

Dr. hab. n. med. Marek Szymański
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Ocena rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lek. med. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej.

Tytuł pracy: "Wpływ zmiany kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej na wyniki perinatologiczne".

Cukrzyca jest zbiorem różnych genetycznie uwarunkowanych i nabytych zaburzeń metabolicznych, których wspólną cechą jest nietolerancja glukozy i hiperglikemia oraz występowanie z nimi dolegliwości i objawów klinicznych, a także pojawienie się z upływem czasu przewlekłych powikłań tej choroby pod postacią zmian w układzie naczyniowym, nerwowym oraz w innych narządach.

Kobiety ciężarne chorujące na cukrzycę stanowią zróżnicowaną pod względem klinicznym grupę chorych. U ich noworodków częściej rozpoznaje się makrosomię, LGA, hipoglikemię i hiperbilirubinemię po urodzeniu oraz odnotowuje większy odsetek urazów okołoporodowych.

Nadal jednakże odnotowujemy brak jednomyślności odnośnie przeprowadzania badań przesiewowych w tym granicznych wartości glikemii, kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej i braku jednoznacznych wyników określających korzyści ze strategii postępowania zaproponowanego przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Cukrzycy, Światową Organizację Zdrowia i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.

Pomimo wprowadzanych zmian w rekomendacjach nie osiągnięto konsensusu odnośnie granicznych wartości glikemii w teście przesiewowym, których przekroczenie spowodowałoby istotny wzrost ryzyka powikłań u matki i dziecka.

Dlatego bardzo słusznym było podjęcie przez lek. Luizę Oleszczuk-Modzelewską próby oceny wpływu zmiany kryteriów na przebieg ciąży, porodu, stan noworodka i korzyści klinicznych dla ciężarnej i jej dziecka.

Dysertacja na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny została mi przedstawiona do recenzji w postaci kserokopii maszynopisu zawierającego 100 stron tekstu właściwego i 6 stron streszczenia pracy w języku polskim i angielskim. Dokumentację rozprawy doktorskiej stanowią 49 tabel i 4 ryciny. Dodatkowo dołączono wykaz skrótów używanych w pracy. Piśmiennictwo obejmuje 225 pozycji literatury światowej i krajowej głównie z ostatniego dziesięciolecia.

We wstępie rozprawy doktorskiej zawartym na 41 stronach autorka dokonała omówienia zagadnień cukrzycy (podstawowe pojęcia i klasyfikacja), cukrzycy ciążowej (klasyfikacja, epidemiologia, czynniki ryzyka), gospodarki węglowodanowej w ciąży fizjologicznej oraz powikłanej cukrzycą ciążową, powikłań wczesnych i odległych wystąpienia cukrzycy ciążowej u matki oraz u dziecka matek z cukrzycą ciążową a także ewolucji zasad diagnostyki cukrzycy ciążowej w tym historii rozpoznawania, diagnostyki i leczenia cukrzycy ciążowej.

Celem niniejszej pracy doktorskiej była ocena wpływu zmiany kryteriów na przebieg ciąży, porodu i stan noworodka oraz analiza wpływu obniżenia progu odcięcia dla glikemii na czczo w teście diagnostycznym oraz podwyższenie dla glikemii w drugiej godzinie testu na obecność powikłań przebiegu ciąży lub wczesnego okresu noworodkowego.

Założeniem pracy była próba udzielenia odpowiedzi na następujące cele:

1. Ocena częstości występowania powikłań ciąży i wczesnego okresu noworodkowego w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej.
2. Analiza częstości występowania uznanych czynników ryzyka GDM. w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznawania GDM.
3. Sprawdzenie wpływu przyjmowanych kryteriów na częstość występowania GDM.
4. Próba oceny, przyjęcie której z wartości granicznych dla progu odcięcia w teście doustnego obciążenia 75g glukozy, miała najbardziej istotny związek ze zmniejszeniem odsetka powikłań rozpoznawanych w przebiegu ciąży.
5. Próba zaproponowania najbardziej efektywnej interpretacji testów doustnego obciążenia 75 g glukozy.

Po przedstawieniu celu pracy Doktorantka omówiła bardzo dokładnie materiał kliniczny i metodykę badań.

Badanie miało charakter retrospektywny i opierało się na analizie porodów, które odbyły się w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii w Warszawie w okresie od 01.01.2013 do 31.12.2015. Do analizy włączono pacjentki, które urodziły po zakończonym 37 tygodniu ciąży pojedynczej. Wszystkie ciężarne miały wykonany diagnostyczny test obciążenia 75g glukozy (OGTT) pomiędzy 24-28 tygodniem ciąży.

W pierwszym etapie analizowane ciężarne podzielono według dwóch modeli, wśród których wyłoniono cztery podgrupy.

- W Modelu I glikemię oceniano według rekomendacji PTG z 2011 roku.

Grupę A stanowiło 217 (42,2%) zdrowych ciężarnych (glikemia na czczo <100mg/dl (5,5mmol/l), w pierwszej godzinie <180mg/dl (10mmol/l) oraz w drugiej godzinie testu <140mg/dl (7,8mmol/l).

Grupę B stanowiły 243 (57,8%) pacjentki z rozpoznaną GDM (glikemia na czczo \geq 100mg/dl (5,6mmol/l) lub w pierwszej godzinie \geq 180mg/dl (10mmol/l) lub w drugiej godzinie \geq 140mg/dl (7,8mmol/l).

- W Modelu II zastosowano kryteria rozpoznawania cukrzycy ciążowej na podstawie zaleceń PTG z 2014 roku.

Grupę A1 stanowiły 204 (51,2%) zdrowe ciężarne (glikemia na czczo $<92\text{mg/dl}$ ($5,1\text{mmol/l}$), w pierwszej godzinie $<180\text{mg/dl}$ (10mmol/l) i w drugiej godzinie $<153\text{mg/dl}$ ($8,5\text{mmol/l}$).

Grupę B1 stanowiły 194 (48,8%) pacjentki (glikemia na czczo $\geq 92\text{mg/dl}$ ($5,5\text{mmol/l}$) lub w pierwszej godzinie $\geq 180\text{mg/dl}$ (10mmol/l) lub drugiej $\geq 153\text{mg/dl}$ ($8,5\text{mmol/l}$).

Następnie sprawdzono jaki wpływ na wyniki położnicze miało obniżenie progu odcięcia dla wartości glikemii na czczo oraz podwyższenie w drugiej godzinie testu 75g OGTT według rekomendacji PTG z 2014 roku.

W tym celu badane ciężarne podzielono na cztery grupy.

Grupę A2 stanowiło 205 (42,4%) zdrowych pacjentek (glikemia na czczo $<92\text{mg/dl}$ ($5,1\text{mmol/l}$), w pierwszej godzinie $<180\text{mg/dl}$ (10mmol/l) i w drugiej godzinie $<140\text{mg/dl}$ ($7,8\text{mmol/l}$).

Grupę B2-71 (14,6%) pacjentek (glikemia na czczo $<92\text{mg/dl}$ ($5,1\text{mmol/l}$), po godzinie $<180\text{mg/dl}$ (10mmol/l) oraz po 2 godzinach $140\text{-}152\text{ mg/dl}$ ($7,8\text{-}8,44\text{ mmol/l}$).

Grupę C2-35 (7,3%) pacjentek (spełniających kryteria rozpoznawania cukrzycy ciążowej według zaleceń PTG z 2014 roku, ale nie spełniających w żadnym stopniu kryteriów z 2011 roku).

Grupę D2-172 (35,7%) pacjentki, które spełniały kryteria PTG zarówno z 2011 jak i 2014 roku. Punktem odniesienia dla oceny korzyści klinicznych, wynikających ze zmiany kryteriów rozpoznawania GDM, było wystąpienie wybranych powikłań w przebiegu ciąży lub wczesnego okresu noworodkowego.

Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statgraphics Centurion plus 5.

W zależności od charakteru zmiennych użyto testów: niezależności chi-2 (z poprawką Yatesa), testu Fisher'a, testu T-studenta lub F-równości wariancji. Inne rozkłady oceniano przy użyciu testu Kruskal'a Wallis'a. Za poziom istotności porównań przyjęto wartość $p \leq 0,05$.

Proponuję także zmianę stylu omówienia wyników badań przy przygotowywaniu pracy do druku. Dla przykładu str. 88: „sprawdzono jaki odsetek kobiet w poszczególnych grupach rodził dzieci o masie ciała powyżej 4000g”.

W pracy występują również często powtórzenia znaków nawiasów, które Aurorka z pewnością skoryguje.

Oceniając ogólnie rozprawę na stopień doktora nauk medycznych lek. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej chciałbym podkreślić bardzo dobre opanowanie tematu zarówno od strony teoretycznej (wstęp i omówienie wyników) jak i całościowego przeprowadzenia badań.

Dowodzi to , że lek. Luiza Oleszczuk-Modzelewska potrafi samodzielnie rozwiązywać zagadnienie naukowe, wytyczyć sobie cel badań i go konsekwentnie zrealizować, a także odpowiednio wykorzystać dostępne piśmiennictwo.

W opinii Recenzenta rozprawa doktorska lek. med. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej zasługuje na wyróżnienie, ponieważ zawiera następujące cechy:

1. Praca posiada dużą wartość naukową wnosząc istotne wiadomości poznawcze i w licznych fragmentach odkrywczyc będąc jednocześnie twórczą kontynuację badań II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii UM w Warszawie.
2. Stanowi doskonale, kompleksowe opracowanie współczesnego problemu klinicznego w zakresie cukrzycy ciążowej.
3. Zastosowane metody badań oznaczają się poprawnością, a niezwykła dokładność i systematyczność Autorki czynią pracę w pełni wiarygodną.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka podjęła się opracowania rozprawy doktorskiej o tematyce niezwykle aktualnej dotyczącej cukrzycy ciążowej:

W opinii Recenzenta niezmiernie istotnym są wyniki badań Autorki potwierdzające, że ciężarne z glikemią na czczo, uznaną w Polsce do 2014 roku za

Leczenie tych pacjentek może mieć istotny wpływ na zmniejszenie odsetka zdarzeń związanych z GDM i uzasadnia zmianę kryteriów PTG z 2011 roku na rekomendacje zaproponowane w 2014 roku.

Należy nadmienić, że w okresie niemal dwustuletniej historii rozpoznawania cukrzycy ciążowej nadal brakuje jednolitych kryteriów diagnostyki GDM na świecie. Obserwujemy różnice w wieku krajach odnośnie wskazań do przeprowadzenia przesiewowych testów diagnostycznych, sposobem ich wykorzystywania oraz granicznymi stężeniami glikemii uprawniającymi do rozpoznawania cukrzycy ciążowej.

Wzrastający odsetek pacjentek z GDM wymusza stworzenie jednolitych kryteriów diagnostycznych, które identyfikowałyby grupę ciężarnych najbardziej narażonych na wystąpienie powikłań związanych z tą chorobą.

Uważam, że praca doktorska lek. med. Luizy Oleszczuk-Modzelewskiej pt.: „Wpływ zmiany kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej na wyniki perinatologiczne” odpowiada kryteriom rozpraw doktorskich.

Rozprawa doktorska 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.).

Przeto mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie Doktorantki do dalszego etapu przewodu doktorskiego.

Na podstawie przedstawionego w opinii uzasadnienia wnoszę również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Bydgoszcz, 3.01.2019 r.

dr hab. n. med. Marek Szymański
lekarz specjalista
z podspecjalizacją w dziedzinie
ginekologii onkologicznej i perinatologii
endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości
9172888