



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Nauk o Zdrowiu  
Katedra i Klinika Chorób Serca  
Samodzielna Pracownia Badań Układu Krążenia  
kierownik  
prof. dr hab. Ewa A. Jankowska

Wrocław, 02 lutego 2020

## **Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Andrzeja Murasa pt. „Znaczenie rokownicze stężenia całkowitego testosteronu dla występowania incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn z zawałem mięśnia sercowego w obserwacji odległej”**

Choroba sercowo-naczyniowa (w tym choroba niedokrwienności serca i zawał mięśnia sercowego) stanowi wciąż główną przyczynę zgonów we współczesnych społeczeństwach. Dzięki postępom kardiologii interwencyjnej i zastosowaniu nowoczesnej farmakoterapii, uzyskano poprawę rokowania krótko- i długoterminowego wśród chorych po przebytym zawałem mięśnia sercowego. Istotnym jest jednakże, iż ryzyko sercowo-naczyniowe nie ogranicza się tylko do tzw. klasycznych czynników ryzyka (takich jak płeć, wiek, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość brzuszna, niska aktywność fizyczna), ale coraz większą rolę przypisuje się innym tzw. nieklasycznym czynnikom ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Wśród nich zwraca się uwagę na m.in. nasilenie stanu zapalnego i nieadekwatną aktywację odpowiedzi immunologicznej, zaburzoną równowagę anaboliczno-kataboliczną czy równowagę androgenno-estrogenową.

Wobec powyższego temat wybrany przez lek. med. Andrzeja Murasa uważam za ciekawy i aktualny oraz poznawczo i praktycznie istotny. Pragnę zwrócić uwagę, że tytuł pracy odzwierciedla tylko częściowo treść rozprawy doktorskiej (autor analizuje także inne hormony sterydowe, tylko część pracy jest poświęcona analizie rokowniczej, a ponadto w obserwacji odległej analizuje różne punkty końcowe, w tym śmiertelność ogólną).

Układ pracy doktorskiej jest typowy i przejrzysty. Zmieszczony na początku spis treści oraz wykaz skrótów ułatwia lekturę dysertacji. Rozprawa doktorska składa się z 78 stron i ma układ typowy dla tego typu form naukowych (10 części: wstęp, cel pracy, materiał i metody,

wyniki, dyskusja, ograniczenia badania, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie).

Wstęp stanowi wartościowy element rozprawy. Jest dobrze opracowany i świadczy o znajomości zagadnień poruszanych przez Doktoranta. We wstępie liczącym 14 stron, Doktorant przedstawia aktualny stan wiedzy w zakresie klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, omawia szczegółowo epidemiologię zawału mięśnia sercowego, w tym częstość występowania zawału mięśnia sercowego w Polsce i rokowanie odległe. W dalszej części przedstawia patofizjologię miażdżycy zwracając uwagę na mechanizmy działania hormonów steroidowych (estrogenów, androgenów nadnerczowych i gonadalnych). Pisząc o w/w grupach związków, wydaje się, że lepiej raczej mówić o hormonach steroidowych niż o hormonach płciowych per se (DHEAS jest androgenem wydzielanym głównie przez nadnercza). Doktorant przedstawia definicję hipogonadyzmu, kryteria kliniczne i laboratoryjne, patogenezę tego zespołu. Chciałabym podkreślić, że globalnie śmiertelność odległa krótko-i długoterminowa u chorych po zawale serca nie jest wysoka (będzie to istotnym ograniczeniem analiz przeprowadzonych przez Doktoranta, szczegóły w dalszej części), ale raczej jest to populacja bardzo heterogenna w zakresie dalszego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Treść wstępu przedstawiona w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia następujących szczegółowych celów badawczych (cytuję za Doktorantem):

- 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 (ang. Late-onset hypogonadism) 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.

Na kolejnych 8 stronach Doktorant przedstawia zastosowane narzędzia badawcze, w zakresie doboru grup badanych i zastosowanych metod. Biorąc pod uwagę specyfikę wiekową analizowanego problemu (LOH), Doktorant nie sprecyzował żadnych kryteriów odnośnie wieku badanych osób. W opisie brakuje wskazania kryteriów włączenia i wyłączenia dla

drugiej grupy badanej (nazwanej przez Doktoranta grupą kontrolną). W obrębie tej części („Materiał i metody”) pojawia się już opis zbadanych osób (druga część strony 25). W rzeczywistości, jest to już opis wyników i powinien być przesunięty do części „Wyniki”.

Kolejną częścią rozprawy doktorskiej jest opis uzyskanych wyników (16 stron). Pozwolę sobie zwrócić uwagę na pewne niedoskonałości/niejasności analiz statystycznych oraz przyjęte założenia merytoryczne.

1. Mam wątpliwości co do drugiego celu pracy: „określenie czynników klinicznych wpływających na stężenie hormonów płciowych u mężczyzn z ostrym zawałem serca i stabilną chorobą wieńcową”. Po pierwsze, w zastosowanym przekrojowym modelu badawczym nie jest możliwa ocena „wpływu” per se, a jedynie analiza zależności pomiędzy stężeniem wybranych hormonów a parametrami klinicznymi. Po drugie, nie rozumiem dlaczego ocenia się zależności w 2 grupach łącznie: pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz przeciwstawiana im grupa mężczyzn ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. Już taka konstelacja badania (2 grupy porównywane między sobą, jedna odnoszona do drugiej, druga nazwana przez Doktoranta „grupą kontrolną”) implikuje, że są różne, więc oczekiwało by się analiz korelacyjnych w zakresie tylko mężczyzn z ostrym zawałem mięśnia sercowego, zwłaszcza że potem analizy rokownicze są przeprowadzane (i słusznie) tylko w grupie osób z zawałem mięśnia sercowego.

2. Ważnymi klinicznie zmiennymi wpływającymi też na rokowanie u chorych po zawale mięśnia sercowego (jeśli nie najważniejszymi) są m.in.: 1) fakt wystąpienia niewydolności serca i/lub dysfunkcji lewej komory serca, 2) zaawansowanie choroby niedokrwiennej serca i fakt wykonania pełnej/optymalnej rewaskularyzacji, 3) stosowanie leków poprawiających rokowanie nie tylko przy wypisie, ale podczas obserwacji klinicznej (w tym leki p/płytkowe i statyna). Zabrakło mi tych danych w zakresie 2 porównywanych grup, poszukiwania zależności pomiędzy stężeniami wybranych hormonów a w/w zmiennymi klinicznymi, a zwłaszcza uwzględnienie tych zmiennych w modelach rokowniczych. Patrząc na średnią +/- odchylenie standardowe LVEF (i zakładając rozkład normalny) można przyjąć, że co drugi chory w badanej grupie miał LVEF <50%, a znaczna część LVEF <30% (wartość LVEDD jest też u części podwyższona). Biorąc pod uwagę kryterium wykluczenia (wcześniejsza niewydolność serca), należałoby przyjąć, że jest to de novo niewydolność serca/dysfunkcja skurczowa lewej komory. Jaka grupa chorych miała objawy dekomensacji niewydolności serca w przebiegu zawału mięśnia sercowego? Podobne wartości odnotowano w grupie osób

ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, przy stosunkowo niskim stężeniu NT-proBNP. Jak to wyjaśnić w tzw. grupie kontrolnej?

3. W modelach jedno- i wieloczynnikowych poszukujących zależności, pomiędzy stężeniami hormonów a zmiennymi klinicznymi, zabrakło mi informacji odnośnie związku ze zmiennymi klinicznymi, współistnieniem schorzeń towarzyszących, stosowanym leczeniem, zmiennymi w/w, etc. Nie ma informacji, czy były to korelacje parametryczne czy nieparametryczne.

4. Część zmiennych posiada rozkład skośny (patrzac na przedstawione wyliczenia, dotyczy to na pewno hsCRP i NT-proBNP oraz części hormonów), ale wydaje się, że nie zostało to uwzględnione w doborze metod statystycznych, choć Doktorant pisze o tym w metodach. Dlaczego w opisie posługuje się dla tych zmiennych miarami parametrycznymi? Jakiego zastosowano podejście statystyczne włączając skośne zmienne do modeli wieloczynnikowych? Patrząc na wartości w tabelach, prawdopodobnie dane surowe bez korekcji na skośność, co może być obciążone błędem. Czy autor sprawdził spełnienie warunku o proporcjonalności ryzyka (zwłaszcza dla zmiennych skośnych) tworząc modele hazardu proporcjonalnego Coxa?

5. Doprecyzowania wymaga definicja MACE i odniesienie się do zdarzeń końcowych nie będących MACE. W jakim sposób Doktorant potwierdzał wystąpienie nagłego zgonu sercowego? Jakiego było podejście metodyczne do zgonu wtórnego do udaru mózgu czy kolejnego zawału mięśnia sercowego? Co ze zgonami wynikającymi z niewydolności serca oraz zgonami nie-sercowo-naczyniowymi, które wysoce prawdopodobne, że wystąpiły? Ile ich było i jak ujęto chorych z tymi zdarzeniami w analizie rokowniczej?

6. Część wyników dotycząca analiz przeżycia wymaga uzupełnienia, zwłaszcza w kontekście, że jest to główny temat doktoratu. W opisie wyników pojawia się „zgon sercowo-naczyniowy”, w metodach jest mowa o „nagłym zgonie sercowym”. Co Doktorant miał na myśli? Brakuje informacji odnośnie liczby chorych, którzy osiągnęli okres obserwacji 18-miesiący i potem 3 lat (patrzac na liczby na rycinach można przyjąć, że tylko część z nich). Jeśli Doktorant pisze w wynikach analiz rokowniczych o modelach wieloczynnikowych, o niezależnych czynnikach ryzyka zdarzeń końcowych, brakuje informacji odnośnie najpierw jakie zmienne włączano do modeli jednoczynnikowych, które były istotne, następnie jak budowano modele wieloczynnikowe i czy w ogóle te modele były możliwe do skonstruowania. W obserwacji około 30-miesięcznej wystąpiło 12 zgonów (zdarzeń końcowych). W jaki sposób więc stworzono modele wieloczynnikowe przy tak niewielkiej liczbie zdarzeń końcowych?

W dyskusji liczącej 11 stron lek. med. Andrzej Muras omawia uzyskane wyniki. Sposób prowadzenia dyskusji jest poprawny. Piśmiennictwo obejmujące 152 pozycji Doktorant prawidłowo cytuje w swojej pracy. W prowadzonej dyskusji brakuje mi rozgraniczenia pomiędzy znaczeniem zaburzonej równowagi androgenno-estrogenowej dla progresji miażdżycy oraz znaczeniem zaburzonej równowagi androgenno-estrogenowej dla progresji niewydolności serca. Patofizjologicznie to zupełnie inne zjawiska. Zasadniczo Doktorant odniósł się głównie do wyników dotyczących LOH, pomijając moim zdaniem ze szkodą interpretację danych w kontekście również milieu estrogenowego.

Pracę podsumowują następujące wnioski (cytuję za Doktorantem):

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.

Osobiście brakuje mi odniesienia się we wnioskach do wyników uzyskanych w zakresie pozostałych analizowanych hormonów steroidowych. Mam również niedosyt odnośnie danych i konstrukcji analiz, które by wskazywały na jednoznacznie na wartość rokowniczą stężenia testosteronu, przyjmując określone ograniczenia metodyczne wynikające z charakteru uzyskanych danych.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. med. Andrzeja Murasa pt. „Znaczenie rokownicze stężenia całkowitego testosteronu dla występowania incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn z zawałem mięśnia

sercowego w obserwacji odległej” spełnia, wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosku o dopuszczenie lek. med. Andrzeja Murasa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Ewa A. Jankowska

Wydział Medyczny w Wrocławiu  
Katedra i Klinika Perce  
Klinika Chorób Serca  
DIAZANO KLADU KRAZENIA  
Kierownik  
prof. dr hab. med. Ewa Anita Jankowska