

Prof. dr hab. n med. Mariusz Gąsior
Kierownik III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii SUM
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze

PROZ
Wydziału Lekarskiego
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
Katedry i Oddziału
Klinicznego Kardiologii
Śląskiego Centrum Chorób Serca

prof. dr hab. n med. Andrzej Witok

RECENZJA

pracy doktorskiej lekarza medycyny Andrzeja Murasa „Znaczenie rokownicze stężenia całkowitego testosteronu dla występowania incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn z zawałem mięśnia sercowego w obserwacji odległej”

W ostatnich latach dokonał się istotny przełom w leczeniu zawału serca, w tym w zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Jest on głównie związany z wprowadzeniem przezskórnych technik reperfuzji tętnicy wieńcowej. Obecnie inwazyjny sposób postępowania i wykonanie pierwotnej angioplastyki jest zdecydowanie zalecany przez ekspertów towarzystw naukowych znajdując się w najwyższej klasie zaleceń i poziomie wiarygodności. Odpowiednio wczesne udrożnienie tętnicy wieńcowej prowadzi do ograniczenia strefy martwicy, poprawia funkcję lewej komory i zmniejsza śmiertelność bezpośrednią i odległą. Pomimo istotnego postępu jaki dokonał się w medycynie na przestrzeni ostatnich lat, zawał serca nadal pozostaje istotnym problemem klinicznym i społecznym. W Polsce doświadczenia w inwazyjnym leczeniu zawału serca mają wieloletnią tradycję, sięgają 30. lat. Leczenie zawału serca możemy podzielić na trzy etapy. Okres od początku objawów zawału serca do rozpoczęcia hospitalizacji. Następnie etap wewnątrzszpitalny od przyjęcia chorego do czasu zakończenia hospitalizacji oraz okres po wypisie obejmujący szeroko rozumianą profilaktykę wtórną. Etap ten realizowany jest głównie w warunkach ambulatoryjnych, trwa do końca życia. Okres poszpitalny był w ostatnim czasie przedmiotem raportu z Narodowej Bazy Danych Zawału Serca (AMI-PL): „Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce” pokazując rokowanie chorych w obserwacji odległej. Wyniki te nie są satysfakcjonujące pokazując wysokie odsetki w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Wskaźniki umieralności mężczyzn z powodu zawału serca w Polsce są podobne do przeciętnej dla krajów Unii Europejskiej. Pozostają jednak wyższe w odniesieniu do Wielkiej Brytanii, Holandii czy Francji. W przypadku kobiet sytuacja jest bardziej korzystna. Dodatkowym problemem jest umieralność mężczyzn w wieku aktywności zawodowej. Poziom ten jest w naszym kraju wyższy, w porównaniu do większości krajów UE. Czynniki ryzyka

wystąpienia choroby wieńcowej i jej powikłań są ściśle zdefiniowane. Odpowiadają one za wystąpienie zawału serca u zdecydowanej większości chorych. Równie ważne jest określenie grup ryzyka i czynników wpływających na wystąpienie ponownego incydentu związanego z ostrym zespołem wieńcowym. Oprócz klasycznych czynników poszukiwanie nowych markerów o udokumentowanym prognozowaniu pozostaje wyzwaniem. W ostatnich latach zainteresowania dotyczą zaburzeń w zakresie hormonów anabolicznych u mężczyzn. Niedobór androgenów może prowadzić do zwiększonej zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe. W związku z tym analizy oceniające znaczenie zaburzeń hormonalnych u mężczyzn z zawałem serca są jak najbardziej aktualne. Dlatego podjęcie przez Doktoranta tego zagadnienia jest ważne i celowe zarówno pod względem naukowym, klinicznym, jak i społecznym.

Przedstawiona do recenzji praca ma liczy 78 stron, zawiera 17 tabel i 5 rycin. Cytowana literatura obejmuje 152 pozycje. W obszernym wstępie znajdujemy wszystkie istotne informacje dotyczące poruszanego tematu. Warto podkreślić, że Doktorant bardzo dobrze wprowadza w analizowany problem. Szczegółowo opisuje klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, rokowanie odległe u pacjentów po zawale mięśnia sercowego oraz skale GRACE i GRACE 2 w ocenie rokowania. Przedstawiając hormony płciowe u mężczyzn koncentruje się na ryzyku schorzeń sercowo-naczyniowych, miejscu estrogenów, dehydroepiandrosteronu i roli testosteronu. W dalszej części omawia zespół niedoboru androgenów, problem hipogonadyzmu późnego z patogenezą, epidemiologią, objawami klinicznymi i markerami biochemicznymi. Zwraca uwagę obszerna wiedza Doktoranta w przedstawianym zagadnieniu. Potrafi ją przedstawić w sposób logiczny, spójny z dobrze dobraną literaturą. Jest to szczególnie istotne w przypadku omawiania niełatwego tematu jakim są zaburzenia hormonalne u mężczyzn z zawałem serca.

Na podstawie przedstawionych we wstępie różnych aspektów omawianego zagadnienia, szczególnie poprzez potencjalne oddziaływanie testosteronu na modulację funkcji śródbłonna, procesu zapalnego i przebudowy ściany naczynia Autor formułuje oryginalny cel badawczy:

- 1) porównanie stężeń wybranych hormonów płciowych u mężczyzn z ostrym zawałem serca w stosunku do mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową,
- 2) określenie czynników klinicznych wpływających na stężenie hormonów płciowych u mężczyzn z ostrym zawałem serca i stabilną chorobą wieńcową,

- 3) określenie częstości występowania i znaczenia klinicznego względnego niedoboru testosteronu w tym zespole LOH u mężczyzn z ostrym zawałem serca,
- 4) określenie znaczenia rokowniczego stężenia testosteronu całkowitego, w tym zespole LOH, u mężczyzn z ostrym zawałem serca dla występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji 18 miesięcznej oraz zgonów w obserwacji odległej.

Do badania zrekrutowano 120 kolejnych mężczyzn przyjętych do Oddziału Kardiologicznego z Pododdziałem Intensywnej Opieki Kardiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 3 w Rybniku w okresie od marca 2011 do listopada 2011 roku z powodu pierwszego ostrego zawału mięśnia sercowego, z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST (46% STEMI, 54% NSTEMI). Zwracają uwagę liczne dodatkowe kryteria wykluczenia, które obejmowały między innymi ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wstrząs kardiogeny, nagłe zatrzymanie krążenia przed lub w czasie hospitalizacji, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek z GFR poniżej 30 ml/min, ostre w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub przewlekłe choroby zapalne czy niestabilna waga ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Grupę kontrolną to kolejnych 41 mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową hospitalizowanych w Oddziale Kardiologii w analogicznym okresie celem planowej diagnostyki inwazyjnej. Badania hormonalne dotyczące stężenia całkowitego testosteronu, estradiolu (E₂), DHEA, LH w surowicy krwi wykonywano w grupie chorych z zawałem serca w trzeciej dobie rano pomiędzy godziną 6.00 a 7.00. Natomiast w grupie chorych ze stabilną dławicą piersiową w pierwszej dobie hospitalizacji rano pomiędzy godziną 6.00 a 7.00.

Analizie poddano wszystkie istotne parametry badania podmiotowego, przedmiotowego, czynniki kliniczne, parametry laboratoryjne, zastosowane leczenie. W badaniu echokardiograficznym określano frakcję wyrzutową oraz wymiary i objętości lewej komory. W obserwacji odległej obejmującej 18 miesięcy analizie poddano wystąpienie nagłego zgonu sercowego, ostrego zespołu wieńcowego i udaru mózgu. Dodatkowo po 3 latach od zakończenia badania w grupie chorych z zawałem serca oceniono śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Wszystkie przedstawione do analizy parametry pozwalały na zrealizowanie postawionego celu głównego i celów szczegółowych.

Analizując uzyskane wyniki zwraca uwagę fakt, iż grupy wyjściowo różniły się od siebie. U chorych z zawałem serca częściej rzadziej występowała otyłość, niższe średnie BMI oraz obwód bioder. Natomiast częściej w stosunku do chorych ze stabilną dławicą obserwowano wyższe

stężenie hsCRP, większą liczbę leukocytów, wyższe stężenie NT-proBNP oraz chorych aktywnie palących. Stężenie testosteronu całkowitego i DHEA-S w obydwu grupach było podobne. Natomiast bezwzględny niedobór testosteronu całkowitego stwierdzano częściej u chorych z zawałem serca. Podobnie zwraca uwagę wyższe stężenie estradiolu w tej grupie. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że czynnikami wpływającymi na stężenie testosteronu całkowitego u mężczyzn w całej populacji badanej były: WBC, NT-proBNP, obwód pasa i poziom LDL-Ch. Zespół hipogonadyzmu późnego u mężczyzn stwierdzono u prawie połowy chorych z zawałem serca. Chorzy ci charakteryzowali się większą masą ciała, większym obwodem talii, wskaźnikiem BMI, otyłością oraz częściej rozpoznawano zespół metaboliczny. Dodatkowo stwierdzano wyższą częstość akcji serca, większe nasilenie stanu zapalnego i niższą frakcję wyrzutową lewej komory. W obserwacji 18-miesięcznej w grupie z zawałem serca i zespołem hipogonadyzmu późnego zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 69% mężczyzn i tylko u 31% mężczyzn bez rozpoznania tego zespołu. W modelu wieloczynnikowym stężenie testosteronu całkowitego było niezależnym predyktorem wpływającymi na wystąpienie MACE. Natomiast w obserwacji 3 letniej niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu było występowanie bezwzględnego niedoboru testosteronu.

Dyskusja jest wyczerpująca i odnosi się do uzyskanych wyników. Sposób jej przeprowadzenia przez Doktoranta świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu do tematu. Zwraca uwagę logiczny i dojrzały sposób interpretacji uzyskanych wyników w odniesieniu do innych autorów. Nie jest to zadanie łatwe. Omawiane zagadnienie łączy bowiem chorych z zawałem serca i stabilną dławicą w odniesieniu do zaburzeń gospodarki hormonalnej. Pracę kończy rozdział o ograniczeniach badania, w którym doktorant opisuje swoje uwagi dotyczące przeprowadzonej analizy. Jest to ważne i świadczy o umiejętności krytycznego spojrzenia.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Stężenie testosteronu całkowitego oceniane u mężczyzn z AMI nie różni się od stężenia obserwowanego u chorych ze stabilną CAD, przy czym kompleksowa ocena wskaźników hormonalnych wskazuje na niedobór androgenów w tej grupie pacjentów.
2. Stężenie testosteronu całkowitego wykazuje związek z innymi wskaźnikami metabolicznymi u mężczyzn z chorobą wieńcową.
3. Łączna analiza wskaźników hormonalnych i klinicznych objawów niedoboru androgenów wskazuje na bardzo wysoką częstość występowania zespołu LOH u mężczyzn z AMI. Problem ten występuje znacznie częściej u chorych z otyłością i zespołem metabolicznym.

4. Przebieg AMI u mężczyzn z zespołem LOH cechuje się większym nasileniem stanu zapalnego oraz wskaźnikami biochemicznymi i echokardiograficznymi wskazującymi na większe uszkodzenie pozawałowe serca.
5. Stężenie testosteronu całkowitego u mężczyzn z AMI ma znaczenie rokownicze – obniżone stężenie wskazuje na wyższe ryzyko ponownych incydentów sercowo-naczyniowych, bezwzględny niedobór testosteronu całkowitego jest czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji odległej.

Pomimo pozytywnej oceny przedstawionego do recenzji doktoratu pozwolę sobie przedstawić kilka spostrzeżeń/pytań nasuwających się po przeczytaniu pracy:

1. Średni wiek mężczyzn zarówno z zawałem serca i stabilną dławicą piersiową wynosił 59 lat i jest on o kilka lat niższy od spotykanego w codziennej praktyce. Czy oprócz zastosowanych w pracy kryteriów istnieją inne przyczyny ?
2. Warto dodatkowo omówić liczne dodatkowe kryteria wykluczenia chorych z zawałem. W dyskusji Doktorant opisuje tylko niską wagę i ciężkie choroby jako przyczynę obniżonego poziomu testosteronu.
3. Czy dla chorych ze stabilną dławicą zastosowano podobne kryteria wykluczenia ? Jeżeli tak to należy je umieścić w metodologii badania.
4. Chętnie poznałbym opinię Doktoranta co do praktycznej przydatności uzyskanych wyników. Czy w tym kontekście należy rutynowo oznaczać poziom testosteronu i wdrażać suplementację w wybranych grupach chorych ?

Przedstawione powyżej uwagi nie podważają wartości pracy i jej wysokiej oceny. W moim głębokim przekonaniu jest to badanie oryginalne spełniające wymogi rozprawy doktorskiej. To ciekawa i jedna z nielicznych prac, w której Autor podjął się trudnej, kompleksowej analizy zaburzeń gospodarki hormonalnej u chorych z zawałem serca i stabilną dławicą piersiową oceniając rokowanie odległe. Dlatego też z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Andrzeja Murasa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, 24. 05. 2019 r.

prof. dr hab. med. Mariusz Gąsior





Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

PRODZIEKAN
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach


prof. dr hab. n. med. Andrzej Witek

ZNAK: ZOL/137/2019

Zabrze / 27-05-2019 r.

III Katedra i Oddział
Kliniczny Kardiologii SUM

41-800 Zabrze,
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
www.sum.edu.pl

Kierownik Kliniki
prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior
tel.: (+48 32) 37-33-860
fax: (+48 32) 37-33-819

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 37-33-860
fax: (+48 32) 37-33-819

kardiologiazabrze@sum.edu.pl

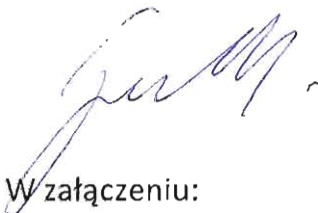
www.kardiologiazabrze.sum.edu.pl

Szanowny Pan
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Witek
Prodziekan Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Jana Kilińskiego 1

Szanowny Panie Dziekanie,

W załączeniu przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja
Murasa.

Z poważaniem,



W załączeniu:

2 egz. recenzji