

Ocena pracy doktorskiej lek med. Katarzyny Łabno-Kirszniok pt ' Stężenie marinobufageniny (MBG) w osoczu w warunkach ograniczenia podaży soli w diecie lub obciążenia sodem podanym parenteralnie u chorych na nadciśnienie tętnicze

Badania doświadczalne nad regulacją gospodarki sodowej w eksperymentalnym nadciśnieniu tętniczym , rozpoczęte na początku lat 60-tych XX wieku , zwróciły uwagę na istnienie hipotetycznego czynnika humoralnego odpowiedzialnego za rozwój sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego .

Z biegiem lat wysunięto hipotezę , że czynnikiem tym może być endogenny czynnik natriuretyczny , jednocześnie swoisty ligand dla ATPazy sodowo-potasowej [Na,K-ATPaza] . Uzyskano dowody wskazujące , że omawiany czynnik natriuretyczny może hamować aktywność enzymatyczną Na,K-ATPazy zarówno w komórkach nabłonka kanalików nerkowych oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń .

Wykazano ponadto , że osoczowe stężenie inhibitora Na,K-ATPazy pozostaje w związku z wysokością ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie pierwotne - dało to zatem mocne uzasadnienie do badań nad wyizolowaniem i określeniem struktury chemicznej endogennych steroidów kardiogenicznych [CTS] , a które doprowadziły między innymi do poznania w 1991 roku budowy i biologicznych własności marinobufageniny (MBG) , spełniającej kryteria do uznania ją za tożsamą z postulowanym hormonem natriuretycznym .

W tym miejscu pragnę zaznaczyć , że omawiana tematyka – będąca również przedmiotem badań w rozprawie doktorskiej - jest mi szczególnie bliska jako piszącemu tą recenzję .

AW
26.01.2018r.

Na początku lat 80-tych XX wieku miałem bowiem możliwość jako stypendysta uczestniczyć w pionierskich badaniach Zespołu profesora John Laragh z Department of Hypertension , Cornell University w Nowym Jorku , USA .

Jako jedne z pierwszych doprowadziły one do poznania budowy aurikuliny, jednego z przedsionkowych peptydów natriuretycznych (ANP) . Właśnie w tym okresie rozpoczęły się intensywne badania nad poznaniem innej substancji o własnościach hormonów natriuretycznych , a które doprowadziły później do poznania budowy i biologicznych własności steroidów kardiologicznych , w tym MBG . W tej dziedzinie na odnotowanie zasługują również badania wybitnych uczonych - De Wardenera , Dahla , Mac Gregora czy De Bolda .

Podsumowując należy jednak zaznaczyć , że przeprowadzone do tej pory badania nie ustaliły wpływu zmian podaży sodu na wydzielanie endogennych steroidów kardiologicznych u chorych z nadciśnieniem pierwotnym w relacji do osobniczej wrażliwości na sód .

Ponadto , nie określono zależności pomiędzy endogennymi czynnikami digoksyno-podobnymi a innymi układami nerkowej regulacji gospodarki sodowej u chorych z nadciśnieniem pierwotnym i zdefiniowanym profilem sodowrażliwości .

Nie określono również w dotychczasowych badaniach , czy istnieje związek pomiędzy stężeniem MBG w osoczu a stopniem zaawansowania przerostu mięśnia lewej komory serca , zarówno u chorych z nadciśnieniem pierwotnym sodowrażliwym i sodoniewrażliwym .

Dlatego zatem wobec tak wciąż aktualnej problematyki , badania lek med. Katarzyny Łabno-Kirszniok posiadają istotne znaczenie poznawcze . Głównym bowiem celem rozprawy doktorskiej była odpowiedź na pytania :

1 . Udokumentowanie , czy i w jakim stopniu krótkoterminowe zmiany podaży sodu wpływają na stężenie MBG w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym sodowrażliwym oraz sodoniewrażliwym

2 . Prześledzenie , czy istnieje zależność pomiędzy stężeniem MBG w osoczu a wydalaniem sodu z moczem , stężeniem NT-proANP i NT-proBNP w surowicy oraz aktywnością układu RAA w relacji do zmian podaży sodu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym sodowrażliwym i sodoniewrażliwym

3 . Wykazanie , czy stężenie MBG w osoczu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym sodowrażliwym i sodoniewrażliwym zależy od typu geometrii lewej komory serca

Praca napisana jest jasno , pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń , a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane . Wstęp pracy szeroko opisuje rolę sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz zagadnienie sodowrażliwości ciśnienia tętniczego .

W kolejnej części Doktorantka wyczerpująco przedstawiła zagadnienie endogennych steroidów kardiogenicznych (CTS) ze szczególnym podkreśleniem ich powinowactwa do Na,K-ATPazy . Przedmiotem szerszego omówienia było również przedstawienie roli endogennych steroidów kardiogenicznych w nerkowej regulacji gospodarki sodowej oraz w patogenezie sodowrażliwości oraz rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek .

Opis części metodycznej jest przejrzysty - Autorka między innymi dokładnie opisała zakres i poszczególne etapy badań . Analizą zostało objętych 51 chorych z rozpoznaniem nadciśnienia pierwotnym , z czego 27 pacjentów zostało uznanych za sodowrażliwych , a 24 za sodoniewrażliwych .

Na przeprowadzenie badania otrzymano zgodę stosownej Komisji Bioetycznej. Zgodnie z protokołem wszystkim uczestnikom przekazano pisemną informację na temat celu i sposobu przeprowadzenia badania oraz uzyskano pisemną zgodę na udział w projekcie.

Zasługuje na odnotowanie , że u każdego z pacjentów w ciągu łącznie 4 dni zastosowano trwającą 3 dni dietę niskosodową , a bezpośrednio po jej zakończeniu dokonano wlewu 2 litrów 0,9% roztworu NaCl , kontynuując badanie przez kolejne 24 godziny . Na podstawie 3-4 pomiarów ciśnienia tętniczego i ich zmian w obydwu częściach badania chorych zakwalifikowano do grupy sodowrażliwych oraz sodoniewrażliwych .

U wszystkich chorych czterokrotnie pobierano krew oceniając stężenia MBG , NT-proNP oraz NT-proANP , aldosteronu , sodu oraz ARO . Dokonano ponadto trzykrotnie dobowej zbiórki moczu z oceną wydalania sodu i potasu . Również u każdego chorego na początku badania wykonano ABPM oraz badanie echokardiograficzne ,

Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto przedstawione , poparte są licznymi tabelami i rycinami . Dyskusja jest obszerna , świadczy o bardzo dobrej znajomości przez lek med. Katarzyny Łabno-Kirszniok omawianej problematyki - podzielona jest śródtytułami na kilka części tematycznych , co znacząco porządkuje omówienie wyników i poddanie ich dyskusji .

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich przedstawienie , a następnie podsumowanie i wysunięcie najważniejszego wniosku :

- U chorych z NTP sodowrażliwym pozostających na standardowej diecie stężenie MBG w osoczu koreluje ze średnim ciśnieniem rozkurczowym z całej doby w ABPM
- Zastosowanie trwającej 3 dni diety z ograniczeniem sodu powoduje obniżenie stężenia MBG w osoczu u chorych z NTP sodowrażliwym względem chorych z NTP sodoniewrażliwym - towarzyszy temu istotny wzrost ARO
- Nie wykazano różnic pod względem zmiany ARO i stężenia aldosteronu wywołanych zmianami podaży sodu pomiędzy chorymi z NTP sodowrażliwym i sodoniewrażliwym

- U chorych z sodowrażliwym NTP stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem MBG w osoczu a stężeniem NT-proANP w surowicy
- Nagłe obciążenie chlorkiem sodu powoduje obniżenie stężenia MBG w osoczu u chorych z sodowrażliwym NTP po 24 godzinach względem pacjentów z sodoniewrażliwym NTP
- Stężenie MBG w osoczu nie wykazuje zależności względem wskaźnika masy lewej komory serca u chorych z NTP

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka dokonała ich podsumowania :

- U chorych sodowrażliwych z NTP stężenie MBG w osoczu wzrasta wraz ze wzrostem rozkurczowego RR w ABPM
- Ograniczenie spożycia sodu powoduje obniżenie stężenia MBG w osoczu u chorych z sodowrażliwym NTP , czemu towarzyszy wzrost ARO
- Nagłe obciążenie sodem chorych z sodowrażliwym NTP związane jest z obniżonym wydzielaniem MBG względem chorych z sodoniewrażliwym NTP ,

a powyższe podsumowanie wyników dało Doktorantce możliwość wysunięcia następujących wniosków :

1 . Można wnioskować , że MBG pełni ważną rolę w krótkoterminowej regulacji ciśnienia tętniczego pod wpływem zmian dowozu sodu i rozwoju sodowrażliwości ciśnienia tętniczego

2 . Długotrwały , postępujący wzrost wydzielania MBG może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego

3 . Efekt hipotensyjny związany z ograniczeniem sodu w diecie u chorych sodowrażliwych może wynikać ze zmniejszonej syntezy MBG w nadnerczach

Uważam , że po szczegółowym zapoznaniu się z pracą doktorską - niezależnie od podkreślenia wysokich jej walorów poznawczych - odnotować kilka faktów .

- Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem związku MBG z układem RAA i gospodarką wodno-elektrolitową . Są one ważne z punktu

klinicznego , a do mocnych stron rozprawy doktorskiej należy niewątpliwie wielokierunkowa , pogłębiona ocena tych zmian w zmiennych warunkach dowozu sodu

- Ważnym osiągnięciem Doktorantki jest również udokumentowanie związku pomiędzy MBG a aktywnością reninową osocza

Nasuwa się również szereg pytań i komentarzy , wymagających wyjaśnienia przez Doktorantkę:

1 . We wstępie szeroko omówiono przedstawiła zagadnienie endogennych steroidów kardiologicznych (CTS) ze szczególnym podkreśleniem ich powinowactwa do Na,K-ATPazy - wydaje się , że uzasadnione byłoby również krótkie przedstawienie roli ANP i BNP , a które były oceniane w rozprawie doktorskiej

2 . Nie jest do końca jasne , czy chorzy z nadciśnieniem pierwotnym włączeni do badania charakteryzowali się świeżo wykrytym , nieleczonym NT , czy też byli leczeni hipotensyjnie .

Można domniemywać , że przyjmowali leki obniżające ciśnienie tętnicze - Doktorantka wspomina bowiem o odstawianiu diuretyków w przypadku ich przyjmowania . A jak postępowano w przypadku przyjmowania IKA , sartanów i beta blokerów ? Ponadto blisko 15 % pacjentów miało współistniejącą CHNS oraz cukrzycę , a więc również zapewne z tych wskazań przyjmowali leki .

Prośba o odniesienie się do tego zagadnienia

3 . Prosiłbym o krótki komentarz , czy ABPM i w ogóle ocena ciśnienia tętniczego dokonana była tylko raz w warunkach wyjściowych , czy też RR było oceniane szczegółowo na wszystkich etapach 4-dniowego badania .

Jeśli tylko wyjściowo , to należy przyjąć , że zmiany parametrów biochemicznych i hormonalnych były odnoszone wyłącznie do wartości RR wyjściowych , a nie notowanych w kolejnych etapach badania

4 . W ocenie parametrów echokardiograficznych odniesiono je do rekomendacji ESC/ESH z 2013 roku - warto zawsze przytoczyć najnowsze , w tym przypadku z 2018 roku , jakkolwiek nie wpływa to na interpretację parametrów echokardiograficznych .

5 . W pracy oceniano związek pomiędzy stężeniem MBG a parametrami echokardiograficznymi opisującymi lewą komorę serca .

Wydaje się jednak uzasadnione , aby w badaniu oceniającym gospodarkę sodową - a więc również wolemię - wprowadzić ocenę parametrów objętościowych , jak indeksowaną objętość lewego przedsionka , ocenę napływu mitralnego , falę E , indeks E/A oraz ocenę objętości lewej komory w rozkurczu

6 . Zwraca uwagę istotny odsetek otyłości w badanej grupie , a więc korzystniejsze byłoby indeksowanie LVM do wzrostu a nie BSA , przez co dochodzi do obniżenia częstości przerostu u osób otyłych . Również celowe byłoby przedstawienie wyników grubości ścian lewej komory serca bez zaokrąglania wyników

7 . W ocenie ABPM zwraca uwagę - zwłaszcza w zakresie RR rozkurczowego – relatywnie niższe rejestry ciśnienia , graniczne dla progowych wartości - może to również wskazywać , że NT było leczone hipotensyjnie

8 . Wydaje się , że wniosek odnośnie roli MBG w rozwoju nadciśnienia tętniczego należy sformułować ostrożniej

9 . Prosiłbym również o wytłumaczenie faktu , że kierunek zmian stężenia MBG pod wpływem 2 przeciwstawnie działających bodźców - ograniczenia i gwałtownego zwiększenia ładunku sodu - jest ten sam i wyraża się obniżeniem MBG w obydwu sytuacjach . Wydaje się , że tak jak w przypadku innych substancji regulujących gospodarkę sodową , należałoby spodziewać się odmiennych zmian stężenia .

W podsumowaniu należy podkreślić , że tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie oryginalnych wyników i co ważne ,

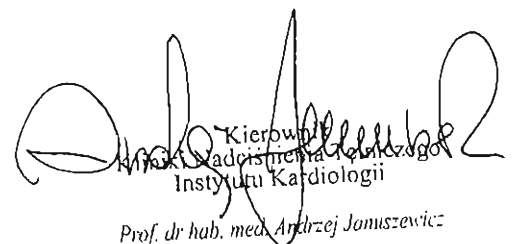
wskazujące na wzajemne zależności pomiędzy MBG a składowymi układu renina-angiotensyna-aldosteron .

Zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia Zespołu kierowanego profesora Andrzeja Więcka - należącego do wiodących autorytetów w dziedzinie nefrologii i nadciśnienia tętniczego .

Należy zwrócić uwagę na całość i układ pracy doktorskiej - przejrzysty , metodyczny i dokładny w formułowaniu celów i dyskusji . Jak wspomniano , wstęp jest napisany ciekawie i nowocześnie , Doktorantka wyselekcjonowała badania stanowiące klasyczne opracowania w poszczególnych , omawianych zagadnieniach . Dyskusja wskazuje , jak niełatwe są zagadnienia opracowania i zastosowania w klinice metod całościowo opisujących zmiany w regulacji gospodarki sodowej i wolemii . Moja prośba do Doktorantki o wyjaśnienie wybranych zagadnień w niczym nie umniejsza dokonań pracy doktorskiej .

Uważam , że praca lek. med. Katarzyny Łabno-Kirszniok stanowi interesujące studium oparte na rzetelnym 'warsztacie' naukowym i niewątpliwie pogłębia naszą wiedzę o omawianym zagadnieniu i będzie zaliczane do ważnych opracowań w tej dziedzinie .

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim , w związku z czym mam zaszczyt przedstawić ją Radzie Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach do publicznej obrony rozprawy doktorskiej .



Kierownik
Katedry Nadciśnienia Tętniczego
Instytutu Kardiologii
Prof. dr hab. med. Andrzej Jamiszewicz