prof.dr hab.med. Krystyna Łoboz-Grudzień
prof. zw. Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Oddział Kardiologiczny Dolnośląski Szpital Specjalistyczny
im. T. Marciniaka we Wrocławiu

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Anna Borowiec

„Stężenie osteoprotegeryny, markery stanu zapalnego i czynniki ryzyka miażdżycy u pacjentów z degeneracyjnym zwężeniem zastawki aortalnej"

W ostatnich latach zmienia się epidemiologia i poglądy na etiopatogenezę stenozy aortalnej. Zmniejsza się zachorowalność na poreumatyczną stenozę aortalną , a wraz ze starzeniem się społeczeństw najczęstszą przyczyną jest degeneracyjne zwężenie zastawki aortalnej. Mechanizmy etiopatogenetyczne powstawania zwapnień w zastawce aortalnej nadal nie są do końca poznane. Badania ostatnich lat wykazują, że uwapnienie zastawki jest procesem czynnym i wskazują na rolę mechanizmów regulujących gospodarkę wapniowa i kościotworzenie w etiologii stenozy aortalnej. W ostatnim okresie rośnie zainteresowanie osteoprotegeryną (OPG) białkiem receptorowym (cytokiną) , która reguluje funkcję osteoklastów. Wykazuje się , że osteoprotegeryna jest zaangażowana w procesy miażdżycowe, zapalne i kościotworzenie. Pojawiają się doniesienia o związku OPG ze stopniem uwapnienia t.t. wieńcowych . Jaka jest więc rola OPG w procesie uwapnienia zastawki aortalnej? Jest wiele pytań dotyczących mechanizmów powstawania zwapnień zastawki aortalnej . Ważne wiec znaczenie ma poznanie mechanizmów prowadzących do narastania zwapnień w zastawce aortalnej w celu identyfikacji osób predysponowanych do wystąpienia zwapnień w zastawce aortalnej oraz ważne znaczenie ma poszukiwanie markerów progresji stenozy aortalnej.

W tym świetle Autorka podjęła temat aktualny o ważnym znaczeniu w praktyce klinicznej i postanowiła przetestować hipotezę, że osteoprotegeryna może być markerem degeneracyjnej stenozy aortalnej oraz może mieć wpływ na progresję wady. Postanowiła ocenić znaczenie stężenia osteoprotegeryny , markerów stanu zapalnego oraz czynników ryzyka miażdżycy u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania stenozy aortalnej . Określić czynniki wpływające na progresję wady takie jak : poziom osteoprotegeryny , - parametry stany zapalnego - czynniki ryzyka miażdżycy : m.innymi profil lipidów, obecność zespółu metabolicznego oraz ocenić dynamikę zachowania się osteoprotegeryny po leczeniu operacyjnym w 12 miesięcznej obserwacji.

W części wstępnej teoretycznej (str. 15-30) z dużą znajomością przedmiotu Doktorantka omawia historię naturalną stenozy aortalnej , patogenezę zmian degeneracyjnych zastawki aortalnej z uwzględnieniem procesów miażdżycowych , zapalnych , gospodarki wapniowej z procesami kościotworzenia .Fragment wstępu poświęca przydatności klinicznej osteoprotegeryny .

Metodyka pracy została szczegółowo przedstawiona na str. 34- 46 . Badaniami objęto 70 pacjentów , (średnia wieku 69.8) ze średnim gradientem przez zastawkę aortalną powyżej 15 mmHg . Materiał chorych został podzielony na dwie grupy: Grupa 1 (19 chorych) z objawową stenozą aortalną kwalifikowanych do leczenia operacyjnego oraz grupa 2 (51 chorych) z bezobjawową stenozą aortalna . Grupę kontrolną stanowiło 20 chorych , odpowiednio dobranych do wieku bez zmian w naczyniach wieńcowych. Kryteria wykluczenia przedstawiono na str. 36 .

Na podstawie badania echokardiograficznego z pomiarów maksymalnej prędkości przepływu przezaortalnego (Vmax) , średniego gradientu przezzastawkowego (mmHg) , efektywnego pola powierzchni zastawki aortalnej (AVA w cm2) obliczanego z równania ciągłości oraz z indeksu powierzchni ujścia aortalnego AVAI określano stopień zaawansowania stenozy aortalnej wg ESC z 2007 roku) . U wszystkich chorych wykonywano koronarografię. Badania laboratoryjne obejmowały : profil lipidów , hs CRP , stężenie osteoprotegeryny badano w oparciu o metodę immunoenzymatyczną ELISA . Wizyta kontrolna odbywała się po około roku. Jako kryterium progresji wady przyjęto przyrost średniego gradientu przez zastawkę aortalną w ciągu roku o $\geq$ 7 mmHg. W grupie badanej w czasie wizyty kontrolnej badania laboratoryjne wykonywano jak przy włączeniu do badania .

Wyniki Autorka przedstawiła na str. 47 - 83 ilustrując wzorowo opracowanymi tabelami od 2 - 25 i rycinami od 1 - 14. Doktorantka wykazała wyższe stężenie OPG u pacjentów ze stenozą aortalną w porównaniu z grupą kontrolną. Co ciekawe podwyższone stężenie OPG zaobserwowano u kobiet i u osób z chorobą wieńcową. W analizie jednoczynnikowej stężenia OPG korelowały dodatnio z wiekiem, z maksymalnym i średnim gradientem przez zastawkę aortalną oraz z HDL cholesterolem i ujemnie z masą ciała. Natomiast w analizie wielowymiarowej regresji liniowej niezależnymi czynnikami wpływającymi na stężenie OPG okazały się :wiek, choroba wieńcowa i gradienty przezaortalne. Spostrzeżenia te wskazują, że OPG może służyć jako marker obecności stenozy aortalnej. W piśmiennictwie są nieliczne prace podejmujące ten problem i dotyczą chorych z zaawansowaną ciężką stenozą aortalną z towarzyszącą niewydolnością serca w przebiegu wady. Na podkreślenie zasługuje, że Autorka przeprowadziła obserwacje u osób z różnym stopniem zaawansowania wady od łagodnej do ciężkiej i bez towarzyszącej niewydolności serca. Co istotne związek pomiędzy stężeniem OPG a stopniem zawansowania wady pozostawał niezależny od współistniejącej obecności choroby wieńcowej. Spostrzeżenia te mają charakter nowatorski w literaturze.

Niezwykle istotne jest poszukiwanie markerów progresji wady w celu wyodrębnienia chorych zagrożonych szybką progresją wady, Autorka postanowiła, zatem szukać markerów progresji stenozy aortalnej wśród czynników ryzyka miażdżycy , markerów procesu zapalnego i ustalić rolę osteoprotegeryny. Doktorantka nie wykazała wpływu takich klasycznych czynników ryzyka miażdżycy jak płeć męska, nadciśnienie tętnicze , hypercholesterolemia czy palenie papierosów. W świetle istniejących kontrowersji, co do wpływu poziomu cholesterolu na progresję zwężenia zastawki aortalnej wartościowe są obserwacje Autorki wskazujące na brak wpływu hypercholesterolemii na przebieg i zaawansowanie stenozy aortalnej. Brak zależności pomiędzy poziomem cholesterolu a progresją wady może tłumaczyć brak wpływu leczenia statynami na progresję choroby wykazany przez Autorkę. Do oryginalnych spostrzeżeń należy zaliczyć wykazanie wpływu cukrzycy i zespołu metabolicznego jako niezależnego czynnika progresji stenozy aortalnej.

W literaturze niejednoznaczne są wyniki dotyczące roli markerów procesu zapalnego u chorych ze stenozą aortalną. Doktorantka nie wykazała zależności pomiędzy stężeniem białka ostrej fazy hs-CRP a zaawansowaniem i progresją wady. Autorka konkluduje, że

prawdopodobnie białko ostrej fazy lepiej odzwierciedla ogólnoustrojowe procesy zapalne niż lokalny stan zapalny w zwapniałej zastawce aortalnej.

W świetle stwierdzanych przez Doktorantkę zależności pomiędzy stężeniem OPG a stopniem zaawansowania stenozy aortalnej należałoby oczekiwać, że OPG będzie markerem progresji wady. Zatem rozczarowuje brak wpływu stężenia OPG na progresję wady. Autorka tłumaczy ten fakt niewielką progresją zwężenia zastawki aortalnej w badanej grupie oraz relatywnie krótkim okresem obserwacji (śr. 1,2 lata).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest prac oceniających dynamikę stężeń OPG w dłuższej obserwacji . Autorka nie wykazała istotnych zmian w stężeniu OPG w grupie operowanej. Spostrzeżenia te mają nowatorski charakter w piśmiennictwie .

Z uwag czynionych z obowiązku recenzenta:

- na str. 39 w podrozdziale metodologia Autorka uwzględnia ocenę morfologiczną zwapnień w płatkach i pierścieniu aortalnym natomiast w dalszej części pracy w charakterystyce materiału zabrakło tych informacji .

-na str. 48 z tabeli nr 2 wynika , że u 39 chorych stwierdzono zwężenia w t.t. wieńcowych .Brakuje zatem informacji w jakim odsetku zanotowano chorobę wielonaczyniową i czy przeprowadzano jednoczasowo zabieg CABG .

- wyjaśnienia wymaga brak różnic w stężeniu OPG pomiędzy grupą 1 i 2 grupa operowana i nieoperowana (tabela 10 str. 55) . Wykazano bowiem korelacje pomiędzy stężeniem OPG a gradientem przez zastawkę aortalną (tabela 12) , a przecież grupa 1 (tabela 9 str.54) charakteryzowała wyższymi gradientami w porównaniu do grupy 2 .

Czynione uwagi w niczym nie umniejszają mojej wysokiej oceny merytorycznej pracy.

W podsumowaniu:

Doktorantka podjęła temat nowoczesny , ważny z punktu widzenia praktyki klinicznej . Wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem teoretycznym , umiejętnością stawiana tez roboczych i ich samodzielną realizacją. Dysertacja doktorska wpisuje się w toczącą się dyskusję na temat etiopatogenezy zmian degeneracyjnych zastawki aortalnej . Jest jedną z pierwszych prac w piśmiennictwie polskim i zagranicznym na materiale obejmującym taki

szeroki zakres stopnia zaawansowania wady. Doktorantka udowodniła , że osteoprotegeryna może służyć jako marker obecności stenozy aortalnej , niezależnie od obecności współistniejącej choroby wieńcowej .Obserwacje te mają nowatorski charakter w piśmiennictwie Niezwykle wartościowy jest fragment dysertacji poświęcony poszukiwaniu markerów progresji wady. Dyskusja jest dojrzała Autorka wykazała dużą ostrożność i krytycyzm w interpretacji wyników własnych w świetle danych literaturowych . Rzetelnie przeprowadzona analiza statystyczna pozwoliła na sformułowanie 5 wniosków, które całkowicie odpowiadają na stawiane cele pracy i mają znaczenie poznawcze , pogłębiają naszą wiedzę na temat patomechanizmów zmian degeneracyjnych zastawki aortalnej i mają implikacje prognostyczne.

Dysertacja doktorska , którą bardzo wysoko oceniam merytorycznie stanowi istotny wkład Autorki do poznania mechanizmów patofizjologicznych zmian degeneracyjnych zastawki aortalnej i do badań nad markerami progresji wady i w pełni spełnia kryteria wymagane dla rozpraw doktorskich . Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lek. Anny Borowiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego i pragnę wnioskować o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. med.
KRYSTYNA ŁOBOZ-GRUDZIEŃ
Klinika chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
Wrocław, ul. Zaciszna nr 12/2
tel. 342-73-05 0472584

Wrocław 31-05-2013