
Prof. dr hab. med. Dorota Dworakowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia tętniczego i Diabetologii

Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMed)

Ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk

Email: ddw@gumed.edu.pl

Tel: 0048 517 978 207

Prof. Dorota Dworakowska MD (Hons.) PhD MRCP UK (Endocrinology & Diabetes)

Consultant in endocrinology, diabetes, and general/internal medicine

Cleveland Clinic London

24 Portland Place

W1B 1LU

Email: dworakd@ccf.org

Tel: 00 44 759 910 0324

Dziekan
Wydziału Nauk o Zdrowiu
prof. dr hab. Alina Borkowska

Londyn, 13.03.2022

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani mgr Anny Wieczór pod tytułem:

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) a angiogeneza w cukrzycy typu 2

Ocena zależności pomiędzy asymetryczną dimetyloargininą (ADMA) a angiogenezą w cukrzycy typu 2-giego ma istotne znaczenie zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i naukowego. Podjęcie przez Doktorantkę tematyki badań związanych z ADMA jest innowacyjne oraz może pomóc w rozwoju nowych testów, które będą używane przez następne pokolenia klinicystów oraz wpisać Polską Diabetologię w karty historii badań nad fizjologią oraz patologią cukrzycy typu 2-giego.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma 107 stron i ma standardowy układ, składający się ze wstępu, celów pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia (wersja w języku polskim i angielskim) oraz piśmiennictwa. Do pracy załączono zgodę Komisji Bioetycznej oraz wykaz zastosowanych skrótów. Rozprawa zawiera 15 czytelnych rycin oraz 24 przejrzyste tabele.

Praca napisana jest płynnie i przejrzystie, zaś poziom używanego języka, składni oraz zwrotów stylistycznych wskazuje na doświadczenie doktorantki w badanym zagadnieniu.

We wstępie, doktorantka szeroko opisuje cukrzycę, jej definicję oraz pod-typy, kryteria rozpoznania cukrzycy i stanu przed-cukrzycowego, patogenezę oraz epidemiologię cukrzycy, znaczenie śródbłonka naczyniowego w patogenezie powikłań naczyniowych w cukrzycy oraz kierunki terapii cukrzycy typu 2. Kolejny podrozdział dotyczy roli ADMA w chorobach sercowo-naczyniowych. Doktorantka podkreśla, że zainteresowanie ADMA rośnie, chociaż ciągle pozostaje niejasne czy ADMA jest wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, czy też jednym

z czynników ryzyka jego uszkodzenia. Doktorantka omawia również fizjologię i patologię angiogenezy, jej etapy, czynniki pro- oraz anty-angiogenne, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), angiopeptyny and płytko-pochodny czynnik wzrostu.

Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy stężeniem ADMA, DDAH-1 i DDAH-2 a wybranymi parametrami angiogenezy (VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R2) we krwi chorych na cukrzycę typu 2 (DM2) oraz u osób ze stanem przedcukrzycowym (prediabetes).

Badaniem objęto 123 chorych (68 kobiet i 55 mężczyzn), w średnim wieku 61 lat, będących pod opieką Poradni Diabetologicznej. U 61 chorych stwierdzano DM2, a u 62 prediabetes. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych, niepalących ochotników (15 K/15 M), w średnim wieku 56 lat. Od chorych i osób zdrowych na czczo pobrano krew żylną i uzyskano osocze ubogopłytkowe. W próbkach osocza oznaczono stężenia ADMA, DDAH-1 i DDAH-2 oraz stężenia VEGF-A, sVEGF-R1 i sVEGF-R2. Dodatkowo wykonano badania HbA1c, glukozy, kreatyniny, LDL i triglicerydów (TG).

Uzyskane wyniki stężenia ADMA, DDAH-1 i DDAH-2 zostały przeanalizowane z uwzględnieniem czynników klinicznych: rodzaju zaburzeń gospodarki cukrowej, stopnia wyrównania cukrzycy, czasu trwania choroby, wpływu płci, wieku, palenia papierosów, obecności nadciśnienia tętniczego, wartości wskaźnika BMI, chorób towarzyszących na podłożu miażdżycy (choroby wieńcowej, choroby tętnic mózgowych, przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych), a także w zależności od wybranych parametrów biochemicznych: stężenia glukozy na czczo, stężenia kreatyniny z oceną filtracji kłębuszkowej, stężenia LDL i triglicerydów. Zbadano także korelacje stężenia ADMA, DDAH-1 i DDAH-2 z oznaczonymi stężeniami VEGF-A, sVEGF-R1 i sVEGF-R2.

Opracowanie statystyczne wykonano przy użyciu standardowego programu Microsoft Excel dla Windows (Microsoft, USA) oraz Statistica 12.0 (StatSoft, USA).

Przeprowadzone badania wykazały, że we krwi obu badanych grup chorych podwyższone było stężenie ADMA, a w grupie chorych na DM2 stężenie DDAH-2. Analiza korelacji stężenia ADMA i badanych parametrów biochemicznych i klinicznych wskazała na ujemną korelację ADMA i stężenia kreatyniny u chorych na DM2, dodatnią korelację ze stężeniem TG u chorych z prediabetes, a u osób zdrowych z wiekiem. W obu grupach chorych stwierdzono podwyższone stężenie VEGF-A i sVEGF-R1.

Wyniki rozprawy zostały przedstawione przejrzystie a dyskusja odnosi do każdego z wyników w świetle obecnego piśmiennictwa.

Na podstawie przeprowadzonych badań, doktorantka wysunęła następujące wnioski:

1. Podwyższone stężenie ADMA we krwi chorych na cukrzycę typu 2 i prediabetes powoduje upośledzenie syntezy NO, co ma wpływ na zaburzenie czynności komórek śródbłonka.
2. Przeprowadzone badanie wskazuje na przypuszczalnie większe zaangażowanie DDAH-1 w metabolizm ADMA u chorych z prediabetes,

natomiast sugeruje istotny udział DDAH-2 w przemianach ADMA u chorych na cukrzycę typu 2.

3. Podwyższone stężenie ADMA we krwi chorych w stanie przedcukrzycowym jest dowodem znaczącego zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego jeszcze przed ujawnieniem się cukrzycy typu 2.
4. Podwyższone stężenie VEGF-A we krwi chorych na DM2 i prediabetes wskazuje na aktywację angiogenezy.
5. Współistnienie w obu badanych grupach wysokiego stężenia ADMA (powodującego upośledzenie syntezy NO) i wysokiego stężenia VEGF-A sugeruje dysregulację procesu angiogenezy u wszystkich badanych chorych.

Bardzo cenną częścią rozprawy doktorskiej jest rozdział, gdzie doktorantka podkreśla potencjalne ograniczenie rozprawy wynikające z obecności chorób współistniejących, różnego poziomu aktywności fizycznej czy niejednolitej farmakoterapii np. metforminą, pioglitazonem, rosuwastatyną, czy insuliną.

Na uwagę zwraca bardzo szerokie (217 pozycji) oraz starannie dobrane piśmiennictwo w języku angielskim, obejmujące również najnowsze pozycje z ostatnich lat z czasopism krajowych jak i międzynarodowych. Zarówno ilość, jak i różnorodność oraz dobór pozycji piśmiennictwa świadczy o bardzo szerokiej wiedzy doktorantki w zakresie omawianych zagadnień.

W podsumowaniu, prezentowana rozprawa doktorska wnosi istotny i innowacyjny wkład do badań nad ADMA w cukrzycy, zaś uzyskane wyniki są oryginalne oraz mogą mieć w przyszłości zastosowanie kliniczne. Doktorantka wykazała się niezwykle pracowitością oraz doskonałą znajomością omawianej tematyki. Rozprawa spełnia warunki ustawowe w tym oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydatki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. W związku z powyższym, z ogromną przyjemnością, wnioskuję o dopuszczenie mgr Anny Wieczór do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Dorota Dworakowska



Członek Polskiej Akademii Nauk (sekcja nauk klinicznych)
Członek Królewskiego Kolegium Lekarskiego (Wielka Brytania)
(*Royal College of Physicians, UK*)