

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska  
Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego  
Warszawa, ul. Czerniakowska 231

**Ocena  
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych  
lek. med. Piotra Dudka**

**WPLYW WYRÓWNYWANIA NIEDOBORU TESTOSTERONU NA JAKOŚĆ ŻYCIA,  
SKŁAD CIAŁA, GĘSTOŚĆ MINERALNĄ KOŚCI, STĘŻENIE LEPTYNY I BIAŁKA C-  
REAKTYWNEGO U STARSZYCH MĘŻCZYŹN Z ZALEŻNYM OD WIEKU HIPOGONA-  
DYZMEM: PROSPEKTYWNE BADANIE KONTROLOWANE Z ZASTOSOWANIEM  
„PLACEBO”.**

### **Wprowadzenie**

U mężczyzn wraz z wiekiem dochodzi do zmian w wydzielaniu wielu hormonów, w tym również androgenów. Rozwój zależnego od wieku hipogonadyzmu prowadzi do ujawnienia się typowych objawów klinicznych oraz obniżenia stężenia testosteronu w surowicy krwi poniżej normy dla zdrowych młodych mężczyzn. Może on powodować znaczne pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów. Na podstawie tych danych należy się spodziewać, że wyrównywanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn z obniżonym jego stężeniem w surowicy krwi oraz klinicznymi objawami hipogonadyzmu, do wartości średnich dla młodych mężczyzn, wpłynie korzystnie na jakość ich życia, poprawi skład ciała; redukuje tkankę tłuszczową i zwiększając beztłuszczową masę ciała, w tym gęstość mineralną kości, oraz zmniejszy stężenie leptyny i białka C-reaktywnego w surowicy krwi

W świetle powyższych danych podjęcie się przez dr. P. Dudka badań u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem i oceną wpływu wyrównania niedoboru testosteronu na wyżej wymienione parametry (jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny i białka C-reaktywnego) jest w pełni zasadne.

### **Cel**

**Celem** prowadzonej pracy była ocena wpływu wyrównywania niedoboru testosteronu na: jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny, stężenie białka C-reaktywnego.

### **Materiał i metody**

Badanie miało charakter badania prospektywnego, z placebo. Materiał stanowiło 40 mężczyzn w wieku 50-65 lat, którzy zgłosili się do Poradni Endokrynologicznej z powodu klinicznych cech hipogonadyzmu takich jak: zaburzenia erekcji, osłabienie libido, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, utrata pewności siebie oraz z po-

twierdzonym w dwóch kolejnych porannych próbkach krwi stężeniem testosteronu całkowitego poniżej 4 ng/ml. U wszystkich przeprowadzono szczegółowe badania kliniczne i laboratoryjne, których celem było wykluczenie pierwotnego i wtórnego hipogonadyzmu oraz chorób ogólnoustrojowych (nowotworów, cukrzycy, niewydolności serca, wątroby i nerek, choroby wieńcowej). Pacjentów podzielono na dwie grupy po dwudziestu mężczyzn, odpowiadające sobie pod względem wieku, wzrostu i masy ciała oraz stopnia nasilenia klinicznych cech hipogonadyzmu. Jedna losowo wybrana grupa otrzymywała testosteron przez okres 12 miesięcy, a druga „placebo”. W grupie leczonej testosteronem podawano enantan testosteronu (Testosteronum Prolongatum® Jelfa 100 mg) w dawce 200 mg domięśniowo co dwa tygodnie. Grupa kontrolna otrzymywała „placebo”, podawane podobnie domięśniowo co dwa tygodnie. U każdego z badanych na wstępie oraz po 3 i 12 miesiącach leczenia przeprowadzano badanie kliniczne, z oceną wskaźnika masy ciała (BMI) i parametrów jakości życia oraz pobierano krew celem oznaczania stężenia testosteronu, lutropiny (LH), folitropiny (FSH), leptyny i białka C-reaktywnego. Stężenie adiponektyny i parametrów morfotycznych krwi oznaczano na wstępie i po 12 miesiącach. Ponadto, u wszystkich wyjściowo oraz po 6 i 12 miesiącach leczenia przeprowadzano badanie ultrasonograficzne gruczołu krokowego oraz oznaczano stężenie antygenu PSA. Skład ciała i gęstość mineralną kości oceniano za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii promieniami rentgenowskimi (DXA) wyjściowo i po 12 miesiącach leczenia. Jakość życia analizowano na podstawie ankiety w/g zmodyfikowanej skali Likerta oceniającej negatywne i pozytywne wskaźniki jakości życia. Łącznie ankieta zawierała 15 pytań.

## Wyniki badań

- Uzupełnianie niedoboru testosteronu w grupie leczonej spowodowało po 12 miesiącach:
- istotny wzrost stężenia testosteronu ze średnio  $3,1 \pm 0,4$  ng/ml do  $7,2 \pm 1,3$  ng/ml ( $p < 0,001$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $3,3 \pm 0,5$  ng/ml; ( $p < 0,001$ ).
  - istotne obniżenie stężenia gonadotropin; LH ze średnio  $4,0 \pm 2,2$  U/L do  $0,5 \pm 0,6$  U/L ( $p < 0,001$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $4,4 \pm 1,4$  U/L ( $p < 0,001$ ), FSH ze średnio  $7,5 \pm 3,4$  U/L do  $0,9 \pm 1,0$  U/L ( $p < 0,001$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $6,3 \pm 1,8$  U/L ( $p < 0,001$ ).
  - istotne obniżenie stężenia leptyny ze średnio  $6,2 \pm 1,4$  µg/L do  $4,0 \pm 1,2$  µg/l ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $6,9 \pm 2,8$  µg/l ( $p < 0,001$ ).
  - istotny wzrost stężenia adiponektyny ze średnio  $7,6 \pm 2,5$  µg/ml do  $9,4 \pm 2,8$  µg/ml ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $6,5 \pm 2,1$  µg/ml ( $p = 0,001$ ).
  - istotny spadek stężenia hsCRP ze średnio  $1,4 \pm 1,2$  mg/l do  $1,0 \pm 1,0$  mg/l ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
  - spadek masy ciała ze średnio  $78,3 \pm 6,3$  kg do  $77,0 \pm 5,7$  kg ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
  - obniżenie BMI ze średnio  $26,6 \pm 2,1$  kg/m<sup>2</sup> do  $26,1 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
  - istotny statystycznie spadek masy tłuszczu, ze średnio  $17,0 \pm 4,4$  kg do  $15,6 \pm 4,0$  kg ( $p < 0,05$ ), a w grupie „placebo” istotny wzrost z  $19,1 \pm 4,9$  kg do  $19,9 \pm 5,2$  kg ( $p < 0,05$ ). Po 12 miesiącach masa tłuszczu była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej testosteronem ( $p = 0,005$ ).

- wzrosła gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2-L4) ze średnio  $1,146 \pm 0,2 \text{ g/cm}^2$  do  $1,184 \pm 0,2 \text{ g/cm}^2$  ( $p < 0,05$ ) oraz w bliższym końcu lewej kości udowej ze średnio  $0,970 \pm 0,2 \text{ g/cm}^2$  do  $1,010 \pm 0,2 \text{ g/cm}^2$  ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
- spowodowało poprawę parametrów jakości życia; wskaźniki negatywne (drażliwość, przygnębienie, zmęczenie) istotnie zmniejszyły się, natomiast wskaźniki pozytywne (samopoczucie, sprawność intelektualna, koncentracja, sen, a także satysfakcja z życia seksualnego) istotnie się poprawiły ( $p < 0,001$ ).
- wyjściowo stężenie leptyny w obu grupach dodatnio korelowało z masą ciała, BMI, masą tłuszczu, ilością tłuszczu w obrębie tułowia, stężeniem hsCRP. Po 12 miesiącach w grupie leczonej testosteronem dodatnia korelacja leptyny utrzymywała się tylko w stosunku do masy tłuszczu. Wyjściowo stężenie adiponektyny w obu grupach odwrotnie korelowało z masą ciała, BMI, masą tłuszczu, ilością tłuszczu w obrębie tułowia, stężeniem białka hsCRP i leptyna. Po 12 miesiącach w grupie leczonej testosteronem ujemna korelacja stężenia adiponektyny utrzymywała się tylko w stosunku do masy ciała, BMI i hsCRP.
- istotnie wzrosło stężenie antygenu PSA ze średnio  $0,9 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$  do  $1,2 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,05$ ), a w grupie „placebo” z  $0,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$  do  $1,1 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,05$ ). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w żadnym z punktów czasowych.
- istotnie wzrósł hematokryt ze średnio  $44,6 \pm 2,7\%$  do  $48,2 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $44,7 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,001$ ).
- istotnie wzrosło stężenie hemoglobiny ze średnio  $15,2 \pm 0,9 \text{ g/dl}$  do  $16,4 \pm 0,7 \text{ g/dl}$  ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $15,1 \pm 1,1 \text{ g/dl}$  ( $p < 0,001$ ).

## WNIOSKI:

Wyrównywanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem w porównaniu z grupą „placebo” wywiera korzystny wpływ na zdrowie, manifestujący się:

- poprawą samopoczucia, koncentracji, jakości snu, sprawności intelektualnej i fizycznej, wzrostem libido, zwiększeniem częstości porannych wstawów oraz snów erotycznych i poprawą zaburzeń erekcji oraz zadowolenia z życia seksualnego,
- zmniejszeniem stężenia leptyny i zwiększeniem stężenia adiponektyny,
- zmniejszeniem masy tłuszczu.

Nie wykazano niekorzystnego wpływu na inne obiektywne wskaźniki zdrowia

## Uwagi ogólne dotyczące całości pracy

Opracowanie pt.: Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny i białka C-reaktywnego u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem: prospektywne badanie kontrolowane z zastosowaniem „placebo” ma układ typowy dla rozpraw doktorskich.

Maszynopis liczy 131 stron, opatrzony jest 32 tabelami oraz 30 czytelnymi rycinami. Składa się z 7 rozdziałów, po których następują wnioski, streszczenie (w języku polskim i angielskim), spis tabel i rycin oraz zestawienie 366 pozycji piśmiennictwa. Wykaz skrótów

używanych w tekście jest umieszczony przed wstępem do pracy. Praca jest prosta i przejrzysta.

Na szczególne podkreślenie zasługuje, że jest to jedna z nielicznych prac ze stosowaniem testosteronu w u mężczyzn w średnim i starszym wieku w zależnym od wieku hipogonadyzmem, a nie w terapii zastępczej, u mężczyzn z tzw „klasycznym hipogonadyzmem”.

**Wstęp** do rozprawy ma cechy wartościowej, prawidłowo skonstruowanej pracy pogładowej będącej bardzo dobrym wprowadzeniem do celu pracy oraz do zasadniczej części badawczej rozprawy. Świadczy on o dogłębnym poznaniu przez autora trudnego zagadnienia, jakie stanowią problemy związane ze starzeniem się ustroju a zwłaszcza niekorzystnych następstw hipogonadyzmu u mężczyzn i jego wpływu na funkcję wielu narządów oraz jakość życia.

**Cel** badania podjęty przez autora jest sformułowany jednoznacznie.

**Materiał i metodyka.** Założeniem badania było uzyskanie informacji czy w grupie 40 mężczyzn w wieku 50-65 z klinicznymi cechami hipogonadyzmu wyrównanie niedoboru testosteronu (przez podanie testosteronu w iniekcji) wpłynie na jakość życia, skład masy ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny, adiponektyny, białka C-reaktywnego.

Sposób wyboru realizacji tego zamierzenia i metody badania nie budzą zastrzeżeń. Są przedstawione jasno i zrozumiale, w sposób umożliwiający ponowne wykonanie badań, jeśli chciałoby się podjąć tę próbę ponownie.

Wyniki pracy badawczej są opisane prosto i wyczerpująco. Ich prześledzenie ułatwiają załączone zestawienia tabelowe i ryciny

**W rozdziale „Dyskusja”** autor omawia wyniki własnych badań na tle bogato dobrze dobranego i wykorzystanego ze znanstwem piśmiennictwa. Rozdział ten świadczy o poznaniu i zrozumieniu zagadnień dotyczących terapii substytucyjnej testosteronem u mężczyzn oraz dobrym posługiwaniu się metodami i skalami oceny oddziaływania hormonu na jakość życia. Omówienie krytyczne wyników swojej pracy a przede wszystkim, najważniejszego „klinicznego” celu pracy tj. wpływu wyrównania niedoboru testosteronu na jakość życia świadczy o dojrzałości dr. P. Dudka jako badacza, a także dobrej znajomości skal wykorzystywanych do tego celu, co jest rzadkością u lekarzy. Ta część rozprawy przedstawia szczególnie dużą wartość naukową.

**Wnioski.** Uwieńczeniem rozprawy są jasno sformułowane wnioski, a każdy z nich znajduje pełne uzasadnienie w wynikach badań i następującym po nim wywodzie. Wnioski stanowią dowód, że autor osiągnął postawione sobie cele badawcze.

### **Uwagi szczegółowe dotyczące wyników pracy**

Praca potwierdziła, że wyrównywanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem w porównaniu z grupą „placebo” wywiera korzystny wpływ na zdrowie, manifestujący się:

- poprawą samopoczucia, koncentracji, jakości snu, sprawności intelektualnej i fizycznej, wzrostem libido, zwiększeniem częstości porannych wzdodów oraz snów erotycznych i poprawą zaburzeń erekcji oraz zadowolenia z życia seksualnego,
- zmniejszeniem stężenia leptyny i zwiększeniem stężenia adiponektyny,
- zmniejszeniem masy tłuszczu.

Najważniejszą obserwacją jest, że nie wykazano niekorzystnego wpływu testosteronu na inne obiektywne wskaźniki zdrowia u starszych mężczyzn.

Należy także podkreślić, że przyjęty próg wiekowy 50-ciu lat w sposób optymalny selekcjonuje grupę mężczyzn, którzy z tego typu terapii mogą czerpać największe korzyści

Po przeczytaniu pracy nasuwa mi się pytanie: dlaczego w pracy autor nie przeprowadzał ankiet żywieniowych, oceny aktywności fizycznej przed i po leczeniu testosteronem, co przy zmianie składu ciała (zmniejszenie masy tłuszczu), zmianie stężenia leptyny, adiponektyny pozwoliłoby na jednoznaczne wnioskowanie, że zmiany te są wynikiem stosowania testosteronu.

### Podsumowanie

W podsumowaniu oceny pracy lek. med. Piotra Dudka pt: Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny i białka C-reaktywnego u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem: prospektywne badanie kontrolowane z zastosowaniem „placebo”, stwierdzam z satysfakcją, że rozprawa stanowi autentyczny, oryginalny dorobek naukowy Doktoranta, dowodzi skrupulatności i pracowitości autora, umiejętności planowania i realizowania przez niego badań naukowych i samodzielnego rozwiązywania postawionych sobie celów badawczych, krytycznej interpretacji badań na tle wykorzystanego piśmiennictwa naukowego, a także logicznego wnioskowania.

Jestem przekonana, że rozprawa lek. med. Piotra Dudka pt: Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny i białka C-reaktywnego u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem: prospektywne badanie kontrolowane z zastosowaniem „placebo”, spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Naukowej CENTRUM MEDYCZNEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO W WARSZAWIE wniosek o dopuszczenie lek. med. Piotra Dudka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na nowatorstwo pracy oraz walory praktyczne wnoszę o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska