

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek med. Natalii Zdebik pt.: Wybrane polimorfizmy w układzie renina-angiotensyna-aldosteron u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Nadciśnienie tętnicze jest rozpowszechnioną jednostką chorobową, sięga ok 8 milionów chorych w USA i dotyka ponad 32% populacji w Polsce. Nadciśnienie tętnicze odporne na wielolekową terapię jest nadal problemem klinicznym. Dużym problemem jest występowanie powikłań naczyniowych jak zawał serca czy udar mózgu, spowodowane niekorzystną przebudową naczyń. Istnieje nadal szereg wątpliwości odnośnie znaczenia polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) genów układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAA) w rozwoju powikłań nadciśnienia tętniczego i wpływu na funkcję śródbłonna oraz zmiany naczyniowe. Nie ma również dostatecznej wiedzy, dotyczącej wpływu zmienności genetycznej układu RAA na dobór leczenia hipotensyjnego

Lekarz medycyny Natalii Zdebik podjęła się zadania polegającego na przebadaniu grupy 78 osób, w tym 52 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pod względem wyodrębnienia podgrup z różnym profilem polimorfizmu SNP genów układu RAA.

Recenzowana rozprawa doktorska, licząca 167 stron i 76 stron tabel ma typowy układ. Wstęp, liczący 48 stron zawiera szczegółowe, bardzo rozbudowane dane na temat nadciśnienia tętniczego, roli układu RAA w regulacji ciśnienia tętniczego, fizjologii śródbłonna z jego rolą w chorobach układu krążenia, klasyfikacji nadciśnienia tętniczego, jego powikłań, czynników ryzyka i w końcu genetyki nadciśnienia tętniczego. Na uznanie zasługuje bardzo wnikliwy przegląd dostępnego piśmiennictwa.

Analizowany materiał stanowiło 78 osób leczonych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (w tym 41% kobiet i 59% mężczyzn), - 52 pacjentów z nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym: 41% z prawidłową masą ciała oraz 47,4% z nadwagą oraz 11,5 % z otyłością. Grupę kontrolną stanowiło 26 osób z prawidłową wartością ciśnienia tętniczego.

Realizacja obranego celu wymagała od doktorantki ogromnego nakładu pracy w trakcie gromadzenia materiału. Poza badaniem ankietowym oznaczano parametry biochemiczne, w tym poziom glikemii, lipidów. Przeprowadzono 24 – godzinne monitorowanie ambulatoryjnego ciśnienia tętniczego, wykonano badanie obrazowe tętnic szyjnych z oceną grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT). U wszystkich badanych przeprowadzono analizę wybranych polimorfizmów: 8 polimorfizmów 4 genów z układu RAAS, pojedynczych nukleotydów genu angiotensynogenu -4, genu enzymu konwertującego angiotensynę - 2, genu receptora angiotensyny typu I – 2, i genu syntetazy aldosteronu – 2. Genotypowanie odbywało się przy pomocy amplifikacji PCR w czasie rzeczywistym przy użyciu testów typowania lightSNiP przy pomocy urządzenia Roche LightCycler 480.

Lektura wyników pracy nie sprawiała trudności, poza objętością recenzowanej pracy. Rozprawa napisana jest bardzo starannie, w zwięzłym stylu. Odbiór pracy ułatwia zamieszczony na początku pracy obszerny spis podstawowych skrótów, zamieszczonych w tekście.

Na podstawie wykonanych badań lekarz medycyny Natalia Zdebik stwierdziła, że występowanie nadciśnienia tętniczego, jego wpływu na niekorzystne zmiany sercowo – naczyniowe a także na skuteczność leczenia hipotensyjnego może być związane z istnieniem predyspozycji genetycznych, wynikających z obecności określonych polimorfizmów typu SNP układu RAA. Występowanie alleli wybranych polimorfizmów układu RAA można zastosować w predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

Sposób korzystania z obliczeń statystycznych autora świadczy o dużych umiejętnościach opanowaniu warsztatu.

W dyskusji doktorantka omówiła wyniki swoich badań w odniesieniu do danych z piśmiennictwa, odnosząc się krytycznie do interpretacji rezultatów badań i ich zastosowania praktycznego. Ważnym podkreślenia jest fakt świadomej oceny ograniczeń badania, w tym przede wszystkim zbyt mała liczebność grupy badanej, złożoność układu RAA, nadal będącego przedmiotem badań, nowe, odkryte ostatnio szlaki metaboliczne, które umożliwiają syntezę angiotensyny II z ominięciem enzymu konwertazy angiotensyny. Wcześniejsze cytowane badania dotyczyły różnych populacji etnicznych i innych czynników środowiskowych oraz klimatu.

Piśmiennictwo składa się z 175 pozycji, pochodzących z okresu od 1992 roku, do opublikowanych w ostatnim - 2019 roku i zostało bardzo celnie zacytowane.

Z racji obowiązku recenzenta w ramach zastrzeżeń przytoczę kilka uwag: zamiast określenia „uniesienie„ ciśnienia tętniczego mogłoby być używane kliniczne sformułowanie podwyższenie lub wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Nie stosowane określenie „drzewo naczyniowe” korzystniej byłoby zastąpić po prostu naczyniami tętniczymi. Na stronie 105 przed Framingham należałoby dodać słowo „skali”. Nie zgodzę się ze stwierdzeniem, że „zespół białego fartucha” dotyczy tylko chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym – str. 18. Zacytowana prawdopodobnie niewłaściwa pozycja piśmiennictwa omawiająca wytyczne PTNT z 2018 roku. Zamiast pozycji 29 aut. Whelton PK. z 2018 roku doktorantka miała zapewne na myśli poz. 28 aut. Tykarski A, z 2019 roku ...Określenie uszkodzenie „narządowe” układu naczyniowego wymagałoby wyjaśnienia (str.36). Na stronie 54 zamieszczony schemat powinien zostać opisany. Określenie kilka pomiarów jest mało precyzyjne –10? 5 ? 3 ?? – jednolita ilość powtórzeń powinna być stosowana rutynowo. Na stronie 57 brakuje opisu rysunku. W spisie skrótów zabrakło rozwinięcia AASI – str. 21 oraz VSBP VDBP użytych na stronie 65. Drobne błędy literowe znalazły się na str. 24, 32, 37, 60, 113, 120. Na stronie 126 dobrze byłoby określić czym leczeni byli chorzy (preparaty z grupy AT1 blokerów: Telmisartan? Vs. Valsartan??, skoro mają różny efekt kliniczny.

W ocenie recenzenta warto byłoby więcej uwagi poświęcić na problem dotyczący leków jakie przyjmowali chorzy, również we wnioskach nie zawarto pełnej odpowiedzi na cel – podpunkt 2. Ze względu na dużą objętość pracy zrozumiałe jest jednak, że dalsze rozwinięcie dyskusji przekraczałoby rozmiary rozprawy doktorskiej.

Podsumowując jednak: wymienione drobne zastrzeżenia nie umniejszają dużej wartości merytorycznej pracy, dotyczącej ambitnego i rozległego tematu.

Należy podkreślić, że założony cel doktorantka osiągnęła. Określiła, w dobie diagnostyki genetycznej rozkład genotypów, i częstość występowania profilu polimorfizmów SNP układu RAA. Udowodniła, że istnieją grupy chorych z predyspozycją genetyczną do występowania powikłań naczyniowych – dysfunkcją śródbłonna, pogrubieniem kompleksu IMT tętnic szyjnych, czy podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz jego większej zmienności czy braku obniżenia wartości w nocy = „*non deepers*”. W wybranych przypadkach omówiła różne reakcje na leki hipotensyjne w zależności od profilu polimorfizmu układu RAA.

Wartościowym spostrzeżeniem, jest fakt braku rutynowego wykorzystywania ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego – jako referencyjnej metody badania ciśnienia tętniczego u pacjentów, zamiast pomiarów gabinetowych, obarczonych niekiedy zjawiskiem „zespołu białego fartucha” .


Wnioski, w dobie wzrostu stosowania badań genetycznych w szczególnych przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego mają wartość praktyczną, choć badania powinny być nadal przeprowadzone na większych grupach chorych.

Na podkreślenie zasługuje staranne przygotowanie manuskryptu.

Biorąc powyższe pod uwagę, zgodnie z paragrafem 11 ustawy o nadaniu stopni i tytułów naukowych, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie pracy **lek med. Natalii Zdebik** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie **wnoszę** do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu **o wyróżnienie pracy**, ze względu na to, że rozprawa wnosi istotne informacje w bardzo ważnym i trudnym obszarze wpływu profilu genetycznego na kontrolę nadciśnienia tętniczego, jego powikłania naczyniowe oraz nowoczesny, ukierunkowany dobór leków hipotensyjnych i była wykonana z ogromnym nakładem pracy a jest wartościowa pod względem merytorycznym z możliwością wykorzystania w praktyce klinicznej.

Prof. dr hab. med. Maria Dudziak,


Kierownik Zakładu Diagnostyki Chorób Serca
II Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego