



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA GINEKOLOGII, POŁOŻNICTWA I ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
KLINIKA ROZRODCZOŚCI
KIEROWNIK KLINIKI
PROF. DR HAB. MED. EWA WENDER-OŻEGOWSKA

ul. Polna 33
60-535 Poznań

tel. 061 84-19-302, 339, 576
fax 061 84-19-625
e-mail: klinrozrod.gpsk.um@gmail.com

Poznań, dnia 30 stycznia 2019 r.

RECEZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. *Luizy Anny Oleszczuk-Modzelewskiej*

pt. „*Wpływ zmiany kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej
na wyniki perinatologiczne*”

promotor: *prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski*

promotor pomocniczy: *dr n. med. Aneta Malinowska-Polubiec*

wydana zgodnie z pismem z dnia 06.12.2018 r. dr hab. n. med. Przemysław Kunerta
– Prodziekana I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

1. Wprowadzenie

Hiperglikemia rozpoznana po raz pierwszy w ciąży może mieć postać cukrzycy ciążowej (GDM – *gestational diabetes mellitus*) lub cukrzycy rozpoznanej w ciąży (DiP – *diabetes in pregnancy*) i stanowi powikłanie położnicze dotyczące narastającego odsetka ciężarnych. W zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych, dostępne dane epidemiologiczne szacują częstość występowania tego schorzenia nawet na kilkanaście procent populacji kobiet w ciąży. Powszechnie potwierdza się, że hiperglikemia w ciąży zwiększa prawdopodobieństwo powikłań położniczych dla matki i dziecka, jak również wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na choroby cywilizacyjne w obydwu pokoleniach. Mimo to, nadal brak jest międzynarodowego konsensusu dotyczącego diagnostyki oraz docelowych progów terapeutycznych glikemii.

W świetle gromadzonych danych wskazujących jednoznacznie na zaburzenia tolerancji węglowodanów w ciąży jako na poważne obciążenie zdrowotne dla kobiet i ich potomstwa,

należy uznać temat wybrany przez Doktorantkę jako aktualny, znaczący klinicznie i dowodzący zaznajomienia się Doktorantki z istotnymi problemami i zagrożeniami współczesnej medycyny matczyno-łożyskowej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest zredagowana w klasycznym układzie: 1) Wstęp, 2) Cel pracy, 3) Materiał i metodyka, 4) Wyniki, 5) Dyskusja, 6) Wnioski. Części stałe rozprawy poprzedzone są spisem tabel i rycin, wyczerpującym wykazem zastosowanych skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim, przy czym należy podkreślić, że taka forma organizacji tekstu ułatwia zapoznanie się z rozprawą. Starannie zredagowany, przejrzysty manuskrypt liczy 133 strony i 225 pozycji piśmiennictwa. Ponadto, do rozprawy dołączono oświadczenie Komisji Bioetycznej.

Rozprawa została starannie przygotowana pod względem edytorskim: kompletny wykaz skrótów zawiera nie tylko rozwinięcie nazw angielskich, ale też ich tłumaczenie na język polski, a tabele i ryciny są przejrzyste i wyczerpująco opisane, przez co jest możliwe ich przestudiowanie, bez odwoływania się do tekstu. Doktorantka posługuje się staranną polszczyzną, językiem adekwatnym do rozpraw naukowych, stosując mianownictwo poprawnie, konsekwentnie i jednoznacznie w całym manuskrypcie.

2.Ocena merytoryczna

2.1. Wstęp

Wstęp do rozprawy stanowi rozbudowane studium uwzględniające szerokie spektrum zagrożeń dla zdrowia matczyno-łożyskowego charakterystycznych dla ciąż powikłanych hiperglikemią. Doktorantka wyczerpująco przedstawia dane epidemiologiczne dotyczące zaburzeń tolerancji węglowodanów w ciąży oraz dokonuje szczegółowego przeglądu kryteriów i protokołów diagnostycznych hiperglikemii w ciąży. Autorka wskazuje ponadto na wymiar ryzyka metabolicznego towarzyszącego tym ciążom oraz uwzględnia nowoczesne koncepcje wewnątrzmacicznych uwarunkowań chorób metabolicznych, zapoznając czytelnika z aktualnymi danymi dotyczącymi tej tematyki.

Oprócz danych klinicznych i epidemiologicznych, wstęp zawiera również wartościowy podrozdział dotyczący metabolizmu węglowodanów w ciąży prawidłowej, jak również powikłanej zaburzeniami tolerancji węglowodanów. Również te aspekty z zakresu patofizjologii hiperglikemii w ciąży Doktorantka omawia uwzględniając aktualną wiedzę dotyczącą roli tkanki tłuszczowej jako narządu endokrynnego, jak również przytaczając dane z nowoczesnych badań genetycznych.

Istotnym elementem wstępu jest również analiza odległych zagrożeń zdrowotnych związanych z przebyciem GDM/DiP, przy czym Doktorantka poświęca również uwagę niekorzystnemu profilowi ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzanemu u kobiet, które przeżyły ciążę powikłaną zaburzeniami tolerancji węglowodanów. Uwzględnienie tych informacji we wstępie do rozprawy doktorskiej nawiązuje do najnowszych danych epidemiologicznych wskazujących na niekorzystne trendy w odniesieniu do ryzyka kardiometabolicznego i chorób układu krążenia wśród młodych kobiet po przebytych powikłaniach ciąży, w tym GDM/DiP.

Doktorantka odnosi się również do bieżących danych dotyczących powikłań noworodkowych dzieci urodzonych przez matki z cukrzycą, uwzględniając patofizjologię, epidemiologię i standardy diagnostyczne. Co wartościowe, również w odniesieniu do powikłań noworodkowych Doktorantka przywołuje najnowsze doniesienia dotyczące patomechanizmu powikłań oraz ich związku z rokowaniem odległym.

Doktorantka zawarła również we wstępie do rozprawy wartościowy poznawczo rys historyczny dokumentujący międzynarodowe wysiłki na rzecz ujednoczenia i wypracowania wspólnego stanowiska w kwestii nieprawidłowej tolerancji glukozy w ciąży, jak również wnikliwie analizuje trudności w wypracowaniu jednorodnej strategii diagnostycznej w odniesieniu do tej jednostki chorobowej.

2.2 Cel

Cele rozprawy – w liczbie pięciu – są poprawnie sformułowane i odnoszą się do istotnych, nadal nierozwiązanych problemów klinicznych dotyczących populacji z cukrzycą ciążową/cukrzycą w ciąży.

2.3 Materiał i metodyka

Doktorantka precyzyjnie definiuje grupy badane w poszczególnych etapach analizy statystycznej, szczegółowo przytaczając stosowane w poszczególnych obserwowanych okresach protokoły diagnostyczne hiperglikemii w ciąży. Doktorantka uwzględnia również w tym rozdziale opis protokołu terapeutycznego, opisując zalecenia żywieniowe oraz wytyczne dotyczące przyrostu masy ciała i kaloryczności posiłków. Rozdział zawiera również listę końcowych punktów noworodkowych, wraz z precyzyjnymi definicjami poszczególnych powikłań położniczych, jak również wyszczególnienie założonych analiz statystycznych.

W dalszej części rozdziału Doktorantka przedstawia szczegółową charakterystykę grupy objętej analizą na potrzeby rozprawy.

Rozdział zamyka podrozdział poświęcony analizie statystycznej. Doktorantka wyszczególnia testy wykorzystane do poszczególnych etapów obliczeń i podaje informację na temat zastosowanego oprogramowania.

2.4 Wyniki

Wyniki stanowią obszerny, przejrzyste zredagowany rozdział. Zebrane dane Doktorantka przedstawiła w ośmiu podrozdziałach, logicznie odpowiadających założonym celom doktoratu. Tabele i tekst stanowią integralną, uzupełniającą się całość.

Należy podkreślić, że o wartości merytorycznej doktoratu świadczy także szereg interesujących obserwacji poczynionych przez Doktorantkę przy okazji prowadzenia głównych analiz realizujących cele badawcze rozprawy. Doktorantka uchwyciła m.in. fakt częstszego nadmiernego przyrostu masy ciała u ciężarnych stanowiących grupy kontrolnej. Z przedstawionych danych wynika również, że zmiana kryteriów rozpoznania GDM/DiP nie zaowocowała zmniejszeniem skuteczności dietoterapii – mimo iż odsetki pacjentek leczonych dietą w poszczególnych grupach różniły się znamienne (Tabela 15), z punkty widzenia praktyki klinicznej wartości te są porównywalne. Interesująca jest również obserwacja znamienne mniejszej masy urodzeniowej noworodków matek z hiperglikemią w ciąży diagnozowaną wg kryteriów z roku 2011.

Interesujące – i inspirujące do dalszych badań – są również obserwacje dotyczące złożonego punktu końcowego dotyczącego powikłań matczynych i noworodkowych, tzn. wystąpienia jakiegokolwiek powikłania dotyczącego matki lub noworodka w grupie ciężarnych normoglikemicznych w porównaniu do ciężarnych z GDM/DiP. W sytuacji uwzględnienia nadmiernego przyrostu masy ciała w ciąży, który był najczęstszym powikłaniem matczynym, Doktorantka odnotowywała pozornie paradoksalną obserwację gorszego wyniku w zakresie powikłań matczynych w grupie ciężarnych zdrowych. Po wyeliminowaniu tego konkretnego powikłania matczynego, odsetek powikłań ciąży dotyczących matek był porównywalny w obydwu grupach.

Z kolei analiza wyników noworodkowych potwierdzała gorsze rokowanie w grupie ciężarnych z hiperglikemią w ciąży, ponieważ za statystycznie znamienne różnicę między grupami odpowiadało częstsze występowanie hipoglikemii noworodkowej w grupie z GDM/DiP. Co istotne, Doktorantka nie zaobserwowała znamiennej różnicy w zakresie nieprawidłowego wzrastania płodu: odsetki LGA i makrosomii były porównywalne w grupie badanej i kontrolnej zarówno diagnozowanej wg kryteriów z roku 2011, jak i wg kryteriów z

roku 2014. Co więcej, odsetek noworodków o nadmiernej urodzeniowej masie ciała (LGA) w tej drugiej kohorcie nie tylko nie różnił się między grupami ciężarnych zdrowych i leczonych z powodu GDM/DiP, ale również w grupie z hiperglikemią odpowiadał odsetkowi oczekiwanemu dla populacji ogólnej (tzn. 10%).

Zebrane przez Doktorantkę dane potwierdzają nie tylko znaczenie hiperglikemii, ale też nadmiernego przyrostu masy ciała w ciąży w patomechanizmie nadmiernego wzrastania płodu. Wyniki zaprezentowane w rozprawie sugerują, że, o ile leczenie hiperglikemii w ciąży skutkuje redukcją odsetka noworodków o nadmiernej urodzeniowej masie ciała do poziomów populacyjnych, o tyle czynnikiem, który modeluje ryzyko wystąpienia LGA w grupie ciężarnych bez zaburzeń tolerancji węglowodanów wydaje się być nadmierny przyrost masy ciała w ciąży. Co ważne, Doktorantka wykazała również, że leczenie hiperglikemii w ciąży w ograniczonym stopniu poprawia rokowanie co do hipoglikemii u noworodka.

Reasumując, wyniki rozprawy dostarczają argumentów także na rzecz starannego monitorowania przyrostu masy ciała w ciąży u ciężarnych z prawidłową glikemią. Interesujące byłoby prześledzenie na potrzeby przyszłych publikacji zależności między przyrostem masy ciała w ciąży a obecnością czynników ryzyka GDM/DiP w populacji objętej badaniem, zarówno u pacjentek zdrowych, jak i z rozpoznanymi zaburzeniami tolerancji węglowodanów w ciąży.

Drugim etapem analizy danych było prześledzenie ryzyka położniczego w badanej populacji podzielonej ze względu na nasilenie hiperglikemii oraz na profil wyniku krzywej obciążenia glukozą (nieprawidłowa glikemia stwierdzona na czczo i/ lub po obciążeniu). Również w tym modelu Doktorantka potwierdziła częstsze występowanie nadmiernego przyrostu masy ciała w grupie pacjentek normoglikemicznych względem obydwu grup z ciążą powikłaną hiperglikemią według kryteriów rozpoznania GDM/DiP (kryteria z 2011 oraz 2014 roku).

Przedstawione przez Doktorantkę dane potwierdzają także znaczenie glikemii na czczo dla ryzyka powikłań noworodkowych. W grupie ciężarnych z hiperglikemią na czczo Doktorantka potwierdza znamienne częstsze występowanie, w szczególności, nadmiernego przyrostu masy ciała w ciąży u matek oraz nadmiernej urodzeniowej masy ciała u noworodków. W tej analizie autorka potwierdza również różnicę w glikemiach noworodkowych oraz w odsetku hipoglikemii noworodkowych.

2.5 Dyskusja

W rozdziale tym, mimo jego niewielkiej objętości w porównaniu do wstępu i wyników, Autorka w uporządkowany sposób odnosi się do postawionych celów. Doktorantka rozpoczyna rozdział od podkreślenia braku jednolitych kryteriów diagnostycznych oraz arbitralności obecnie obowiązujących progów diagnostycznych. Następnie Doktorantka odnosi uzyskane przez siebie wyniki do doniesień literaturowych, konsekwentnie wskazując na odmienność metabolizmu i rokowania swoistą dla ciężarnych z hiperglikemią na czczo. W dyskusji Doktorantka odnosi się do aktualnych danych z piśmiennictwa światowego, odpowiednio dobierając argumentację i poddając dostępne dane krytycznej analizie.

Autorka zwraca również uwagę na interesującą rozbieżność dotyczącą wpływu zmiany kryteriów rozpoznania na epidemiologię hiperglikemii w ciąży: wbrew doniesieniom literaturowym, w Polsce przyjęcie nowych kryteriów diagnostycznych cukrzycy w ciąży spowodowało zmniejszenie odsetka populacji ciężarnych z rozpoznaniem GDM/DiP. Wydaje się, że rozbudowanie dyskusji o komentarz dotyczący przyrostu masy ciała w badanej kohorcie byłoby cennym uzupełnieniem rozdziału.

2.6 Wnioski

Wnioski, w liczbie pięciu, są sformułowane poprawnie, korespondują z celami rozprawy i mają uzasadnienie w przeprowadzonej analizie danych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wnioski wskazują na istotne implikacje kliniczne badań przeprowadzonych przez Doktorantkę oraz formułują praktyczne zalecenia do zweryfikowania w pracach na większą skalę.

2.7 Piśmiennictwo

Doktorantka dobrała piśmiennictwo adekwatne do tematyki rozprawy, nowoczesne i zróżnicowane. Zwraca uwagę umiejętność posługiwania się także źródłami z zakresu epidemiologii i zdrowia publicznego oraz sięganie do zasobów danych instytucji międzynarodowych.

3. Uwagi recenzenta

Z obowiązku recenzenta chciałabym jedynie zwrócić uwagę na drobne nieścisłości, nie umniejszające wartości przedłożonego mi do recenzji doktoratu. Dopracowanie tych szczegółów może być jednak przydatne na etapie przygotowania doniesień do publikacji.

3.1 Materiał i metodyka

W podrozdziale 3.1, poświęconemu metodom statystycznym, Doktorantka planuje wykorzystanie do analiz regresji logitowej. W wynikach nie ma jednak informacji o obserwacjach uzyskanych za pomocą tej analizy. Brakuje również informacji o zastosowaniu poprawek uwzględniających problem porównań wielokrotnych (np. poprawka Bonferroniego).

3.2 Wyniki

W związku ze wspomnianym powyżej brakiem informacji o zastosowaniu poprawek uwzględniających wielokrotne porównania, trudno jest odnieść się do znamienności statystycznej różnicy w stężeniach glukozy we krwi noworodków (Tabela 45). Wartość p w przypadku porównania między czterema grupami, osiąga znamienność statystyczną dla wartości niższych niż 0,05, przyjmowane jako znamienne statystycznie w przypadku porównań między dwoma grupami.

3.3 Dyskusja

Na stronie 111, Doktorantka zamiennie używa pojęcia „pacjentki z grupy C2” oraz „pacjentki spełniające kryteria PTG z 2014 roku”. Trafniejsze jednak wydaje się użycie na określenie grupy C2 pojęcia „pacjentki z hiperglikemią na czczo”. Również częstsze stosowanie tego określenia w tekście dyskusji ułatwiłoby czytelnikowi zwrócenie uwagi na kluczową obserwację kliniczną Doktorantki.

W ostatni, podsumowujący akapit Dyskusji najprawdopodobniej wkraść się błąd edytorski. Doktorantka pisze: „[...] kryteria rozpoznawania GDM powinny być oparte o glikemię na czczo według rekomendacji PTG z 2011 [...]”, podczas gdy uzyskane rezultaty i logika dyskusji wskazuje raczej na celowość zastosowania dla glikemii na czczo kryteriów PTG z 2014 roku. Tak zresztą jest sformułowany wniosek nr 5.

3.4 Piśmiennictwo

Pozycje nr 75 oraz 146 są niekompletne.

4. Podsumowanie

Wspomniane uwagi w niczym nie umniejszają ogólnej wysokiej oceny poziomu naukowego rozprawy doktorskiej lek. med. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej. Doktorantka identyfikuje istotne kontrowersje kliniczne dotyczące rosnącej grupy ciężarnych, proponuje modyfikacje istniejących rekomendacji w oparciu o samodzielnie przeprowadzone, dobrze zaplanowane

badania zrealizowane w renomowanym ośrodku dysponującym zapleczem naukowo-klinicznym i kadra. Należy spodziewać się, że opracowane dane będą stanowiły materiał do publikacji w recenzowanych czasopismach, tym bardziej, że niejako „przy okazji” Doktorantka przedstawia wartościowe obserwacje dotyczące metabolizmu ciąży u zdrowych ciężarnych.

Autorka identyfikuje również ograniczenia swojego badania i dalsze obszary do eksploracji naukowych, wskazując na braki danych naukowych i klinicznych, które wymagają uzupełnienia wiedzą medyczną opartą na dowodach. Na podkreślenie zasługuje fakt, że obszary dalszych badań zidentyfikowane przez Doktorantkę są zgodne z zagadnieniami rekomendowanymi jako cele do intensywnych działań przez międzynarodowe gremia wypracowujące konsensus w kwestii hiperglikemii w ciąży, których wytyczne Doktorantka także przywołuje w piśmiennictwie.

Na podstawie dokonanej powyżej oceny, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej spełnia 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. 2016 poz. 882 z późn.zm.) i zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego I Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Dr hab. n. med. Agnieszka Zawiejska
Klinika Rozrodczości
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu