

lek. Jakub Gawryś

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Rozprawa doktorska pt.:

„Wpływ wewnątrz-płytkowej regulacji biodostępności tlenu azotu na reaktywność płytek krwi na leki przeciw-agregacyjne u chorych z cukrzycą typu 2”

STRESZCZENIE

Terapia przeciwplatekowa stanowi standardową metodę prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego o etiologii zakrzepowej. Jej skuteczność została potwierdzona w wielośrodkowych badaniach klinicznych, co ma odzwierciedlenie w jej szerokim zastosowaniu w codziennej praktyce lekarskiej.

Osoby z cukrzycą typu 2 po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym, pomimo stosowania takiej samej profilaktyki farmakologicznej, uzyskują mniejsze od spodziewanych korzyści w porównaniu do populacji ogólnej. W związku z tym patofizjologia zmienności funkcji płytek krwi w zależności od zaburzeń metabolizmu glukozy była głównym tematem niniejszej rozprawy doktorskiej. Z uwagi na postulowaną w dotychczasowych doniesieniach naukowych kluczową rolę tlenu azotu nie tylko jako śródbłonkowego czynnika wazodylatacyjnego, ale także jako związku regulującego aktywację płytek krwi, jego funkcje usystematyzowano i podsumowano w pracy poglądowej będącej częścią tego cyklu publikacji. Następnie, w pracy oryginalnej oceniono metabolity szlaku jego biotransformacji obecne w osoczu oraz wewnątrz trombocytów oraz zbadano ich korelację z wynikami przeprowadzonych badań agregometrycznych.

Stwierdzono znamienne wyższe stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) – kompetycyjnego inhibitora syntazy tlenu azotu - wewnątrz trombocytów z towarzyszącą zwiększoną agregacją płytek przy stymulacji ADP oraz niższą reaktywnością mikronaczyniową w odpowiedzi na bodziec termiczny wśród osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej. W powstałym oryginalnym manuskrypcie, oprócz opisu otrzymanych wyników oznaczeń biochemicznych i badań czynnościowych, przedstawiono zestawienie potencjalnych mechanizmów mogących być odpowiedzialnymi za zmiany w wewnątrzpłytkowym szlaku biotransformacji tlenu azotu i ich możliwy wpływ na funkcję płytek krwi grupie badanej.

Niniejszy cykl publikacji podkreśla powiązanie między teoretycznym modelem zmniejszonej biodostępności tlenu azotu w płytkach krwi - poprzez zbadanie zmian w stężeniach metabolitów szlaku jego biotransformacji, z oceną funkcji trombocytów za pomocą badań agregometrycznych. Identyfikacja mechanizmu odpowiedzialnego za zmniejszoną skuteczność leczenia przeciwplatekowego wśród osób z cukrzycą typu 2, oprócz podkreślenia konieczności indywidualizacji obecnie stosowanych algorytmów prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych, może być przesłanką do rozpoczęcia badań nad lekami przeciwplatekowymi o innym niż dotychczas znanym mechanizmie działania. Jest to więc przykład zastosowania zasad medycyny translacyjnej, wiążącej badania biochemiczne z praktyką kliniczną przy łóżku pacjenta.

SUMMARY

An antiplatelet therapy is a standard method used in the secondary prevention of cardiovascular disorders of a thrombotic origin. Its effectiveness has been confirmed in numerous multicentre clinical trials, which is reflected in its broad application in everyday medical practice.

Despite the fact that the subjects with type 2 diabetes mellitus and the history of a cardiovascular incident use the same prophylaxis as the general population, they obtain fewer benefits. Therefore, the pathophysiology of platelet function variability depending on glucose metabolism abnormalities was the main topic of this doctoral dissertation. Because of the pivotal role of nitric oxide acting not only as an endothelial-derived vasodilating factor but also as a compound that regulates platelet activation, the metabolites of its biotransformation pathway present in plasma and inside thrombocytes were evaluated. Their correlation with the results of aggregometric tests was then examined.

The results have shown a significantly higher concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), a competitive nitric oxide synthase inhibitor, within thrombocytes. It was accompanied by an increased platelet aggregation stimulated by ADP and a lower microvascular reactivity in response to the thermal stimuli in type 2 diabetics when compared to the control group. In the original paper, which is a part of this dissertation, in addition to the obtained results of the biochemical measurements and functional tests, potential mechanisms responsible for changes in the intraplatelet nitric oxide biotransformation pathway and their influence on platelet function of the study group are presented.

This dissertation emphasizes the connection between the theoretical model of a reduced nitric oxide bioavailability in platelets by investigating changes in its biotransformation metabolite concentrations, and further, it ends with the assessment of thrombocyte function by aggregometric tests. The identification of the mechanism responsible for the reduced effectiveness of antiplatelet therapy among subjects with type 2 diabetes may, apart from emphasizing the need to individualize the currently used algorithms for secondary prevention of cardiovascular diseases in this group of patients, be a premise to launch the research on antiplatelet drugs with a different mechanism of action than the currently known ones. It is, therefore, an example of applying the principles of translational medicine which links biochemical research with clinical practice at a patient's bedside.