

AUTOREFERAT



Dr n. med. Paweł Stanirowski

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

SPIS TREŚCI

I.	DANE OSOBOWE	3
II.	WYKSZTAŁCENIE.....	4
III.	INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ	5
IV.	INFORMACJA O DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ, ORGANIZACYJNEJ I POPULARYZUJĄCEJ NAUKĘ	7
	A. Działalność dydaktyczna	7
	B. Działalność organizacyjna	7
	C. Działalność popularyzująca naukę	8
V.	PRACA NAUKOWA (PODSUMOWANIE).....	11
VI.	OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 r.	12
	A. Wykaz prac	12
	B. Skrócone omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników	13
	C. Analiza poszczególnych prac	18
VII.	OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH.....	27
VIII.	ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH	32
IX.	PROJEKTY BADAWCZE	33
X.	GRANTY	34
XI.	WSPÓŁPRACA NAUKOWA I STAŻE ZAGRANICZNE	35
XII.	NAGRODY	37

I. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko: **Paweł Stanirowski**

Tytuł naukowy: Doktor nauk medycznych

Stanowisko: Adiunkt

Adres służbowy: I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Plac Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa
Tel. +48 5830300, Fax +48 5830302

II. WYKSZTAŁCENIE

Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne- z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.

2010	Dyplom lekarza II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
2014	Certyfikat Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników nr 223/2014
2015	Certyfikat w zakresie diagnostyki prenatalnej Fundacji Medycyny Płodu: Fetal Medicine Foundation (FMF ID: 129295)
2018	Stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem) II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny Tytuł pracy doktorskiej: <i>„Badanie korelacji pomiędzy łożyskową ekspresją transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9, a wybranymi parametrami matczyno-płodowymi w ciąży powikłanej cukrzycą”</i> Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Cendrowski Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Henryk Wiktor Prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko
2018	Tytuł specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii
2021	Tytuł specjalisty w dziedzinie perinatologii

III. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ

Studia na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego ukończyłem uzyskując tytuł lekarza w 2010 roku. W 2011 roku po odbyciu rocznego stażu podyplomowego w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne w ramach rezydentury Ministerstwa Zdrowia w Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kierowanej przez Pana Profesora Włodzimierza Sawickiego. Równoległe z zatrudnieniem w Klinice rozpocząłem działalność dydaktyczną na stanowisku wykładowcy prowadząc seminaria i zajęcia praktyczne dla studentów polsko- i anglojęzycznych II Wydziału Lekarskiego. Od początku szkolenia specjalizacyjnego moje główne zainteresowania koncentrowały się wokół tematyki ciąży wysokiego ryzyka i diagnostyki ultrasonograficznej. Możliwość pracy w ośrodku wieloprofilowym z Oddziałem Diabetologii oraz funkcjonującym w ramach Kliniki ambulatorium dla kobiet z ciążą powikłaną cukrzycą spowodowała, iż postanowiłem związać swoją przyszłą działalność naukową ze wspomnianą grupą pacjentek. Obiektem mojego szczególnego zainteresowania wynikającego z obserwacji przebiegu ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1 i 2, jak również z cukrzycą ciążową, stały się związane z nimi powikłania pod postacią zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. Jednocześnie wychodząc z założenia, iż najbardziej wartościowe publikacje są efektem kooperacji pomiędzy ośrodkami klinicznymi i instytucjami badawczymi w 2013 roku nawiązałem współpracę z Zakładem Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (obecnie Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Wydziału Nauk o Zdrowiu) kierowanym przez Pana Profesora Dariusza Szukiewicza. W trakcie nowo rozpoczętej działalności naukowej w ramach studiów doktoranckich skoncentrowałem się na roli przezłożyskowego transportu glukozy w patogenezie zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu w ciąży powikłanej cukrzycą. Równocześnie stopniowo poszerzałem zakres wiedzy i umiejętności praktycznych w zakresie ultrasonografii prenatalnej, w tym możliwości wykorzystania pomiarów niestandardowych parametrów biometrycznych w predykcji nieprawidłowego wzrastania płodu. Rezultatem współpracy z Panem Profesorem Szukiewiczem była dysertacja doktorska pt. *„Badanie korelacji pomiędzy łożyskową ekspresją transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9, a wybranymi parametrami matczyno-płodowymi w ciąży powikłanej cukrzycą”* obroniona przeze mnie z wyróżnieniem w 2018 roku. W rozprawie obejmującej cykl trzech powiązanych ze sobą tematycznie publikacji po raz pierwszy jednoznacznie wykazaliśmy obecność insulinozależnego transportera glukozy GLUT-4 w trofoblaście łożyska donoszonego, jak również istotny wzrost łożyskowej ekspresji białek GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9 wśród pacjentek z cukrzycą typu 1 i cukrzycą ciążową leczoną insuliną. Dodatkowo nowatorska analiza korelacji pomiędzy ekspresją białek GLUT w łożysku, a ultrasonograficznymi pomiarami tkanki tłuszczowej u płodu wykazała obecność nieopublikowanych do tej pory istotnych statystycznie zależności. W 2017 roku zostałem awansowany na stanowisko

asystenta naukowo-dydaktycznego, a rok później uzyskałem tytuł specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Wyrazem uznania dla mojego ówczesnego dorobku naukowego było przyjęcie mnie w 2017 roku do „Klubu 35” będącego platformą zrzeszającą lekarzy zainteresowanych tematyką położnictwa i ginekologii, którzy osiągnęli znaczący sukces naukowy przed 35 rokiem życia. Głównym celem Klubu jako oficjalnej sekcji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników jest integracja środowiska młodych polskich ginekologów i umożliwienie współpracy naukowej pomiędzy ośrodkami klinicznymi i instytucjami badawczymi. Dążąc do dalszego rozwoju w zakresie medycyny matczyno-płodowej w 2019 roku rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne z perinatologii w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kierowanej przez Pana Profesora Mirosława Wielgosia. Podobnie jak w poprzednim miejscu zatrudnienia kontynuowałem działalność naukowo-dydaktyczną na stanowisku asystenta, a od grudnia 2021 roku adiunkta. Praca w jednym z czołowych ośrodków perinatologicznych w Polsce umożliwiła mi dalsze poszerzanie wiedzy w zakresie patologii ciąży, w tym ciąży powikłanej wadami płodu, konfliktem serologicznym czy po przeszczepieniach narządowych. Równocześnie zostałem zaangażowany w prenatalną diagnostykę inwazyjną obejmującą wykonywanie zabiegów amniopunkcji i biopsji kosmówki oraz uzyskałem możliwość uczestnictwa w operacjach wewnątrzmacicznych płodu. Zwieńczeniem dwuletniego okresu szkolenia w Klinice było uzyskanie przeze mnie w 2021 roku tytułu specjalisty w dziedzinie perinatologii. Od czerwca 2021 roku samodzielnie kieruję Poradnią dla PacjenteK z Cukrzycą Uniwersyteckiego Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, w której rocznie świadczone są usługi ambulatoryjne dla blisko stu pacjentek z cukrzycą ciążową oraz cukrzycą typu 1 i 2. Moja aktywność naukowa dotycząca ciąży z współistniejącą cukrzycą spowodowała, iż we wrześniu 2021 roku podczas XXXIV Kongresu Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników we Wrocławiu zostałem wybrany do Zarządu Sekcji Cukrzycy i Chorób Metabolicznych. Jednym z głównych celów Sekcji jest opracowywanie rekomendacji dla lekarzy w Polsce, w którym aktywnie uczestniczę. Dodatkowo, w celu nawiązania współpracy międzynarodowej w 2022 roku odbyłem pięcioletni staż kliniczny w Sourasky Medical Center będącym jednostką afiliacyjną Uniwersytetu Medycznego w Tel-Awiwie pod kierownictwem Profesora Yariva Yogeva. W ramach stażu miałem możliwość uczestnictwa w pracy Oddziału Patologii Ciąży oraz Ambulatorium dla pacjentek z ciążą powikłaną cukrzycą.

IV. INFORMACJA O DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ, ORGANIZACYJNEJ I POPULARYZUJĄCEJ NAUKĘ

A. Działalność dydaktyczna

Od początku mojej pracy klinicznej czynnie uczestniczę w działalności dydaktycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2011-2019 w Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej początkowo jako wykładowca, a następnie jako asystent prowadziłem seminaria i zajęcia praktyczne dla studentów II Wydziału Lekarskiego oraz English Division. Od października 2019 roku kontynuuję działalność dydaktyczną w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kolejno na stanowisku asystenta i adiunkta. W ramach obecnej działalności prowadzę wykłady, seminaria oraz zajęcia praktyczne dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego. Moja dodatkowa działalność obejmuje czynny udział w przygotowaniu skryptu o tematyce położniczo-ginekologicznej dla studentów V i VI roku Wydziału Lekarskiego, jak również uczestnictwo w opracowywaniu bazy pytań do końcowego egzaminu testowego.

Promotor pomocniczy:

Od 2020 roku jestem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lek. Agaty Majewskiej pt. "Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciążowej" (Promotor: Prof. dr hab. n. med. Dorota Bomba-Opoń).

Opublikowana pierwsza praca z cyklu publikacji:

Majewska A, **Stanirowski P**, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11(3):e041486.

IF 2,692

MNiSW 100

B. Działalność organizacyjna

Do prowadzonej przeze mnie działalności organizacyjnej na poziomie ogólnopolskim należy zaliczyć członkostwo w Zarządzie Sekcji Cukrzycy i Chorób Metabolicznych Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. W ramach pracy w sekcji współuczestniczę w przygotowaniu i aktualizacji rekomendacji dotyczących postępowania w ciążyach powikłanych cukrzycą, otyłością i cholestazą ciężarnych. Na poziomie lokalnym od września 2021 roku jako Kierownik kursu z ultrasonografii pod egidą Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego jestem odpowiedzialny za organizację szkolenia dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii w I

Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W ramach działalności organizacyjnej kieruję również Poradnią dla PacjenteK z Cukrzycą Uniwersyteckiego Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka. Rocznie w kierowanej przeze mnie Poradni świadczone są usługi ambulatoryjne dla blisko stu pacjentek z cukrzycą ciążową oraz cukrzycą typu 1 i 2.

C. Działalność popularyzująca naukę

Działalności popularyzujące naukę, w których aktywnie uczestniczę obejmują recenzowanie publikacji w czasopismach polsko- i anglojęzycznych oraz czynny udział w konferencjach naukowych o zasięgu lokalnym i międzynarodowym (szczegółowy opis poniżej).

Recenzje:

Od 2015 roku jestem aktywnym recenzentem w czasopismach polskich i zagranicznych. Mój dotychczasowy dorobek zgodnie z danymi dostępnymi na portalu publons.com (stan na dzień 26.03.2022) obejmuje **58 recenzji** w czasopismach, takich jak: *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism, Nutrients, Children, International Journal of Environmental Research and Public Health, Journal of Clinical Medicine, Molecular Biology Reports, American Journal of Perinatology, Life Sciences, Ginekologia Polska, Journal of Diabetes Investigation, International Journal of Molecular Sciences, Scientific Reports, Reproductive Sciences* oraz *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Powyższy dorobek powoduje, iż jestem rangowany na 96 percentylu aktywnych recenzentów z liczbą recenzji niemal dwudziestokrotnie wyższą od średniej. Dodatkowo, od dwóch lat aktywnie uczestniczę w procesie recenzowania abstraktów nadsyłanych przez młodych naukowców do zaprezentowania podczas studenckich konferencji 16th i 17th Warsaw International Medical Congress.

Konferencje naukowe i doniesienia zjazdowe:

- | | |
|-------------------------|---|
| 15 stycznia 2022 | II Konferencja Pielęgniarek i Położnych. Prezentacja on-line pt. "Nowoczesne metody postępowania w cukrzycy ciążowej". |
| 16-19 października 2019 | 13th Congress of the European Society of Gynecology, Wiedeń, Austria. Prezentacja ustna pracy pt. "Randomized Controlled Trial Evaluating Dialkylcarbamoyl Chloride Impregnated Dressings for the Prevention of Surgical Site Infections in Women Undergoing Cesarean Section". |

- 29 maja - 1 czerwca 2019 10th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy, Florencja, Włochy. Prezentacja ustna pracy pt. "Transplacental glucose transfer in pregnancies complicated by pre-gestational and gestational diabetes mellitus".
- 22-26 kwietnia 2017 American Society for Investigative Pathology 2017 Annual Meeting at Experimental Biology, Chicago, USA. Prezentacja plakatowa pracy pt. "Expression of glucose transporter proteins (GLUTs) in human placental tissue after normal vs. diabetic pregnancy".
- 9-12 listopada 2016 Wounds Australia Conference, Melbourne, Australia. Prezentacja ustna pracy pt. "Hydrophobic dressings for the prevention of surgical site infections in women undergoing cesarean section".
- 25-29 września 2016 5th Congress of World Union of Wound Healing Societies, Florencja, Włochy. Prezentacja ustna pracy pt. "Randomized controlled trial evaluating hydrophobic dressings for the prevention of surgical site infection in women undergoing cesarean section".
- 11-13 maja 2016 26th Conference of the European Wound Management Association, Brema, Niemcy. Prezentacja ustna pracy pt. "Randomized controlled trial evaluating dialkylcarbamoil chloride impregnated dressings for the prevention of surgical site infection in adult women undergoing cesarean section".
- 13-15 maja 2015 25th Conference of the European Wound Management Association, Londyn, Wielka Brytania. Prezentacja ustna pracy pt. "DACC dressing for the prevention of surgical site infection after cesarean section: a pilot study".
- 18-20 stycznia 2015 8th International Workshop on Wound Technology, Paryż, Francja. Prezentacja ustna pracy pt. "Hydrophobic dressing for the prevention of incisional surgical site infections in women after cesarean section: a pilot study".
- 19-22 września 2012 XXXI Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Katowice. Prezentacja ustna pracy pt. "Przebieg ciąży i porodu u pacjentek z nadmierną masą ciała".

- 7-9 maja 2010 6th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa. Prezentacja ustna pracy pt. "Ovarian cancer adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in women over 70 years of age - analysis of treatment course and related toxicity".
- 23-26 kwietnia 2009 4th Baltic Sea Region Conference in Medical Sciences, Warszawa. Prezentacja ustna prac pt. "The impact of obesity on obstetrical and neonatal outcomes" oraz "Large for gestational age infants - the clinical outcomes of the trial of labour".
- 25-27 kwietnia 2008 5th International Congress of Medical Students and Young Doctors, Warszawa. Prezentacja ustna pracy pt. "Fetal macrosomia - an indication for elective caesarean section?" oraz prezentacja plakatowa pracy pt. "The assessment of maternal risk factors and ultrasound use in predicting of fetal macrosomia".

Inne aktywności:

Członkostwo w towarzystwach naukowych:

- Styczeń 2022 Członek Zarządu Sekcji Cukrzycy i Chorób Metabolicznych Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników
- Czerwiec 2017 Członek Klubu 35 Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników
- Czerwiec 2012 Członek Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

V. PRACA NAUKOWA (PODSUMOWANIE)

Zgodnie z analizą bibliometryczną sporządzoną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego mój dorobek naukowy jako autora i współautora obejmuje:

Czasopismo Publikacje	Zagraniczne	Polskie
	Przed doktoratem/ po doktoracie/ łącznie	Przed doktoratem/ po doktoracie/ łącznie
Oryginalne	6/7/13	4/0/4
Poglądowe	4/1/5	2/1/3
Opisy przypadków	1/0/1	2/1/3
Rozdziały	0/1/1	0/0/0
Łącznie	11/9/20	8/2/10

- 20 publikacji z Impact Factor, w tym 13 jako pierwszy autor
- Łączna punktacja Impact Factor = 47.848
- Łączna punktacja MNIŚW = 1115
- Liczba cytowań z bazy Web of Science z dnia 06.04.2022 = 160; z bazy Scopus = 177
- Index Hirscha z bazy Web of Science z dnia 06.04.2022 = 7; z bazy Scopus = 8

VI. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 r.

TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:

Patogeneza i diagnostyka zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu na podstawie analizy łożyskowej ekspresji transporterów glukozy i ultrasonograficznych pomiarów tkanek miękkich płodu w wybranych patologich położniczych.

A. Wykaz prac

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem **4 publikacji** (3 prace oryginalne oraz 1 rozdział w monografii nieuwzględniony w sumarycznej ocenie osiągnięcia). Łączna wartość bibliometryczna przedstawionych publikacji wynosi: **Impact Factor (IF) 11,79** oraz **310 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW)**:

1. **Stanirowski PJ**, Lipa M, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Expression of placental glucose transporter proteins in pregnancies complicated by fetal growth disorders. In: Donev R (ed) *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology - Transport Proteins*, 1st edn. Academic Press, San Diego, 2021;123:95-131 ISBN: 978-0-12-822087-0.

IF 3,507

MNiSW 50

Z uwagi na pogładowy charakter rozdziału w monografii punktów za publikację nie uwzględniono w sumarycznej ocenie osiągnięcia.

Wkład habilitanta: 70% - pierwszy autor pracy, gromadzenie literatury, analiza danych, przygotowanie tabel, opracowanie i submisja manuskryptu

2. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Majewska A, Wątroba M, Pyzlak M, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2022;13(3):560-570.

IF 4,232

MNiSW 100

Wkład habilitanta: 60% - pierwszy autor pracy, projektowanie badania, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, pozyskanie finansowania, gromadzenie materiału

biologicznego i bazy danych, analiza statystyczna danych, opracowanie i submitacja manuskryptu

3. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Majewska A, Wątroba M, Pyzlak M, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Differential Expression of Glucose Transporter Proteins GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in the Placenta of Macrosomic, Small-for-Gestational-Age and Growth-Restricted Foetuses. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(24):5833.

IF 4,242

MNiSW 140

Wkład habilitanta: 60% - pierwszy autor pracy, projektowanie badania, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, pozyskanie finansowania, gromadzenie materiału biologicznego i bazy danych, wykonywanie badań ultrasonograficznych, analiza statystyczna danych, opracowanie i submitacja manuskryptu

4. **Stanirowski PJ**, Majewska A, Lipa M, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Ultrasound evaluation of the fetal fat tissue, heart, liver and umbilical cord measurements in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus: potential application in the fetal birth-weight estimation and prediction of the fetal macrosomia. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2021;13(1):22.

IF 3,32

MNiSW 70

Wkład habilitanta: 60% - pierwszy autor pracy, projektowanie badania, gromadzenie bazy danych, wykonywanie badań ultrasonograficznych, analiza statystyczna danych, opracowanie i submitacja manuskryptu

B. Skrócone omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników

Zgodnie z danymi literaturowymi zaburzenia wzrastania płodu, do których zalicza się makrosomię płodu oraz wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu (FGR), rozpoznaje się odpowiednio u 7.35-8.07% i 3-7% kobiet w ciąży. Obie patologie związane są z licznymi powikłaniami w okresie prenatalnym, jak również wskutek oddziaływania niekorzystnego środowiska wewnątrzmacicznego prowadzą do wzrostu chorobowości w wieku dziecięcym i młodzieńczym. W odniesieniu do nadmiernego wzrostu płodu wykazano, iż kluczowe czynniki ryzyka stanowią otyłość oraz cukrzyca u matki. W okresie okołoporodowym makrosomia płodu jest odpowiedzialna za wzrost odsetka urazów i cięć cesarskich oraz jak dowodzą wyniki badań populacyjnych, zwiększa ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego w późniejszych latach życia. Etiologia FGR jest bardziej złożona i wieloczynnikowa. Spośród znanych czynników najczęściej do rozwoju FGR prowadzą

niewydolność łożyska, nadciśnienie tętnicze, aberracje chromosomowe i wady rozwojowe płodu, infekcje, niedożywienie i hipoksja. Podobnie jak makrosomia płodu, FGR odpowiada za wzrost chorobowości i umieralności płodów i noworodków, jak również zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym.

Zgodnie z niedawno zaproponowaną hipotezą jednym z czynników odpowiedzialnych za wystąpienie zaburzeń wzrastania płodu *in utero* mogą być nieprawidłowości w dostawie składników odżywczych z krążenia matki. Przeprowadzone badania na modelach zwierzęcych wykazały, iż FGR charakteryzuje ograniczony przezłożyskowy transfer składników odżywczych wynikający między innymi z zaburzeń w krążeniu maciczno-łożyskowym. Przeciwnie, w patogenezie makrosomii płodu ważną rolę może odgrywać nadmierna dostępność składników odżywczych w krwi matki i ich następczy transfer przez łożysko.

Obok aminokwasów i tłuszczów, adekwatny do zapotrzebowania transport węglowodanów przez łożysko jest warunkiem prawidłowego przebiegu procesu wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. Glukoza stanowi podstawowy substrat energetyczny dla płodu, a jej transfer przezłożyskowy odbywa się na drodze dyfuzji ułatwionej. Odpowiedzialne za transfer są białka transportujące należące do rodziny GLUT, charakteryzujące się odmienną specyficznością substratową, kinetyką i lokalizacją w poszczególnych kompartmentach łożyska. Spośród 14 znanych izoform GLUT, w łożysku potwierdzono dotychczas obecność sześciu białek, mianowicie GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-8, GLUT-9 i GLUT-12. Sugeruje się, iż zmiany w ekspresji niektórych izoform GLUT mogą stanowić jeden z mechanizmów prowadzących do ograniczonego lub nadmiernego transferu glukozy przez łożysko, i w rezultacie do wystąpienia zaburzeń wzrastania płodu.

Spośród dotychczas zidentyfikowanych w łożysku izoform GLUT: GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 wydają się mieć szczególne znaczenie dla procesu maczyno-płodowej wymiany glukozy z uwagi na jednoczesne występowanie w syncytiotrofoblaście i endotelium naczyń kosmków. GLUT-1 będący konstytucyjnym transporterem glukozy w ludzkich tkankach odpowiada w największym stopniu za dopłodowy transfer glukozy. Niemniej nie opublikowano dotychczas badań nad łożyskową ekspresją GLUT-1 w ciążach powikłanych idiopatyczną makrosomią płodu tj. bez towarzyszącej otyłości lub cukrzycy u matki. Jednocześnie wyniki badań wśród pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), szczególnie narażonych na wystąpienie makrosomii płodu, są niejednoznaczne z większością wskazującą na brak różnic w ekspresji transportera w grupie pacjentek leczonych wyłącznie dietą oraz wzrost ekspresji GLUT-1 w łożyskach kobiet przyjmujących egzogenną insulinę. W odniesieniu do ciąż powikłanych FGR dostępne badania nie wykazały istotnych zmian w łożyskowej ekspresji GLUT-1. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż przeprowadzone badania charakteryzowała znaczna heterogenność populacji, a FGR diagnozowano wyłącznie w oparciu o kryterium niskiej masy urodzeniowej noworodka bez jednoczesnej oceny przepływów naczyniowych w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu płodu. Brak uwzględnienia przez autorów drugiego kryterium powoduje, iż wyniki opublikowanych prac obarczone są ryzykiem

błądu wynikającego z możliwości włączenia do analizy płodów o konstytucjonalnie niskiej masie urodzeniowej, których rozwój wewnątrzmaciczny przebiegał prawidłowo tzw. small-for-gestational age (SGA).

Drugi spośród omawianych transporterów - GLUT-3 charakteryzuje się ponad dwukrotnie większym powinowactwem do glukozy od GLUT-1 i odpowiada za niemal 40% transferu glukozy do komórek trofoblastu. Pomimo tych szczególnych właściwości liczba badań dotyczących ekspresji transportera w ciążach powikłanych cukrzycą i zaburzeniami wewnątrzmacicznego wzrastania płodu jest nad wyraz skąpa, a ich wyniki niejednoznaczne. W jedynym opublikowanym dotychczas badaniu nie zaobserwowano różnic w ekspresji glukotransportera wśród pacjentek z makrosomią płodu i cukrzycą typu 1 (PGDM). Przeciwnie, w dwóch publikacjach dotyczących ciąż powikłanych FGR odnotowano wzrost ekspresji GLUT-3 w maczynym kompartmentie łożyska bądź brak różnic. Wobec tak niejednoznacznych wyników badań oraz faktu, iż GLUT-3 jest drugim po GLUT-1 transporterem odpowiedzialnym za transfer glukozy w łożysku, analiza wpływu niedokrwienia i hipoksji (FGR) oraz hiperglikemii i insulinoterapii (GDM/PGDM) na ekspresję GLUT-3 wydaje się uzasadniona.

Kolejny z transporterów - GLUT-8 jest jedną z najmniej poznanych izoform GLUT. Dostępne badania z wykorzystaniem mysich oraz owczych łożysk wykazały istotne zmniejszenie ekspresji transportera w przypadkach FGR, czym pośrednio potwierdziły udział GLUT-8 w regulacji wzrostu płodu. Przeciwnie, w jedynym opublikowanym badaniu dotyczącym ekspresji GLUT-8 w łożyskach ludzkich płodów z FGR autorzy odnotowali istotne zwiększenie ekspresji glukotransportera. Pomimo zaobserwowanych zmian nie opublikowano dotychczas badań oceniających ekspresję GLUT-8 w łożyskach pochodzących z ciąż powikłanych GDM/PGDM i makrosomią płodu.

Ostatni z transporterów poddany analizie w niniejszym cyklu – GLUT-12, podobnie jak GLUT-8 jest izoformą o enigmatycznym znaczeniu dla łożyskowego transferu glukozy. Autorzy jedyne opublikowanego badania zaobserwowali zmiany w lokalizacji GLUT-12 w łożysku w przebiegu ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży transporter zlokalizowany jest głównie w syncytiotrofoblaście, podczas gdy w trzecim trymestrze dominującym miejscem jego ekspresji jest endotelium naczyń kosmków. Biorąc pod uwagę fakt, iż zaobserwowane zmiany w ekspresji GLUT-12 odpowiadają zmianom w lokalizacji receptorów insuliny w tkance łożyska, autorzy badania przedstawili hipotezę o możliwej insulinowrażliwości transportera. Pewnym potwierdzeniem powyższej hipotezy są wyniki badań *in vitro*, w których odnotowano stymulujący wpływ hiperglikemii i insuliny na translokację GLUT-12 do błon komórkowych kanalików nerkowych i mięśni szkieletowych, co może wskazywać na wpływ środowiska cukrzycowego na zmiany w tkankowej ekspresji białka. Niemniej dotychczas nie opublikowano badań odnoszących się do łożyskowej ekspresji transportera GLUT-12 w ciążach powikłanych GDM/PGDM oraz zaburzeniami wewnątrzmacicznego wzrastania płodu.

Poza badaniami nad czynnikami patogenetycznymi prowadzącymi do wystąpienia zaburzeń wzrastania płodu *in utero*, kluczową rolę w prewencji powikłań makrosomii płodu i FGR odgrywa ultrasonograficzna diagnostyka prenatalna. Z uwagi na częstsze występowanie makrosomii płodu w populacji ogólnej oraz liczne kontrowersje związane

z koniecznością przeprowadzenia elektywnego cięcia cesarskiego w przypadku podejrzenia nadmiernego wzrastania płodu, szczególne znaczenie w postępowaniu okołoporodowym ma precyzyjne oszacowanie masy urodzeniowej noworodka. Zgodnie z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa makrosomię płodu, definiowaną jako masę urodzeniową płodu przekraczającą 4000g, stwierdza się odpowiednio u 15-20% i 40-45% kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1. Wykazano, iż w przypadku obu typów cukrzycy ryzyko nadmiernego wzrastania płodu podczas ciąży wzrasta dwu- lub nawet siedmiokrotnie. Powyższa obserwacja powoduje, iż cukrzyca obok matczynej otyłości stanowi jeden z głównych czynników ryzyka makrosomii płodu.

W połowie ubiegłego stulecia Pedersen przedstawił hipotezę, zgodnie z którą podwyższone stężenie glukozy w krwi kobiet z cukrzycą prowadzi do hiperglikemii i hiperinsulinemii w krążeniu płodu, i w rezultacie do jego nadmiernego wzrastania. Pomimo, iż od daty pierwotnej publikacji upłynęło blisko 70 lat, w dalszym ciągu hipoteza Pedersena stanowi najbardziej prawdopodobne wyjaśnienie procesów patogenetycznych prowadzących do wystąpienia makrosomii płodu w ciążach powikłanych GDM/PGDM. Wyniki późniejszych badań z zakresu patofizjologii wykazały, iż poza insuliną anaboliczne działanie czynników wzrostu, takich jak leptyna czy insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) prowadzi do przerostu tkanek miękkich płodu, niektórych organów wewnętrznych, takich jak serce czy wątroba oraz pępowiny. W zgodności z powyższymi obserwacjami wśród noworodków matek z cukrzycą odnotowano istotny wzrost grubości fałdów skórnych w okolicy podłopatkowej, brzucha oraz uda, a jednocześnie wykazano dobrą korelację pomiędzy pomiarami mechanicznymi i ultrasonograficznymi badanych tkanek. W ostatnich latach z uwagi na łatwość wizualizacji, jak również niski współczynnik zmienności pomiędzy obserwatorami, ultrasonograficzne pomiary tkanek miękkich płodu zostały poddane ewaluacji jako potencjalne predyktory wystąpienia makrosomii płodu w ciążach powikłanych GDM/PGDM. Niemniej uzyskane rezultaty okazały się niejednoznaczne, z częścią badań wskazującą na przydatność w detekcji makrosomii płodu jedynie pomiarów parametrów biometrycznych, takich jak tkanka tłuszczowa przedniej ściany brzucha oraz uda. Nie opublikowano dotychczas badań, w których jednocześnie dokonano analizy przydatności ultrasonograficznych pomiarów tkanek miękkich, serca i wątroby płodu oraz pępowiny w ocenie ryzyka wystąpienia makrosomii w ciążach z współistniejącą cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.

Podsumowując, głównym celem projektu jest analiza ekspresji transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 w łożysku u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1 oraz zaburzeniami wewnątrzmacicznego wzrastania płodu o typie makrosomii płodu, FGR i SGA. Na podstawie powyższej analizy dokonano oceny roli przezłożyskowego transferu glukozy w patogenezie zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu w wybranych patologich położniczych. Dodatkowo, ocenie poddano przydatność ultrasonograficznych pomiarów tkanek miękkich płodu w diagnostyce nadmiernego wzrastania płodu w ciążach powikłanych cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.

Nowatorskie elementy zawarte w cyklu prac (podsumowano w punktach):

- Pierwsze badanie oceniające łożyskową ekspresję transporterów GLUT-8 i GLUT-12 w ciążach powikłanych cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.
- Pierwsze badanie oceniające łożyskową ekspresję transporterów glukozy w grupie pacjentek z FGR wyselekcjonowanej na podstawie obowiązujących kryteriów Delphi.
- Pierwsze badanie oceniające łożyskową ekspresję transporterów glukozy w ciążach z współistniejącym SGA (small-for-gestational age fetus).
- Pierwsze badanie oceniające łożyskową ekspresję transportera glukozy GLUT-12 w ciążach powikłanych cukrzycą, FGR, SGA i makrosomią płodu o podłożu idiopatycznym.
- Pierwsze badanie, w którym jednocześnie poddano analizie liczne parametry biometryczne płodu (tkanka tłuszczowa, wątroba, serce) i popłodu (pępowina) w populacji pacjentek z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.

Podsumowanie osiągniętych wyników (w punktach):

- Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ekspresji transportera GLUT-1 w łożyskach kobiet z cukrzycą typu 1, jak również wykazano dodatnią korelację pomiędzy ekspresją białka, a masą urodzeniową noworodka.
- Zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie ekspresji transportera GLUT-1 oraz zwiększenie ekspresji transportera GLUT-3 w łożyskach kobiet z FGR.
- Odnotowano istotne statystycznie obniżenie ekspresji transportera GLUT-8 w łożyskach kobiet z SGA.
- Stwierdzono brak zmian w ekspresji transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 w łożyskach kobiet z makrosomią płodu o podłożu idiopatycznym.
- W przeprowadzonych badaniach USG stwierdzono istotny statystycznie wzrost grubości tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha, uda i okolicy podłopatkowej, długości wątroby, obwodu i pola powierzchni serca, grubości przegrody międzykomorowej serca oraz obwodu i pola powierzchni pępowiny wśród płodów pochodzących z ciąż powikłanych cukrzycą ciążową leczoną insuliną i cukrzycą typu 1.
- Wymiar dwuciemienny głowy, obwód brzucha, długość wątroby i grubość tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha płodu, jak również wzrost matki stanowią parametry o istotnym statystycznie wpływie na masę urodzeniową noworodka wśród pacjentek z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.
- Obwód brzucha, grubość tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha oraz długość kości udowej płodu stanowią istotne statystycznie predyktory wystąpienia makrosomii płodu $\geq 4000\text{g}$ wśród pacjentek z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.
- Opracowany wzór do szacowania masy urodzeniowej noworodka wykorzystujący pomiary grubości tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha, obwodu brzucha

oraz długości kości udowej płodu pozwolił na znaczące obniżenie średniego błędu pomiarowego w grupie kobiet z cukrzycą typu 1 w porównaniu do standardowej formuły Hadlocka (5.7% vs. 9.4%, $p < 0.05$).

- Opracowany wzór do predykcji wystąpienia makrosomii płodu wykorzystujący pomiary grubości tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha, obwodu brzucha oraz długości kości udowej płodu charakteryzuje się dużą precyzyjnością (AUC=0.923), a jego czułość, swoistość, pozytywna i negatywna wartość predykcyjna wynoszą odpowiednio 93.8%, 77.7%, 54.5% i 97.8%.

C. Analiza poszczególnych prac

Ad. 1 Expression of placental glucose transporter proteins in pregnancies complicated by fetal growth disorders.

Pierwsza praca z cyklu to rozdział w monografii stanowiący podstawę teoretyczną i uzupełnienie prac oryginalnych. W publikacji dokonano przeglądu piśmiennictwa i podsumowano wyniki dotychczasowych badań dotyczących łożyskowej ekspresji transporterów GLUT, ze szczególnym uwzględnieniem ciąż powikłanych zaburzeniami wewnątrzmacicznego wzrostania płodu. W pierwszej kolejności przedstawiono charakterystykę każdego z transporterów glukozy, przy czym z uwagi na znaczne różnice w budowie łożyska i odmienności w ekspresji GLUT obecne w modelach zwierzęcych, ograniczono się do badań prowadzonych na materiale ludzkim. Opisano zmiany w lokalizacji i ekspresji białek GLUT zachodzące w przebiegu ciąży w poszczególnych kompartmentach łożyska, jak również omówiono czynniki odpowiedzialne za regulację ekspresji wybranych transporterów glukozy. Na podstawie powyższych danych określono przypuszczalną funkcję każdej z izoform GLUT w maczyno-płodowym przepływie glukozy. W kolejnych podrozdziałach szczegółowej analizie poddano zmiany w łożyskowej ekspresji transporterów glukozy obecne w ciążach z współistniejącymi zaburzeniami wzrostania płodu oraz przedyskutowano znaczenie tych modyfikacji w patogenezie makrosomii płodu i FGR. Na zakończenie zaprezentowano wyniki badań dotyczących nowatorskich interwencji, które poprzez modyfikację łożyskowej ekspresji GLUT mogłyby w przyszłości ograniczyć ryzyko związane z zaburzeniami wewnątrzmacicznego wzrostania płodu.

Ad. 2 Placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi cukrzycę ciążową (GDM) i cukrzycę typu 1 (PGDM) stwierdza się odpowiednio u 5.8-12.9% i 0.16-0.24% kobiet w ciąży. Jednym z głównych powikłań cukrzycy w ciąży jest makrosomia płodu rozpoznawana u 15-20%

kobiet z GDM i 40-45% kobiet z PGDM i związana ze zwiększonym ryzykiem dystocji barkowej, urazów okołoporodowych i cięcia cesarskiego. Dane pochodzące z piśmiennictwa wskazują, iż jednym z czynników odpowiedzialnych za wystąpienie makrosomii płodu w ciąży z współistniejącą GDM/PGDM mogą być zaburzenia w łożyskowym transferze składników odżywczych, takich jak aminokwasy, tłuszcze czy glukoza. W przebiegu ciąży glukoza stanowi podstawowy substrat energetyczny dla rozwijającego się płodu, a jednym z kluczowych determinantów jej transferu przez łożysko jest ekspresja swoistych białek transportowych należących do rodziny GLUT. W naszych poprzednich publikacjach stwierdziliśmy istotny statystycznie wzrost ekspresji transporterów GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9 w łożyskach pochodzących z ciąż powikłanych cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą ciążową leczoną insuliną. Co więcej, w obu grupach pacjentek ekspresja izoform GLUT pozostawała w dodatniej korelacji z ultrasonograficznymi pomiarami tkanki tłuszczowej płodu oraz masą urodzeniową noworodka. Pomimo, iż stwierdzone zależności pośrednio potwierdziły hipotezę o roli nadmiernego transferu glukozy w patogenezie makrosomii płodu, liczba publikacji dotyczących ekspresji pozostałych białek GLUT w łożyskach kobiet z GDM/PGDM jest niewystarczająca. W odniesieniu do GLUT-3 jedynie w dwóch pracach oceniono łożyskową ekspresję transportera w ciążach z współistniejącą cukrzycą. Badane populacje były jednak nieliczne, a uzyskane wyniki nie uwzględniały potencjalnego wpływu terapii insuliną wśród pacjentek z GDM. Zarówno ekspresja transportera GLUT-8, jak i GLUT-12 nie została dotychczas poddana analizie w łożyskach pochodzących z ciąż powikłanych cukrzycą. Biorąc pod uwagę powyższe dane literaturowe celem niniejszej pracy była analiza łożyskowej ekspresji transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 w ciążach powikłanych cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1.

Do badania zakwalifikowano 103 pacjentki, w tym 30 z GDM leczoną wyłącznie dietą (GDMG1), 30 z GDM leczoną dietą i insuliną (GDMG2), 20 z PGDM typu 1 oraz 23 pacjentki w ciąży fizjologicznej, które stanowiły grupę kontrolną. Kryteria włączenia do badania stanowiły: wiek pacjentki powyżej 18 roku życia oraz ciąża pojedyncza powyżej 37 tygodnia. Z badania wykluczono pacjentki z ciążą powikłaną wadami rozwojowymi płodu, FGR, nadciśnieniem tętniczym przewlekłym lub indukowanym ciążą, przewlekłymi chorobami nerek lub wątroby, przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, nikotynizmem, jak również te pacjentki, u których ciąża była efektem zapłodnienia pozaustrojowego. GDM diagnozowano w oparciu o test doustnego obciążenia 75g glukozy wykonany pomiędzy 24 a 28 tygodniem ciąży zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia. W początkowym etapie leczenia wszystkie pacjentki z GDM otrzymały zalecenia dietetyczne i jedynie w przypadku niedostatecznej kontroli glikemii (glikemia czczo >90 mg/dl i/lub glikemia mierzona godzinę po posiłku >140 mg/dl) zdecydowano o rozpoczęciu terapii insuliną. Pacjentki z PGDM typu 1 otrzymywały insulinę przez cały okres ciąży. Bezpośrednio po porodzie/ cięciu cesarskim od każdej z uczestniczek badania pobrano dwa wycinki z środkowego i brzeżnego obszaru łożyska. Następnie w celu wykonania barwień immunohistochemicznych z każdego pobranego i utrwalonego wycinka przygotowano dwanaście skrawków parafinowych o grubości 5µm (po trzy do

oznaczenia każdego GLUT). Wizualizacja transporterów GLUT została przeprowadzona w ramach standardowego barwienia immunohistochemicznego z użyciem zestawu IHC Select® HRP/DAB (Merck Millipore, Darmstadt, Niemcy) oraz przeciwciał pierwszorzędowych przeciwko ludzkim białkom GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 i przeciwciała drugorzędowego sprzężonego z enzymem. Do ilościowej analizy ekspresji GLUT w barwionych skrawkach wykorzystano mikroskop świetlny Leica DMLB (Leica Microsystems Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania) oraz oprogramowanie przeznaczone do komputerowej morfometrii ilościowej (Quantimet 500C+ Image Processing and Analysis System; Leica Microsystems Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania). W każdym skrawku zostały poddane ocenie trzy pola widzenia, a ostateczny rezultat był średnią z wyników uzyskanych przez dwóch niezależnych obserwatorów. Całość procedury obejmującej przygotowanie i barwienie immunohistochemiczne skrawków łożyska z następczą morfometrią ilościową została przeprowadzona w Zakładzie Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wyniki analizy porównawczej między podgrupami wykazały obecność istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do parametrów, takich jak wiek ciąży, przedciążowy wskaźnik BMI, stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w III trymestrze ciąży, masa urodzeniowa noworodka (FBW) oraz masa łożyska. Mediana wieku ciążowego wśród pacjentek z PGDM była istotnie niższa w porównaniu do pacjentek z GDM i grupy kontrolnej (GDMG1: 39 tyg. vs. GDMG2: 39 tyg. vs. PGDM: 38 tyg. vs. kontrola: 39 tyg., $p < 0.001$). W grupie pacjentek z GDMG2 stwierdzono wyższe wartości przedciążowego wskaźnika BMI w porównaniu do pacjentek w ciąży fizjologicznej (GDMG1: 23.9 kg/m² vs. GDMG2: 25.9 kg/m² vs. PGDM: 25.7 kg/m² vs. kontrola: 21.6 kg/m², $p < 0.01$). Stężenie HbA1c w III trymestrze ciąży było wyższe w grupie pacjentek z PGDM w porównaniu do pacjentek z GDMG1 i GDMG2 (GDMG1: 5.1% vs. GDMG2: 5.3% vs. PGDM: 5.9%, $p < 0.001$). W odniesieniu do masy urodzeniowej noworodka analiza porównawcza wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentkami z PGDM, a pacjentkami z GDMG2 i w ciąży fizjologicznej (GDMG1: 3557.5g vs. GDMG2: 3357.5g vs. PGDM: 3732.5g vs. kontrola: 3410g, $p < 0.05$). Masa łożyska w grupie pacjentek z PGDM była wyższa w porównaniu do pacjentek z GDMG1 (GDMG1: 523g vs. GDMG2: 576.5g vs. PGDM: 705g vs. kontrola: 612.5g, $p < 0.05$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka noworodków, których masa urodzeniowa przekraczała 4000g (GDMG1: 20% vs. GDMG2: 10% vs. PGDM: 40% vs. kontrola: 13%, $p = 0.05$). Wykonane barwienia immunohistochemiczne potwierdziły obecność badanych białek GLUT w tkance łożyska. GLUT-1 stanowił dominującą izoformę z pozytywną ekspresją w błonach syncytio- (ST) i cytotrofoblastu (CT) oraz w śródbłonku naczyń (VE). Ekspresję transportera GLUT-3 potwierdzono w VE, błonach i cytosolu ST/CT oraz minimalnie w obrębie zrębu kosmków (VS). W odróżnieniu od wyżej wymienionych izoform ekspresja białek GLUT-8 i GLUT-12 była głównie cytoplazmatyczna i ograniczała się odpowiednio do ST i VE lub VS i VE. Wyniki przeprowadzonej analizy morfometrycznej wykazały istotny statystycznie wzrost ekspresji GLUT-1 wśród pacjentek z PGDM w porównaniu do pozostałych grup. Dodatkowo w tej samej grupie pacjentek, analiza korelacji wykazała istnienie dodatnich zależności pomiędzy ekspresją transportera GLUT-1, a FBW

($\rho=0.463$, $p<0.05$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ekspresji transporterów GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 pomiędzy pacjentkami z ciążą powikłaną GDM/PGDM, a pacjentkami w ciąży fizjologicznej.

Podsumowując, wyniki niniejszego badania przeprowadzonego na stosunkowo licznej populacji pacjentek z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1 potwierdziły obecność transporterów GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 i GLUT-12 w łożysku w III trymestrze ciąży. Podobnie do naszych wcześniejszych publikacji zaobserwowaliśmy zwiększoną ekspresję transportera GLUT-1 wśród pacjentek z PGDM. Dodatkowo, w tej samej grupie kobiet ekspresja GLUT-1 pozostawała w dodatniej korelacji z masą urodzeniową noworodka. Powszechne występowanie GLUT-1 w błonach trofoblastu w połączeniu z kluczową rolą syncytium w regulacji przezłożyskowego transferu glukozy powodują, iż zwiększona ekspresja transportera może stanowić jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za wzmożony przepływ glukozy do krążenia płodu, a w konsekwencji jego nadmierne wzrastanie w ciąży powikłanej PGDM.

Ad. 3 Differential Expression of Glucose Transporter Proteins GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in the Placenta of Macrosomic, Small-for-Gestational-Age and Growth-Restricted Foetuses.

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu (FGR) i makrosomia płodu, definiowana jako masa urodzeniowa przekraczająca 4000g, stanowią jedne z najczęstszych zaburzeń wzrastania płodu obserwowanych *in utero*. W badaniach populacyjnych wykazano związek FGR z powikłaniami, takimi jak obumarcie wewnątrzmaciczne płodu i poród przedwczesny, podczas gdy makrosomia płodu odpowiada za zwiększony odsetek urazów okołoporodowych, cięć cesarskich i krwotoków łożniczych. Jak wspomniano we wstępie FGR jest przykładem zaburzenia o złożonej etiologii, do rozwoju którego prowadzą liczne czynniki wywołujące. Do częstych przyczyn FGR należą między innymi: wady rozwojowe i aberracje chromosomowe u płodu, niewydolność łożyska związana z nadciśnieniem tętniczym i waskulopatiami u matki, niedożywienie, infekcje, hipoksja, a także ekspozycja na działanie toksyn i leków. Naturalną konsekwencją tak zróżnicowanej etiologii są trudności w doborze jednorodnych populacji do badań oraz interpretacji uzyskanych wyników. Łożyskowa ekspresja transporterów glukozy została poddana analizie w zaledwie kilku badaniach w populacji kobiet z FGR. W odniesieniu do transportera GLUT-1 wykazano niezmienną ekspresję białka, natomiast w przypadku transporterów GLUT-3 i GLUT-8 ekspresja była zwiększona wyłącznie w kompartmentcie maczynym łożyska. Jak wspomniano powyżej istotne ograniczenie przeprowadzonych badań stanowi heterogenność populacji wynikająca z niedostatecznie sprecyzowanych kryteriów wyłączenia, jak również z zastosowania nieaktualnych kryteriów diagnostycznych FGR. W ostatnim przypadku istnieje ryzyko popełnienia błędu metodologicznego polegającego na włączeniu do badanej populacji płodów SGA (*small-for-gestational age*), których rozwój wewnątrzmaciczny przebiega prawidłowo, a niska

masa urodzeniowa wynika z uwarunkowań konstytucjonalnych. Co istotne, dotychczas nie zbadano ekspresji białek GLUT w łożyskach pochodzących z ciąży z współistniejącym SGA. W odniesieniu do łożysk makrosomicznych płodów zdecydowana większość badań dotyczy pacjentek, których ciąża była powikłana cukrzycą lub otyłością. W jedynym opublikowanym dotychczas badaniu, w którym makrosomia miała charakter idiopatyczny oceniono ekspresję transporterów GLUT-3 oraz GLUT-4. Pomimo, iż autorzy nie wykazali różnic w ekspresji obu transporterów to uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością biorąc pod uwagę fakt, iż badaną populację stanowiło jedynie sześć płodów, których masa urodzeniowa przekraczała 4500g. Mając na uwadze powyższe argumenty, celem niniejszego badania była analiza łożyskowej ekspresji transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 w odpowiednio licznych i wyselekcjonowanych populacjach pacjentek z FGR, SGA i makrosomią płodu.

Do badania zakwalifikowano 70 kobiet, w tym 13 z FGR, 11 z SGA, 26 z makrosomią płodu ≥ 4000 g oraz 20 pacjentek w ciąży fizjologicznej, które stanowiły grupę kontrolną. Kryteria włączenia do badania stanowiły: wiek pacjentki powyżej 18 roku życia oraz ciąża pojedyncza powyżej 36 tygodnia. Z badania wykluczono pacjentki z ciążą powikłaną wadami rozwojowymi płodu, nadciśnieniem tętniczym przewlekłym lub indukowanym ciążą, stanem przedzrzucaawkowym, cukrzycą ciążową lub cukrzycą występującą przed ciążą, otyłością, przewlekłymi chorobami nerek lub wątroby, nikotynizmem, jak również te pacjentki, u których ciąża była efektem zapłodnienia pozaustrojowego. Noworodki klasyfikowano jako FGR zgodnie z kryteriami Delphi – bezpośrednio, gdy masa urodzeniowa noworodka nie przekraczała 3 percentyla, lub gdy zostały spełnione 3 z 5 warunków: masa urodzeniowa < 10 percentyla; długość ciała < 10 percentyla; obwód głowy < 10 percentyla; diagnoza FGR w badaniach prenatalnych i/lub występowanie chorób predysponujących u matki (nadciśnienie tętnicze, stan przedzrzucaawkowy). Biorąc pod uwagę fakt, iż stany predysponujące do FGR stanowiły kryteria wyłączenia z badania ostatni z wymienionych warunków nie został uwzględniony w końcowej klasyfikacji. Pomiary masy urodzeniowej, długości ciała i obwodu głowy noworodka oceniano zgodnie ze standardami opublikowanymi przez INTERGROWTH-21st Project. U każdej z pacjentek podejrzewanych o FGR/SGA w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym tj. w sytuacji, gdy szacowana masa płodu nie przekraczała 10 percentyla, ocenie poddawano przepływy w tętnicy pępowinowej, tętnicy środkowej mózgu i przewodzie żylnym płodu. W przypadku nieprawidłowych przepływów Dopplera i/lub, gdy szacowana masa płodu nie przekraczała 3 percentyla stawiano diagnozę FGR. Noworodki, których masa urodzeniowa zawierała się w przedziale pomiędzy 3 a 10 percentylem, i które nie spełniały kryteriów Delphi klasyfikowano jako SGA. Makrosomię płodu definiowano jako masę urodzeniową ≥ 4000 g niezależnie od wieku ciąży. W rezultacie do grupy kontrolnej włączono jedynie te pacjentki, które urodziły noworodki ważące mniej niż 4000g, i które nie zostały sklasyfikowane jako FGR/SGA. Do analizy ekspresji transporterów glukozy w barwionych immunohistochemicznie preparatach łożyska wykorzystano komputerową morfometrię ilościową. Szczegółowy opis zastosowanych procedur laboratoryjnych przedstawiono przy omawianiu drugiej publikacji z cyklu (Ad. 2).

Wyniki analizy porównawczej między podgrupami wykazały obecność istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do parametrów, takich jak wiek ciąży, przedciążowy wskaźnik BMI, masa urodzeniowa noworodka (FBW) oraz masa łożyska. Mediana wieku ciążowego wśród pacjentek z FGR była istotnie niższa w porównaniu do pacjentek z pozostałych grup (FGR: 37 tyg. vs. SGA: 39 tyg. vs. makrosomia: 40 tyg. vs. kontrola: 39 tyg., $p < 0.001$). W grupie pacjentek z makrosomią płodu stwierdzono wyższe wartości przedciążowego wskaźnika BMI w porównaniu do pacjentek z SGA oraz grupy kontrolnej (FGR: 23.8 kg/m² vs. SGA: 21 kg/m² vs. makrosomia: 25.3 kg/m² vs. kontrola: 21.4 kg/m², $p < 0.05$). W odniesieniu do masy urodzeniowej noworodka analiza porównawcza wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentkami z rozpoznaną makrosomią płodu, a pacjentkami z pozostałych grup (FGR: 2100g vs. SGA: 2580g vs. makrosomia: 4207.5g vs. kontrola: 3240g, $p < 0.05$). Dodatkowo, masa urodzeniowa w grupie kontrolnej była istotnie wyższa w porównaniu do noworodków z FGR ($p < 0.001$). Podobnie jak FBW, masa łożyska w grupie pacjentek z makrosomią i grupie kontrolnej była istotnie wyższa w porównaniu do pacjentek z FGR i SGA (FGR: 321g vs. SGA: 379g vs. makrosomia: 657g vs. kontrola: 593g, $p < 0.05$). Wykonane barwienia immunohistochemiczne preparatów łożyska nie wykazały różnic w lokalizacji poszczególnych transporterów glukozy w porównaniu do wyników przedstawionych we wcześniejszej publikacji (Ad. 2). Przeprowadzona analiza morfometryczna wykazała istotnie niższą ekspresję transportera GLUT-1 oraz wyższą ekspresję transportera GLUT-3 wśród pacjentek z FGR w porównaniu do pozostałych grup. Ponadto, łożyskowa ekspresja białka GLUT-8 była znacząco niższa w grupie kobiet z SGA. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ekspresji transportera GLUT-12, jak również nie zaobserwowano różnic w ekspresji badanych izoform GLUT pomiędzy pacjentkami z makrosomią płodu, a pacjentkami, których noworodki ważyły mniej niż 4000g.

Podsumowując, wyniki przedstawionego badania wykazały istotne zmiany w ekspresji transporterów GLUT-1 i GLUT-3 w łożyskach pochodzących z ciąży powikłanych FGR. Wytłumaczenie powyższych obserwacji może wynikać z właściwości poszczególnych transporterów, mianowicie GLUT-3 charakteryzuje się niemal dwukrotnie większym powinowactwem do glukozy od GLUT-1, a jego ekspresja w łożysku ulega zwiększeniu w warunkach hipoksji. W rezultacie w warunkach ograniczonego przepływu krwi w krążeniu maciczo-łożyskowym i hipoksji, które niejednokrotnie towarzyszą FGR, GLUT-3 wydaje się być bardziej efektywną izoformą pod względem kinetyki transportu. Zgodnie z przyjętą przez nas hipotezą niekorzystne środowisko wewnątrzmaciczne związane z FGR powoduje, iż ekspresja podstawowego transportera glukozy GLUT-1 w łożysku maleje. To z kolei uruchamia mechanizm kompensujący mający na celu podtrzymanie dostaw węglowodanów do płodu jakim jest wzrost ekspresji transportera GLUT-3. Interesującą obserwacją jest nieopisana dotychczas w literaturze niższa ekspresja białka GLUT-8 wśród pacjentek z SGA. Dostępne dane literaturowe są ograniczone i nie wskazują jednoznacznie na możliwe przyczyny tego zjawiska, niemniej w badaniach przeprowadzonych u myszy pozbawionych genu *SLC2A8* (kodującego białko GLUT-8), autorzy zaobserwowali zaburzony proces decydualizacji potencjalnie prowadzący do nieprawidłowej placentacji. Pomimo

względnie „fizjologicznego” obrazu płodów SGA, liczne doniesienia naukowe wskazują na towarzyszące SGA nieprawidłowości w budowie łożyska. Kończąc potwierdziliśmy, iż przeciwnie do ciąży z współistniejącymi SGA i FGR, idiopatyczna makrosomia płodu tj. bez towarzyszącej cukrzycy lub otyłości, nie jest związana ze zmianami w łożyskowej ekspresji wybranych glukotransporterów.

Ad. 4 Ultrasound evaluation of the fetal fat tissue, heart, liver and umbilical cord measurements in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus: potential application in the fetal birth-weight estimation and prediction of the fetal macrosomia.

W przebiegu ciąży makrosomia płodu jest związana z licznymi powikłaniami obejmującymi między innymi: przedłużony pierwszy i drugi okres porodu, dysproporcję główkowo-miednicową, dystocję barkową, zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego, urazy dróg rodnych, krwotok poporodowy, niedotlenienie okołoporodowe oraz zwiększoną umieralność noworodków. Kluczową rolę w ograniczaniu ryzyka związanego z nadmiernym wzrastaniem płodu *in utero* odgrywają działania prewencyjne mające na celu możliwie precyzyjne oszacowanie masy urodzeniowej noworodka (FBW) w okresie bezpośrednio poprzedzającym poród. W rezultacie możliwe jest podjęcie wcześniejszej interwencji pod postacią indukcji porodu lub elektywnego cięcia cesarskiego. We współczesnym położnictwie ultrasonografia jako metoda powszechnie dostępna, bezpieczna i tania wydaje się idealnym narzędziem do oceny tempa wzrastania płodu i szacowania FBW, stąd sukcesywnie zastępuje ocenę kliniczną. Niemniej przeprowadzone badania wykazały, iż w przypadku makrosomii płodu różne formuły wykorzystujące pomiary ultrasonograficzne cechuje tendencja do niedoszacowania FBW o co najmniej 300g, z czułością i swoistością kalkulacji wynoszącą odpowiednio 33-69% i 77-98%. Co więcej udowodniono, iż ultrasonograficzna ocena masy urodzeniowej w okresie 7 dni poprzedzających poród wiąże się z niedoszacowaniem FBW o więcej niż 15% w 26.3% ciąż powikłanych cukrzycą w porównaniu do 5.4% ciąż fizjologicznych. Zgodnie z powszechnie akceptowaną opinią jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za błędy pomiarowe w badaniu ultrasonograficznym jest obserwowana odmienna kompozycja tkankowa płodów pochodzących z ciąż powikłanych cukrzycą obejmująca między innymi przerost tkanek miękkich (tkanka tłuszczowa, mięśnie) i niektórych organów wewnętrznych (serce, wątroba). Przykładowo, badania ultrasonograficzne przeprowadzone wśród kobiet z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1 wykazały istotny i progresywny wzrost grubości tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha, okolicy podłopatkowej i uda już od 25-26 tygodnia ciąży, jak również dodatnią korelację pomiarów z FBW. W odniesieniu do wątroby płodu w grupie kobiet z cukrzycą typu 1 istotny wzrost długości prawego płata odnotowuje się już w 18 tygodniu ciąży. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty celem niniejszego badania jest analiza porównawcza pomiarów ultrasonograficznych tkanek miękkich, serca i wątroby płodu oraz pępowiny wśród kobiet z ciążą powikłaną cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1. Na podstawie

uzyskanych wyników ocenie poddano przydatność wyżej wymienionych parametrów biometrycznych w szacowaniu masy urodzeniowej noworodka i predykcji wystąpienia makrosomii płodu w ciążyach z współistniejącą nietolerancją glukozy.

Do badania zakwalifikowano 144 pacjentki, w tym 40 z GDM leczoną wyłącznie dietą (GDMG1), 40 z GDM leczoną dietą i insuliną (GDMG2), 24 z PGDM typu 1 oraz 40 pacjentek w ciąży fizjologicznej, które stanowiły grupę kontrolną. Kryteria włączenia do badania stanowiły: wiek pacjentki powyżej 18 roku życia oraz ciąża pojedyncza powyżej 37 tygodnia. Z badania wykluczono pacjentki z ciążą powikłaną wadami rozwojowymi płodu, FGR, nadciśnieniem tętniczym przewlekłym lub indukowanym ciążą, przewlekłymi chorobami nerek lub wątroby, przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, małowodniem, nikotynizmem, jak również te pacjentki, u których ciąża była efektem zapłodnienia pozaustrojowego. GDM diagnozowano w oparciu o test doustnego obciążenia 75g glukozy wykonany pomiędzy 24 a 28 tygodniem ciąży zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia. W początkowym etapie leczenia wszystkie pacjentki z GDM otrzymały zalecenia dietetyczne i jedynie w przypadku niedostatecznej kontroli glikemii (glikemia czczo >90 mg/dl i/lub glikemia mierzona godzinę po posiłku >140 mg/dl) zdecydowano o rozpoczęciu terapii insuliną. Pacjentki z PGDM typu 1 otrzymywały insulinę przez cały okres ciąży.

U wszystkich uczestniczek badania w okresie 72 godzin poprzedzających poród/cięcie cesarskie wykonano badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem aparatu Voluson E6 (GE Healthcare, Chicago, USA) wyposażonego w głowicę typu convex o zakresie częstotliwości 1-5 MHz. Podczas każdego badania ocenie poddano standardowe i niestandardowe parametry biometryczne płodu, takie jak: wymiar dwuciemienny głowy (BPD), obwód głowy (HC), obwód brzucha (AC), długość kości udowej (FL), grubość tkanki tłuszczowej okolicy podłopatkowej (SSFM), grubość tkanki tłuszczowej przedniej ściany brzucha (AFM), grubość tkanki tłuszczowej w połowie długości uda (MTFM), grubość tkanek miękkich w połowie długości uda (MTLM), obwód i pole powierzchni serca (HeC/HeA), obwód i pole powierzchni klatki piersiowej (ThC/ThA), grubość przegrody międzykomorowej serca (IVS) oraz długość wątroby (LL). Pomiarom poddano również parametry sznura pępowinowego, takie jak obwód i pole powierzchni (UmC/UmA), obwód i pole powierzchni żyły pępowinowej (UvC/UvA), obwód i pole powierzchni tętnic pępowinowych (UaC/UaA), całkowite pole powierzchni naczyń pępowinowych (UveA) oraz pole powierzchni galarety Whartona (WjA). Pomiary powyższych parametrów zostały wykonane zgodnie z opisami przedstawionymi w dostępnym piśmiennictwie.

Wyniki analizy porównawczej między podgrupami wykazały obecność istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ultrasonograficznych pomiarów struktur, takich jak BPD, HC, SSFM, AFM, MTFM, HeC, HeA, IVS, LL, UmC, UmA, UveA i WjA. Co istotne, mediany większości pomiarów były znacząco wyższe wśród pacjentek z PGDM i GDMG2 w porównaniu do pacjentek z GDMG1 i w ciąży fizjologicznej. Zarówno masa urodzeniowa noworodka (GDMG1: 3425g vs. GDMG2: 3535g vs. PGDM: 3945g vs. kontrola: 3480g, $p<0.01$), jak i odsetek płodów ważących ≥ 4000 g (GDMG1: 17.5% vs. GDMG2: 17.5% vs. PGDM: 45.8% vs. kontrola: 17.5%, $p<0.05$) były najwyższe w grupie pacjentek z PGDM w porównaniu do pozostałych grup. Przeprowadzona analiza korelacji dla całej populacji

wykazała obecność silnych, dodatnich współzależności pomiędzy masą urodzeniową noworodka, a pomiarami AC ($r=0.72$, $p<0.001$), AFM ($r=0.65$, $p<0.001$), SSFM ($r=0.62$, $p<0.001$), HeC ($r=0.62$, $p<0.001$), HeA ($r=0.63$, $p<0.001$), ThC ($r=0.62$, $p<0.001$), ThA ($r=0.63$, $p<0.001$) oraz LL ($r=0.59$, $p<0.001$). W celu wyselekcjonowania parametrów o istotnym statystycznie wpływie na masę urodzeniową noworodka, przeprowadzono analizę metodą regresji liniowej z wykorzystaniem zgromadzonych danych klinicznych i ultrasonograficznych. Wyniki analizy wskazały na wzrost matki (E 12.8, 95%CI 5.0-20.5; $p<0.01$), jak również ultrasonograficzne pomiary BPD (E 14.7, 95%CI 0.6-28.9; $p<0.05$), AC (E 84.2, 95%CI 57.7-110.8; $p<0.001$), AFM (E 101.4, 95%CI 43.8-158.9; $p<0.001$) i LL (E 14.8, 95%CI 3.6-25.9; $p<0.05$) jako istotne statystycznie parametry w estymacji masy urodzeniowej noworodka. W dalszej kolejności, wykorzystując metodę regresji logistycznej, określono parametry będące predyktorami wystąpienia makrosomii płodu. Spośród analizowanych zmiennych wzrost pomiarów AC (OR 1.37, 95%CI 1.0–1.9; $p<0.05$), AFM (OR 3.98, 95%CI 2.0–8.7; $p<0.001$) i FL (OR 1.23, 95%CI 1.0–1.5; $p<0.05$) w największym stopniu zwiększał ryzyko porodu noworodka ważącego ≥ 4000 g. Wykorzystując powyższe zmienne opracowano dwa wzory matematyczne mające na celu określenie ryzyka wystąpienia makrosomii płodu, jak również oszacowanie masy urodzeniowej noworodka w populacji kobiet z GDM/PGDM. W odniesieniu do pierwszego wzoru: $\log(1/1-p) = -37.994 + 0.205 * FL(\text{mm}) + 0.316 * AC(\text{cm}) + 1.382 * AFM(\text{mm})$ analiza krzywej ROC wykazała, iż charakteryzuje się on dużą precyzyjnością w detekcji makrosomii (AUC=0.923), a jego czułość, specyficzność, pozytywna i negatywna wartość predykcyjna wynoszą odpowiednio 93.8%, 77.7%, 54.5% i 97.8%. Obliczenia szacowanej masy urodzeniowej noworodka z wykorzystaniem drugiego wzoru: $EFW(\text{g}) = -2254.942 + 17.204 * FL(\text{mm}) + 105.531 * AC(\text{cm}) + 131.347 * AFM(\text{mm})$ porównano do powszechnie stosowanej formuły Hadlocka (BPD, HC, AC, FL). Pomimo, iż średni błąd pomiarowy nowego wzoru dla całej populacji okazał się niższy, nie wykazano istotności statystycznej (6.4% vs. 7.2%, $p=0.09$). Jednocześnie w grupie kobiet z PGDM wykorzystanie nowej formuły umożliwiło znaczące obniżenie błędu pomiarowego (5.7% vs. 9.4%, $p<0.05$).

Podsumowując, zgodnie z naszą najlepszą wiedzą prezentowane badanie jest pierwszym, w którym dokonano jednoczesnej oceny licznych standardowych i niestandardowych parametrów biometrycznych płodu z wykorzystaniem ultrasonografii w populacji pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1. Wyniki badania wykazały istotne zwiększenie pomiarów tkanki tłuszczowej (AFM, SSFM, MTFM), grubości przegrody międzykomorowej serca oraz długości wątroby płodu, jak również niektórych parametrów sznura pępowinowego (UmC, UmA, UveA, WjA) wśród pacjentek z cukrzycą ciążową leczoną insuliną i cukrzycą typu 1. Obok standardowo wykonywanych pomiarów biometrycznych, niektóre z wyżej wymienionych parametrów, takie jak AFM, mogą znaleźć zastosowanie w monitorowaniu wzrastania płodu, szacowaniu masy urodzeniowej noworodka i predykcji wystąpienia makrosomii płodu w ciążach z współistniejącą nietolerancją glukozy.

VII. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Uzupełnienie mojego podstawowego osiągnięcia stanowi cykl publikacji wchodzących w skład dysertacji doktorskiej i będący wynikiem współpracy z Zakładem Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W przeprowadzonych badaniach na grupie 53 pacjentek z cukrzycą ciążową oraz cukrzycą typu 1 po raz pierwszy jednoznacznie wykazaliśmy obecność transportera GLUT-4 w trofoblaście łożyska w ciąży donoszonej. Biorąc pod uwagę fakt, iż GLUT-4 jest podstawową izoformą odpowiedzialną za zależny od insuliny transfer glukozy w ludzkich tkankach, powyższe odkrycie ma istotne znaczenie dla zrozumienia mechanizmów regulujących matczyno-płodową wymianę substratów energetycznych i podważa dotychczasową hipotezę o braku stymulującego wpływu insuliny na transport glukozy w łożysku w III trymestrze ciąży. W przedstawionym cyklu publikacji wykazaliśmy ponadto zwiększenie ekspresji transporterów GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9 w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą ciążową leczoną insuliną charakteryzujących się wysokim odsetkiem porodów makrosomicznych płodów. Powyższe obserwacje mogą wskazywać na rolę przezłożyskowego transferu glukozy w patogenezie makrosomii płodu w ciążach powikłanych cukrzycą wymagającą terapii insuliną. Potwierdzenie możliwych zależności stanowią wyniki ostatniej z cyklu publikacji, w której stwierdziliśmy istotne statystycznie korelacje pomiędzy pomiarami tkanki tłuszczowej płodu w badaniu ultrasonograficznym oraz masą urodzeniową noworodka, a łożyskową ekspresją białek GLUT wśród pacjentek z cukrzycą leczoną insuliną.

1. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Pazura-Turowska M, Sawicki W, Cendrowski K. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42(2):209-217.

IF 2,887

MNiSW 15

2. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine* 2017;55(3):799-808.

IF 3,179

MNiSW 25

3. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Analysis of correlations between the placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and selected maternal and fetal parameters in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019;32(4):650-659.

Epidemiologia cukrzycy w ciąży i analiza czynników ryzyka cukrzycy ciążowej w populacji polskich kobiet w latach 2012 i 2017 stały się tematem przewodnim publikacji przygotowanej w ramach „Klubu 35” i we współpracy z naukowcami z Międzynarodowego Instytutu ds. Badań Prewencyjnych Akademii Kaliskiej, Kliniki Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz II Kliniki Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. W wyniku analizy zgromadzonych w odstępie pięciu lat 6276 kwestionariuszy pochodzących z blisko 400 szpitali w Polsce odnotowaliśmy istotny statystycznie wzrost odsetka kobiet z cukrzycą w ciąży (2012: 4.5% vs. 2017: 7.2%, $p < 0.05$). Zarówno w roku 2012, jak i 2017 niemal 90% przypadków cukrzycy w ciąży stanowiła cukrzyca ciążowa. Co ważne, uzyskane wyniki wykazały istotny wzrost odsetka przypadków cukrzycy ciążowej diagnozowanej w I trymestrze ciąży (2012: 3.5% vs. 2017: 13.6%, $p < 0.05$). Czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej w 2017 roku były wiek pacjentki powyżej 40 roku życia (OR=2.4; [95% CI:1.2–4.8]), nadwaga (OR=2.6; [95%CI:1.9–3.4]) i otyłość (OR=2.4; [95%CI:1.6–3.6]) występujące przed ciążą oraz wcześniejszy poród dziecka o masie ≥ 4000 g (OR=1.7; [95% CI:1.1–2.7]). Biorąc pod uwagę, iż zgodnie z naszą wiedzą uzyskane wyniki są najbardziej aktualnymi danymi dotyczącymi polskiej populacji, to mają istotne znaczenie dla opracowania przyszłych rekomendacji postępowania z pacjentkami w ciąży z współistniejącą cukrzycą.

1. Wojtyła C, **Stanirowski P**, Gutaj P, Ciebiera M, Wojtyła A. Perinatal Outcomes in a Population of Diabetic and Obese Pregnant Women-The Results of the Polish National Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18(2):560.

Moje pozostałe prace związane z tematyką cukrzycy w ciąży dotyczą zastosowania nowoczesnych metod monitorowania glikemii u pacjentek z cukrzycą ciążową oraz diagnostyki rzadkich i uwarunkowanych genetycznie postaci cukrzycy typu MODY. Metoda ciągłego monitorowania glikemii jest nową technologią, której skuteczność w detekcji epizodów hipo- i hiperglikemii oraz prewencji nadmiernego wzrastania płodu potwierdzono wśród pacjentek z cukrzycą typu 1. Niestety w dalszym ciągu brakuje długoterminowych badań przeprowadzonych na odpowiednio licznej populacji kobiet z cukrzycą ciążową. W 2020 roku w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego rozpoczęliśmy badanie kliniczne: „Flash Glucose Monitoring in Gestational Diabetes Mellitus: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (FLAMINGO)” (ClinicalTrials.gov: NCT04422821), którego celem jest ocena wpływu metody ciągłego monitorowania glikemii na wybrane wyniki położnicze wśród pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową.

W pracy dotyczącej cukrzycy monogenowej zwróciliśmy uwagę, iż około 1-2% przypadków hiperglikemii w ciąży to niezdiagnozowana cukrzyca typu MODY. Biorąc pod uwagę częsty subkliniczny przebieg, jak również różnice w terapii oraz powikłaniach krótko- i długoterminowych u noworodków, istotne jest odpowiednio wczesne rozpoznanie cukrzycy o podłożu genetycznym. Ocena mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie cukrzycy typu MODY w populacji pacjentek z cukrzycą ciążową o atypowym przebiegu leczonych w ambulatorium I Kliniki Położnictwa i Ginekologii jest tematem kolejnego badania, w którym uczestniczę.

1. Majewska A, Wojda B, Małek A, **Stanirowski P**, Bomba-Opoń D. Nowe aspekty monitorowania i leczenia cukrzycy ciążowej. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2020;5(2):47-55.

MNiSW 40

2. Majewska A, **Stanirowski P**, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021;11(3):e041486.

IF 2,692

MNiSW 100

3. Majewska A, **Stanirowski P**, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in Pregnancy: A Review. *Current Diabetes Reviews* 2022 doi: 10.2174/1573399818666220128124043.

MNiSW 70

W kręgu moich zainteresowań znajduje się często pomijana w codziennej praktyce klinicznej tematyka prewencji i terapii zakażeń miejsca operowanego w położnictwie i ginekologii. W swoich badaniach uwagę skupiłem na wykazujących właściwości hydrofobowe opatrunkach impregnowanych chlorkiem dialkylkarbamoilu (DACC), w tym możliwości ich wykorzystania w profilaktyce zakażeń ran u pacjentek po przebytym cięciu cesarskim. W przeprowadzonym badaniu pilotażowym obejmującym grupę 142 kobiet odnotowaliśmy zmniejszenie odsetka zakażeń ran pooperacyjnych po zastosowaniu opatrunków impregnowanych DACC (2.8% vs. 9.8%, $p=0.08$) oraz istotnie rzadszą konieczność wdrożenia systemowej antybiotykoterapii (0% vs. 7%, $p<0.05$) w porównaniu do standardowego opatrunku chirurgicznego (SSD). Wyniki badania pilotażowego i zaobserwowana tendencja spadkowa pozwoliły na przeprowadzenie *power analysis* do randomizowanego badania klinicznego: „Study to Evaluate DACC Dressings for the Prevention of Surgical Site Infections in Women Undergoing Caesarean Section” (ClinicalTrials.gov: NCT02168023), w którym byłem głównym badaczem. Finalnie do badania zakwalifikowano 543 kobiety po przebytym cięciu cesarskim, a jego wyniki potwierdziły skuteczność opatrunków impregnowanych DACC w prewencji

zakażeń miejsca operowanego – spadek odsetka infekcji ran pooperacyjnych z 5.2% do 1.8%, $p=0.04$. Ponadto wyniki wieloczynnikowej regresji logistycznej wskazały na przedciążowy wskaźnik BMI (aOR=1.08; [95%CI:1.0-1.2]; $p<.05$), palenie tytoniu w ciąży (aOR=5.34; [95%CI:1.6-15.4]; $p<.01$) oraz aplikację SSD (aOR=2.94; [95%CI:1.1-9.3]; $p<.05$) jako główne czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia rany po cięciu cesarskim. Wartościowym uzupełnieniem badania była analiza efektywności kosztowej zastosowanych opatrunków przeprowadzona w warunkach polskiego szpitala i z wykorzystaniem cennika procedur przygotowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Wyniki analizy, w której wykazaliśmy znaczące obniżenie kosztów związanych z leczeniem zakażonych ran pooperacyjnych zapoczątkowały współpracę z naukowcami z York Health Economics Consortium Uniwersytetu w Yorku pod kierownictwem Profesora Johna Posnetta. Efektem wspólnych działań jest publikacja dotycząca efektywności kosztowej opatrunków impregnowanych DACC w prewencji zakażeń miejsca operowanego na podstawie wycen świadczeń medycznych obowiązujących w National Health Service (NHS) w Wielkiej Brytanii. Podobnie jak w warunkach polskich stwierdzono istotną redukcję kosztów związanych z leczeniem pojedynczego epizodu zakażenia rany wynoszącą £119.07. Cykl przedstawionych prac stał się podstawą do wydania w lutym 2021 roku rekomendacji przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w Wielkiej Brytanii zalecających stosowanie opatrunków impregnowanych DACC w prewencji zakażeń miejsca operowanego u kobiet po przebytym cięciu cesarskim jako metody o udowodnionej skuteczności i potwierdzonej efektywności kosztowej.

1. **Stanirowski PJ**, Wnuk A, Cendrowski K, Sawicki W. Growth factors, silver dressings and negative pressure wound therapy in the management of hard-to-heal postoperative wounds in obstetrics and gynecology: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2015;292(4):757-775.

IF 1,68

MNiSW 15

2. **Stanirowski PJ**, Kociszewska A, Cendrowski K, Sawicki W. Dialkylcarbamoyl chloride-impregnated dressing for the prevention of surgical site infection in women undergoing cesarean section: a pilot study. *Archives of Medical Science* 2016;12(5):1036-1042.

IF 1,969

MNiSW 30

3. **Stanirowski PJ**, Bizoń M, Cendrowski K, Sawicki W. Randomized controlled trial evaluating dialkylcarbamoyl chloride impregnated dressings for the prevention of surgical site infection in adult women undergoing cesarean section. *Surgical Infections* 2016;17(4):427-435.

IF 1,139

MNiSW 25

4. **Stanirowski PJ**, Davies H, McMaster J, Mealing S, Sawicki W, Cendrowski K, Posnett J. Cost-effectiveness of a bacterial-binding dressing to prevent surgical site infection following caesarean section. *Journal of Wound Care* 2019;28(4):222-228

IF 1,798

MNiSW 70

Ostatni z cykli publikacji, w których przygotowaniu aktywnie uczestniczyłem, jest efektem działalności naukowej w referencyjnym ośrodku ginekologii onkologicznej i dotyczy wykorzystania markerów biochemicznych (Ca-125, HE4) w diagnostyce różnicowej nowotworów endometrium i guzów przydatków. W odniesieniu do pierwszej grupy nowotworów wykazaliśmy, iż w porównaniu do białka Ca-125 oznaczenie stężenia markera HE4 pozwala na skuteczniejsze różnicowanie niskich (G1) i zaawansowanych (G2, G3) stopni złośliwości histologicznej oraz stopni klinicznego zaawansowania IA i IB raka endometrium. Podobnie w przypadku różnicowania złośliwych i łagodnych guzów przydatków odnotowaliśmy wyższość oznaczeń HE4 nad Ca-125. Z drugiej strony zastąpienie Ca-125 przez HE4 we wzorach stosowanych do obliczeń indeksów złośliwości nowotworu jajnika (Risk of Malignancy Index, RMI) nie wpłynęło na poprawę możliwości diagnostycznych.

1. Abdalla N, Piórkowski R, **Stanirowski PJ**, Słomka A, Cendrowski K, Sawicki W. Assessment of levels of the tumor markers HE4 and CA125 considering staging, grading and histological types of endometrial cancer. *Menopause Review* 2016;15(3):133-137.

MNiSW 8

2. Abdalla N, Piórkowski R, **Stanirowski P**, Cendrowski K, Sawicki W. Can Replacing CA125 with HE4 in Risk of Malignancy Indices 1-4 Improve Diagnostic Performance in the Presurgical Assessment of Adnexal Tumors? *Biomed Research International* 2017;2017:6712376.

IF 2,583

MNiSW 25

3. Abdalla N, Piórkowski R, Bachanek M, **Stanirowski P**, Cendrowski K, Sawicki. Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women? *Disease Markers* 2018;2018:5289804.

IF 2,761

MNiSW 25

VIII. ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH

1. **Stanirowski PJ**, Lipa M, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Expression of placental glucose transporter proteins in pregnancies complicated by fetal growth disorders. In: Donev R (ed) *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology - Transport Proteins*, 1st edn. Academic Press, San Diego, 2021;123:95-131 ISBN: 978-0-12-822087-0.

IF 3,507

MNiSW 50

IX. PROJEKTY BADAWCZE

1. 2013 – 2015 główny badacz w pilotażowym, a następnie randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność opatrunków impregnowanych chlorkiem dialkylkarbamoilu (DACC) w prewencji zakażeń miejsca operowanego u kobiet po przebytym cięciu cesarskim: „Study to Evaluate DACC Dressings for the Prevention of Surgical Site Infections in Women Undergoing Caesarean Section” (ClinicalTrials.gov: NCT02168023).
2. Od 2020 roku badacz w projekcie badawczym: “Flash Glucose Monitoring in Gestational Diabetes Mellitus: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (FLAMINGO)” (ClinicalTrials.gov: NCT04422821) mającym na celu ocenę skuteczności ciągłego monitorowania glikemii metodą FGM u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową.
3. Od 2022 roku główny badacz w Polsce w wieloośrodkowym projekcie badawczym: „European study on clinical utility of glycosylated fibronectin for assessment of hypertensive disorders in pregnancy (EUGLYF-HIP)”. Celem projektu jest ocena przydatności klinicznej glikozylowanej fibronektyny jako markera predykcji stanu przedrzucawkowego.

X. GRANTY

1. grant Młodzi Badacze (nr. 1W51/M/MB1/N/20) przyznany przez Warszawski Uniwersytet Medyczny w 2020 roku na realizację projektu pt. "Analiza łożyskowej ekspresji transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-3 i GLUT-8 w ciążach powikłanych cukrzycą i zaburzeniami wewnątrzmacicznego wzrastania płodu" (kwota finansowania 20 000 PLN).
2. grant Młodzi Badacze (nr. 2WA/PM23D/14) przyznany przez Warszawski Uniwersytet Medyczny w 2014 roku na realizację projektu pt. "Analiza ekspresji transporterów glukozy GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9 w łożysku u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych" (kwota finansowania 12 500 PLN).

XI. WSPÓŁPRACA NAUKOWA I STAŻE ZAGRANICZNE

1. Współpraca z naukowcami z Międzynarodowego Instytutu ds. Badań Prewencyjnych Akademii Kaliskiej, Kliniki Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz II Kliniki Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie w ramach Klubu 35 PTGiP. Wynikiem współpracy jest publikacja:

Wojtyła C, **Stanirowski P**, Gutaj P, Ciebiera M, Wojtyła A. Perinatal Outcomes in a Population of Diabetic and Obese Pregnant Women-The Results of the Polish National Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18(2):560.

IF 3,39

MNiSW 140

2. Współpraca z naukowcami z York Health Economics Consortium Uniwersytetu w Yorku w Wielkiej Brytanii w ramach projektu oceniającego efektywność kosztową opatrunków impregnowanych DACC w prewencji zakażeń rany pooperacyjnej u pacjentek po przebytym cięciu cesarskim. Wynikiem współpracy jest publikacja:

Stanirowski PJ, Davies H, McMaster J, Mealing S, Sawicki W, Cendrowski K, Posnett J. Cost-effectiveness of a bacterial-binding dressing to prevent surgical site infection following caesarean section. *Journal of Wound Care* 2019;28(4):222-228.

IF 1,798

MNiSW 70

3. Współpraca z Zakładem Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (obecnie Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Wydziału Nauk o Zdrowiu). Wynikiem współpracy jest cykl publikacji:

1. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Pazura-Turowska M, Sawicki W, Cendrowski K. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42(2):209-217.

IF 2,887

MNiSW 15

2. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine* 2017;55(3):799-808.

IF 3,179

MNiSW 25

3. **Stanirowski PJ**, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Analysis of correlations between the placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and selected maternal and fetal parameters in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019;32(4):650-659.

IF 1,737

MNiSW 70

Staż zagraniczne:

14.03.2022-17.04.2022 Staż kliniczny w Sourasky Medical Center będącym jednostką afiliacyjną Uniwersytetu Medycznego w Tel-Awiiwie, Izrael. W ramach stażu uczestniczyłem w pracy Oddziału Patologii Ciąży oraz Ambulatorium dla pacjentek z ciążą powikłaną cukrzycą (5 tygodni).

XII. NAGRODY

1. Nagroda Klubu 35 i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników za publikację oryginalną o najwyższym współczynniku Impact Factor w 2017 roku "Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta", XXXIII Kongres PTGiP, 13-15 września 2018r, Warszawa.
2. Druga nagroda World Union of Wound Healing Societies i Journal of Wound Care w kategorii "Cost-effective wound management" za publikację "Randomized controlled trial evaluating dialkylcarbamoyl chloride impregnated dressings for the prevention of surgical site infection in adult women undergoing cesarean section", 27 września 2016r, Florencja, Włochy.
3. Pierwsza nagroda w sesji "Gynecology and Obstetrics" oraz wyróżnienie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej za pracę pt. "Ovarian cancer adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in women over 70 years of age - analysis of treatment course and related toxicity" wygłoszoną podczas 6th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, 7-9 maja 2010, Warszawa.
4. Druga nagroda w sesji "Gynecology and Obstetrics" oraz wyróżnienie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego za pracę pt. "The impact of obesity on obstetrical and neonatal outcomes" wygłoszoną podczas 4th Baltic Sea Region Conference in Medical Sciences, 23-26 kwietnia 2009, Warszawa.
5. Trzecia nagroda w sesji "Gynecology and Obstetrics" za pracę pt. "The trial of labour in population of obese women" wygłoszoną podczas 4th Baltic Sea Region Conference in Medical Sciences, 23-26 kwietnia 2009, Warszawa.
6. Druga nagroda w sesji "Gynecology" oraz wyróżnienie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego za pracę pt. "Fetal macrosomia - an indication for elective caesarean section?" wygłoszoną podczas 5th International Congress of Medical Students and Young Doctors, 25-27 kwietnia 2008, Warszawa.

Pawel Staniński