

Dr hab. med. Marcin Protasiewicz

Wrocław 2019-10-23

Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich

ul. Pasteura 1, 50-367 Wrocław; tel. 608062783

e-mail: marcin.protasiewicz@umed.wroc.pl

Sz. Pani

Prof. dr hab. Bożena Dobrzycka

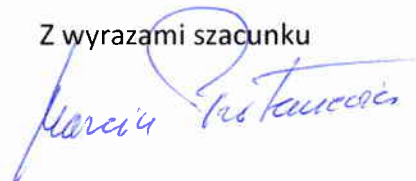
Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Szanowna Pani Dziekan,

Uprzejmie proszę o przyjęcie dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Eweliny Chilińskiej-Kopko pt.: „Ocena wpływu stężenia testosteronu na stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową”

Z wyrazami szacunku



Dr hab. med. Marcin Protasiewicz,
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ul. Pasteura 1, 50-367 Wrocław
e-mail: marcin.protasiewicz@umed.wroc.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Ocena wpływu stężenia testosteronu na stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową”

lek. Eweliny Chilińskiej-Kopko

Z dużym zainteresowaniem rozpocząłem recenzję pracy doktorskiej lek. Eweliny Chilińskiej-Kopko, oceniającej stężenia testosteronu u mężczyzn dotkniętych chorobą niedokrwienną serca.

Podobnie jak w przypadku wielu innych parametrów, tak w przypadku testosteronu, który stał się przedmiotem badania Doktorantki, powstaje kluczowe pytanie: na ile jest on czynnikiem sprawczym miażdżycy, a na ile jedynie biernym markerem toczącego się procesu chorobowego. Odpowiedź na to pytanie rodzi znamienne implikacje terapeutyczne. Jeśli testosteron okaże się integralną częścią patogenezы choroby możemy mieć nadzieję, że terapia skierowana na zmianę stężenia badanego hormonu przyniesie korzyści naszym pacjentom. Nie było oczywiście rolą ocenianej przez recenzenta pracy odpowiedzieć na ten złożony problem kliniczny, jednak każda wiarygodna informacja stać się może cenna w rozwiązaniu zagadek ludzkiego ciała.

Choroba niedokrwienna serca, obok chorób nowotworowych, jest stale jednym z najpilniejszych wyzwań współczesnej medycyny krajów rozwiniętych. Powodowane miażdżycą powikłania pod postacią zawału mięśnia serca czy niewydolności serca skutkują,

nie tylko, zwiększoną śmiertelnością, ale również są bezpośrednią przyczyną pogorszenia jakości życia pacjentów i wzrastającej liczby kosztochłonnych hospitalizacji. Systemowe starania związane z promocją zdrowia okazują się niewystarczające. Ilość osób z cukrzycą, nadwagą i otyłością stale wzrasta. Pojawia się niebezpieczne plateau w liczbie osób palących tytoń. Wobec tych niekorzystnych trendów szczególne znaczenie ma próba identyfikacji czynników, które związane są z ryzykiem rozwoju i progresji miażdżycy. Jest to zadanie złożone, łączy wykorzystanie rezultatów doświadczeń nauk podstawowych z mozolną pracą klinicystów, najczęściej przy współudziale przemysłu medycznego.

Płeć męska jest od dawna znanym czynnikiem ryzyka miażdżycy, mającym wpływ na losy i rokowanie chorych z chorobą niedokrwienną serca. Tłumaczy to, iż tematem wielu badań naukowych stał się związek pomiędzy rozwojem miażdżycy a poziomem testosteronu. Praca lek. Eweliny Chilińskiej-Kopko wpisuje się w nurt badań dotyczących tego zagadnienia.

Autorka podjęła się oceny stężenia testosteronu u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca, oceny związku tych stężeń ze stopniem zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych ocenianych w koronarografii oraz oceny występowania korelacji stężenia testosteronu i jego białka nośnikowego z wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi badanej populacji.

Na wyżej wymienione badania Autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej.

We wstępie rozprawy omówiono epidemiologię i patofizjologię szczególnej postaci choroby niedokrwiennej serca określanej jako stabilna choroba niedokrwienna serca. Przedstawiono jej definicję oraz obraz kliniczny. W tej części pracy omówiono także czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, ich diagnostykę oraz, po krótko, metody terapeutyczne i profilaktykę. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że z powodu publikacji nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2019 roku znaleźliśmy się w nieprecyzyjnej sytuacji. W świetle ww. termin stabilnej choroby wieńcowej zastępowany jest określeniem przewlekłych zespołów wieńcowych (recenzent ma nadzieję, że określenie takie zaistnieje w polskiej wersji dokumentu, który nie został jeszcze oficjalnie przedstawiony). Nieco odmienne są również zasady diagnostyki i leczenia choroby niedokrwiennej serca. Z tej samej przyczyny nieaktualne stają się przytoczone przez Autorkę wybrane wartości

referencyjne stosowane w leczeniu hiperlipidemii. Powodowało to trudności w recenzji i przyznaję, że długo myślałem o zaistniałej sytuacji. Starając się rozwiązać niespodziewany problem, zdałem sobie sprawę z małości mego dylematu w świetle niepokoju jaki musi trawić samą Autorkę rozprawy. Przypomniałem sobie wtedy dawną zasadę egzaminu specjalizacyjnego z kardiologii – wytyczne nieprzetłumaczone nigdy nie były przedmiotem pytań egzaminacyjnych! Uznałem również, że skoro badanie toczyło się w okresie sprzed ostatniej aktualizacji wytycznych, nie można winić Autorki o przyjęcie nieaktualnego nazewnictwa i starszych wartości referencyjnych, tym bardziej, że nie wpływało to na główne założenia pracy.

Do badania włączono aż 983 chorych z których ostateczną analizą, po spełnieniu kryteriów włączenia, objęto 561. Pacjenci hospitalizowani byli w latach 2014-2015 w Klinice Kardiologii Inwazyjnej z OIOK i Pracownią Hemodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy na podstawie wywiadu oraz wyniku badania koronarograficznego: pacjentów bez zmian miażdżycowych lub ze zmianami nieistotnymi (<50% zwężenia światła naczynia), którzy tworzyli grupę kontrolną (n=182) oraz pacjentów ze zmianami zawężającymi tętnice wieńcowe w >50% jako grupę badaną (n=379). Rodzi to moje pytanie do Autorki dlaczego jako grupy kontrolnej nie wyodrębniono pacjentów bez jakichkolwiek zmian miażdżycowych, których jak miemam można było wyodrębnić spośród szerokiej rzeszy obserwowanych chorych. **(pytanie 1)**. Podejście takie w znaczący sposób ułatwiłoby ocenę nasilenia obserwowanych zmian miażdżycowych w powszechnie uznanych skalach jak pierwotna lub zmodyfikowana skala Gensini. Tym samym Autorka miałaby możliwość precyzyjniejszej oceny poziomu testosteronu w stosunku do zmieniającego się nasilenie miażdżycy. Trzeba jednak zaznaczyć, że Autorka zastosowała sposób oceny zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych w zależności od jedno-, dwu- lub trójnaczyniowego jej charakteru, co jest odmiennym sposobem podejścia do opisywanego przeze mnie problemu.

Metodologia pracy została opisana poprawnie. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania. Autorka zastosowała poprawne analizy statystyczne.

Wyniki pracy przynoszą wiele ciekawych i istotnych klinicznie informacji. Po pierwsze, Doktorantka stwierdziła brak różnic w stężeniu testosteronu całkowitego pomiędzy badanymi grupami ocenianymi całościowo jak również w rozbiciu grupy badanej na podgrupy z chorobą jedno-, dwu- czy trójnaczyniową. Nie jest to obserwacja odosobniona. Wielu autorów, może również ku własnemu zdziwieniu, uzyskało podobne rezultaty. Trzeba jednak zaznaczyć, że znane są z piśmiennictwa odmienne wyniki, co zostało zauważone przez Autorkę w dyskusji. Zanotowana różnica stężenia testosteronu w grupie kontrolnej w wieku >75 lat wynika, w mojej ocenie, z przypadku i nie wiązałbym z nią (czego również nie czyni Autorka) poważnych implikacji.

Niezwykle znamienne jest istotny statystycznie spadek poziomu testosteronu całkowitego u pacjentów z wzrastającym BMI, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Również korelacje (ujemne) tych dwóch parametrów w obu grupach okazały się najsilniejsze spośród wszystkich badanych. Zwraca też uwagę wyższy poziom testosteronu całkowitego u chorych bez cukrzycy i bez nadciśnienia tętniczego zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, przy czym różnica pomiędzy tymi parametrami okazała się istotna statystycznie dla grupy badanej. Ciekawy jestem czy istnieje korelacja poziomu ocenianego hormonu z oboma parametrami badana w całej populacji bez rozbicia na grupy.

Kolejną bardzo interesującą obserwacją jest stwierdzenie wyraźnej korelacji dodatniej pomiędzy poziomem cholesterolu HDL a stężeniem testosteronu całkowitego oraz ujemnej dla BMI i białka nośnikowego testosteronu obserwowane zarówno dla grupy kontrolnej jak i badanej.

Niezmiernie ważną obserwacją, choć nie związaną z głównym tematem badania, jest fakt iż jedynie 13,8% ogółu chorych miało prawidłową wagę a BMI >30 kg/m² występowało u blisko połowy pacjentów. Wyniki te odzwierciedlają, po raz kolejny, fatalny stan prewencji chorób sercowo naczyniowych w naszym kraju.

Na podstawie uzyskanych wyników Autorka przedstawiła 4 wnioski, które w mej ocenie odpowiadają na postawione w pracy pytania.

Rolą recenzenta jest również odniesienie się do słabszych stron ocenianej pracy. Mam pewien niedosyt związany z częścią opisującą wyniki. Można jedynie domniemywać, z uwagi

na bardzo małe różnice w średnich, że badane grupy nie różnią się między sobą wiekiem. Brakuje mi również oceny jednorodności statystycznej badanych grup pod względem występowania innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, palenie itd.). Analiza taka została przeprowadzona dla wyników badań laboratoryjnych. Proszę Autorkę o ustosunkowanie się do tego problemu (**pytanie 2**). Zwraca, w tym miejscu, uwagę paradoksalnie, na pierwszy rzut oka, wyższy poziom cholesterolu LDL w grupie kontrolnej w stosunku do bardziej obciążonej miażdżycą grupy badanej. Obserwacja ta najpewniej uwarunkowana była częstszym stosowaniem statyn u chorych z rozpoznana choroba niedokrwienna serca. Informacji tej brakuje jednak zarówno w danych porównawczych obu grup oraz w dyskusji pracy. Ciekawi mnie czy powyższe rozumowanie znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistości (**pytanie 3**). W końcu, dysponując danymi dotyczącymi poziomu testosteronu całkowitego oraz globuliny go wiążącej pokusiłbym się o ocenę poziomu albumin aby wyliczyć ilość testosteronu biodostępnego. Może ocena zaawansowania zmian miażdżycowych w stosunku do tego parametru przyniosłaby ciekawe rezultaty.

Recenzent znalazł kilka drobnych usterek redakcyjnych, i jedno dość zabawne sformułowanie pojawiające się już na pierwszej stronie wstępu pracy – „Testosteron z życia każdego mężczyzny odgrywa bardzo ważną rolę”. Jako mężczyźni nie wypada mi zaprzeczyć, choć mówiąc szczerze na co dzień, może z przyzwyczajenia, nie w pełni doceniam wagę tego faktu.

Powyższe drobne uwagi nie umniejszają wartości rozprawy pracy doktorskiej.

Podsumowując, walorami pracy są:

- wybór tematu,
- dobór licznej i reprezentatywnej grupy badanej,
- właściwe opracowanie metodologiczne,

Praca jest dobrze przemyślana w formie, przejrzysta i spójna. Jej logiczny układ jest przyjazny dla czytelnika. Rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona poszerzenie literatury przedmiotu.

Dołączona literatura jest obszerna obejmuje ponad 170 pozycji, świadcząc o woli Doktoranta do obszernego zapoznania się z podjętym zagadnieniem.

Strona graficzna pracy jest poprawna, jakość i czytelność rycin i tabel – dobra.

Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla pozyskania tak szerokiej grupy pacjentów.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie lek. Eweliny Chilińskiej-Kopko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Marcin Protasiewicz