Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
I Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
tel. 42 61 77 791, fax 42 61 77 798

Dr hab. n. med. Agnieszka Zmysłowska
Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
Mgr Beaty Raczkowskiej
pt: „Nowe spojrzenie na patofizjologię i diagnostykę cukrzycy ciążowej"

Promotor: dr hab. n. med. Michał Ciborowski
Co-promotor: prof. Coral Barbas

Cukrzyca ciążowa stanowi jedno z najważniejszych zaburzeń metabolicznych, do którego dochodzi w czasie ciąży i które może prowadzić do poważnych zaburzeń u matki i rozwijającego płodu, a następnie u dziecka w kolejnych etapach jego rozwoju osobniczego. Tym bardziej istotne wydaje się odpowiednie rozpoznanie cukrzycy ciążowej oraz właściwe postępowanie lecznicze w odniesieniu do ciężarnej. Trudności w dokładnym epidemiologicznym oszacowaniu tego istotnego problemu klinicznego w poszczególnych krajach wynikają w dużej mierze z braku ujednoliconych standardów diagnostycznych dotyczących rozpoznawania cukrzycy ciążowej. Dodatkowym aspektem jest wciąż niedostateczne poznanie patomechanizmów prowadzących do wystąpienia insulinooporności oraz niedostatecznej insulinosekrecji, będącymi wykładnikami klinicznymi cukrzycy ciążowej.

W ten niezwykle ważny aspekt dociekań nad cukrzycą ciążową wpisuje się rozprawa doktorska mgr Beaty Raczkowskiej.

Należy na początku podkreślić, iż rozprawa ta została sporządzona w całości w języku angielskim, co świadczy o dobrzej znajomości tego języka przez Doktorantkę oraz pozwala na bezpośrednie opublikowanie uzyskanych wyników w anglojęzycznych czasopismach naukowych.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 104 strony i ma typowy układ. Po spisie treści, Doktorantka zamieściła wykaz skrótów, a następnie wstęp, cel

pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, spis tabel, spis rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Wstęp obejmuje 19 stron. Doktorantka uzasadnia w nim konieczność podjęcia badań nad cukrzycą ciążową i w kolejnych podrozdziałach wyczerpująco przedstawia definicję i epidemiologię, a następnie etiologię i patofizjologię oraz czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej, wykazując się dużą wiedzą w tym zakresie. Następnie omawia w sposób chronologiczny zmiany w podejściu do skriningu i rozpoznawania cukrzycy ciążowej, wzbogacając to dodatkowo schematem „kamieni milowych" postępowania diagnostycznego w tej formie cukrzycy. W podrozdziale tym Autorka uwzględnia również postępowanie żywieniowe i insulinoterapię prowadzone u pacjentek z cukrzycą ciążową. Tę część „Wstępu" kończy szczegółowy opis możliwych powikłań cukrzycy ciążowej dla matki oraz jej dziecka.

Druga część rozdziału „Wstęp" jest poświęcona opisowi powstania oraz rozwoju metabolomiki jako nowej i prężnie rozwijającej się dziedziny nauki, z omówieniem poszczególnych technik i platform analitycznych używanych w metabolomice, ciekawie wprowadzając czytelnika w to niełatwe zagadnienie.

W kolejnym rozdziale, Doktorantka formułuje w sposób zrozumiały i rzeczowy cele pracy. Należy podkreślić, iż Doktorantka przedstawiła zarówno cel ogólny, jak i cele szczegółowe, w odpowiedzi na które w kolejnych rozdziałach pracy łatwiej było pogrupować wyniki i sformułować wnioski płynące z pracy.

Następny rozdział zatytułowany „Metody" liczy 13 stron. Rozpoczyna go informacja, iż na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (R-I-002/369//2014).

W kolejnej części rozdział ten jest poświęcony charakterystyce rekrutowanych pacjentów. Doktorantka szczegółowo przedstawia kryteria włączenia pacjentek do badania oraz ich kwalifikację do poszczególnych grup: eksperymentalnej i walidacyjnych, jak również uzyskiwanie próbek do badań. W kolejnej części tego rozdziału Autorka prezentuje opis metodologii zastosowanej w badaniu, z precyzyjnym opisem zarówno analizy niecelowanej czyli „metabolicznego odcisku palca", jak również analizy celowanej wybranych metabolitów. Rozdział ten kończy szczegółowy opis zastosowanych metod statystycznych.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Wyniki" liczącym 28 strony, Doktorantka przedstawia szczegółowo uzyskane wyniki badań wraz z ich omówieniem, wzbogacając je 11 barwnymi rycinami oraz 12 tabelami.

Spośród wielu interesujących wyników, za szczególnie istotne i godne podkreślenia uważam:

1. Wykazanie istotnych statystycznie różnic w poziomie metabolitów w grupie pacjentek z „iIGT" w porównaniu do grupy kontrolnej, ze wskazaniem najbardziej statystycznie istotnego wzrostu w zakresie średnio- i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz kwasów organicznych.
2. Wykazanie na podstawie analizy krzywej ROC przydatności tych metabolitów jako potencjalnych biomarkerów cukrzycy ciążowej.
3. Stwierdzenie w oparciu o analizę krzywej ROC największej przydatności diagnostycznej dla modelu składającego się z trzech metabolitów tj. kwasów α-hydroksymasłowego, β-hydroksymasłowego oraz kwasu mirystynowego do identyfikacji pacjentek z „iIGT" w drugim trymestrze ciąży oraz w pierwszym trymestrze ciąży lub będących w grupie ryzyka wystąpienia „iIGT" w drugim trymestrze ciąży.

Wydaje się, iż interesującym uzupełnieniem tego rozdziału mogłaby być także ocena ewentualnych zależności pomiędzy wybranymi metabolitami a parametrami klinicznymi przebiegu cukrzycy ciążowej jak chociażby indeksami HOMA.

W kolejnym rozdziale „Dyskusja" obejmującym 11 stron maszynopisu, Autorka wyczerpująco opisuje doniesienia światowego piśmiennictwa dotyczące insulinooporności oraz zaburzeń lipidowych stwierdzanych u pacjentek z cukrzycą ciążową na tle prezentowanych wyników z badanych grup. Następnie, odnosząc się już do uzyskanych przez siebie wyników badań metabolomicznych oraz wytypowanych biomarkerów, Doktorantka przedstawia ich własną interpretację, analizując je w sposób szczegółowy na tle doniesień innych autorów. Zredagowanie tego rozdziału wskazuje na wszechstronną znajomość literatury przedmiotu Doktorantki oraz umiejętność logicznego i racjonalnego uzasadnienia hipotezy badawczej. Cennym i interesującym podsumowaniem „Dyskusji" jest podrozdział dotyczący zarówno mocnych stron, jak i ograniczeń badania wraz ze wskazaniem kierunków dalszych dociekań. Wszystko to świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Przedstawione w rozprawie wyniki pozwoliły Jej na sformułowanie 4 wniosków. Są one przejrzyste i w sposób rzeczowy odpowiadają na założone cele pracy.

Cytowane piśmiennictwo obejmuje 180 pozycji anglojęzycznych, w zdecydowanej większości pochodzących z ostatnich lat.

Podsumowując, uważam, iż praca ta porusza bardzo istotny aspekt patofizjologii cukrzycy ciążowej oraz stanowi nowatorskie podejście do tematu potencjalnego uzupełnienia diagnostyki tej formy cukrzycy w populacji kaukaskiej. Doktorantka podjęła się realizacji tego niełatwego tematu z wykorzystaniem nowoczesnych metod badawczych, uzyskując bardzo ciekawe wyniki, które mogą w przyszłości znaleźć swoje zastosowanie w praktyce klinicznej. Walidacja uzyskanych wyników na jeszcze większej badanej kohorcie pacjentek pochodzących z różnych grup etnicznych może w pełni urzeczywistnić te oczekiwania.

Rozprawa doktorska jest napisana starannie, a jej forma edytorska nie budzi zastrzeżeń. Poczynione drobne uwagi nie wpływają na jej całościową ocenę.

Rozprawę doktorską mgr Beaty Raczkowskiej oceniam w pełni pozytywnie. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą teoretyczną i umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż spełnia ona warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W oparciu o przedstawioną powyżej opinię mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o przyjęcie niniejszej rozprawy doktorskiej oraz o dopuszczenie mgr Beaty Raczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Agnieszka Zmysłowska
specjalista pediatrii, diabetologii
i genetyki klinicznej
tel. kom. 601 851 397
3959848

Łódź, dn. 02.11.2018 roku

dr hab. n. med. Agnieszka Zmysłowska