

Prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17

PRODZIEKAN
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Andrzej Witek

Kraków, dnia 7 czerwca 2019 roku

Recenzja rozprawy 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”

Ograniczenie spożycia sodu jest skuteczną nefarmakologiczną interwencją prowadzącą do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Mechanizmy fizjologiczne przyczyniające się do hipotensyjnego oddziaływania redukcji zawartości sodu w diecie są nie do końca poznane. Poza najlepiej poznanymi układami regulującymi homeostazę sodową organizmu, układem renina-angiotensyna-aldosteron oraz układem peptydów natriuretycznych, zidentyfikowano szereg molekuł które mogą mieć udział w zależności ciśnienia tętniczego od spożycia sodu. Do takich molekuł należy marinobufagenina, która wpływa na funkcję ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej, a będąca przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Dysertacja ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ: liczy 130 stron, składa się z 7 rozdziałów: wstępu, założeń i celu pracy, materiału i metodyki, wyników, dyskusji, podsumowania wyników, wniosków, spisu 18 tabel i 16 rycin, piśmiennictwa zawierającego 236 pozycji (10 publikacji autorstwa/współautorstwa polskich autorów).

AK
10.06.2019

WSTĘP.

W obszernym 36-stronnicowym wstępie Doktorantka omawia szczegółowo: 1. Rolę sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego, 2. Sódowrażliwość nadciśnienie tętniczego, 3. Endogenne steroidy kardiologiczne ze szczególnym uwzględnieniem marinobufageniny w rozwoju nadciśnienia tętniczego indukowanego solą, której zwiększone wydzielanie prowadzi do zmniejszenia resorpcji zwrotnej sodu i nasilenia natriurezy.

W podrozdziale „Rozpowszechnienie nadciśnienie tętniczego” Doktorantka pisze, że nadciśnienie to najczęstszy modyfikowalny czynnik ryzyka zgonów na świecie oraz, że częstość nadciśnienia jest najwyższa w społeczeństwach wysokorozwiniętych, zwłaszcza USA. Nadciśnienie jest jednym z głównych czynników ryzyka, jednak np. w Polsce jego częstość ustępuje hipercholesterolemii. Występowanie nadciśnienia nie jest najczęstsze w USA a m. in. w krajach Europy Środkowo-Wschodniej. W Polsce występowanie nadciśnienia jest wyższe niż w USA (31% vs. 29%).

Z kolei Doktorantka odnosząc się do zależności między spożyciem soli a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych przywołuje metaanalizę Strazullo i wsp. z 2003 r. oraz ważne publikacje z badań populacyjnych. Pominięto jednak późniejsze opracowania, przede wszystkim meta-analizy Graudala i Taylora, wskazujące, że zależność między spożyciem soli a chorobowością sercowo-naczyniową przybiera kształt litery U oraz wskazujące na związek między spożyciem soli a umieralnością z wszystkich przyczyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.

Doktorantka podaje 3 cele badań prowadzonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym, uwzględniających ich sódowrażliwość.

1. Czy i w jakim stopniu krótkotrwałe zmiany podaży sodu wpływają na stężenie mikrobufageniny.
2. Czy jest zależność między stężeniem mikrobufageniny a wydalaniem sodu w moczu oraz wybranymi parametrami innych układów odpowiedzialnych za regulację gospodarki sodowej.

3. Czy stężenie mikrobufageniny zależy od rodzaju geometrii lewej komory serca.

Ten ostatni cel badań budzi wątpliwości; po pierwsze dlaczego stężenie mikrobufageniny miałyby zależeć od zmiany narządowej będącej konsekwencją nadciśnienia, po drugie dlaczego wybrana jest geometria lewej komory, mogąca przebiegać bez przerostu serca (remodeling koncentryczny) a nie przerost, który jest uznany za powikłanie nadciśnienia i wpływa na rokowanie.

Po tej części pracy pomocna byłaby hipoteza badawcza, której Doktorantka nie sformułowała.

MATERIAŁ I METODYKA.

Badanie przeprowadzono u 51 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym podzielonych na dwie grupy (27 chorych sodowrażliwych i 24 sodoniewrażliwych). U wszystkich chorych na początku obserwacji wykonano 24h nieinwazyjną rejestrację ciśnienia i badanie echokardiograficzne. W metodyce badań podano metodykę badania echokardiograficznego i kryteria rozpoznawania zmian serca. Natomiast nie podano protokołu badania pomiarów ciśnienia tętniczego z zastosowaniem rejestracji ABPM. Protokół badania obejmował okres 3 dni – kiedy chorzy otrzymywali dietę niskosolną, przeprowadzenie trwającego 4h obciążenia sodem oraz jednodniową obserwację po zakończeniu tego obciążenia. Oznaczenia laboratoryjne z krwi wykonywano 4-krotnie (przed i po diecie niskosodowej, po wlewie NaCl i po dobie od rozpoczęcia wlewu). Oznaczano stężenie MBG, NT-proANP, NT-proBNP, aldosteronu, sodu, potasu, hematokrytu, ARO oraz wykonywano 3-krotną zbiórkę moczu z oznaczeniem wydalania sodu i potasu. Metodyka badań laboratoryjnych jest dokładnie podana.

WYNIKI.

Doktorantka zrealizowała założone pierwsze dwa poprawnie sformułowane cele pracy oraz przeprowadziła badania związane ze wspomnianym trzecim celem. Wyniki zostały opracowane przy zastosowaniu poprawnie dobranych metod statystycznych. Przedstawiono je na 36 stronach zawierających 16 tabel i 18 rycin

i zakończono podsumowaniem. W pracy wykazano u chorych z nadciśnieniem tętniczym sodowrażliwym dodatnią korelację MBG z ciśnieniem rozkurczowym, spadek MBG po diecie niskosodowej i po upływie doby od zakończenia obciążenia oraz współzależność MBG z badanymi parametrami (ARO, NT-proANP) innych układów odpowiedzialnych za gospodarkę sodową. Zmiany stężeń MBG uwarunkowane różną podażą sodu występowały tylko u osób sodowrażliwych.

WNIOSKI.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka poprawnie sformułowała wnioski. Jedynie ze względu na charakter badań dotyczący krótkotrwałych zmian MBG nie ma podstaw do stwierdzenia, że „długotrwała nadmierna stymulacja wydzielania MBG może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego indukowanego sodem”.

DYSKUSJA

W 12-stronnicowej Dyskusji odnosząc się do uzyskanych wyników Doktorantka przedstawiła dotychczasowe badania u ludzi w kontekście licznych badań eksperymentalnych. Omawiając wcześniej prowadzone badania u osób normotensyjnych i z nadciśnieniem tętniczym wnikliwą uwagę poświęciła sodowrażliwości. W dyskusji Doktorantka zasygnalizowała ograniczenia własnego badania. Do nich należą m. in. wyniki parametrów układu RAA u chorych podczas badania stosujących leki hamujące ten układ, jak również ewidentne niskie spożycie soli w badanej grupie.

Podsumowując, badania będące przedmiotem rozprawy doktorskiej dotyczą aktualnej tematyki związków między sodowrażliwością, ciśnieniem tętniczym i stężeniem marinobufageniny. Wyniki badań wnoszą nowe elementy do wiedzy w zakresie patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymogi stawiane dysertacjom na stopień doktora nauk medycznych i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 7 czerwca 2019 roku

