

Warszawa, 06.01.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anny Kępczyńskiej-Nyk
„Ocena zaburzeń funkcji seksualnych u kobiet z klasyczną
postacią wrodzonego przerostu nadnerczy”

napisanej pod kierownictwem naukowym dr hab. n. med. Urszuli Ambroziak,
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Rozprawa doktorska złożona przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzent: dr hab. n. med. Michał Lew-Starowicz, Prof. CMKP, FECSM
Klinika Psychiatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w
Warszawie

Kierownik Kliniki Psychiatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego


dr hab. n. med. Michał Lew-Starowicz, prof. CMKP

Autorka rozprawy w swojej pracy badawczej skupiła się na ocenie funkcjonowania seksualnego kobiet z dwiema chorobami związanymi z nadmiarem androgenów (AED), w szczególności koncentrując się na rzadkiej i słabo poznanej pod tym względem chorobie jaką jest klasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH), w porównaniu ze znacznie częstszym zespołem policystycznych jajników (PCOS). Recenzowana rozprawa doktorska została podzielona na wprowadzającą część teoretyczną oraz część badawczą. Wyodrębniono spis tabel, rycin, załączników, stosowanych skrótów oraz streszczenia w językach polskim i angielskim. Autorka udokumentowała zgodę Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. W rozprawie Doktorantka odniosła się do 117 pozycji piśmiennictwa, których dobór nie budzi zastrzeżeń, wszystkie zostały wymienione w kolejności cytowań. Na końcu pracy zamieszczono stosowane narzędzia badawcze oraz suplement z wynikami badań niezamieszczonymi w rozprawie doktorskiej. Struktura rozprawy nie budzi zastrzeżeń i zapewnia dużą przejrzystość opracowania tematu badawczego.

We **Wstępie** rozprawy omówiono podstawowe zagadnienia dotyczące psychofizjologii reaktywności seksualnej oraz bardziej szczegółowo etiopatogenezę, obraz kliniczny i wpływ na zdrowie seksualne wspomnianych dwóch chorób związanych z nadmiarem androgenów – CAH i PCOS.

Doktorantka za **cele pracy badawczej** postawiła sobie (1) porównanie funkcji seksualnych kobiet z postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy oraz kobiet z hiperandrogenizacją w przebiegu zespołu policystycznych jajników; (2) ocenę wpływu zaburzeń metabolicznych na jakość życia seksualnego oraz (3) ocenę wpływu klinicznych oraz laboratoryjnych parametrów hiperandrogenizacji na występowanie zaburzeń funkcji seksualnych w obu badanych grupach kobiet.

Autorka formułuje dwie hipotezy:

1. *Funkcjonowanie seksualne kobiet z klasyczną CAH może być gorsze w porównaniu do kobiet z PCOS.*
2. *Przyczyną mogą być nieprawidłowości w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.*

Moją ogólną uwagą do hipotez badawczych jest, że powinny być sformułowane w formie twierdzeń na temat spodziewanych wyników, należy unikać trybu przypuszczającego („może”, „mogą”), który zawiera w sobie jednocześnie możliwość zachodzenia zależności przeciwnej, czyli hipotezę zerową.

Pierwsza hipoteza odnosi się wprost do pierwszego celu badawczego, druga natomiast częściowo do celu trzeciego (tj. wpływ parametrów klinicznych). Zabrakło hipotez Autorki odnośnie spodziewanego wpływu zaburzeń metabolicznych oraz laboratoryjnych parametrów hiperandrogenizacji na sferę seksualną.

Z założeń Autorki wynika, że efekty jej pracy mogą przełożyć się na lepsze diagnozowanie i leczenie problemów w obszarze seksualności pacjentek z chorobami związanymi z nadmiarem androgenów.

Materiały i metody:

Autorka przebadła 84 pacjentki hospitalizowane w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w tym 21 z rozpoznaniem klasycznej postaci CAH postawionym w okresie noworodkowym lub prenatalnym i 63 w z rozpoznaniem PCOS, u których stwierdzano kliniczne i/lub laboratoryjne cechy hiperandrogenizacji oraz dotychczas nie konsultowane z powodu zaburzeń funkcji seksualnych. Wielkość grupy badawczej należy oceniać uwzględniając częstość występowania danej jednostki chorobowej w społeczeństwie. O ile PCOS należy do najczęstszych chorób przebiegających z nadmiarem androgenów, to CAH stanowi poniżej 1% chorych z AED. Z tego względu, stosunkowo niewielka liczebność badanych z CAH, z jednej strony może utrudniać uzyskanie wystarczającej istotności statystycznej dla porównań wielu badanych zmiennych między grupami, z drugiej jednak stanowi unikalny zbiór w kontekście badań nad seksualnością kobiet z AED. Doktorantka opisała kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Niejasne jest, czy wykluczające z udziału w badaniu było występowanie „zaburzeń psychiatrycznych” w wywiadzie, czy aktualne, bądź też ich leczenie.

Opisano charakterystykę kliniczną badanych grup oraz stosowane metody badawcze. Autorka w swoich badaniach posługiwała się (1) wywiadem obejmującym informacje demograficzne, zdrowotne, podstawowe aspekty dotyczące macierzyństwa, seksualności i aktywności fizycznej badanych – przedstawionym szczegółowo w Załączniku 1, (2) badaniem klinicznym i antropometrycznym z zastosowaniem wystandaryzowanych metod oceny parametrów takich jak skład ciała, BMI, hirsutyzm i łysienie androgenowe; (3) wystandaryzowanym kwestionariuszem oceny funkcji seksualnych (FSFI) oraz (4) wynikami badań laboratoryjnych wśród których wymienia parametry ogólne (albumina, SHBG, glukoza, insulina, transaminazy

i lipidogram) i hormonalne (testosteron całkowity, androstendion, 17-hydroksyprogesteron; wolny testosteron). Opis stosowanych metod i protokołu badania jest bardzo przejrzysty. Do tej części mam dwie uwagi krytyczne: W opisie metod stosowanych w badaniu nie wskazano, w jaki sposób oceniana była jakość życia seksualnego, co stanowi cel 2 pracy sformułowany przez Autorkę. Z kolei, w przypadku kwestionariusza FSFI, poprawnie powinno się mówić o wynikach wskazujących na występowanie dysfunkcji seksualnych, a nie o rozpoznaniu zaburzeń seksualnych (ze względu na kryteria czasowe i formalne oceny w odniesieniu do obowiązujących klasyfikacji diagnostycznych). Z opisu metod nie wynika także, w jaki sposób określano nieprawidłowości zewnętrznych narządów płciowych, o których mowa w hipotezie drugiej. Mimo wymienionych zastrzeżeń, należy docenić fakt uwzględnienia przez Autorkę szerokiej gamy czynników obejmujących socjodemograficzne, antropometryczne, metaboliczne i hormonalne, a także związane z trybem życia, które mogą mieć wpływ na funkcjonowanie w sferze seksualnej. Zgromadzono zatem bardzo obszerny materiał badawczy. Opis analizy statystycznej jest wyczerpujący i wskazuje na prawidłowy dobór metod do dokonywanych pomiarów.

Wyniki badania przedstawiono w sposób usystematyzowany z użyciem metod opisowych, 33 tabel (11 w rozdziale poświęconym wynikom i 22 w suplemencie) oraz 5 rycin. Dane przedstawione w tabelach i rycinach zaprezentowane są bardzo czytelnie, jedynie na Rycinie 8 brakuje oznaczenia na osiach, jakich zmiennych one dotyczą. Autorka powinna być natomiast bardziej uważna w części opisowej przy interpretacji różnic międzygrupowych w zakresie badanych parametrów klinicznych. Przykładowo, na str. 49: „BMI pacjentek z PCOS było wyższe niż BMI pacjentek z CAH, ale nie były to różnice istotne statystycznie...” Brak istotności statystycznej powinien być interpretowany w tym przypadku jako faktyczny brak różnicy w zakresie badanego parametru (BMI) między grupami. Podobnie, spośród 3 objawów klinicznych hiperandrogenizacji, tylko trądzik występował istotnie częściej u pacjentek z CAH. W przypadku porównań zmiennych, dla których wymagany próg znamienności statystycznej przekroczony jest nieznacznie można podkreślić istnienie określonego trendu, dla którego wskazana byłaby w przyszłości weryfikacja w bardziej liczebnych grupach. Nie ma również większego sensu pisanie o mniejszej lub większej liczbie np. palaczek, osób z wyższym wykształceniem lub podwyższonym poziomem testosteronu całkowitego czy androstendionu w jednej z grup, skoro różnice nie są znamienne statystycznie, a porównywane grupy nie są równo liczne. W pierwszym podrozdziale tej sekcji rozprawy (4.1) podobne niejasności w

opisie pojawiają się wielokrotnie, zaś opis wyników w kolejnych podrozdziałach oraz w suplemencie nie budzi takich zastrzeżeń.

Doktorantka zaobserwowała istotne różnice między badanymi grupami w zakresie różnego rodzaju czynników wpływających na seksualność i modulujących odpowiedź seksualną, w tym w średnich stężeniach testosteronu, występowaniu wariantów orientacji seksualnej i wskaźnikach dysfunkcji seksualnych. Najistotniejszymi wynikami przeprowadzonych badań są: stwierdzenie częstszego u kobiet z rozpoznaniem CAH niż z PCOS upośledzenia funkcji seksualnych, większy odsetek kobiet nieheteroseksualnych i ich lepsze funkcjonowanie w zakresie odczuwania podniecenia seksualnego w grupie CAH (tu autorka, prawdopodobnie omyłkowo, wpisała pożądanie, co jest niezgodne z danymi z Tabeli 10); ponadto lepsze funkcjonowanie seksualne bardziej aktywnych fizycznie kobiet (należało jednak zaznaczyć, że obserwacja ta dotyczy pacjentek z CAH, a nie z PCOS, na co wskazuje tabela S16) i mniejsze nasilenie doznań bólowych związanych z aktywnością seksualną u tych, które posiadają potomstwo. Nie stwierdzono natomiast związku między stężeniami hormonów płciowych ani klinicznymi objawami hiperandrogenizacji a funkcjonowaniem seksualnym u badanych. Wątpliwości budzi interpretacja danych przedstawionych w Tabeli S10, cyt. „Korelacja bliska istotności statystycznej zachodzi natomiast między obwodem talii, a wynikiem punktacji w domenie lubrykacji”. Przedstawiona korelacja wskazuje na umiarkowanie silną zależność ($\rho=0.555$), istotną statystycznie ($p=0.039$).

W Dyskusji, Doktorantka wyjaśnia różnice w zakresie wyników badań hormonalnych i metabolicznych w odniesieniu do różnic patofizjologii i stosowanego leczenia u pacjentek z CAH i PCOS. Następnie, omówione zostały wyniki dotyczące identyfikacji z płcią i orientacji seksualnej badanych kobiet (w szczególności częstszego występowania orientacji nieheteroseksualnych w grupie CAH), w których Autorka odwołuje się do nielicznych w tym obszarze doniesień z literatury światowej. Uzyskane przez Doktorantkę dane wzbogacają literaturę poświęconą temu zagadnieniu, a dyskusja na temat wpływu hiperandrogenizacji za rozwijającą się seksualność jest ciekawa i może stanowić asumpt do dalszych badań. Wykazane, gorsze wyniki w zakresie funkcji seksualnych (szczególnie lubrykacji, bólu podczas stosunku i satysfakcji seksualnej) u kobiet z CAH są spójne z innymi badaniami w tej populacji chorych, a Autorka sugeruje ich związek z wykładnikami maskulinizacji i przebiegiem operacji naprawczych zewnętrznych narządów płciowych. Niska liczebność subpopulacji pacjentek z CAH, które nie przeszły zabiegów naprawczych nie pozwoliła jednak zweryfikować tych

przypuszczeń, a korelacja poziomu testosteronu całkowitego i funkcji seksualnych w badanej grupie także nie wykazała znaczących zależności. Wydaje się, że przebadanie w przyszłości większej populacji kobiet z CAH pozwoliłoby rozstrzygnąć te kwestie.

Doktorantka wskazuje z Dyskusji, na podstawie dostępnej literatury, na istotny wpływ czynników psychologicznych, na funkcjonowanie w sferze seksualnej kobiet z CAH. Czynniki te jednak nie były eksplorowane w zaprezentowanym badaniu, co nie pozwoliło na wyciągnięcie odpowiednich wniosków dla grupy badawczej. Interesujące są natomiast obserwacje pozytywnego związku aktywności fizycznej z odczuwaniem orgazmu i satysfakcją seksualną, a także mniejszymi doznaniem bólowymi podczas aktywności seksualnej wśród badanych (choć należało zaznaczyć, że obserwacja jest znamienna jedynie w grupie z rozpoznaniem CAH). Autorka jako pierwsza wykazała taką zależność w grupie kobiet z CAH, zaś związku większej aktywności ruchowej z lepszymi wskaźnikami funkcji seksualnych są znane w badaniach populacji zdrowych kobiet i innych populacji klinicznych, na które Autorka powołuje się w omówieniu swoich wyników. Implementacja nefarmakologicznych metod postępowania, w szczególności wybranych form ćwiczeń fizycznych, jest coraz częściej uwzględniana w rekomendacjach dotyczących leczenia różnych chorób. Trudno nie zgodzić się zatem z sugestią Autorki, że programy ćwiczeń fizycznych wdrażane u kobiet cierpiących na zaburzenia funkcji seksualnych, także tych z rozpoznaniem AED mogłyby stanowić jedną z proponowanych im metod leczenia. Moim zdaniem, zalecenie to można rozszerzyć wobec wszystkich pacjentek z AED jako formę oddziaływań profilaktycznych w zakresie zdrowia seksualnego i psychicznego.

Dalej Doktorantka omawia wyższe wskaźniki pożądania w grupie homoseksualnych kobiet z CAH (tu powtarza się niezgodność z Tab. 10 – znamienne wyższe wyniki uzyskano w grupie kobiet homo- i biseksualnych w domenie podniecenia seksualnego). W dalszej dyskusji rozważa wpływ stygmatyzacji społecznej przez środowisko heteronormatywne i bólu związanego z aktywnością seksualną (wpływu tego czynnika nie potwierdzono w przeprowadzonym badaniu). Istotnym, nie poruszonym tutaj aspektem, wydaje się także wartościowanie atrakcyjności fizycznej i wyglądu narządów płciowych wśród osób z różnymi wariantami orientacji seksualnej. Autorka natomiast słusznie zwraca uwagę na ograniczenia narzędzia badawczego – skali FSFI – która nie została poddana walidacji w badaniach populacji nieheteroseksualnej, stąd wyniki różnicujące badane subpopulacje hetero- i nieheteroseksualne powinny być interpretowane z ostrożnością.

Autorka rozważa także interesującą hipotezę ewentualnego wpływu podwyższonego stężenia testosteronu endogennego na funkcje seksualne kobiet z AED, jako potencjalnie niwelującego negatywny wpływ choroby na niektóre domeny funkcjonowania seksualnego. Niemniej, wyniki przeprowadzonych badań nie pozwalają na jej weryfikację ze względu na brak znaczących wyników odpowiednich korelacji.

W Podsumowaniu Doktorantka wymienia jeszcze raz najważniejsze wyniki z przeprowadzonych przez siebie badań, a następnie formułuje cztery Wnioski:

1. *Funkcje seksualne kobiet z klasyczną postacią CAH w porównaniu do kobiet z PCOS są upośledzone.*
2. *Aktywność fizyczna poprawia funkcjonowanie seksualne u kobiet zespołem hiperandrogenizacji niezależnie od etiologii.*
3. *W porównaniu do kobiet z PCOS kobiety z CAH mają znacząco częściej orientację inną niż heteroseksualna.*
4. *Stężenia hormonów płciowych i kliniczne objawy androgenizacji nie mają wpływu na funkcjonowanie seksualne.*

Drugi wniosek jest nadmiernie uogólniający, ponieważ w grupie kobiet z PCOS nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w zakresie funkcjonowania seksualnego między kobietami przekraczającymi założony próg aktywności fizycznej a tymi mniej aktywnymi. Moje zastrzeżenie budzi także ostatni wniosek – na podstawie przeprowadzonych badań trudno jest jednoznacznie stwierdzić brak wpływu stężenia hormonów płciowych i klinicznych objawów androgenizacji na funkcjonowanie seksualne – jasne jest, że nie zaobserwowano takiego związku. Biorąc jednak pod uwagę znaczną liczbę innych czynników biologicznych i psychologicznych wpływających na odpowiedź seksualną i mogących wzajemnie nasilać lub niwelować swoje oddziaływanie, trudno jest wyciągać jednoznaczny wniosek przyczynowo-skutkowy na temat braku wpływu wybranego czynnika, co zresztą Doktorantka słusznie sama omówiła w Dyskusji. W części podsumowującej rozprawy zabrakło odniesienia do postawionych przez Doktorantkę hipotez. O ile pierwsza została potwierdzona, to druga w mojej ocenie pozostaje nierozstrzygnięta, co należałoby omówić. W podsumowaniu cenne byłoby także zamieszczenie sugestii Doktorantki odnośnie dalszych badań naukowych oraz praktyki klinicznej z pacjentkami z AED. Biorąc pod uwagę zgromadzone bogate doświadczenie Autorki, uwagi takie są szczególnie cenne dla osób podejmujących dalsze badania naukowe lub pracujących klinicznie z tą grupą chorych.

Podsumowanie recenzji:

Dotychczas w literaturze naukowej nie publikowano badań porównujących seksualność kobiet z PCOS i CAH oraz analizujących wpływ czynników demograficznych, parametrów hormonalnych, metabolicznych i związanych z aktywnością fizyczną na funkcjonowanie seksualne kobiet z chorobami związanymi z nadmiarem androgenów o różnej etiologii. Praca doktorska stanowi zatem oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Przygotowanie badania jak i treść rozprawy wskazują na dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki i jej wiedzę teoretyczną w zakresie problematyki związanej z endokrynoseksuologią. Wyniki badań zostały zaprezentowane w sposób czytelny, a uwagi krytyczne dotyczące formułowania celów badawczych i opisu wyników nie wpływają znacząco na pozytywną ocenę walorów naukowych opracowania. Autorka prawidłowo posługuje się metodami analizy statystycznej, powinna jednak zachować większą uważność przy opisywaniu wyników i formułowaniu podsumowujących wniosków, co pozwoliłoby na uniknięcie wymienionych w recenzji pomyłek. Dyskusja została poprowadzona w sposób wnikliwy i interesujący, daje podstawy do formułowania kolejnych celów i hipotez do przyszłych badań. Nieliczne są błędy gramatyczne i interpunkcyjne, a całość rozprawy opracowano poprawnie pod względem stylistycznym. Uzyskany materiał jest obszerny i interesujący, co sprzyja jego publikacji w czasopismach naukowych o wysokim współczynniku wpływu. Uważam, że spełnione zostały warunki określone w art. 13 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. Nr 595 z późn. zm.) w związku art. 179 ust. 1 ustawy z dn. 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

Kierownik Kliniki Psychiatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Michał Lew-Starowicz, prof. CMKP