



Białystok, 28.11.2019r.

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Eweliny Chilińskiej-Kopko pt.
„Ocena wpływu stężenia testosteronu na stopień zaawansowania zmian
miażdżycowych tętnic wieńcowych w grupie pacjentów ze stabilną dławicą
piersiową.”**

Testosteron w powszechnej świadomości kojarzy się z męskością. Efekty niedoboru lub nadmiaru testosteronu w życiu dorosłych mężczyzn były dość szeroko badane. Efekty działania testosteronu najłatwiej zaobserwować u pacjentów, u których stwierdzono obniżone jego stężenie. Opublikowano doniesienia naukowe łączące niedobór testosteronu z: osteopenią, osteoporozą, chorobą sercowo-naczyniową, nadciśnieniem, otyłością, niektórymi postaciami niedokrwistości, zaburzeniami funkcji nerek i fibrynolizy, zespołu metabolicznego, a także obniżeniem libido, zaburzeniami erekcji oraz zaburzeniami spermatogenezy. Czy jednak wysokie stężenie jest zawsze korzystne dla mężczyzny? Wpływ testosteronu na układ krążenia, w tym na stan tętnic wieńcowych wciąż stanowi przyczynek do nowych badań. Należy pamiętać, że z wiekiem stężenie testosteronu ulega obniżeniu, maleje również jego zmienność dobową. Może nasuwać się zatem pytanie: czy ze zmianami stężenia testosteronu ma związek ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej lub nawet krótszy czas przeżycia mężczyzn. Zbyt wysokie stężenie testosteronu również nie jest korzystne, może bowiem powodować obniżenie odporności, a więc zwiększać podatność na różne schorzenia - od przewlekłych infekcji po choroby nowotworowe i depresję.

Większość ludzi w krajach rozwiniętych umiera z powodu chorób serca i naczyń. W dzisiejszych czasach szczególnie choroba wieńcowa urosła do rozmiarów pandemii. Aby zmniejszyć zachorowalność i przedwczesną umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych, należy usprawnić wczesną diagnostykę i leczenie osób zagrożonych chorobami

układu krążenia. Takim celowi służą między innymi metody stratyfikacji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych za pomocą różnych narzędzi służących do oceny ryzyka, z uwzględnieniem także znaczenia rozmaitych biomarkerów.

Podjęta przez Doktorantkę ocena wpływu stężenia testosteronu na stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w grupie mężczyzn ze stabilną dławicą piersiową stanowi interesujące podejście do problemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz diagnostyki chorych z takim rozpoznaniem. Badanie dotyczy ważnego klinicznie zagadnienia, ponieważ choroba wieńcowa jest niezwykle rozpowszechniona na całym świecie i wiąże się z nadumieralnością mężczyzn.

We wstępie swojej rozprawy doktorskiej mgr Ewelina Chilińska-Kopko przedstawia szeroko rolę czynników ryzyka w stratyfikacji chorób sercowo-naczyniowych, epidemiologię, patofizjologię, obraz kliniczny, diagnostykę i w końcu leczenie stabilnej choroby piersiowej (wg nomenklatury zgodnej z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego używanej od września b.r. „przewlekłych zespołów wieńcowych”). W następnej części Doktorantka opisuje syntezę, transport, metabolizm i działanie biologiczne testosteronu. Podaje także elementy wpływające na stężenie testosteronu oraz szeroko opisuje testosteron na tle różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego takich jak otyłość, miażdżyca, cukrzyca, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, niska aktywność fizyczna oraz palenie tytoniu i spożycie alkoholu. Ponadto wiele miejsca poświęca szczegółowemu opisowi działania testosteronu w kontekście dławicy piersiowej.

Pragnę podkreślić, że zarówno we wstępie jak i w dalszych częściach rozprawy Doktorantka bardzo sprawnie porusza się wśród najnowszych wytycznych dotyczących choroby wieńcowej oraz prewencji chorób serca i naczyń.

Cele pracy sformułowane są jasno. Doktorantka ambitnie wyodrębniła trzy cele szczegółowe. Dużo miejsca poświęciła opisowi metodyki badań. Rzetelna metodyka jest walorem omawianej pracy doktorskiej. Jasno określiła kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Do analizy ostatecznie włączono 561 pacjentów. Doktorantka wykorzystwała do badania dwie grupy: pacjentów ze zmianami przyściennymi lub nieistotnymi oraz pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową i zmianami $>50\%$. Wartość pracy podnoszą prawidłowo zastosowane metody statystyczne.

Jest to obszerna rozprawa, wymagająca dużego nakładu pracy. Uzyskane rezultaty badania są przystępnie przedstawione za pomocą 19 starannych, niekiedy kolorowych rycin i aż 41 czytelnych, dobrze opisanych tabel. Podano także czytelny wykaz wszystkich użytych skrótów, co znacząco ułatwia czytanie tekstu. W dyskusji Doktorantka umiejętnie konfrontuje

uzyskane przez siebie wyniki z danymi z piśmiennictwa. Analiza uzyskanych wyników jest bardzo szczegółowa, pozostaje jednak logiczna i zrozumiała. W obszernej dyskusji wykorzystano bogate, złożone z 171 artykułów piśmiennictwo, zarówno pozycje klasyczne w opisywanej dziedzinie, jak i te z ostatnich lat, co dowodzi, że Doktorantka na bieżąco śledzi fachową literaturę.

Mgr Ewelina Chilińska-Kopko wykazała się dużą starannością w analizie wyników i wyciąganiu wniosków. Najważniejszą i nowatorską kwestią było wykazanie w badanej populacji mężczyzn, że stopień zaawansowania choroby wieńcowej ocenianej w koronarografii nie koreluje z wartościami stężeń testosteronu całkowitego. W podgrupie osób z negatywnym wywiadem nikotynowym oraz brakiem istotnych zmian w tętnicach wieńcowych Autorka stwierdziła natomiast istotnie wyższe wartości testosteronu całkowitego. Ponadto wysoki wskaźnik masy ciała *Body Mass Index* wykazywał najsilniejszą ujemną zależność ze stężeniem testosteronu całkowitego i białka wiążącego hormony płciowe SHBG. Zależność ta występowała zarówno u osób z istotną chorobą wieńcową, jak również w grupie mężczyzn bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych.

Poza tym obecność cukrzycy w grupie mężczyzn z chorobą wieńcową związana była z obniżonymi wartościami testosteronu całkowitego. Natomiast wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL dodatkowo korelowało ze stężeniem TT i SHBG, odwrotną korelację wykazano w stosunku do stężenia trójglicerydów w grupie pacjentów z istotną chorobą wieńcową. Nie wykazano wpływu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL na wartości badanych hormonów płciowych.

Niewątpliwą zaletą pracy jest to, że Doktorantka zbadała występowanie dużej liczby korelacji stężenia testosteronu z licznymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi. Bardzo ważną zaletą pracy jest to, że praca odzwierciedla rzeczywistą populację pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Przy okazji pragnę zadać Doktorantce następujące pytanie:

1. Czy w praktyce klinicznej należy oznaczać stężenie testosteronu u mężczyzn? W jakim wieku i w jakich sytuacjach?
2. Czy są jakieś dowody na dobroczynny wpływ stosowania testosteronu u pacjentów po rewaskularyzacji z oporną dławicą piersiową?

Uważam, że niniejsza praca może być inspiracją do prowadzenia dalszych badań nad kwestią znaczenia stężenia testosteronu u mężczyzn z chorobami serca i naczyń.

Całość pracy kończą jasne i zwięzłe, prawidłowo sformułowane, wyważone wnioski. Odpowiadają one celom pracy i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach.

Szczególnie ciekawa i ważna jest obserwacja dotycząca związku otyłości i cukrzycy z obniżonym stężeniem testosteronu. Doktorantka dołożyła starań, aby graficzna i edytorska strona pracy była doskonała.

To bardzo ciekawe studium nie jest wolne od drobnych potknięć: w kilku miejscach brak znaków interpunkcyjnych (np. strona 74, drugi akapit „...w grupie mężczyzn u których stwierdzono cukrzycę...”), a dosłownie kilka zdań wymaga stylistycznej poprawy (np. strona 74, wers dziewiąty „...wartość stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe może przewidywać rozwój cukrzycy...”). Proponuję także zaokrąglenie liczb w tabelach do drugiej cyfry po przecinku. Wymienione niewielkie niedoskonałości mogą być łatwo skorygowane i w żadnym wypadku nie umniejszają wartości ocenianej pracy.

Podsumowując, praca mgr Chilińskiej-Kopko stanowi wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: nowatorski charakter, istotne znaczenie kliniczne oraz dobry warsztat naukowy. Badanie zostało starannie zaprojektowane i przeprowadzone. Rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych. Pozostaje mieć nadzieję, że Doktorantka będzie nadal prowadziła obserwację badanej populacji i za pewien czas będzie mogła dokonać analizy klinicznych punktów końcowych. Biorąc pod uwagę wartość naukową rozprawy doktorskiej mgr Chilińskiej-Kopko, mam nadzieję, że Autorka opublikuje uzyskane wyniki.

Kończąc moją ocenę, stwierdzam, że praca spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej.

Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Eweliny Chilińskiej-Kopko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anna Tomaszuk
-Kazberuk
mgr dr hab. n. med.
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
7472400