

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Ceren Eyiletten Postuła pt. „Brain-derived neurothropic factor (BDNF) levels relation to metabolic disturbances and platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus”

Chorobę wieńcową zaliczamy do grupy schorzeń cywilizacyjnych. Częstość występowania w populacjach krajów Europy szacowana jest na 30-40 tysięcy osób na milion mieszkańców. Jednocześnie w populacjach krajów rozwiniętych częstość nieustannie wzrasta. Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia sugerują, że należy spodziewać się zwiększenia liczby zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca do ponad 11 milionów w 2020 roku. Wśród czynników ryzyka choroby wieńcowej możemy wyodrębnić czynniki klasyczne, do których zaliczane są nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, cukrzyca, otyłość i inne. Czynniki ryzyka są odpowiedzialne za proces powstawania blaszki miażdżycowej, która z kolei jest elementem sprawczym w ponad 98% przypadków choroby wieńcowej. Patogeneza choroby wieńcowej, jej związek z blaszką miażdżycową, a w szczególności jej anatomia i destabilizacją są dość dobrze poznane. Procesy te są jednak następstwem stanu zapalnego toczącego się w obrębie ściany naczynia i samej blaszki miażdżycowej. Elementem odpowiedzialnym za wyzwolenie procesu dynamicznego zamykania światła zmienionego naczynia jest tworzenie zakrzepu na powierzchni zdestabilizowanej blaszki miażdżycowej. Ciekawe są patomechanizmy prowadzące do aktywacji tych procesów w szczególnych grupach pacjentów, takich jak pacjenci chorujący na cukrzycę. Mechanizmy prowadzące do tworzenia, a następnie destabilizacji blaszki miażdżycowej, w szczególności rola w patogenezie choroby wieńcowej i potencjalne znaczenie rokownicze takich związków jak

neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) nie są w pełni poznane, stąd prowadzenie badań w tej dziedzinie jest jak najbardziej uzasadnione.

Celem wiodącym przeprowadzonych prac była ocena wpływu BDNF na proces zapalny oraz aktywność płytek krwi u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2.

W skład dzieła stanowiącego pracę doktorską wchodzi dwie publikacje.

Pierwsza z prac „Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus” została opublikowana w Journal of Diabetes Research [J. Diab. Res. 2017, 2017:2823671, IF 2,885]. Doktorantka, będąca pierwszym autorem pracy w obszernym przeglądzie aktualnego stanu wiedzy podjęła się przeanalizowania potencjalnego oddziaływania BDNF na reaktywność płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2. Szczególny nacisk zwróciła na adipocytokiny biorące udział w procesie zapalnym i metabolizmie lipidów oraz glukozy u pacjentów z cukrzycą, takich jak leptyna, rezystyna i adiponektyna. Przeanalizowane zostały dowody na działanie przeciwcukrzycowe BDNF oraz związek z krążącymi cytokinami zapalnymi w tej grupie pacjentów.

Druga publikacja „Serum brain-derived neurotrophic factor is related to platelet reactivity and metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus”, opublikowana została w Canadian Journal of Diabetes [Can. J. Diab. 2019; 43: 19-26, IF 2.193].

Doktorantka w badaniu doświadczalnym podjęła się potwierdzenia wniosków wynikających z poprzedniej pracy. Celem tego badania było zbadanie związku pomiędzy stężeniem neurotroficznego czynnika mózgowo-rdzeniowego w surowicy (BDNF), a reaktywnością płytek krwi i zastosowanym leczeniem przeciwcukrzycowym, a także stężeniami adipocytokin w surowicy. Badanie

przeprowadzono na grupie 149 pacjentów. Doktorantce udało się wykazać, że BDNF może być związany z metabolizmem lipidów, a wzmożone wytwarzanie BDNF może być związane z leczeniem metforminą. Ciekawe jest spostrzeżenie dotyczące zwiększenia reaktywności płytek mimo prowadzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym u osób z podwyższonym stężeniem BDNF

Warty podkreślenia jest fakt, że w Doktorantka jest pierwszym autorem prac. Uważam, że prace zaprezentowane przez Doktorantkę stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy na temat roli BDNF u pacjentów z cukrzycą. Prace stanowią zwarty, monotematyczny cykl odpowiadający zaproponowanemu tytułowi.

Tematyka pracy jest niezmiernie ciekawa, interdyscyplinarna, łącząca takie dziedziny medycyny jak farmakologia, endokrynologia i kardiologia oraz choroby wewnętrzne. Temat pracy zasługuje na dalsze kontynuowanie. Uważam, że w przypadku oceny klinicznej szczególnie ciekawe byłoby przeprowadzenie pogłębionego badania celem przeanalizowania mechanizmów, potencjalnie różnicujących odpowiedź w zależności od obecności czynników ryzyka. Istotne byłoby także uwzględnienie potencjalnych interakcji ze stosowaną farmakoterapią.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa odpowiada warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lekarza Ceren Eyiletlen Postuła do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, ze względu na wysokie walory merytoryczne, ogromną wartość poznawczą i fakt opublikowania składowych pracy w wysokopunktowanych czasopismach medycznych proponuję wyróżnienie pracy.



prof. dr hab. med.
Grzegorz Grześk
specjalista kardiologii,
farmakologii klinicznej
i chorób wewnętrznych.