie zaobserwował zależności pomiędzy stężeniem VEGF-C a wartościami ciśnienia tętniczego z całej doby, okresu dnia i nocy, jednakże analizując podgrupę nieleczoną hipotensyjnie zaobserwowano ujemną zależność pomiędzy stężeniem VEGF-C a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym z okresu całej doby.

Nie stwierdził istotnej różnicy w stężeniu VEGF-C w surowicy pomiędzy osobami chorującymi na nadciśnienie tętnicze a pozostałymi uczestnikami badania, aczkolwiek po zastosowaniu analizy regresji krokowej wśród determinantów osocznego stężenia VEGF-C w modelu pozostały: procentowa zawartość płynu zewnątrzkomórkowego osocznego stężenie aldosteronu oraz osocznego stężenie mieloperoksydazy. Zaproponowany model wyjaśniał 7,5 % obserwowanej zmiennej stężenia VEGF-C w surowicy.

Analizując całą grupę badaną nie wykazano związku pomiędzy stężeniem VEGF-C w surowicy a wydalaniem sodu i wpływem na wartości ciśnienia tętniczego w ABPM, ale gdy analizowano podgrupę nieleczoną hipotensyjnie zaobserwowano ujemny wpływ interakcji stężenie VEGF-C/wydalanie sodu na rozkurczowe ciśnienie tętnicze z okresu nocy

W oparciu o zebrane wyniki Doktorant wysnuł następujące wnioski - (cytuję za rozprawą)

1. W całej badanej grupie w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono

zależności między stężeniem VEGF-C w osoczu a ciśnieniem tętniczym. W podgrupie uczestników nieleczonych przeciwnadciśnieniowo wykazano ujemną zależność między stężeniem VEGF-C w osoczu a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym z okresu całej doby. Ponadto u nieleczonych hipotensyjnie, po wykluczeniu uczestników ze stężeniem białka C reaktywnego powyżej 5 mg/l, wykazano ujemną zależność między stężeniem VEGF-C w osoczu a skurczowym ciśnieniem tętniczym z okresu dnia i nocy. Wskazuje to 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 osoczym stężeniem aldosteronu natomiast z niższym osoczym stężeniem mieloperoksydazy. Wskazuje to na istnienie powiązań między produkcją VEGF-C a gospodarką sodową organizmu oraz mechanizmami odpowiedzi immunologicznej.
3. Stwierdzono interakcję pomiędzy spożyciem sodu a stężeniem VEGF-C w osoczu w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego w nocy, co może wskazywać na ich łączne znaczenie w regulacji profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

Wnioski są wyważone i znajdują odpowiednie poparcie w wynikach. Poczynione przez autorka spostrzeżenia przedstawiają istotną wartość naukową.

W dyskusji Doktorant wykazał się wiedzą na temat będący istotą ocenianej rozprawy. Dyskusja jest napisana w sposób logiczny i spójny. Uzyskane zależności przedyskutowano i porównano z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Sposób omówienia uzyskanych wyników świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Niemniej lektura pracy doktorskiej nasuwa następujące komentarze i uwagi:

1. W pracy nie zostały zachowane właściwe proporcje pomiędzy wstępem a dyskusją. Wstęp jest zbyt obszerny, zajmuje 25 stron. Zapewne było związane ze złożonością omawianych zagadnień i chęcią przybliżenia podstaw fizjologicznych badanych fenomenów. Wydaje się, że niektóre podrozdziały wstępu jak np. szeroko opisana historia badań nad nadciśnieniem tętniczym i historia badań nad homeostazą sodu w ustroju

czy podstawy terapii przeciwingiogennej można by pominąć bez uszczerbku dla jakości pracy.

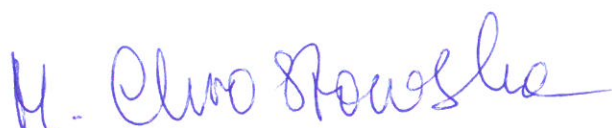
2. Przed oddaniem pracy do druku proponuję zwrócić usunąć drobne błędy edytorskie i potknięcia językowe.

Powyższe uwagi i wątpliwości w najmniejszy sposób nie zmieniają mojej całościowej bardzo dobrej oceny niniejszej rozprawy.

Podsumowując niniejszą rozprawę doktorską oceniam bardzo dobrze. Lekarz Adam Bednarski wykazał dobre przygotowanie teoretyczne, opanowanie warsztatu badawczego i umiejętność analizy uzyskanych wyników. Wyniki rozprawy wnoszą postęp w zrozumienie regulacji gospodarki sodowej w organizmie i jej wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn.zm.).

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie lekarza Adama Bednarskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Marzena Chrostowska

Gdańsk, 30 lipca 2017 r.