



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

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarz Magdaleny Doleckiej- Ślusarczyk, z Collegium Medicum Uniwersytetu Jana
Kochanowskiego w Kielcach, zatytułowanej:

**” Ocena wpływu cukrzycy ciążowej na stan noworodka i wystąpienie powikłań u matki.
Analiza przydatności klinicznej starych i nowych kryteriów rozpoznawania cukrzycy
ciążowej”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Doleckiej- Ślusarczyk zatytułowana **„Ocena wpływu cukrzycy ciążowej na stan noworodka i wystąpienie powikłań u matki. Analiza przydatności klinicznej starych i nowych kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej”**, przygotowana pod opieką Promotora dr hab. med. Zbigniew Siudaka, Prof. UJK oraz promotora pomocniczego dr n. med. Agnieszki Rajtar-Ciosek wpisuje się w cykl prac poświęconych problematyce cukrzycy ciążowej oraz jej diagnostyce. Od momentu, kiedy zaczęto diagnozować i rozpoznawać cukrzycę ciążową toczy się dyskusja, jakim narzędziem należy diagnozować to schorzenie, jakie kryteria pozwolą nam najlepiej wykryć grupę ciężarnych, których płód narażony jest na konsekwencje hiperglikemii matczynej oraz kiedy tę diagnostykę należy przeprowadzić. W rozważaniach tych nie można pominąć kosztów, jakie niesie za sobą sama procedura diagnostyczna, ale i kosztów niewykrytych i w konsekwencji nieleczonych zaburzeń.

Lekarz Magdalena Dolecka- Ślusarczyk jest specjalistą chorób wewnętrznych i specjalistą diabetologii, zatrudnioną na etacie starszego asystenta II Oddziału Chorób Wewnętrznych WSzZ w Kielcach, obecnie Kliniki Chorób Wewnętrznych. Pełni również funkcję konsultanta z zakresu diabetologii w Klinice Położnictwa i Ginekologii w WSzZ w Kielcach, w ośrodku dla ciężarnych z cukrzycą stworzonym przez śp. Prof. dr hab. Wojciecha Rokitę. Jest współautorką trzech prac opublikowanych w Ginekologii Polskiej i w Kardiologii Polskiej, co daje łącznie wskaźnik IF 4,541 (MNISW 180 p.).

Rozprawa ma charakterystyczny układ dla pracy doktorskiej, zawiera spis treści, wykaz skrótów, wprowadzenie do zagadnienia, cel pracy, dalej cele szczegółowe, rozdział

poświęcony materiałowi i metodom, wyniki, dyskusję, rozdział poświęcony ograniczeniom badania, wnioski (7), piśmiennictwo, a na koniec streszczenie w języku polskim i języku angielskim.

Praca jest napisana bardzo ciekawie, z dużą znajomością badanego tematu, poprawnym językiem. We wprowadzeniu autorka przedstawia po krótku historię badań nad cukrzycą ciążową, zwracając uwagę, że kryteria diagnostyczne różnią się pomiędzy państwami i stowarzyszeniami naukowymi, że od lat borykamy się z niejednoznacznymi rekomendacjami dotyczącymi zarówno diety, aktywności fizycznej, masy ciała i użycia doustnych środków hipoglikemizujących. Problemem pozostaje, zdaniem doktorantki diagnozowanie GDM w krajach rozwijających się, gdzie częstość jej występowania jest niedoszacowana, a z uwagi na szerzącą się otyłość w społeczeństwach zachodnich częstość tych zaburzeń stale rośnie i staje się coraz większym wyzwaniem dla lekarzy i systemu opieki zdrowotnej.

Dalej Autorka omawia problemy zachorowalności na cukrzycę ciążową (GDM), definicję cukrzycy ciążowej i czynniki ryzyka, jak i potencjalne metody prewencji. Autorka szeroko opisała również markery biochemiczne mogące być predyktorami rozwoju GDM. Wg autorki, niezbędne są badania w tej dziedzinie w celu dokładnego przeanalizowania wartości opisanych markerów w leczeniu i zapobieganiu GDM. W kolejnym fragmencie doktorantka opisuje rolę otyłości w patogenezie GDM oraz podstawy fizjologii gospodarki węglowodanowej w ciąży.

Ciekawy jest fragment poświęcony roli witamin w patogenezie GDM, a zwłaszcza witaminy D, która jak wiadomo obecnie jest niezbędna nie tylko do utrzymania homeostazy wapniowej, lecz również jest mediatorem regulującym m.in. wydzielanie insuliny poprzez działanie na Ca-zależną endopeptydazę w komórkach beta trzustki i stymulację konwersji proinsuliny do insuliny, co w efekcie prowadzi do produkcji większej ilości insuliny. Doktorantka pisze również o tym, że dodatkowo witamina D działając poprzez swoje wewnątrzcytoplazmatyczne i jądrowe receptory zwiększa transkrypcję genów odpowiedzialnych m.in. za syntezę białek receptorowych dla insuliny jak i wewnątrzkomórkowych kinaz sygnałowych. Omawia też rolę witaminy D, jako immunomodulatora.

W kolejnej części wprowadzenia doktorantka omawia problem aktualnych rekomendacji diagnostyki hiperglikemii w ciąży oraz wytyczne dotyczące rozpoznania GDM wg starych i nowych kryteriów, a także badanie HAPO, którego wyniki stały się podstawą wprowadzenia nowych kryteriów rozpoznawania GDM w większości krajów na świecie.

Doktorantka pisze, że nowe kryteria budzą wiele kontrowersji wśród badaczy, którzy wskazywali na to, że glikemia na czczo u matki nie jest silnym predyktorem urodzenia dużego dziecka, a także wskazywali na słabą powtarzalność OGTT oraz brak istotnych korzyści z interwencji u tych pacjentek, które w przeszłości nie byłyby leczone, a dzisiaj rozpoznaje się u nich cukrzycę ciążową i wprowadza interwencję terapeutyczną. Zwraca też uwagę na fakt, że stosując nowe kryteria zwiększa się liczba rozpoznań cukrzycy ciążowej. W opinii recenzenta, w dobie narastającej otyłości i nadwagi, fakt zwiększonej liczby kobiet z cukrzycą ciążową nie jest niczym zaskakującym, a udział podwyższonej glikemii na czczo w patomechanizmie powikłań GDM znajduje coraz większe potwierdzenie w kolejnych publikacjach, chociażby w pracy, którą opublikował ostatnio zespół pod moim kierownictwem, w której pokazaliśmy, że glikemia na czczo w pierwszym tryestrze powyżej 92 mg/dl jest silnym predyktorem wad rozwojowych, u kobiet z czynnikami ryzyka GDM.

Dalej doktorantka pisze o leczeniu GDM, poruszając fakt wpływu metforminy na rozwój płodu. Niestety w mojej ocenie, jeśli już piszemy o jej pozytywnym wpływie w skuteczności zapobiegania powikłaniom GDM (LGA, makrosomia, pobyt noworodka na oddziale intensywnej terapii, hipoglikemia noworodków, stan przedrzucawkowy, poród wywołany) lepszym wg cytowanych przez doktorantkę autorów niż stosowanie insuliny, należy powołać się nie na jedną publikację, a pokazać również te, które tego pozytywnego wpływu nie wykazały, jak również te, które zwracają uwagę na niekorzystny długoterminowy wpływ metforminy na potomstwo. W końcowym fragmencie wstępu autorka pisze o wpływie GDM na powikłania u matki oraz u płodu i noworodka, a także na zmiany jakie zachodzą w łożysku w ciąży powikłanej GDM.

Uwagi:

1. klasyfikacja White nie dotyczy cukrzycy ciążowej, więc jej omawianie jest niepotrzebne w w tej rozprawie
2. str. 10. Doktorantka pisze, że kryteria diagnostyczne, jak i dotyczące diety, aktywności fizycznej i stosowania środków hipoglikemizujących są niejednoznaczne; w Polsce rekomendacje są jednoznaczne
3. str. 10. Trudno zgodzić się ze stwierdzeniem, że rozpoznaje się GDM dopiero po 23 tyg. ciąży, co ogranicza możliwości profilaktyczne; to jest skrót myślowy, bowiem w grupie bez czynników ryzyka nie można diagnozować jej wcześniej, boiem dopiero po 24 tyg. ciąży dochodzi do jej rozwoju
4. str. 12. Doktorantka używa określenia „waga „ ciężarnej, a powinna używać masa ciała (powtarza się to wielokrotnie).
5. str.14. Doktorantka pisze o roli predykcji GDM poprzez pomiar insulinemii u pacjentki, czy spadku SHBG, nie podając jednak kiedy te markery miałyby być badane.
6. str. 17. Doktorantka pisze, że insulinooporność warunkuje zmniejszone wykorzystanie

glukozy przez ustrój kobiety, umożliwiając wysoki wychwyt glukozy przez płód; w mojej ocenie umożliwia to zwiększony transport, a nie wychwyt.

7. str. 19. Jest napisane, że „za prawidłową glikemię w ciąży uznaje się”...powinno być prawidłową glikemię na czczo..

8. str. 20. Jest napisane, że „u kobiet z prawidłową glikemią na czczo na początku ciąży, zaleca się badanie przesiewowe między 24-28 tyg. ciąży...powinno być u kobiet bez czynników ryzyka... oraz nie jest to badanie przesiewowe, tylko test diagnostyczny.(autorka kilkakrotnie używa błędnie tego określenia)

W dalszej części rozprawy przedstawiono jej cel główny i cele szczegółowe, które są jasno określone.

Celem głównym pracy było zweryfikowanie w codziennej praktyce klinicznej skuteczności obecnych kryteriów IADPSG w rozpoznawaniu cukrzycy ciążowej w populacji ciężarnych województwa świętokrzyskiego. Istotą badania miało być porównanie kryteriów PTD z 2013 roku, czyli tych bazujących na zaleceniach WHO 1999 z kryteriami PTD z 2014 roku opartymi na kryteriach ustalonych przez IADPSG. Wg doktorantki porównanie takie służyć będzie określeniu korzyści z zastosowania nowych kryteriów (PTD 2014), a także zidentyfikowaniu potencjalnych wad nowych kryteriów.

Swój cel główny autorka planowała zrealizować poprzez cele szczegółowe:

1. Wpływ wystąpienia cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i stan noworodka oraz zdrowie matki w populacji ciężarnych województwa świętokrzyskiego
2. Ocena wpływu wybranych czynników ryzyka (wiek, masa ciała, obecność chorób współistniejących, wywiad rodzinny i położniczy, parametry profilu lipidowego) na wystąpienie cukrzycy ciążowej i ich korelacja z rozwojem płodu
3. Ocena konieczności stosowania insulinoterapii w grupie kobiet z cukrzycą ciążową spełniających stare i nowe kryteria rozpoznania GDM
4. Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej na podstawie testu OGTT wykonanym między 6-12 tyg. po porodzie u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową. Ocena, które czynniki ryzyka i kryteria diagnostyczne cukrzycy ciążowej korelują silniej z wystąpieniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży.
5. Ocena wpływu wartości glikemii i czasu rozpoznania GDM na ilość powikłań cukrzycy ciążowej u matki oraz noworodka.
6. Identyfikacja czynników predykcyjnych wystąpienia powikłań u matki i dziecka w grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową.

Doktorantka przeprowadziła badanie obserwacyjne i objęła nim ciężarne leczone w Przyszpitalnej Poradni Diabetologicznej oraz Klinice Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach. Podstawą kwalifikacji do badania było rozpoznanie u pacjentki cukrzycy ciążowej według kryteriów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2013 lub IADPSG 2010 (PTD 2014) lub przynależność pacjentki do grupy ryzyka zachorowania na cukrzycę ciążową. Proces rekrutacji jest prawidłowo opisany.

Do tej części rozprawy mam kilka drobnych uwag:

1. ponownie doktorantka kilkakrotnie używa określenia test przesiewowy dla testu obciążenia 75 g glukozy, a to jest test diagnostyczny (testem przesiewowym był stosowany kiedyś test obciążenia

50 g glukozy)

2. doktorantka pisze, że oznaczala cholesterol całkowity, triglicerydy.. powinno być badała stężenie tych substancji

3. powinna też doktorantka napisać w jakim laboratorium przeprowadzała badania biochemiczne swoich pacjentek oraz jakie były normy dla badanych parametrów w tym laboratorium

4. nie znalazłam również informacji o nr zgody komisji bioetycznej na przeprowadzone badanie.

5. warto by również podać wg jakich kryteriów przyjęła doktorantka próg hipoglikemii 50 mg dla noworodka

6. proszę również o wyjaśnienie jaki był powód, że dla przeprowadzonych testów t-Studenta, U-Manna Whitneya i Ch-kwadrat przyjęła poziom istotności $p < 0,1$ jako istotny statystycznie, jak również nie podano jakim testem badano normalność rozkładu badanej populacji.

Kolejna część rozprawy to wyniki. Rozdział bardzo obszerny, analizujący badaną grupę pacjentek pod wieloma aspektami. Niełatwe były to analizy do przeprowadzenia, bowiem określone kryteria diagnostyczne częściowo się zazębiają i nie do końca można te grupy rozdzielić; Co do opisu założeń rozprawy warto by jeszcze dodać w jakim momencie, przy jakich poziomach glikemii włączano insulinoterapię.

Ciekawa i bardzo nowatorska jest część wyników, w której autorka zastosowała regresję logistyczną dla oszacowania predykcji wystąpienia powikłań u noworodka i matki, konieczności wdrożenia insulinoterapii oraz wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów po ciąży w grupie ciężarnych z GDM.

Wyniki są bardzo ciekawe; jednak w opinii recenzenta pokazywanie prawie wszystkich tabel za pomocą wartości średnich i testów nieparametrycznych jest niecelowe, bowiem albo jakaś zmienna ma rozkład normalny, albo go nie ma i niepotrzebnie mnożymy ilość tabel, co utrudnia nieco czytanie tej rozprawy. Jeśli podawana jest wartość mediany to należy również podać wartość IQR. Również byłoby pomocne, gdyby pod tabelami znalazła się informacja, jaki test w danej analizie został użyty.

Analizując kolejne tabele chciałabym zwrócić uwagę na ciekawe obserwacje. W tab. 5 autorka pokazuje znamienne różnice między pacjentkami z gr. A, B i C w występowaniu w wywiadzie poronień; W obu grupach ponad 20 procent pacjentek deklaroowało wystąpienie poronienia w wywiadzie. Również w obu tych grupach zanotowano wysoki odsetek otyłości i cukrzycy w rodzinie. Ciekawa jest również obserwacja, że 34 i 45 procent pacjentek z grupy A i B, miało niedobór wit. D przed ciążą. Ważne przesłanie wynika z tabel 7 i 8, że pacjentki z grupy A i B miały już w momencie zajścia w ciążę znamienne wyższą, choć prawidłową glikemię na czczo niż pacjentki z gr. C.

W tabeli 8 autorka w tytule pisze, że porównuje parametry lipidowe, a zawarła w niej również odsetek glikowanej hemoglobiny. Grupy A i B nie różniły się pod względem parametrów lipidogramu za wyjątkiem stężenia HDL. Mediana wartości stężenia trójglicerydów wynosiła odpowiednio 230 w grupie A i 204 mg/dl w grupie B. Pod względem średniej grupa A i B różniły się statystycznie. Najwyższe średnie wartości trójglicerydów charakteryzują grupę A (241 mg/dl). Wartości te są statystycznie istotnie wyższe niż w grupie B (211 mg/dl). I tu pojawia się pytanie, czy rozkład stężenia

TG i pozostałych parametrów lipidowych był normalny?

W badaniu oceniono także dwa wskaźniki gospodarki lipidowej. Pierwszy z nich znany jako wskaźnik aterogenności będący stosunkiem całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL był średnio wyższy w grupie A niż w grupie B (3,93 vs 3,57). Sugeruje to na odmienne ryzyko sercowo-naczyniowe pomiędzy tymi grupami. Teoretycznie najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym w przyszłości obarczone są wg tych wyników ciężarne z grupy A. Podobnie wskaźnik TG/HDL jest wyższy w grupie A niż B (odpowiednio 3,65 vs 2,90). Niewielka ale statystycznie znamienne różnica mediany poziomu HDL również sugeruje obniżone ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie B.

W kolejnej części wyników autorka porównuje wyniki położnicze. W tabeli 9 brak jest podanego odsetka porodów przedwczesnych, podczas gdy w tab. 12 podany jest odsetek noworodków wcześniaczych. W tabeli 9 autorka porównuje masy ciała urodzonych noworodków, podczas gdy podaje, że była różnica znamienne statystycznie między ich terminem porodu. Szkoda, że nie oceniono stopnia zaburzeń wzrastania na podstawie parametru LGA, bowiem jest to zdecydowanie najbardziej obiektywny parametr oceniający w każdym okresie ciąży stopień nadmiernego lub zbyt małego wzrastania płodu; w tej tabeli (10) pojawia się znowu określenie waga zamiast masa noworodka.

W tabeli 12 podane są wyniki położnicze. Zastanawiający jest wysoki odsetek wad rozwojowych u badanych noworodków, szczególnie, że jak rozumiem z tabeli w osobnej rubryce umieszczono wady serca płodu.

Wystąpienie makrosomii dodatnio korelowało z poziomem triglicerydów powyżej 342 mg/dl u matki, co jest bardzo cenną obserwacją wskazującą na konieczność pozaglukocentrycznego postrzegania cukrzycy i ciąży.

Autorka podaje, że insulinoterapię stosowano u 48% ciężarnych grupy A i u 32% ciężarnych grupy B, co jej zdaniem wskazuje na dużo wyższy stopień zaburzeń gospodarki węglowodanowej w grupie A i dlatego utrzymanie prawidłowej glikemii częściej wiązało się z koniecznością zastosowania insuliny.

W kilku miejscach (Tab. 14, 19, 25) pojawiają się wyniki glikowanej hemoglobiny, ale bez jednoznacznego określenia, kiedy zostały one wykonane.

W drugiej części wyników autorka przeprowadziła analizy jedno- i wieloczynnikowe uzyskanych wyników. Jest to nowatorski sposób podejścia do przeprowadzonych analiz.

Dzięki tym analizom wykazała, że:

1. Hipotrofia noworodka (SGA) występowała częściej u ciężarnych u których wcześniej niż w 24 tygodniu przeprowadzono test OGTT na podstawie którego rozpoznano GDM. Hipotrofia była także powiązana z infekcją toksoplazmą, zakażeniem układu

moczowego,, cholestazą ciężarnych, ciążą bliźniaczą. Hipotrofia była także związana z zastosowaniem antybiotykoterapii w czasie ciąży i sterydoterapii w czasie ciąży. W mojej ocenie konieczność sterydoterapii była konsekwencją SGA, a nie odwrotnie. Ryzyko SGA było też większe gdy matka była hospitalizowana z powodu nadciśnienia i co bardzo ciekawe, gdy matka cierpiała na niedobór witaminy D lub żelaza.

2. Makrosomia była powiązana z podwyższonym stężeniem. Trochę zaskakująca jest zależność makrosomii z NT indukowanym ciążą, tym bardziej że powyżej ta zależność była wykazana dla SGA. Makrosomia była także powiązana z maksymalnym ciążowym BMI, a także z urodzeniem w poprzedniej ciąży dziecka z wadą rozwojową. Ciekawa jestem interpretacji tych dwóch zależności przez autorkę

3. Ryzyko wcześniactwa u pacjentek z GDM było wyższe dla pierworódek, dla pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, z ZUM w ciąży, z toksoplazmozą cholestazą ciążową, dwoma i więcej porodów w wywiadzie, a także z nieprawidłowym wynikiem glikemii w punkcie 0 i 2 w teście OGTT oraz z wysokością glikemii 2h OGTT.

4. Ryzyko zaburzeń oddychania u noworodka było większe u pacjentek będących wcześniej w ciąży (co to znaczy ?) i u wieloródek. Ryzyko zaburzeń oddychania u dzieci było zwiększone u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, nieprawidłową masą ciała i u palących papierosy. Ważną obserwacją jest fakt, że wykazano iż często niedoceniana hiperglikemia na czczo w OGTT oraz nieprawidłowa glikemia 1h OGTT wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń oddychania, a także fakt, że im więcej czynników ryzyka rozwoju GDM tym większe ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania. Nieco zaskakujące dla mnie jest to, że pierworódki miały znacznie zmniejszone ryzyko zaburzeń oddychania u dziecka, a wieloródki zwiększone. Nie dziwi natomiast, że silnym czynnikiem ryzyka hypotrofii była także ciąża bliźniacza. Zależność między zaburzeniami oddychania a nieprawidłową biometrią (powyżej 90 centyla) w III okresie ciąży dążyła do statystycznej znamienności, co potwierdza, że nadmierne wzrastanie idzie w parze z niedojrzałością metaboliczną. W analizie wieloczynnikowej czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zaburzeń oddychania u noworodka było BMI matki, glikemia 1h OGTT i wielorództwo.

5. Doktorantka wykazała, że ryzyko urazów okołoporodowych noworodków było większe u ciężarnych z otyłością II stopnia, u ciężarnych z glikemią $\geq 180\text{mg/dl}$ w 1h 75g OGTT i mniejsze u ciężarnych z glikemią ≥ 153 w 2h testu. Ponownie okazało się, że podwyższona glikemia na czczo, to czynniki ryzyka szeregu powikłań. Ryzyko to było znacznie podwyższone u pacjentek z nieprawidłową glikemią na czczo i w 1h OGTT, co

potwierdziła analiza wieloczynnikowa, w której istotnymi predyktorami urazów okołoporodowych była otyłość II stopnia oraz nieprawidłowe wyniki glikemii na czczo i w 1h 75g OGTT.

6. Kolejne analizy dotyczyły udokumentowanych powikłań u noworodka związanych z GDM. Czynniki powiązane z wystąpieniem powikłań u noworodków były nadciśnienie tętnicze, ZUM w ciąży, nieprawidłowa masa ciała ciężarnej, cholestaza i leczenie hipotensyjne przed ciążą. Doktorantka wykazała, że im więcej silnych czynników ryzyka GDM (wielorództwo, masa urodzeniowa >4 kg poprzedniej ciąży, zgon in utero, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa masa ciała, przebyta GDM, cukrzyca u krewnych I stopnia) tym większe ryzyko powikłań u noworodków..

W analizie wieloczynnikowej czynnikami predykcyjnymi powikłań noworodkowych związanych z GDM (uraz okołoporodowy, zaburzenia oddychania i makrosomia i hipoglikemia u noworodka) są BMI biometria w IV okresie ciąży i ZUM w ciąży.

7. W kolejnym etapie doktorantka zbadała ryzyko nietolerancji węglowodanów po ciąży stwierdzając, że było ono wyższe u pacjentek, których krewni I stopnia chorowali na cukrzycę, u ciężarnych z szybkim nadmiernym przyrostem masy ciała, nieprawidłową glikemią na czczo przy stwierdzeniu ciąży, hiperglikemią na czczo w OGTT, nieprawidłową glikemią w 1h i 2h OGTT jednocześnie, nieprawidłową glikemią w 3 punktach OGTT jednocześnie, gdy odsetek HbA1-C przekraczał 5,7%, a stężenie HDL wynosiło poniżej 66mg/dL oraz gdy istniała konieczność stosowania insulinoterapii w ciąży.

Model predykcyjny wystąpienia nietolerancji węglowodanów po ciąży zawiera następujące czynniki predykcyjne: cukrzycę u krewnego I stopnia pokrewieństwa w wywiadzie nieprawidłową glikemię przy stwierdzeniu ciąży, szybki nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz odsetek HbA1C powyżej 5,7% .

8. Kolejna analiza to czynniki predykcyjne nadciśnienia ciążowego. Wykazano w pracy, że ryzyko to wzrasta, gdy odsetek HbA1C wynosi powyżej 5,7%, gdy glikemia ≥ 180 mg/dl, TG >342 mg/dl, a zmniejsza się gdy stosowano suplementację witamin w czasie ciąży. Ciekawe, że autorka nie znalazła zależności ze stosowaniem aspiryny, jako profilaktyki preeklampsji. Wykazano tendencję do znamienności statystycznej dla palenia papierosów , a także dla wysokiego stężenia frakcji LDL-cholesterolu.

9. Doktorantka zbadała również ryzyko rozwoju cholestazy ciężarnych i wykazała, że zwiększało się ono u kobiet z szybkim nadmiernym przyrostem masy ciała, nieprawidłową glikemią 1h OGTT nieprawidłową glikemią na czczo i 2h w OGTT jednocześnie. Cholestaza

korelowała ponadto z wystąpieniem wcześniactwa, infekcji wrodzonych i zaburzeń oddychania.

10. Czynniki predykcyjnymi ryzyka porodu przedwczesnego były zgon in utero, szybki nadmierny przyrost masy ciała i glikemia 1h w OGTT.

11. Doktorantka określiła też tzw. nieprawidłowy wynik położniczy u matki, do którego zaliczyła: poród cesarskim cięciem, konieczność hospitalizacji z powodu nadciśnienia i podejrzenia stanu przedrzucawkowego oraz zagrażający poród przedwczesny. Powiązane z nim były następujące czynniki ryzyka: wiek powyżej 35 roku życia, cukrzyca u krewnych I stopnia, niedobór żelaza lub witaminy D, nieprawidłowa glikemia na czczo i w 1h OGTT.

12. Ostatnia analiza dotyczyła konieczności stosowania insulinoterapii. Wykazano w pracy, że stosowanie insuliny było częściej konieczne u ciężarnych z nadciśnieniem, z nadwagą, u ciężarnych z rodzinnym wywiadem cukrzycy (pokrewieństwo I stopnia), u ciężarnych z nieprawidłową glikemią przy stwierdzeniu ciąży, hiperglikemią na czczo w OGTT, u tych ciężarnych, u których rozpoznano GDM przed 24 tc. Ryzyko było wyższe gdy rozpoznanie opierało się tylko na podstawie hiperglikemii na czczo, a niższe, gdy rozpoznanie opierało się jedynie na podstawie nieprawidłowego wyniku 2h OGTT. Insulinoterapia była wymagana częściej, gdy ciężarna miała nieprawidłowy wynik we wszystkich trzech punktach OGTT, gdy HbA1-C wynosiło powyżej 5,7%, gdy HDL był niższy niż 66mg/dl. Insulinoterapię stosowano rzadziej, gdy stosowano hormony tarczycy w czasie ciąży.

Ciekawą jest obserwacja doktorantki, że każdy wzrost glikemii na czczo w OGTT o 1mg/dl zwiększa ryzyko stosowania insuliny o 10%, a każdy wzrost HbA1-C o 1% zwiększa ryzyko stosowania insuliny ponad 3-krotnie. Również każdy wzrost BMI o 1kg/m² zwiększa ryzyko stosowania insuliny o 10%. Wraz ze wzrostem indeksu chol/HDL o 1 rośnie ryzyko insulinoterapii ponad 2-krotnie. W analizie wieloczynnikowej doktorantka wykazała, że predyktorami wystąpienia konieczności zastosowania insulinoterapii była hiperglikemia na czczo w OGTT, konieczność wykonania OGTT przed 24 tygodniem i stężenia HDL <66mg/dl.

Dyskusja jest prawidłowo napisana, analizuje uzyskane wyniki w sposób merytoryczny. Autorka odnosi się do badań nad kryteriami diagnostycznymi cukrzycy ciążowej i ich ewolucją na przestrzeni lat. Odnosi się do niektórych opinii, że wprowadzenie nowych kryteriów ma zwiększyć ilość rozpoznań GDM, czego jednak przeprowadzone badanie nie potwierdziło. Autorka zwraca uwagę, że można obecnie zidentyfikować nową grupę ciężarnych, które w świetle obowiązujących obecnie kryteriów IADPSG nie

kwalifikują się do rozpoznania GDM. Jest to grupa tych kobiet, które mają prawidłową glikemię na czczo ($<92\text{mg/dl}$), a w teście 75g OGTT po 2 godzinach od obciążenia glukozą glikemia waha się pomiędzy 140 mg/dl a 152 mg/dl . Obecnie ciężarne z takim wynikiem uznane jako zdrowe nie podlegają szczególnej opiece i leczeniu w poradni diabetologicznej. Biorąc pod uwagę fakt, że do tej pory chore te były skutecznie leczone autorka stawia pytanie o zasadność zaprzestania leczenia w tej grupie ciężarnych. Nie mogę zgodzić się ze stwierdzeniem doktorantki, że nowe kryteria zwiększą ilość nadrozpoznań GDM, niepotrzebnych interwencji terapeutycznych, a także idące za tym ogromne nakłady finansowe. Te kryteria zostały wprowadzone na podstawie olbrzymiego, randomizowanego badania, które potwierdziło wzrost ryzyka powikłań przy glikemii na czczo powyżej 92 mg/dl . Również badania doktorantki potwierdzają wzrost ryzyka wielu powikłań u matki i u płodu przy podwyższonej glikemii na czczo.

Autorka w dyskusji słusznie zauważa, że w badaniu HAPO punkty odcięcia średnich glikemii pozwalających na rozpoznanie GDM były opracowane dla okresu między 24 a 28 tygodniem ciąży. Nie udowodniono jednak jak glikemia na początku ciąży ma się do glikemii między 24 a 28 tygodniem ciąży, a w Polsce nowe kryteria stosuje się również przed 24 tygodniem ciąży jeżeli pacjentka ze wskazań medycznych przeszła test obciążenia 75g OGTT już na początku ciąży.

Doktorantka zauważa też, że prowadzone przez nią badanie miało charakter obserwacyjny i zawierało stosunkowo niewielką grupę badanych z GDM. Ograniczyło to w sposób istotny możliwości wiarygodnego porównania częstości rzadkich powikłań między poszczególnymi grupami. Ponadto porównywanie mało licznych grup A1 i B z liczniejszymi grupami A2 i A ograniczyło moc testów statystycznych. Jednakże, jak słusznie zauważa doktorantka z pracy można wyciągnąć istotne wnioski odnoszące się do różnic w profilów metabolicznych ciężarnych i występowania częstszych powikłań u matek i noworodków. Aby uwiarygodnić wyniki, w celu porównania częstości powikłań między populacją chorą a zdrową, do badania włączono dodatkowo 50 ciężarnych bez GDM, będących podopiecznymi Przyszpitalnej Poradni Ginekologicznej i Kliniki Położnictwa Ginekologii WSzZ w Kielcach, stanowiących grupę kontrolną (grupa C).

W kolejnych częściach dyskusji doktorantka analizuje uzyskane wyniki, odnosząc je do aktualnej literatury światowej. W pracy zacytowała 160 pozycji piśmiennictwa w większości z ostatnich dziesięciu lat.

Doktorantka postawiła 7 wniosków, będących bardziej podsumowaniem wyników,

które nie odpowiadają niestety w pełni postawionemu celowi głównemu, czyli odpowiedzi na pytanie, o przydatności obecnych nowych kryteriów dla rozpoznania GDM w populacji województwa świętokrzyskiego, jak również brak jest ostatecznego wniosku, czy nowe kryteria przyniosły korzyści w diagnozowaniu GDM, bądź sprecyzowania wad tych kryteriów.

Mimo wielu uwag zawartych w mojej ocenie rozprawy, do których zobowiązany jest recenzent, mam nadzieję będących dla doktorantki wsparciem przed ewentualną prezentacją wyników w formie publikacji, oceniam całą rozprawę bardzo wysoko.

Dr Magdalena Dolecka- Ślusarczyk przeprowadziła wnikliwą analizę zebranego materiału klinicznego, bardzo dokładnie opisanego. Przeanalizowała bardzo wielokierunkowo zebrane dane kliniczne pod kątem powikłań u matek i noworodków, w zależności od różnych wyników badanych testów diagnostycznych. Przedstawiona rozprawa wpisuje się w cykl prac dyskutujących i opisujących wyniki położnicze w grupie ciężarnych z rozpoznaną cukrzycą ciążową, pokazującą, jak trudno określić jest jednoznacznie kryteria diagnostyczne tego zespołu chorobowego wikłającego coraz więcej ciąż.

W związku z powyższym pozwalam sobie złożyć wniosek do Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dalsze procedowanie przewodu doktorskiego lek. Magdaleny Doleckiej-Ślusarczyk.

Poznań, 05.12.2020


prof. dr hab. Ewa Wender- Ożegowska