

Płock dnia 05 września 2023 roku

Prof.zw. dr hab.n.med. Witold Malinowski
Wydział Nauk o Zdrowiu
Mazowiecka Uczelnia Publiczna w Płocku
Plac Dąbrowskiego 2
09-402 Płock

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Magdaleny Danuty Opinc

**„Ocena parametrów apoptozy i mediatorów reakcji
zapalnej u kobiet ciężarnych z podwyższonym BMI”.**

Światowa Organizacja Zdrowia definiuje otyłość jako "nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które stanowi zagrożenie dla zdrowia". Czy jednak społeczność medyczna może nadal traktować otyłość wyłącznie jako czynnik ryzyka? Pytanie to pozostawało bez odpowiedzi przez ponad 50 lat, podczas których otyłość nadal gwałtownie rosła, osiągając rozmiary pandemii. Obecnie, przy szacowanej liczbie 650 milionów dorosłych i 124 milionów dzieci dotkniętych nadmierną masą ciała, otyłość jest uznawana za złożoną, przewlekłą i wieloczynnikową chorobę. Ekonomiczny wpływ otyłości jest znaczny, a same koszty opieki zdrowotnej związane z otyłością mają przekraczać 190 miliardów dolarów rocznie tylko w samych Stanach Zjednoczonych. Ponadto otyłość wiąże się ze zmniejszoną produktywnością, zwiększoną absencją i zmniejszoną zdolnością do pracy, co skutkuje znacznymi stratami ekonomicznymi zarówno na poziomie indywidualnym, jak i społecznym.

W świetle najnowszych danych epidemiologicznych otyłość to nie tylko problem estetyczny, ale także poważny problem medyczny, który zwiększa ryzyko wystąpienia innych chorób i problemów zdrowotnych. Stanowi problemem nie tylko poważny, ale i naglący we współczesnej praktyce medycznej, przybierając w ostatnim dziesięcioleciu rozmiar globalnej epidemii. Konsekwencje zdrowotne nadmiernej masy ciała obejmują powikłania dotyczące całego organizmu. Otyłość jest bowiem czynnikiem ryzyka rozwoju licznych zaburzeń metabolicznych. Zatem nadwaga i otyłość zwłaszcza u ciężarnych stanowią jeden z najważniejszych problemów położniczych, zwiększających ryzyko powikłań matczyńskich, jak i płodowych. Podwyższone BMI zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej (GDM), nadciśnienia indukowanego ciążą oraz choroby zakrzepowo-zatorowej. Rośnie liczba porodów przedwczesnych i wykonywanych cięć cesarskich. U noworodków matek chorych na cukrzycę częściej występuje makrosomia i związane z nią urazy okołoporodowe oraz szereg zaburzeń takich jak wady wrodzone, zespół aspiracji smółki, zespół zaburzeń oddychania. Można zatem przyjąć, że podwyższone przedciążowe BMI jest predykatorem wystąpienia urodzeniowej masy ciała u noworodków >4300 g, nadciśnienia indukowanego ciążą oraz ukończenia ciąży cięciem cesarskim. Także w późniejszym okresie, utrwalenia otyłości w rodzinie.

Koncepcja wrodzonej przyczyny otyłości została opisana już w 1907 roku przez Von Noordena. Stunkard i wsp. W 1986 r przeprowadzili badanie u 540 adoptowanych duńskich bliźniąt i doszli do wniosku, że masa bliźniąt w wieku dorosłym była taka sama jak ich biologicznych rodziców, nawet gdy były wychowywane w rodzinach adopcyjnych. Systematyczny przegląd badań bliźniąt dokonany w 1990 roku oszacował dziedziczność otyłości na 45-90%. Wardle i wsp. w 2008 roku poparli hipotezę o genetycznym wpływie na otyłość, wykazując znaczną zgodność masy ciała między bliźniętami jednojajowymi i dwujajowymi. Być może udałoby się przeprowadzić takie wielośrodkowe badania również w Polsce?

Przyjęcie przez Doktorantkę holistycznego podejścia, które obejmuje stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny i proces apoptozy, ma kluczowe znaczenie dla opracowania skutecznych strategii zapobiegawczych i kompleksowego podejścia do zarządzania w celu zwalczania globalnej epidemii otyłości i powikłań z nią związanych.

W Polsce rzadko przedstawiane są rozprawy doktorskie z zakresu mechanizmów zachodzących w łożyskach pacjentek. Jeszcze rzadziej w popłodach pochodzących z ciąż z nieprawidłowo wysokimi wartościami BMI matki i ich wpływu na powikłania występujące u ciężarnych oraz płodów. Dlatego uważam, że z uznaniem należy przyjąć rozprawę doktorską lek. Magdaleny Danuty Opinc. Podjęła Ona bowiem próbę holistycznego podejścia do tego

tematu, oceniając w tkankach łożyska ekspresję czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19), protoonkogennej kinazy serynowo-treoninowej (Pim-1) oraz białka Bcl-2, markerów stanu zapalnego i apoptozy. Także odpowiedzi na pytanie czy oznaczanie NT-proBNP może być pomocne w ocenie zmian adaptacyjnych zachodzących podczas ciąży oraz czy może służyć jako marker wczesnego wykrycia niewydolności serca u ciężarnych z nieprawidłowo wysokim BMI i porównania ich z czasem trwania ciąży. Praktyczne znaczenie tego badania jest nie do przecenienia. Uzyskane wyniki mogą bowiem przyczynić się do opracowania i wdrożenia optymalnych zasad postępowania u ciężarnych z wysokim BMI. Przyczynić się to może do obniżenia odsetka powikłań u ciężarnych i noworodków. Jest to o tyle istotne, że trwałe uszkodzenie matki lub dziecka, wymagające wieloletniej rehabilitacji, stanowi jedno z poważniejszych powikłań położniczych, mając nierzadko swój finał na sali sądowej.

Przedstawiona mi do oceny praca ma właściwą konstrukcję i zwiera 145 stron wydruku komputerowego. Podzielona jest na 13 rozdziałów: wykaz skrótów, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, bibliografia, streszczenie w języku polskim i angielskimi, spis tabel, rycin, fotografii oraz aneks.

We wstępie Autorka obszernie przedstawia przegląd piśmiennictwa i wyjaśnia w sposób zrozumiały trudne problemy związane z otyłością w ciąży i wpływem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej na przebieg ciąży i porodu, funkcjonowanie i rozwój łożyska, na mediatory reakcji stanu zapalnego i apoptozy (BCL-2, FGF19, Pim-1, marker oceny układu krążenia (NT-pro BNP) oraz depresji.

W rozdziale „Założenie i cel pracy” Doktorantka przedstawia ścisłą motywację podjęcia badań oraz precyzyjnie wyjaśnia cel badania, którym jest dokładniejsze poznanie mechanizmów zachodzących w łożyskach pacjentek z nieprawidłowo wysokimi wartościami BMI i ich wpływu na powikłania występujące u ciężarnych oraz ich płodów.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. Magdalena Danuta Opinc niezwykle przejrzysto przedstawia charakterystykę badanej populacji oraz kryteria wyłączenia i włączenia ciężarnych do poszczególnych grup badanych. Szczegółowo omawia rodzaj i sposób przygotowania materiału do oznaczenia ekspresji czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19), protoonkogennej kinazy serynowo-treoninowej (Pim-1) oraz białka Bcl-2, jako markerów stanu zapalnego i apoptozy. Ponadto u każdej ciężarnej oznaczono stężenie NT- pro BNP w surowicy celem oceny zmian adaptacyjnych zachodzących podczas ciąży oraz czy marker ten może służyć wczesnemu wykryciu niewydolności serca u ciężarnych z nieprawidłowo wysokim BMI, jako grupie z podwyższonym ryzykiem przeciężenia układu krążenia. Szczegółowo

opisała również sposób przygotowanie preparatów z łożyska do barwienia immunohistochemicznego. Przeanalizowała wpływ nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej na ryzyko rozwoju depresji i stopnia jej nasilenia.

Wyniki badań zostały przedstawione bardzo precyzyjnie i przejrzysto w 22 tabelach, 24 rycinach oraz 10 kolorowych fotografiach. Zamieszczenie krótkich uzupełniających opisów pod tabelami, rycinami i fotografiami sprzyja temu, że są one niezwykle czytelne i zrozumiałe. Zastosowane metody statystyczne zostały dobrane odpowiednio do prowadzonych obliczeń.

Uzyskane wyniki badań jednoznacznie wskazują, że ciężarne z podwyższonymi wartościami BMI wykazywały większe nasilenie ekspresji białka Pim-1 i Bcl-2, co potwierdza tezę, że otyłość w ciąży jest powikłana nasilonym stanem zapalnym. Niższa ekspresja białka FGF19 w tkankach łożyska ciężarnych z nieprawidłowym BMI prawdopodobnie wpływa na zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów u płodu. Ocena zachowania N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) nie dała odpowiedzi na pytanie, czy może on służyć jako marker wczesnego wykrycia niewydolności serca u ciężarnych z nadmierną masą ciała. Wykazano również, że wysoka masa ciała ciężarnej nasila prawdopodobieństwo rozwinięcia u nich depresji.

W rozdziale „Dyskusja” lek. Magdalena Danuta Opinc wyczerpująco i krytycznie omówiła własne wyniki i porównała je z badaniami innych autorów. Nie unika trudnych tematów, nawet wówczas gdy Jej wyniki są rozbieżne z tymi z literatury.

Doktorantka wyprowadza 4 wnioski. Wnioski formułowane są zwięźle i trafnie podsumowują uzyskane wyniki. Podkreślić należy, że nie są one powtórzeniem wyników w punktach, lecz dobrze przemyślanym ich uogólnieniem.

Piśmiennictwo obejmuje aż 208 wartościowych pozycji, w znakomitej większości z ostatnich lat. Autorka wyraźnie docenia dorobek badaczy polskich, o czym świadczą 32 cytowane pozycje.

Streszczenie pracy zredagowane jest prawidłowo i zawiera wszystkie najważniejsze elementy rozprawy.

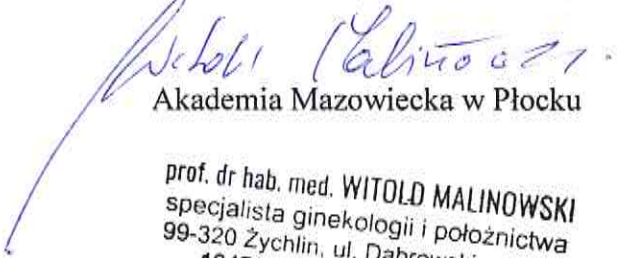
Praca została napisana bardzo czytelnie, poprawnie stylistycznie i z dużą znajomością tematu. Jako recenzent nie zgłaszam żadnych uwag.

Reasumując, rozprawa stanowi samodzielne opracowanie tematu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autorka wykazuje bardzo dobrą znajomość problematyki mechanizmów apoptozy i stanu zapalnego oraz ich wpływu na powikłania występujące u ciężarnych z nieprawidłowo wysokimi wartościami BMI oraz u rozwijających się płodów. Jest również dojrzałym lekarzem, rozważnie oceniającym efekty swojej pracy. Można zatem stwierdzić,

że lek. Magdalena Danuta Opinc w pełni wywiązał się z podjętego, niezwykle trudnego zadania, a jej rozprawa doktorska w sposób istotny wzbogaca polskie piśmiennictwo w zakresie zagrożeń związanych z nadmierną masą ciężarnej.

Przedstawiona mi do oceny praca lek. Magdaleny Danuty Opinc spełnia wszelkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, posiadając jednocześnie dużą wartość poznawczą i praktyczną. Rozprawę oceniam bardzo wysoko i gratuluję promotorowi Pani prof. Agacie Karowicz-Bilińskiej i Doktorantce podjęcia i opracowania niezwykle ważnego dla praktyki zagadnienia, a które ciągle stanowi poważny problem we współczesnym położnictwie. Wniosuję do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Magdaleny Danuty Opinc do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z prośbą o uznanie pracy za wyróżniającą.

Płock dnia 05 sierpnia 2023 roku Prof. dr hab.n.med. Witold Malinowski


Akademia Mazowiecka w Płocku

prof. dr hab. med. WITOLD MALINOWSKI
specjalista ginekologii i położnictwa
99-320 Żychlin, ul. Dąbrowskiego 15A
1047205 tel. +48 600 850 073