

## Ocena

**pracy lek. med. Piotra Dudka nt.: 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 badania kontrolowane z zastosowaniem „placebo”**  
- rozprawa na stopień doktora nauk medycznych.

We wstępie pracy doktorskiej lek. med. Piotr Dudek, omawiając rolę testosteronu, przedstawia główne miejsca jego syntezy, regulację poprzez oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną, a także rolę tego hormonu steroidowego w kolejnych fazach rozwoju organizmu. W zakresie patologii szereguje przyczyny i analizuje postacie niedoboru androgenów, koncentrując się na hipogonadyzmie mieszanym, określanym również jako hipogonadyzm późny, zależny od wieku. Jest on spotykany głównie u starzejących się mężczyzn i charakteryzuje się dysfunkcją układu podwzgórzowo-przysadkowego z równoczesnym upośledzeniem czynności jąder. Objawy kliniczne i biochemiczne zależnego od wieku hipogonadyzmu, określanego w piśmiennictwie również mianem andropauzy, zależą od obniżonego stężenia testosteronu poniżej normy dla młodych zdrowych mężczyzn (TDS - zespół niedoboru testosteronu). Hipogonadyzm jest efektem zmniejszenia ilości i spowolnienia czynności komórek Leydiga w jądrach, głównie w następstwie postępującej miażdżycy. U mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem częściej rozpoznaje się zespół metaboliczny lub jego składowe, wyższa jest też śmiertelność. Ta postać hipogonadyzmu jest również konsekwencją czynników genetycznych, trybu życia, w tym osobniczych nałogów i przyjmowanych leków. Częstość jego występowania ocenia się na 2 – 6% populacji mężczyzn po 50 roku życia i zwiększa się stopniowo wraz z wiekiem. Uwzględniając prognozy demograficzne, z jednej strony wzrost liczby ludności na Ziemi, z drugiej strony stałe wydłużanie się długości życia, obserwujemy systematycznie powiększającą się populację ludzi starszych i narastanie problemów zdrowotnych związanych z wiekiem. W Polsce w roku 1980 żyło 3,5 miliona mężczyzn po 50 roku życia, a w 2015 już 6,2 miliona. Autor koncentruje uwagę na charakterystycznych dla hipogonadyzmu

parametrach, jak obniżenie libido, zaburzenia erekcji, a także narastające zmęczenie, spadek energii, pogorszenie koncentracji i samopoczucia, zaburzenia snu oraz obniżenie nastroju i narastająca depresja. Proces starzenia się organizmu prowadzi do istotnych zmian w składzie ciała ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej kosztem masy mięśni i kości oraz do zmiany jej lokalizacji z obwodowej na centralną ze zwiększeniem tłuszczu trzewnego i w konsekwencji do rozwoju otyłości. Nadmierny przyrost tkanki tłuszczowej prowadzi do zmian w uwalnianiu przez komórki tłuszczowe adipokin, m.in. leptyny i adiponektyny, które uczestniczą w regulacji bilansu energetycznego, w patogenezie insulinooporności oraz w rozwoju zespołu metabolicznego. Autor omawia również związek rozwoju chorób układu sercowo - naczyniowego z niedoborem testosteronu u mężczyzn w starszym wieku. W patogenezie tworzenia się blaszki miażdżycowej uczestniczy m.in. białko C-reaktywne. Równolegle obserwowane jest również obniżenie gęstości mineralnej kości i ich odporności mechanicznej, a w efekcie wzrost częstości złamań osteoporotycznych.

Wobec kontrowersji istniejących we współczesnym piśmiennictwie **Autor podejmuje badania nad wpływem wyrównywania niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn z klinicznymi objawami hipogonadyzmu na jakość życia, redukcję tkanki tłuszczowej, stężenie adipokin i białka C-reaktywnego oraz gęstość mineralną kości.** Celem pracy była również **ocena tolerancji i objawów niepożądanych wyrównywania niedoboru testosteronu.**

**Badania zostały przeprowadzone na grupie 40 mężczyzn w wieku od 50 do 65 lat z klinicznymi objawami hipogonadyzmu** (zaburzenia erekcji, pogorszenie libido, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, utrata pewności siebie) **oraz stężeniami testosteronu poniżej 4 ng/ml** (dwa kolejne poranne oznaczenia). Byli to pacjenci Poradni Endokrynologicznej Szpitala Bielańskiego. Autor zastosował szerokie kryteria wyłączenia dotyczące pierwotnego i wtórnego hipogonadyzmu oraz chorób takich jak nowotwory, cukrzyca, otyłość z BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, niewydolność serca, wątroby, nerek, choroba wieńcowa, źle kontrolowane nadciśnienie, ciężka depresja, a także leki wpływające na stężenie testosteronu oraz PSA >4 ng/ml. Pacjenci zostali podzieleni na dwie 20-osobowe grupy podobne pod względem wieku, masy ciała i stopnia nasilenia hipogonadyzmu. Jedna losowo wybrana grupa otrzymywała przez 12 miesięcy testosteron (Testosteron Prolongatum 200 mg i.m. co 2 tygodnie). Druga badana grupa otrzymywała podobnie podawane placebo. Autor słusznie uzasadnia wybór takiej formy

testosteronu, jako leku łatwego do dawkowania, umożliwiającego kontakt z pacjentem w czasie iniekcji i taniego przy wskazaniach do kontynuacji leczenia. Projekt badania, jak również formularz zgody pacjenta uzyskały pozytywne oceny Komisji Bioetycznej CMKP. Na wstępie, po 3 i 12 miesiącach iniekcji Autor przeprowadzał u pacjentów badanie kliniczne z oceną jakości życia (wg. 15 - punktowej skali Likerta), obliczał wskaźnik BMI, oznaczał stężenia testosteronu, LH, FSH, leptyny, białka C-reaktywnego. Po 12 miesiącach określał również skład ciała, gęstość mineralną kości i stężenie adiponektyny. Monitorował też wielkość gruczołu krokowego, stężenie PSA i morfologię. W piśmiennictwie istnieją rozbieżności dotyczące zarówno leczenia testosteronem mężczyzn z hipogonadyzmem zależnym od wieku, jak też wybrania optymalnego progu wiekowego rozpoczęcia takiego leczenia. Autor włącza leczenie u mężczyzn od 50 roku życia gdy pojawiają się objawy kliniczne zwracające uwagę pacjenta i lekarza na ewentualne obniżenie stężenia testosteronu i umożliwiające rozpoznanie hipogonadyzmu związanego z wiekiem. Rozpoczynając terapię u mężczyzn pomiędzy 50 a 65 rokiem życia zakłada, że pacjenci w tym wieku mogą czerpać największe korzyści z leczenia testosteronem.

Przeprowadzona **ocena kliniczna pacjentów**, jak również **metodyka badań laboratoryjnych** oraz zastosowane **metody analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń** recenzenta.

Autor wyczerpująco omówił **wyniki przeprowadzonych badań**, przedstawił je liczbowo wraz z oceną znamienności statystycznej w 32 czytelnych tabelach i ujął graficznie na 29 rycinach. Wykazał, że roczne leczenie testosteronem badanej grupy mężczyzn z hipogonadyzmem zależnym od wieku znamienne zwiększa stopniowo stężenie testosteronu, istotne już w 3 miesiącu iniekcji, bez przekraczania wartości fizjologicznych w trakcie leczenia, znamienne również w odniesieniu do grupy placebo. Obserwował równoległe znamienne obniżenie stężeń LH i FSH u tych pacjentów. Wykazał również istotne o 35% obniżenie stężenia leptyny w trakcie leczenia testosteronem i istotny wzrost o 23% stężenia adiponektyny, znamienne również w stosunku do grupy placebo. Stwierdził także istotny spadek stężenia CRP bez znamiennej różnicy w stosunku do grupy placebo. W trakcie rocznego leczenia testosteronem nie wykazał istotnych statystycznie zmian w porównaniu do grupy placebo w zakresie masy ciała, BMI, gęstości mineralnej kości. U mężczyzn leczonych testosteronem stwierdził natomiast istotną statystycznie redukcję masy tłuszczu

całkowitego (o 8%), jak też tłuszczu w obrębie tułowia (o 9%), a w grupie placebo istotny wzrost masy tłuszczu. Wykazał również statystycznie istotną poprawę parametrów jakości życia w zakresie wskaźników pozytywnych (samopoczucie, sprawność intelektualna, sen, satysfakcja z życia seksualnego) przy istotnym zmniejszeniu cech negatywnych (drażliwość, przygnębienie, zmęczenie). Wykazał, że po 12 miesiącach leczenia testosteronem korelacja stężenia leptyny wyjściowo dodatnio korelująca z masą ciała, BMI, masą tłuszczu, utrzymywała się tylko w stosunku do masy tłuszczu, podczas gdy ujemna korelacja stężenia adiponektyny pozostawała w stosunku do masy ciała, BMI i CRP.

Oceniając **wskaźniki bezpieczeństwa stosowanego leczenia** Autor potwierdził dobrą tolerancję testosteronu bez pogorszenia przebiegu chorób współistniejących.

Stwierdził natomiast istotny wzrost stężenia PSA po 6 i 12 miesiącach leczenia testosteronem, ale również po 12 miesiącach stosowania placebo. Różnice pomiędzy badanymi grupami nie były jednak statystycznie istotne (wszystkie wartości pozostawały też w zakresie normy). W zestawieniu z danymi z piśmiennictwa Autor zaznacza, że leczenie testosteronem nie jest jednak wskazane u mężczyzn z przerostem prostaty.

Wykazał również istotny wzrost hematokrytu i stężenia hemoglobiny po roku obserwacji w grupie leczonej testosteronem, istotny również w porównaniu do grupy placebo (wartości nie przekraczały powszechnie przyjmowanej górnej dopuszczalnej granicy).

Autor szczegółowo **omawia uzyskane wyniki badań** podnosząc w dyskusji opracowania z piśmiennictwa. Trafnie cytuje dane literaturowe, łącznie **366 pozycji piśmiennictwa**.

W oparciu o uzyskane wyniki badań **Autor redaguje wnioski** o korzystnym wpływie wyrównywania niedoboru testosteronu na zdrowie starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem. Ten korzystny wpływ dotyczy zarówno udokumentowanej poprawy jakości życia leczonych testosteronem, jak również zmniejszenia masy tłuszczu oraz istotnego wpływu na stężenia adipokin u tych mężczyzn. **Wniosek dotyczący obniżenia stężenia leptyny oraz masy tłuszczu u leczonych testosteronem jest nowatorskim spostrzeżeniem Autora** wobec kontrowersji we współczesnym piśmiennictwie. Wykazanie, że obniżenie stężenia leptyny wyprzedza czasowo obniżenie masy tłuszczu, może potwierdzać bezpośredni wpływ testosteronu

na stężenie tej adipokiny. Te spostrzeżenia wskazują również na istotne korzyści kliniczne leczenia testosteronem, ponieważ leptyna jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, jak również chorób metabolicznych. Obniżenie stężenia leptyny zmniejsza insulinooporność, a więc i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy, chorób układu krążenia. Podobnie **wzrost stężenia adiponektyny** ma pozytywny wpływ na insulinowrażliwość tkanek i jest kolejnym **nowatorskim uzasadnieniem korzystnego wpływu leczenia testosteronem** u starszych mężczyzn. Ważnym wnioskiem Autora wynikającym z przeprowadzonych badań jest również **potwierdzenie bezpieczeństwa stosowanego leczenia testosteronem**.

Praca jest samodzielnym, twórczym wkładem Autora do badań nad hipogonadyzmem zależnym od wieku. Została napisana bardzo przejrzysto, jasno i logicznie, poprawnym językiem, zawiera jedynie drobne błędy redakcyjne i nomenklaturowe.

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej lek. med. Piotra Dudka uważam, że stanowi ona oryginalny samodzielny dorobek Autora. Stwierdzam, że **oceniana praca odpowiada w pełni warunkom ustawy** o stopniach naukowych i tytule naukowym i **przedstawiam Wysockiej Radzie Naukowej CMKP wniosek o dopuszczenie lek. med. Piotra Dudka do dalszych etapów przewodu doktorskiego**.

Łódź, 4.05.2017.

Yolanta Kunest-Radeł