



Dr hab.med. Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska

KATEDRA I KLINIKA POŁOŻNICTWA I PERINATOLOGII
UNIwersytetu Medycznego w Lublinie

Adres: ul. Jaczewskiego 8,
20-954 Lublin
Tel.: (81) 724 48 40, 724 47 69
Fax.: (81) 724 48 41
e-mail: elzbieta.poniedzialek@umlub.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK.MED. AGATY MAJEWSKIEJ

**pt. „OCENA WPŁYWU ZASTOSOWANIA CIĄGŁEGO MONITOROWANIA
GLIKEMII NA WYNIKI LECZENIA CUKRZYCY CIĄŻOWEJ”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Agaty Majewskiej dotyczy oceny wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciążyowej. W mojej opinii temat pracy jest innowacyjny, bardzo istotny z poznawczego, ale przede wszystkim praktycznego, klinicznego punktu widzenia. Codziennie wielu lekarzy ginekologów oraz diabetologów staje przed istotnym klinicznie problemem właściwego monitorowania glikemii u ciężarnych z cukrzycą. Aktualnie częstość występowania cukrzycy ciążyowej jest szacowana na ok.10% ogółu ciężarnych. Należy się spodziewać, że odsetek ten w przyszłości będzie wzrastał z uwagi na coraz większą liczbę kobiet decydujących się na ciążę w późniejszym wieku oraz na stale rosnący odsetek kobiet z nadwagą i otyłością. Podstawowym celem postępowania w tej grupie kobiet jest osiągnięcie idealnego wyrównania metabolicznego cukrzycy, co pozwala na uniknięcie szeregu powikłań matczyńskich takich jak wielowodzie, nadciśnienie tętnicze, infekcje dróg moczowych, poród urazowy i płodowych pod postacią makrosomii, urazu okołoporodowego czy nawet zgonu wewnątrzmacicznego. Przebieg cukrzycy ciążyowej to ryzyko w przyszłości dla kobiety rozwoju cukrzycy t.2, chorób układu sercowo-naczyniowego i zespołu metabolicznego. Również dla

potomstwa matczyne cukrzyca w ciąży niesie większe ryzyko odległych powikłań pod postacią nie tylko zaburzeń metabolicznych (cukrzyca, otyłość), chorób układu sercowo-naczyniowego ale również zaburzeń rozwoju psychicznego. Monitorowanie skuteczności leczenia, czy to dietetycznego, czy farmakologicznego i podejmowanie odpowiednich interwencji jest więc kluczowe w profilaktyce powikłań matczynych i płodowo/novorodkowych. Tradycyjne sposoby kontroli – wielokrotne nakłuwanie w określonych porach, konieczność kalibracji glukometru, mogą nie być tak satysfakcjonującym sposobem kontroli glikemii jak sensor i dedykowana aplikacja, który pozwalający na pomiar ciągły.

O niekwestionowanych walorach poznawczych rozprawy świadczy jej innowacyjność: jak dotąd w Polsce nie przeprowadzono badań dotyczących ciągłego monitorowania glikemii u kobiet z cukrzycą ciążową.

Podstawą rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej jest tematyczny cykl trzech prac, których pierwszą autorką jest Doktorantka:

1. Majewska A, Stanirowski P, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021 Mar 2;11(3): e041486. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041486. PMID: 33653744; PMCID: PMC7929891.
2. Majewska A, Stanirowski PJ, Tatur J, Wojda B, Radosz I, Wielgos M, Bomba-Opon DA. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial. *Acta Diabetol*. 2023 Sep;60(9):1171-1177. doi: 10.1007/s00592-023-02091-2. Epub 2023 May 10. Erratum in: *Acta Diabetol*. 2023 Oct;60(10):1439. PMID: 37160787; PMCID: PMC10359198.
3. Majewska A, Stanirowski PJ, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 May 23;11(10):2932. doi: 10.3390/jcm11102932. PMID:

Wszystkie prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach międzynarodowych, po przejściu szczegółowego procesu recenzowania. Niezwykle uznanie budzi wysoka łączna punktacja powyższego cyklu: IF 10,707, liczba punktów wg MEiN 340.

Rozprawa doktorska lek.med. Agaty Majewskiej jest zawarta jest na 65 stronach. Poza dołączonymi trzema pracami stanowiącymi spójny cykl tematyczny, stanowiący podstawę rozprawy, zawiera ona wstęp, streszczenie w języku polskim i angielskim, listę używanych w opracowaniu skrótów, założenia i cel pracy, podsumowanie, piśmiennictwo, zgodę komisji bioetycznej oraz zgody współautorów prac włączonych do cyklu. Piśmiennictwo liczy 25 pozycji opublikowanych w języku angielskim, w zdecydowanej większości w ciągu ostatnich pięciu lat. W opracowaniu Autorka zmieściła również 2 załączniki: prezentację dla kobiet z cukrzycą ciążową i ankietę oceny zachowań dietetycznych u kobiet.

Praca jest napisana piękną polszczyzną, w sposób jasny oraz starannie przygotowana edytorsko. Autorka nie ustrzegła się jednak przed drobnymi błędami redakcyjnymi i literowymi (np. powtarzanie słów; str. 11,13,43), które w żaden sposób nie umniejszają ogromnej wartości rozprawy.

We „Wstępie” Doktorantka krótko opisuje podstawowe zagadnienia dotyczące rozpoznania i postępowania w cukrzycy ciążowej oraz jej konsekwencji dla matki i płodu/novorodka. Autorka szczegółowo prezentuje w nim metody oceny glikemii: tradycyjny przy użyciu glukometru oraz ciągły pomiar glikemii za pomocą dedykowanych sensorów. Powołując się na literaturę, Autorka zwraca uwagę, że chociaż środowisko pomiaru glukozy dla tych metod jest inne (glukometr mierzy stężenie glukozy we krwi włosniczkowej, natomiast sensor w płynie śródtkankowym), jednak stężenia glikemii uzyskane przy ich użyciu nie różnią się istotnie. Podkreśla zalety stosowania ciągłego monitorowania glikemii: możliwość oceny średniej glikemii dobowej, trendów glikemii czy wpływu diety oraz leków oraz czasu trwania docelowych wartości glikemii. Informacje te pozwalają na zdecydowanie lepszą kontrolę metaboliczną cukrzycy w porównaniu do metody tradycyjnej i

odpowiednią zmianę sposobu leczenia. Obrazują to zamieszczone ryciny. Niestety, Doktorantka nie zamieściła informacji, czy przedstawiają one dane pacjentek włączonych do badań czy też są częścią materiałów informacyjnych firmy produkującej sensor.

We Wstępie Autorka przekonująco uzasadnia potrzebę oceny korzyści płynących z zastosowania ciągłego pomiaru glukozy u kobiet z GDM niewielką liczbą publikacji dotyczących tego zagadnienia.

We Wstępie Autorka przedstawia najważniejsze punkty badania klinicznego (praca nr 1) oraz opis badania FLAMINGO (praca nr 2). W mojej ocenie, ten fragment mógłby zostać umieszczony w dalszej części opracowania, po przedstawieniu założeń i celów pracy. Trzecia z prac cyklu pt. pt. **„Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review”** jest przeglądem systematycznym 14 prac. Należy podkreślić, że jest to pierwszy przegląd dotyczący zastosowania ciągłego monitorowania glikemii w GDM, do którego włączono zarówno badania randomizowane i badania obserwacyjne. Autorka wraz z zespołem przeanalizowała literaturę dotyczącą ciągłego monitorowaniu glikemii w cukrzycy ciążowej i oceniła skuteczność FGM(CGM) w kontroli wyrównania glikemii u ciężarnych z GDM. Dodatkowo, analizowała potrzebę leczenia farmakologicznego i wyniki położnicze w tej grupie pacjentek. Analiza piśmiennictwa pozwoliła na stwierdzenie, że FGM umożliwia dokładniejsze wykrywanie epizodów hiper- i hipoglikemii w ciężarnych z GDM, a tym samym jest bardziej odpowiednim predyktorem kwalifikacji do insulinoterapii. Lepsza identyfikacja nieprawidłowego stężenia glukozy pozwala na dokładniejsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentki, a także zmniejsza liczbę niepotrzebnych interwencji, w tym kwalifikację do insulinoterapii i stosowanie nieadekwatnych dawek. Przegląd literatury dokonany przez Doktorantkę nie wskazał jednoznacznie wpływu sposobu monitorowania glikemii na poprawę wyników u noworodków. Doktorantka podkreśla, że wiarygodność wyników analizowanych prac może być ograniczona przez stosowane różne protokoły badań (badania z i bez randomizacji) oraz krótki (średnio 5 dni) czas stosowania FGM. Zwraca również uwagę na potrzebę kontynuowania badań nad przydatnością FGM w grupie kobiet z cukrzycą ciążową.

Przegląd ten mógłby samodzielnie doskonale stanowić Wstęp. Autorka przedstawiła w nim bowiem wyniki badań dotyczących efektów CGM w cukrzycy ciążowej, zwracając uwagę na te zagadnienia i obszary, które nadal wymagają wyjaśnienia, co dobitnie uzasadnia wybór tematu badawczego, zaprezentowanego w pracy 1 i 2. Praca ta dowodzi w sposób nie budzący wątpliwości, że Doktorantka posiada dogłębną wiedzę teoretyczną w obszarze prowadzonych badań.

Cele pracy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej zostały podzielone na dwie grupy i jasno sprecyzowane. Głównym celem dysertacji jest ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania (FGM) na przebieg i efekty leczenia cukrzycy ciążowej. Znajduje on swoje rozwinięcie w 7 celach szczegółowych.

Pierwsza praca wchodząca w skład cyklu pt. „**Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial**” jest protokołem prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego zaplanowanego w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii WUM określanego jako FLAMINGO (flash glucose monitoring in gestational diabetes). Doktorantka zawarła w niej informacje na temat kryteriów włączenia i wyłączenia do badania. Grupą badaną określono pacjentki w ciąży pojedynczej z rozpoznaniem cukrzycy ciążowej na podstawie testu 75g OGTT, pomiędzy 24. a 28. tygodniem ciąży. W publikacji przedstawiono schemat 5 wizyt w ramach RCT (wizyta rekrutacyjna, 3 prenatalne wizyty kontrolne, wizyta po porodzie) ze szczegółowym planem. Opisano schemat monitorowania glikemii: 1 – 28 dzień badania - pomiar glikemii w grupie badanej przy pomocy FGM (Freestyle Libre, Abbott Diabetes Care), w grupie kontrolnej przy pomocy SMBG (iXell, Genexo sp.). Monitorowanie glikemii przy użyciu sensora zostało zaplanowane na pierwszy miesiąc po rozpoznaniu, później ciężarne w obu grupach miały monitorować glikemię przy użyciu glukometru. Założenie takie zostało przyjęte przez Autorów, którzy uznali, że pierwszy miesiąc po rozpoznaniu GDM jest kluczowy jeśli chodzi o przestrzeganie diety i wprowadzenie zmian w aktywności fizycznej. Wyszczególniona została lista badań wykonywanych na poszczególnych wizytach oraz opisane zostały pierwszo- oraz drugorzędowe punkty końcowe.

Druga praca cyklu pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial” przedstawia wyniki i wnioski płynące z badania FLAMINGO, i jest w mojej ocenie najistotniejszą pracą w zaprezentowanym cyklu. Należy podkreślić, że w literaturze przedmiotu jest to pierwsze tak duże randomizowane badanie pacjentek z GDM, u których monitorowano glikemię przy pomocy FGM przez dłuższy czas. Autorka wraz zespołem wykazała, że średnie wartości glikemii na czczo nie różniły się istotnie między grupami, natomiast poposiłkowe stężenie było wyższe w grupie kobiet z FGM. Dowiodła, że u ciężarnych FGM w ciągu miesiąca monitorowania sensorem glikemia wyrównała się w większym zakresie niż w grupie kontrolnej. Doktorantka wykazała także występowanie epizodów hipoglikemii nocnej w grupie badanej, ale z uwagi na fakt, że kobiety z SMBG oceniały stężenie glikemii w nocy tylko raz, nie było możliwe przeprowadzenie porównania statystycznego. Makrosomia płodu częściej występowała w grupie SMBG niż FGM. Autorka zaobserwowała, że kobiety w grupie FGM chętniej modyfikowały swoje zwyczaje żywieniowe niż w grupie SMBG, ale nie wpłynęło to istotnie na ich przyrost masy ciała i występowanie hipoglikemii u noworodka. Sposób monitorowania glikemii nie zmienił istotnie aktywności fizycznej w obu grupach czy konieczności zastosowania insulinoterapii.

Wszystkie prace cyklu dowodzą umiejętności prowadzenia przez Doktorantkę badań naukowych o różnym charakterze. Zgodnie z oświadczeniami współautorów była ona głównym autorem odpowiedzialnym za przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, przeprowadzenie badań i opracowanie statystyczne wyników, ich interpretację i przygotowanie manuskryptów.

Wnioski w liczbie 8 wynikają z powyższego badania i odpowiadają postawionym celom. W mojej ocenie wniosek 1 jest wnioskiem ogólnym, stanowiącym podsumowanie pozostałych szczegółowych wniosków (2-8) i powinno to zostać przez Autorkę zaakcentowane.

Doktorantka w rozdziale „Podsumowanie” krótko przedstawiła najważniejsze punkty swojej dysertacji wskazując, że z uwagi na lepszą kontrolę

glikemii monitorowaniu ciągłym, może ono stać się w przyszłości standardem u ciężarnych z cukrzycą. Moim zdaniem jest to najistotniejszy, ogólny wniosek, płynący z cyklu prac lek. Agaty Majewskiej, który nie jest powtórzeniem wyników badań i który zasługuje na specjalne wyróżnienie.

W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorantka w pełni zrealizowała postawione sobie zadania badawcze. Pragnę zwrócić uwagę i podkreślić ogromny poznawczy i praktyczny wymiar badań przeprowadzonych przez lek.med. Agatę Majewską.

Lekarz medycyny Agata Majewska dowiodła swej dojrzałości jako naukowiec, a przygotowana przez Nią rozprawa doktorska pt. **„OCENA WPŁYWU ZASTOSOWANIA CIĄGŁEGO MONITOROWANIA GLIKEMII NA WYNIKI LECZENIA CUKRZYCY CIĄŻOWEJ”** spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Agaty Majewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa jest oparta na cyklu nowatorskich, niezmiernie wartościowych z poznawczego i praktycznego punktu widzenia prac, które mają niekwestionowaną wartość naukową, o czym świadczą ich opublikowanie w czasopismach posiadających wysoki Impact Factor.

Lublin, 06.12.2023r.

dr hab.med. Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska