

Dr med. Michał Rabijewski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii

II Wydział Lekarski; Warszawski Uniwersytet Medyczny

AUTOREFERAT

OPIS OSIĄGNIĘĆ I DOROBKU NAUKOWEGO

Warszawa sierpień 2016

1. Imię i nazwisko:

Michał Rabijewski, ur. 9 sierpnia 1969 roku w Zakopanem

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

1994 - dyplom lekarza medycyny – II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie

1997 - dyplom specjalisty I stopnia z chorób wewnętrznych

2000 - dyplom specjalisty II stopnia z chorób wewnętrznych

2000 - stopień doktora nauk medycznych za rozprawę pt.: „*Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, lipidy osocza i gęstość mineralną kości u starszych mężczyzn*”; promotor: prof. dr hab. med. Stefan Zgliczyński.

2004 - dyplom specjalisty w dziedzinie endokrynologii

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- W latach 1991-1992 uczestniczyłem w zajęciach Naukowego Koła Studenckiego przy Zakładzie Fizjologii Klinicznej i Stosowanej Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie pod kierunkiem Prof. E. Szczepańskiej-Sadowskiej zajmowałem się fizjologią wydziłania i działania wazopresyny.

- W latach 1992-1995 pracowałem jako wolontariusz w Zakładzie Fizjologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, gdzie pod kierunkiem Prof. B. Lewartowskiego i Prof. A. Beręsewicza zajmowałem się zjawiskiem adaptacji serca do niedokrwienia (*preconditioning*) oraz reperfuzyjnymi zaburzeniami rytmu serca.

- W latach 1994 – 1995 odbyłem staż podyplomowy w Szpitalu Bielańskim w Warszawie.

- Od 1995 do 2013 roku byłem pracownikiem Kliniki Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie (1995 - 2003 – asystent, 2003 - 2013 – adiunkt), kierowanej przez Prof. S. Zgliczyńskiego a następnie Prof. W. Zgliczyńskiego. Od początku pracy w Klinice moje zainteresowania naukowe dotyczyły niedoborów hormonalnych u mężczyzn a szczególnie postępującego z wiekiem niedoboru testosteronu, z czasem objęły także zaburzenia dojrzewania u

chłopców, ginekomastię oraz wrodzone i nabyte choroby osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej u mężczyzn. W 2000 roku obroniłem pracę doktorską poświęconej efektom wyrównywania niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn (promotor: Prof. Stefan Zgliczyński), a następnie kontynuowałem prace badawcze dotyczące niedoboru androgenów u mężczyzn i jego następstw, takich jak osteoporoza, zmiany składu ciała oraz zaburzenia wydzielania i działania insuliny. Wyniki tych prac zostały podsumowane w licznych publikacjach naukowych. Jednocześnie zainteresowałem się zagadnieniami patologii nadnerczy i wraz z dr hab. Lucyną Papierską opublikowaliśmy obserwacje dotyczące niewydolności kory nadnerczy, przełomu nadnerczowego oraz diagnostyki hormonalnej i obrazowej u pacjentów z obustronnymi guzami nadnerczy.

- W latach 2000 – 2013 pracowałem w Stołecznej Konsultacyjnej Poradni Endokrynologicznej w Szpitalu Bielańskim w Warszawie

- Od 1 lutego 2013 jestem adiunktem w Klinice Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie kontynuuję badania dotyczące związków między androgenami a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, tj. cukrzycą typu 2 oraz stanem przedcukrzycowym u mężczyzn

- Od 1 lutego 2013 jestem koordynatorem Oddziału Endokrynologicznego Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego w Warszawie.

4. Osiągnięcia wynikające z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

A. Tytuł osiągnięcia naukowego: **„Ocena roli hormonów anabolicznych w patogenezie stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2 u mężczyzn”** – monotematyczny cykl 6 publikacji

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

- 1. Rabijewski M.** Papierska L, Zgliczyński W, Piątkiewicz P. 2013 „The Incidence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetic men in Polish population”. *BioMed Res Int* 2013, doi:10.1155/2013/767496 **IF - 2,706, MNiSW - 30**
Mój wkład wynosi 65% i polegał na zaplanowaniu projektu badawczego, zebraniu i interpretacji wyników badań, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptu.
- 2. Rabijewski M.** Papierska L, Piątkiewicz P. 2014 „The prevalence of prediabetes in population of Polish men with late-onset hypogonadism”. *Aging Male*, 2014; 17(3): 141-146. **IF - 2,000, MNiSW - 25**
Mój wkład wynosi 70% i polegał na zaplanowaniu projektu badawczego, zebraniu i interpretacji wyników badań, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptu.
- 3. Rabijewski M.** Papierska L, Piątkiewicz P. 2015 „Late-onset hypogonadism among old and middle-aged males with prediabetes in Polish population” *Aging Male* 2015;18(1):16-21. **IF – 1,493, MNiSW - 25**
Mój wkład wynosi 70% i polegał na zaplanowaniu projektu badawczego, zebraniu i interpretacji wyników badań, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptu.
- 4. Rabijewski M,** Papierska L, Kuczerowski R, Piątkiewicz P. 2015 „Hormonal determinants of the severity of andropausal and depressive symptoms in middle-aged and elderly men with prediabetes” *Clin Interv Aging* 2015;10;1381–1391. **IF - 2,131, MNiSW - 20**
Mój wkład wynosi 65% i polegał na zaplanowaniu projektu badawczego, zebraniu i interpretacji wyników badań, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptu.
- 5. Rabijewski M.** Papierska L. Kuczerowski R, Piątkiewicz P. 2015 „Hormonal determinants of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly men with prediabetes” *Aging Male* 2015;18(4):256-264. **IF – 1,493, MNiSW - 25**
Mój wkład wynosi 65% i polegał na zaplanowaniu projektu badawczego, zebraniu i interpretacji wyników badań, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptu.
- 6. Rabijewski M,** Papierska L, Piątkiewicz P. 2016 “The relationships between anabolic hormones and body composition in middle-aged and elderly men with prediabetes – a cross-sectional study” *J Diabetes Res.* 2016;2016:1747261. doi: 10.1155/2016/1747261. **IF - 2.431, MNiSW - 25**
Mój wkład wynosi 65% i polegał na zaplanowaniu projektu badawczego, zebraniu i interpretacji wyników badań, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptu.

Łączny **IF** cyklu publikacji – **12,256.** punktacja **MNiSW – 150**

C. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Celem podjętych badań była ocena roli hormonów anabolicznych – testosteronu, dehydroepiandrosteronu (DHEA) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu -1 (IGF-1) w patogenezie stanu przedcukrzycowego (SP) oraz cukrzycy typu 2 (T2D) u mężczyzn w średnim i starszym wieku, a szczególnie określenie wzajemnych powiązań między stężeniem hormonów anabolicznych a jakością życia, stanem psychicznym, aspektami seksualnymi, urologicznymi oraz metabolicznymi u tych chorych.

U mężczyzn w średnim i starszym wieku obserwujemy stopniowe obniżanie się stężeń hormonów anabolicznych, co powoduje wiele niekorzystnych następstw dotyczące jakości życia i metabolizmu. Najczęstszym zjawiskiem jest hipogonadyzm, czyli zespół objawów klinicznych spowodowanych zmniejszonym wydzielaniem lub działaniem testosteronu. Jego przyczyną są zaburzenia czynności podwzgórza, przysadki, jąder lub oporność tkanek na działanie androgenów. U mężczyzn z niedoborem testosteronu obserwujemy obniżone libido, zaburzenia wzdru oraz stany depresyjne. Efektami metabolicznymi hipogonadyzmu są zmiany składu ciała (zmniejszenie masy tkanki mięśniowej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej) prowadzące do nadwagi i otyłości, zwiększone ryzyko zespołu metabolicznego, osteoporoza, dyslipidemia a także zaburzenia gospodarki węglowodanowej prowadzące do SP i T2D. Konsekwencją tych zmian jest zwiększone ryzyko chorób układu krążenia.

Niedawno wprowadzono pojęcie hipogonadyzmu późnego u mężczyzn (LOH, *Late-Onset Hypogonadism*). Są to kliniczne i biochemiczne objawy hipogonadyzmu pojawiające się u mężczyzn po 40 roku życia. Przyczyna niedoboru androgenów u tych mężczyzn jest złożona, obserwujemy dysregulację podwzgórzowego generatora pulsów GnRH oraz zmniejszenie częstości pulsacji i amplitudy wydzielania LH przez przysadkę oraz zmiany wsteczne w komórkach Leydiga. Wydaje się, że komponenta hipogonadyzmu wtórnego u mężczyzn z LOH wieku spowodowana jest głównie otyłością, natomiast hipogonadyzm pierwotny wynika z wieku i zmian miażdżycowych.

Objawy kliniczne LOH są mało charakterystyczne ale uważa się, że spośród wielu objawów, tylko 3 związane z funkcjami seksualnymi (zaburzenia wzwodu, brak porannych wzwodów i mniejsza częstotliwość myśli o seksie) wykazują znamieny związek ze stężeniem testosteronu. Inne mniej charakterystyczne objawy to: utrata energii życiowej, zmęczenie, ospałość, pogorszenie nastroju, drażliwość i gorsza koncentracja, a także otyłość brzuszna, sarkopenia i osteoporoza. Jednak podobne objawy występują w miażdżycy, cukrzycy i depresji, częstych chorobach w starszym wieku.

Trudno jest ocenić częstość LOH, brak bowiem jednoznacznych objawów klinicznych oraz powszechnie akceptowanych dolnych, prawidłowych stężeń testosteronu całkowitego (od 8 nmol/l do 12 nmol/l) a wiele objawów LOH może zależeć od modyfikowalnych czynników ryzyka, jak otyłość i zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Przyjmując, że dolna granica stężenia testosteronu całkowitego wynosi 12 nmol/l, to uwzględniając obecność co najmniej 3 objawów klinicznych, częstość występowania LOH wynosi od 6% do 12% populacji mężczyzn po 45 roku życia. Jeżeli natomiast brano pod uwagę stężenia testosteronu całkowitego <8 nmol/l lub wolnego testosteronu <0,2 nmol/l i obecność 3 wspomnianych wyżej objawów klinicznych, to częstość LOH wynosi od 0,1% w wieku 40-49 lat do 5% w wieku 70-79 lat (badania *European Male Aging Study*).

Wraz z wiekiem obserwuje się również u mężczyzn obniżanie stężenia DHEA, głównego hormonu anabolicznego syntetyzowanego w nadnerczach oraz IGF-1. Postępujące zmniejszenie syntezy DHEA (mimo obserwowanego wraz z wiekiem nieznaczного wzrostu stężenia ACTH), spowodowane jest zmianami wstecznymi i apoptozą warstwy siatkowatej nadnerczy. Natomiast zmniejszanie syntezy IGF-1, wydzielanego w wątrobie pod wpływem hormonu wzrostu (GH), spowodowane jest zmniejszeniem wydzielania GHRH w odpowiedzi na stymulację greliną oraz zmniejszeniem amplitudy pulsów GH. DHEA i IGF-1 wykazują w wielu aspektach działanie synergistyczne z testosteronem a ich niedobory niekorzystnie wpływają na skład ciała, gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz jakość życia.

Badania epidemiologiczne wskazują, że niskie stężenia hormonów anabolicznych, głównie testosteronu, są niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia oraz zwiększają ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Z tych powodów zainteresowałem się rolą hormonów anabolicznych u mężczyzn w

patogenezie SP oraz T2D w polskiej populacji, ponieważ zaburzenia gospodarki węglowodanowej są narastającym i niezwykle istotnym problemem zdrowotnym w naszym kraju. Uwagę skupiłem na następujących problemach:

1. Czy problem niedoboru hormonów anabolicznych jest istotny w populacji polskich mężczyzn z T2D?

Konsekwencją przeprowadzonych obserwacji i uzyskanych wyników było zainteresowanie się chorymi z SP i postawienie pytania:

2. Czy wysoka częstość SP w polskiej populacji ma związek ze stężeniami hormonów anabolicznych u mężczyzn i jakie są związki między stężeniami tych hormonów a objawami hipogonadyzmu, jakością życia oraz zaburzeniami urologicznymi, seksualnymi i metabolicznymi?

Sformułowane pytania i problemy stały się tematem cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego i opublikowanych w latach 2013-2016. W pierwszej publikacji skupiłem się na ocenie częstości niedoboru hormonów anabolicznych, zwłaszcza testosteronu, u mężczyzn z T2D (**Rabijewski M. i wsp. BioMed Res Int 2013**). Zainteresował mnie zwłaszcza fakt, że wcześniejsze nieliczne obserwacje wykazały, że u mężczyzn z T2D w innych populacjach częstość hipogonadyzmu wynosi od 25% do 40%. Co więcej, niedobór testosteronu zwiększa 2-3 krotnie ryzyko incydentów sercowych i śmiertelność u mężczyzn z T2D.

Częstość występowania T2D jest w Polsce wyższa niż w innych krajach i u mężczyzn między 45 a 65 rokiem życia sięga nawet 12%, stając się jednym z największych wyzwań dla systemu opieki zdrowotnej. Zatem poznanie czynników wpływających na zapadalność oraz przebieg cukrzycy ma kluczowe znaczenie. Zjawisko niedoboru hormonów anabolicznych u mężczyzn z T2D nadal nie jest dokładnie poznane. Większość pacjentów prezentuje biochemiczne cechy hipogonadyzmu wtórnego, czyli hipogonadotropowego. Podkreśla się negatywny wpływ hiperinsulinizmu i oporności insulinowej na wydzielanie LH oraz rolę otyłości hamujących sekrecję GnRH i LH. Kontrowersje dotyczą roli estradiolu, którego stężenia są zwykle prawidłowe lub obniżone. Te wątpliwości i brak badań nad częstością niedoboru testosteronu w polskiej populacji chorych z T2D skłoniły mnie do badań nad tym zagadnieniem.

W badaniu wzięło udział 184 mężczyzn w wieku około 60 lat z T2D oraz 149 zdrowych mężczyzn. U pacjentów z T2D stwierdziłem niskie stężenia testosteronu

(<12 nmol/l) aż u 46% pacjentów i w 93% przypadków był to hipogonadyzm hipogonadotropowy, zatem częstość niedoboru testosteronu wśród mężczyzn z T2D była ponad 3-krotnie wyższa niż u mężczyzn normoglikemicznych. Obserwowałem również, w odróżnieniu od innych autorów, istotnie wyższe stężenia estradiolu u pacjentów z T2D i hipogonadyzmem niezależnie od wpływu masy ciała. Istotny wpływ na uzyskane wyniki miało wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) korelowały dodatnio ze stężeniem estradiolu, natomiast ujemnie ze stężeniem testosteronu. Jednak wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że to otyłość i wiek chorych miały istotniejszy wpływ na niskie stężenia testosteronu u mężczyzn z T2D a nie wyrównanie metaboliczne cukrzycy, w odróżnieniu od stężeń estradiolu, na którego stężenie istotny wpływ miał poziom HbA1c. Okazało się również, że wśród pacjentów z cukrzycą to niskie stężenia testosteronu a nie poziom HbA1c były istotnym i niezależnym czynnikiem nasilającym zaburzenia wzrodu.

Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji mężczyzn w Polsce z T2D częstość niedoboru testosteronu jest bardzo wysoka a zdecydowana większość chorych ma hipogonadyzm wtórny. W odróżnieniu od innych autorów wykazałem, że stężenia estradiolu u pacjentów z T2D są istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, co związane jest głównie ze nieprawidłowym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, natomiast na stężenia testosteronu wpływa głównie masa ciała i wiek. Te wnioski są oryginalnymi spostrzeżeniami wskazującym, że u mężczyzn z T2D decydujące znaczenie w patogenezie hipogonadyzmu hipogonadotropowego ma podwyższone stężenie estradiolu spowodowane podwyższonymi poziomami HbA1c, natomiast hipogonadyzm jest efektem wtórnym. Również oryginalnym wnioskiem płynącym z moich badań jest obserwacja, że u mężczyzn z T2D wyrównanie metaboliczne cukrzycy ma mniejszy wpływ na nasilenie zaburzeń wzrodu (IIEF) niż stężenia testosteronu.

Powyższe obserwacje mężczyzn z T2D skłoniły mnie do zainteresowania się problemem SP. Jest to szybko narastający i dotychczas mało poznany problem epidemiologiczny, zwłaszcza w aspekcie związków ze stężeniem hormonów anabolicznych u mężczyzn. Zainteresowałem się głównie wpływem tych hormonów na jakość życia, stan psychiczny, zaburzenia urologiczne, seksualne oraz skład ciała.

W publikacji z 2014 roku (**Rabijewski M. i wsp. Aging Male. 2014;17(3):141-146**) oceniłem częstość SP u mężczyzn z hipogonadyzmem późnym (LOH). SP definiujemy jako nieprawidłową glikemię na czczo (IFG), nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT) i/lub wartości HbA1c od 5,7% do 6,4%. W moich badaniach zastosowałem definicję Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, która w odróżnieniu od definicji europejskich uwzględnia poziom HbA1c. Takie podejście daje szansę rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w jej wczesnym stadium, zwiększa też możliwość zapobiegania T2D i chorobom serca.

Problem rozpoznawania i skutecznego leczenia SP jest niezwykle istotny dla polskiej populacji. Obecnie około 7% światowej populacji cierpi na SP, ale w Polsce ten odsetek sięga ponad 16% i według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia wzrośnie do ponad 19% w 2035 roku, będzie zatem najwyższy na świecie. Te alarmujące prognozy zmuszają nas do poszukiwań odpowiedzi na pytanie o przyczyny wysokiej częstości SP w Polsce. Uwzględniając fakt, że niedobór testosteronu u mężczyzn w starszym wieku jest istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka IFG, IGT oraz T2D, zrozumiałym stało się przyczyna podjętych przeze mnie badań. W piśmiennictwie polskim i światowym brakowało publikacji oceniających zależności między niedoborem testosteronu a częstością SP.

Przeprowadziłem badania u 246 mężczyzn w wieku 47-76 lat z objawami LOH oraz u 184 eugonadalnych mężczyzn. Oceniałem częstość SP i T2D oraz związki ze stężeniami hormonów anabolicznych. Wykazałem, że wśród mężczyzn z LOH częstość T2D wynosiła 10%, natomiast SP występował u ponad 41% mężczyzn, z czego częstość IFG oraz IGT wynosiła po około 50%. Zwiększony poziom HbA1c obserwowałem u 86% mężczyzn z LOH i SP. Natomiast w grupie kontrolnej T2D obserwowałem u 18% mężczyzn a SP u 13%. Nie obserwowałem istotnych różnic w stężeniu DHEA między mężczyznami z LOH i grupą kontrolną. Wyniki te wskazują, że częstość SP u mężczyzn z niedoborem testosteronu jest ponad 3-krotnie wyższa niż u eugonadalnych mężczyzn. Wykazałem również ujemną korelację pomiędzy stężeniem wolnego i całkowitego testosteronu a HbA1c, niezależną od wpływu wieku i BMI, a chorzy z SP i hipogonadyzmem mieli o ponad 10% niższe stężenia testosteronu niż chorzy z hipogonadyzmem i normoglikemią. Te wyniki pokazują istotny i niezależny od wieku i masy ciała negatywny wpływ niedoboru testosteronu

na częstość nie tylko T2D ale również SP. Wydaje się, że niskie stężenia testosteronu niezależnie korelują z poziomem HbA1c u chorych z SP, a więc istotnie pogarszają metabolizm glukozy. Zatem uzasadnione jest wprowadzenie diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej u wszystkich chorych z niedoborem testosteronu.

Obserwowana przez mnie wysoka częstość SP wśród mężczyzn z niskimi stężeniami testosteronu oraz wykazana wysoka, sięgająca 47% częstość hipogonadyzmu hipogonadotropowego wśród pacjentów z T2D w polskiej populacji skłoniły mnie do rozszerzenia badań o grupę pacjentów z SP i próbę określenia stężenia hormonów anabolicznych u tych mężczyzn (**Rabijewski i wsp. Aging Male. 2015;18(1):16-21**). O ile bowiem chorzy z cukrzycą przechodzą okresowe badania biochemiczne i rzadziej hormonalne, to u mężczyzn z SP dotychczas nie poszukiwano rutynowo niedoboru hormonów anabolicznych. Biorąc pod uwagę niespecyficzne objawy hipogonadyzmu oraz częstość chorób towarzyszących istnieje obawa, że wielu chorych z SP cierpi również na niedobory hormonalne.

Przebadalem 196 mężczyzn w średnim wieku 68 lat z SP oraz 184 normoglikemicznych mężczyzn. Hipogonadyzm był definiowany na podstawie 3 objawów: obniżonego libido, zmniejszenia częstości porannych i nocnych wzdrowów oraz zaburzeń wzdrowu którym towarzyszyły stężenia testosteronu <12 nmol/l. Natomiast SP rozpoznawano podobnie jak w poprzedniej publikacji (IFG, IGT i/lub HbA1c 5,7 – 6,3%). Wykazałem, że hipogonadyzm późny występował u 30% mężczyzn z SP i u 14% mężczyzn normoglikemicznych. Pacjenci z SP i hipogonadyzmem mieli średnie stężenie testosteronu całkowitego niższe aż o około 35% w porównaniu do chorych z SP ale bez hipogonadyzmu. Podobnie rozkładały się stężenia wolnego testosteronu, natomiast nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic w stężeniach DHEA-S i IGF-1 a jedynie tendencję do niższych stężeń DHEA-S u chorych z SP. Rozkład częstości IFG i IGT u pacjentów z hipogonadyzmem wynosił po około 50% ale chorzy z IGT mieli o około 7% niższe stężenia testosteronu niż chorzy z IFG. Podobnie jak w poprzedniej publikacji wykazałem, że stężenia testosteronu korelowały ujemnie z poziomem HbA1c oraz nasileniem zaburzeń wzdrowu u chorych z SP, niezależnie od wpływu wieku i masy ciała, Kolejnym ciekawym wnioskiem płynącym z tej pracy jest wykazanie ujemnej

korelacji między HbA1c a IIEF (*International Index of Erectile Function*). Te wyniki wskazują na 2,5-krotnie częstsze występowanie hipogonadyzmu późnego u chorych z SP oraz na fakt, że SP, podobnie do niedoboru testosteronu, jest prawdopodobnie niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń wzrodu.

Wnioski płynące z 2 i 3 publikacji cyklu skłoniły mnie do przeanalizowania związków między stężeniami hormonów anabolicznych a jakością życia, stanem psychicznym, aspektami urologicznymi oraz składem ciała u chorych z SP.

Starzenie się populacji związane z poprawą warunków socjalnych oraz postępowaniem medycyny sprawia, że musimy zwrócić uwagę na czynniki, które mogą pogarszać jakość życia u starszych mężczyzn. Dotyczy to szczególnie pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej stanowiących ogromną rzeszę chorych. W wyżej omówionych publikacjach przedstawiłem problem wysokiej częstości niedoboru testosteronu u mężczyzn z T2D oraz SP. Wiadomo, że mężczyźni z niedoborem testosteronu mają obniżoną jakość życia oraz zaburzenia dotyczące sfery psychicznej. Brakuje natomiast w piśmiennictwie badań oceniających różne aspekty jakości życia i stanu psychicznego wśród mężczyzn z SP, szczególnie w aspekcie wpływu hormonów anabolicznych. Dlatego też podjąłem próbę oceny częstości i nasilenia tzw. objawów „andropauzalnych” oraz depresyjnych w tej grupie chorych (**Rabijewski i wsp. Clin Interv Aging 2015;10;1381–1391**). W prezentowanej wcześniej grupie 196 mężczyzn z SP oraz w grupie kontrolnej 184 zdrowych mężczyzn oceniłem objawy „andropauzalne” i depresyjne oraz ich uwarunkowania hormonalne. Do oceny objawów „andropauzalnych” zastosowałem kwestionariusz AMS (*The Aging Males' Symptoms Rating Scale*) natomiast do oceny nasilenia objawów depresji zastosowałem kwestionariusz SDS (*The Self-Rating Depression Scale*). Kwestionariusz SDS pozwala ocenić nasilenie objawów depresyjnych w punktach na podstawie 10 pytań (od braku objawów do objawów ciężkiej depresji) natomiast kwestionariusz AMS ocenia nasilenie 17 objawów dotyczących 3 sfer: psychologicznej, seksualnej oraz somatowegetatywnej. Pozwała również na ocenę częstości tzw. „zespołu andropauzalnego”, który jest wypadkową punktacji w/w 3 grup objawów. Należy podkreślić, że w omawianej publikacji nie oceniałem częstości hipogonadyzmu późnego (LOH), którego rozpoznanie opiera się na innych kryteriach. Takie podejście pozwala na szerszą i dogłębną ocenę, czy

postępujące z wiekiem niedobory hormonalne w istotny i niezależny sposób wpływają na jakość życia i stan psychiczny mężczyzn z SP.

W omawianej publikacji wykazałem, że częstość „zespołu andropauzalnego” wśród pacjentów z SP w wieku 40-59 lat wynosiła 35% oraz 11% w grupie kontrolnej, natomiast częstość „zespołu andropauzalnego” wśród chorych z SP w wieku 60-80 lat wynosiła 44% oraz 36% u zdrowych równolatków. Oceniając tylko chorych z SP częstość „zespołu andropauzalnego” była istotnie wyższa u starszych chorych (43% vs, 29%). Wykazałem również, że nasilenie objawów „andropauzalnych” różni się w zależności od wieku chorych z SP. U młodszych chorych nasilenie objawów seksualnych i dotyczących sfery psychiki było wyższe niż u zdrowych równolatków natomiast u starszych chorych z SP tylko objawy ze strony psychiki były bardziej nasilone niż u zdrowych równolatków. Tak więc częstość „objawów andropauzalnych” i ich nasilenie są istotnie wyższe u chorych z SP i wzrastają z wiekiem. Wykazałem także, że nasilenie objawów depresyjnych było wyższe u mężczyzn z SP w porównaniu do zdrowych mężczyzn, szczególnie u młodszych chorych. Wydaje się, że częstość i nasilenie objawów „andropauzalnych” i depresyjnych uzależniona była od czynników metabolicznych, bowiem nie wykazałem korelacji ich nasilenia i częstości z wiekiem chorych ale obserwowałem korelację z HbA1c. Analiza regresji wykazała natomiast, że hormonalne uwarunkowania objawów „andropauzalnych” i depresyjnych u chorych z SP zależą od ich wieku. W młodszym wieku większa częstość „zespołu andropauzalnego” związana była z niższymi stężeniami wolnego testosteronu i IGF-1, natomiast u starszych mężczyzn z niższymi stężeniami testosteronu całkowitego i DHEA-S. Podobnie nasilenie objawów somatowegetatywnych, psychologicznych i seksualnych składających się na „zespół andropauzalny” oraz objawów depresyjnych nie wykazywały jednorodnego modelu korelacji ze stężeniami hormonów anabolicznych, ale w każdym przypadku niskie stężenia co najmniej 2 hormonów istotnie zwiększały ryzyko depresji lub „zespołu andropauzalnego” niezależnie od wieku chorych. Należy więc stwierdzić, że częstość objawów „andropauzalnych”, zwłaszcza dotyczących sfery psychicznej, jest znacznie wyższa u chorych z SP niezależnie od wieku, natomiast objawy depresyjne dotyczą głównie młodszych pacjentów.

Badania nad wpływem hormonów anabolicznych na aspekty urologiczne u pacjentów z SP podsumowałem w kolejnej publikacji (**Rabijewski i wsp. The Aging**

Male 2015;18(4):256-264). Tym razem skupiłem się na relacjach między stężeniem hormonów anabolicznych a nasileniem zaburzeń wzrodu ocenianych kwestionariuszem IIEF oraz objawów ze strony dolnych dróg moczowych, tzw. LUTS (*Low Urinary Tract Symptoms*) ocenianych za pomocą kwestionariusza IPSS (*International Prostate Symptom Score*).

Wpływ niedoboru testosteronu na ryzyko zaburzeń wzrodu jest powszechnie znany a u pacjentów z T2D jest istotnym dodatkowym czynnikiem nasilającym te zaburzenia w mechanizmie mikro- i makroangiopatii oraz neuropatii cukrzycowej. U ponad 50% mężczyzn z T2D współistnieją zaburzenia wzrodu i niedobór testosteronu. Natomiast nasza wiedza dotycząca związków hormonów anabolicznych z zaburzeniami wzrodu u pacjentów z SP jest ograniczona. Androgeny mogą również wpływać na ryzyko i nasilenie objawów LUTS modulując wielkość gruczołu krokowego, napięcie mięśniówki gładkiej pęcherza moczowego i cewki moczowej oraz neurologiczne aspekty mikcji. U około 75% mężczyzn z T2D stwierdza się objawy LUTS. Dotychczas w literaturze nie było jednak informacji dotyczących wpływu stężeń androgenów anabolicznych na objawy LUTS u mężczyzn z SP.

W omawianej publikacji wykazałem, że stężenia IGF-1 były podobne u chorych z SP i zdrowych mężczyzn natomiast stężenia wolnego i całkowitego testosteronu oraz DHEA-S były istotnie niższe u pacjentów z SP i obniżały się z wiekiem. Wykazałem także, że zaburzenia wzrodu występowały u 30% chorych z SP w porównaniu do 24 % w grupie kontrolnej, a częstość zaburzeń wzrodu była wyższa zarówno wśród młodszych jak i starszych chorych z SP w porównaniu do zdrowych równolatków. Natomiast wśród chorych z SP zaburzenia wzrodu występowały prawie dwukrotnie częściej u starszych chorych i były niezależne od wpływu wieku. Także nasilenie objawów zaburzeń wzrodu było o około 30% wyższe (wg. IIEF) u pacjentów z SP niż u zdrowych mężczyzn oraz u starszych pacjentów z SP. Podobnie nasilenie objawów LUTS wg. IPSS było o około 13% wyższe u mężczyzn z SP w stosunku do zdrowych mężczyzn a wśród chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej starsi pacjenci prezentowali większe nasilenie objawów LUTS. W moich badaniach obserwowałem negatywny i niezależny od wieku chorych wpływ poziomu HbA1c na nasilenie objawów LUTS oraz zaburzeń wzrodu. Podobnie jak w przypadku objawów „andropauzalnych” i depresji, uwarunkowania hormonalne objawów LUTS i zaburzeń wzrodu zależały od wieku chorych. U młodszych

pacjentów z SP większe nasilenie zaburzeń wzrodu związane było z niższymi stężeniami wolnego testosteronu i DHEA-S, natomiast u starszych chorych z niskimi stężeniami całkowitego testosteronu, IGF-1 oraz DHEA-S, natomiast objawy LUTS były silniej wyrażone u chorych z niskimi stężeniami wolnego testosteronu i DHEA-S. Tak więc niezależnie od wieku chorych z SP niskie stężenie 2 hormonów anabolicznych związane było z istotnym zwiększeniem nasilenia zaburzeń wzrodu i objawów LUTS.

W ostatniej publikacji cyklu (**Rabijewski M. i wsp. J Diabetes Res. 2016;2016:1747261**) skupiłem się nad związkami między stężeniem hormonów anabolicznych a składem ciała w grupie mężczyzn z SP. We wcześniejszych publikacjach wykazano, że u mężczyzn z T2D niskie stężenia hormonów anabolicznych, głównie testosteronu, związane są z wyższą częstością otyłości i zaburzeniami składu ciała - zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała. Z drugiej strony należy pamiętać, że niedobory hormonów anabolicznych wywołują lub pogłębiają zaburzenia składu ciała. Tak więc u chorych z cukrzycą obserwujemy dwukierunkową zależność między stężeniem hormonów anabolicznych a składem ciała. U większości chorych z SP występuje hiperinsulinizm i oporność insulinową, a więc zjawiska które niekorzystnie wpływają na skład ciała. Dotychczas brakowało publikacji oceniających wpływ hormonów anabolicznych na skład ciała u mężczyzn z SP. W moich badaniach u mężczyzn z SP i w grupie kontrolnej z normoglikemią zastosowałem metodę densytometryczną DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) do oceny składu ciała i skorelowałem uzyskane wyniki ze stężeniem hormonów anabolicznych. Podobnie jak w poprzednich publikacjach wykazałem niższe stężenie testosteronu całkowitego i wolnego oraz DHEA-S u chorych z SP, nie obserwowałem istotnych różnic w stężeniach IGF-1. Mężczyźni z SP w porównaniu z grupą kontrolną mieli wyższą całkowitą i brzuszną masę tkanki tłuszczowej, natomiast beztłuszczowa masa ciała w obu przypadkach była istotnie niższa. Obserwowałem również negatywną korelację między stężeniem testosteronu całkowitego a całkowitą masą tkanki tłuszczowej a pozytywną z beztłuszczową brzuszną masą ciała. Stężenia testosteronu wolnego korelowały ujemnie z masą tłuszczu w obrębie tułowia, brzucha i kończyn dolnych a dodatnio z całkowitą beztłuszczową masą ciała i beztłuszczową masą ciała w obrębie tułowia. Stężenia DHEAS korelowały negatywnie z całkowitą masą tkanki

tłuszczowej, natomiast stężenia IGF-1 korelowały dodatnio z brzuszną beztłuszczową masą ciała i beztłuszczową masą ciała w obrębie kończyn dolnych. Wykazałem również dodatnia korelacje pomiędzy HbA1c a całkowitą masą tłuszczu oraz negatywną z całkowitą i brzuszną beztłuszczową masą ciała.

Na podstawie uzyskanych wyników postawiłem wnioski, że hormony anaboliczne istotnie wpływają na skład ciała u mężczyzn z SP ale odmiennie w zależności od regionu ciała. Generalnie im niższe ich stężenie tym wyższa masa tkanki tłuszczowej i niższa beztłuszczowa masa ciała a podwyższony odsetek HbA1c koreluje dodatnio z niekorzystnymi zmianami składu ciała. Nie ma natomiast jednego uniwersalnego modelu wpływu stężeń testosteronu, DHEA-S i IGF-1 na zmiany składu ciała w poszczególnych jego regionach.

Z prezentowanego cyklu publikacji można wysunąć następujące wnioski:

1. Około 46% mężczyzn z T2D w polskiej populacji ma hipogonadyzm i u 93% pacjentów jest to hipogonadyzm hipogonadotropowy
2. U pacjentów z T2D niskie stężenia testosteronu mają większy wpływ na nasilenie zaburzeń wzrodu niż wyrównanie metaboliczne cukrzycy
3. Mężczyźni z niedoborem testosteronu mają ponad 3-krotnie wyższą częstość SP niż mężczyźni eugonadalni
4. SP u mężczyzn z hipogonadyzmem powoduje obniżenie stężeń testosteronu o dodatkowe 10%
5. U pacjentów z SP hipogonadyzm występuje 2,5-krotnie częściej niż u mężczyzn normoglikemicznych i chorzy ci mają niższe stężenie testosteronu o około 35%
6. Częstość „zespołu andropauzalnego” u pacjentów z SP w wieku 40-59 lat wynosiła 35% i była 3-krotnie wyższa niż u zdrowych równolatków, natomiast nasilenie objawów depresyjnych jest wyższe u mężczyzn z SP o około 15%
7. Częstość zaburzeń wzrodu jest o 25% wyższa a nasilenie objawów LUTS o 13% wyższe u chorych z SP w porównaniu do grupy kontrolnej z normoglikemią
8. U pacjentów z SP obserwuje się wyższą całkowitą masę tkanki tłuszczowej o ponad 2 kilogramy oraz niższą beztłuszczową masę ciała o około 600 gramów w porównaniu do grupy kontrolnej

Nowatorstwo omówionego cyklu prac polega na tym, że jako pierwsi w Polsce, a nieliczni na świecie, zajęliśmy się rolą hormonów anabolicznych w patogenezie SP. Ten problem stał się niezwykle istotny, bowiem dotyczy nawet 20% populacji w Polsce. Scharakteryzowanie uwarunkowań hormonalnych wpływających na jakość życia, skład ciała oraz aspekty urologiczne i seksualne u chorych z SP może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu i leczeniu SP, niezależnego czynnika ryzyka T2D oraz chorób układu krążenia. Także badania nad rolą hipogonadyzmu u pacjentów z T2D 2 mogą wpływać na poprawę jakości życia, kontrolę glikemii i ryzyko powikłań cukrzycy.

Z omawianego cyklu publikacji wynika wniosek praktyczny, że u mężczyzn zaburzenia gospodarki węglowodanowej, niedobory hormonalne, jakość życia, objawy urologiczne oraz uwarunkowania metaboliczne są ściśle powiązane i zawsze powinny być rozpatrywane kompleksowo. Z jednej strony u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej należy włączyć badania przesiewowe w kierunku niedoboru hormonów anabolicznych, z drugiej strony u chorych z hipogonadyzmem prowadzić diagnostykę zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

4a. Analiza bibliometryczna publikacji po doktoracie:

Publikacje pełnotekstowe	Liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją MNiSW	Łączny IF	Łączna punktacja MNiSW
oryginalne	33	16	32	28,761	425
opisy przypadków	2	1	30	2,052	30
poglądowe	51	2	21	0,602	130,5
ogółem	86	19	83	31,415	585,5

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 24

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 4

Liczba cytowań według bazy Scopus: 86

Index Hirscha według bazy Scopus: 7

Ponadto jestem autorem (po doktoracie):

1. 42 publikacji o charakterze popularno-naukowym
2. 8 pełnotekstowych publikacji w suplementach czasopism
3. 6 rozdziałów w monografiach w języku polskim
4. 1 rozdziału w monografii w języku angielskim
5. 64 doniesień zjazdowych (w tym 53 po doktoracie)

4b. Moje zainteresowania naukowe skupiają się także na problematyce patologii nadnerczy i realizowane były podczas pracy w Klinice Endokrynologii CMKP w Warszawie razem z dr hab. med. Lucyną Papierską. W publikacji z 2012 roku (*Adv Med Sci. 2012;19:51-57*) zajęliśmy się zagadnieniem suplementacji DHEA u kobiet po menopauzie z osteoporozą posteroiową. Wykazaliśmy u kobiet w wieku 50-78 lat leczonych prednizolonem w dawce 7,5 mg/dobę z obniżoną gęstością kości oraz z nietolerancją bisfosfonianów, że stosowanie 25-50 mg DHEA dziennie powodowało zwiększenie stężenia IGF-1, osteokalcyny oraz gęstości mineralnej kości w obrębie szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego po 12 miesiącach leczenia. Zatem suplementacja DHEA korzystnie wpływa na osteoporozę posteroiową u kobiet po menopauzie. W publikacji z 2013 roku (*Inter J Endocrinol 2013:482370*) omówiliśmy problem opóźnionego rozpoznawania niewydolności kory nadnerczy jako częstej przyczyny przełomu nadnerczowego w Polsce. Oceniliśmy przebieg pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy u 60 chorych na przestrzeni 12 lat. Wykazaliśmy, że rozpoznanie choroby trwa od 3 do 6 miesięcy po pierwszym epizodzie przełomu nadnerczowego a u 44% rozpoznanie ustalono po wystąpieniu objawów przełomu, mimo wcześniejszych objawów utraty apetytu i masy ciała, które przypisywane były problemom gastrologicznym. Stwierdziliśmy, że istnieje potrzeba lepszej edukacji lekarzy dotyczącej rozpoznawania pierwotnej niewydolności kory nadnerczy. W publikacji z 2014 roku (*Pol Arch Med Wewn 2014; 124:387-394*) omówiliśmy wskazania do operacji u pacjentów z obustronnymi gruczolakami nadnerczy i subkliniką hiperkortyzolemią, która występuje częściej niż w guzach jednostronnych a wskazania do operacji nadal nie są jasne. Problemem jest także ustalenie, który gruczolak powinien zostać zoperowany. Celem pracy była ocena, czy jednostronna adrenalectomia spowoduje ustąpienie hiperkortyzolemii i poprawi stan

kliniczny chorych. Oceniliśmy 24 pacjentów z obustronnymi gruczolakami nadnerczy oraz subkliniczną hiperkoryzolemią u których przeprowadziliśmy adrenalektomię typując gruczolak do operacji na podstawie scyntygrafii oraz wielkości guza. Wykazaliśmy, że u wszystkich zoperowanych chorych ustąpiła hiperkoryzolemia ale tylko u 58% uzyskaliśmy poprawę kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i redukcję masy ciała. Tak więc, tylko pacjenci ze źle kontrolowaną cukrzycą i nadciśnieniem odniosą realne korzyści z adrenalektomii u pacjentów z obustronnymi gruczolakami nadnerczy oraz z subkliniczną hiperkoryzolemią. W publikacji z 2015 roku (*Abdom Imaging 2015;40(7):2453-246*) zajęliśmy się problemem typowania gruczolaka nadnercza do operacji u chorych z obustronnymi gruczolakami i subkliniczną hiperkoryzolemią. Oceniliśmy przydatność scyntygrafii nadnerczy z zastosowaniem ^{131}I -6 β -iodomethylnorcholesterolu u 14 pacjentów z łagodnymi obustronnymi gruczolakami nadnerczy oraz subkliniczną hiperkoryzolemią. Wykonaliśmy jednostronną laparoskopową adrenalektomię po stronie z dominującym wychwytem znacznika. U 9 chorych stwierdziliśmy dominujące gromadzenie znacznika w jednym nadnerczu natomiast u 4 gromadzenie było symetryczne. W przypadku dominującego gromadzenia znacznika stwierdziliśmy pooperacyjną niedomogę drugiego nadnercza, natomiast stopień gromadzenia znacznika korelował z wielkością guza. Usunięcie dominującego nadnercza prowadziło do ustąpienia objawów hiperkoryzolemii. Wykazaliśmy użyteczność scyntygrafii w typowaniu guza do adrenalektomii u chorych z obustronnymi gruczolakami nadnerczy oraz subkliniczną hiperkoryzolemią.

4c. W latach 2000-2012 kontynuowałem badania stanowiące podstawę mojej rozprawy doktorskiej, dotyczące różnych aspektów niedoborów hormonalnych u starszych mężczyzn. Badania zostały zwieńczone 11 oryginalnymi publikacjami. Badania te można podzielić na 3 tematy. W pierwszym oceniałem etiopatogenezę i nowe metody rozpoznawania hipogonadyzmu późnego u mężczyzn. Wykazałem postępującą z wiekiem dysregulację wydzielania LH i FSH po stymulacji GnRH, skutkującą zmniejszoną syntezą testosteronu jak również oceniłem użyteczność oceny ilorazu stężenia LH do stężenia testosteronu w rozpoznawaniu i leczeniu hipogonadyzmu późnego u mężczyzn. Drugim tematem moich badań była ocena zależności między stężeniami testosteronu, DHEA oraz estradiolu a insulinoopornością, otyłością brzuszną, zespołem metabolicznym oraz zaburzeniami

wzrodu. Wykazałem, że niedobory androgenów anabolicznych mają istotny i niezależny wpływ na aspekty metaboliczne i seksualne u mężczyzn. W cyklu publikacji oceniłem także wyniki wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, gęstość mineralną kości i lipidy osocza oraz wpływ DHEA na parametry krzepnięcia i wrażliwość na insulinę u pacjentów z niedoborem DHEA i koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową. W obu przypadkach były to pierwsze doniesienia w Polsce i jedne z pierwszych na świecie. Wykazałem, że hormonalne leczenie zastępcze testosteronem ma dobroczynny wpływ na gęstość mineralną kości (addytywny do leczenia bisfosfonianami), jakość życia oraz lipidy osocza, natomiast stosowanie DHEA zmniejsza gotowość prozakrzepową osocza i oporność na insulinę. Te ostatnie spostrzeżenia były pierwszym doniesieniem w literaturze wykazującym skuteczność 50 mg DHEA u pacjentów z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową. W publikacji z 2012 roku wykazałem użyteczność obiektywnej oceny libido w diagnostyce hipogonadyzmu późnego u mężczyzn.

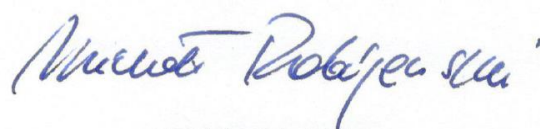
(szczegółowy wykaz publikacji znajduje się w załączniku 4)

4d. inne osiągnięcia naukowe i dydaktyczne

- a. W latach 1998-2012 kierowałem 8 projektami naukowymi realizowanymi przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- b. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową i dydaktyczną
 - 1999 - nagroda komitetu naukowego „World Congress of International Menopause Society”, Japonia
 - 1999 - nagroda II stopnia dyrektora Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie za działalność naukową.
 - 2009 - nagroda II stopnia dyrektora Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego za działalność dydaktyczną
 - 2013 - nagroda I stopnia dyrektora Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego za działalność dydaktyczną
- c. Wygłosiłem ponad 100 wykładów na zaproszenie na zjazdach i konferencjach naukowych

- d. W latach 1997-2015 byłem członkiem komitetów naukowych lub organizacyjnych 13 polskich i zagranicznych zjazdów naukowych
- e. W latach 2003-2006 – byłem zastępcą redaktora naczelnego czasopisma „Antyaging” a w latach 2008 - 2011 – redaktorem naczelnym czasopisma „Antyaging Magazine”
- f. Jestem członkiem 9 polskich i zagranicznych towarzystw naukowych
- g. Jestem recenzentem 8 polskich i zagranicznych czasopism naukowych

(szczegółowe zestawienie osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych znajduje się w załączniku 4)



Mariusz Dobajewski