

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Agaty Majewskiej

**„Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia
cukrzycy ciążowej”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Agaty Majewskiej stanowi cykl prac poświęconych ocenie wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciążowej. Autorka podejmuje ciekawy aspekt praktyki klinicznej, zestawiając nowe możliwości monitorowania glikemii za pomocą technik ciągłego jej monitorowania z tradycyjnymi metodami oceny glikemii za pomocą pomiaru krwi włośniczkowej z użyciem glukometrów (SMBG). Drugim powodem dla istotności podejmowanej tematyki jest grupa badana, którą są pacjentki z cukrzycą ciążową. Wykazano bowiem, że pomimo wyraźnych zaleceń w zakresie kontroli glikemii w warunkach na czczo i poposiłkowych oraz podejmowania jak najszybciej w przebiegu ciąży terapii ukierunkowanych na indywidualne warianty wahań glikemii nadal trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju makrosomii płodu, a u co trzeciego noworodka rozpoznaje się hipoglikemię. Biorąc pod uwagę narastającą liczbę kobiet zapadających na cukrzycę ciążową i wynikających z tego powikłań dla matki i płodu w tym okresie oraz dla matki i dziecka po rozwiązaniu, problem optymalizacji kontroli glikemii w tym okresie życia urasta do rangi jednego z coraz bardziej istotnych kierunków współczesnej medycyny.

Praca charakteryzuje się klasycznym układem. Autorka na początku pracy załączyła wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, następnie spis treści, wykaz skrótów stosowanych w tekście, streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie wstęp, założenia i cel pracy, kopie publikowanych prac, załączniki zawierające prezentację szkolenia dla kobiet z cukrzycą ciążową oraz ankietę oceny zachowań dietetycznych u kobiet, podsumowanie. Pracę wieńczy spis pozycji literaturowych reprezentowany przez 25 pozycji, starannie dobranych do prezentowanych wyników, a finalnie kopie opinii Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji.

We wstępie przedstawiono istotę podejmowanego zagadnienia. Autorka opisuje definicję cukrzycy ciążowej, jej epidemiologię oraz patogenezę i kryteria rozpoznania. W dalszej części wskazuje na sposoby leczenia nefarmakologicznego, a dalej zasad insulinoterapii. Szczególną uwagę Autorka zwraca na ryzyko powikłań krótko-, jak i długoterminowych dla matki oraz płodu. Dalej wymienia dostępne sposoby monitorowania glikemii wskazując na zalety systemów CGM, które przedstawiono także w postaci rycin. Opisuje także wyniki dostępnych badań oceniających zastosowanie systemów CGM w cukrzycy ciążowej oraz pojedyncze porównujące zastosowanie CGM z SMBG tej grupie chorych. W kolejnej części Autorka przedstawia skrótowo założenia przedstawianych prac. Autorka jako cel główny przedstawiła ocenę wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania (FGM) na przebieg i efekty leczenia cukrzycy ciążowej. Cel ten Autorka realizowała poprzez ocenę siedmiu aspektów tego zagadnienia mających dokonać:

1. Oceny wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na wyrównanie glikemii w pierwszym miesiącu leczenia cukrzycy ciążowej.

2. Oceny wpływu stosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na wykrywanie incydentów hipoglikemii u kobiet leczonych z powodu cukrzycy ciążowej.
3. Oceny wpływu stosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na przestrzeganie zaleceń dietetycznych w leczeniu cukrzycy ciążowej
4. Oceny wpływu stosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na stopień aktywności fizycznej u kobiet leczonych z powodu cukrzycy ciążowej w trzecim trymestrze ciąży.
5. Oceny wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na kwalifikację do włączenia insulinoterapii u kobiet z cukrzycą ciążową
6. Oceny wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania w pierwszym miesiącu leczenia cukrzycy ciążowej na częstość występowania zaburzeń wzrastania u płodu.
7. Oceny wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na występowanie powikłań u noworodków matek z cukrzycą ciążową.

Cele te Autorka realizowała w niezwykle metodyczny sposób przygotowując początkowo protokół badania opisany w pracy pt. *„Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial”*, w kolejnej pt. *„Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial”* opisując wyniki powyższego badania, a w ostatniej pt. *„Efficacy of continuous glucose monitoring on glycaemic control in pregnant women*

with gestational diabetes mellitus – a systematic review” która jest przeglądem systematycznym, przedstawić wyniki dostępnych na świecie badań w omawianym obszarze tematycznym. Prace zostały opublikowane w czasopismach o wysokim wskaźniku wpływu, których suma wynosi 10, 707.

W pierwszej z cyklu prac przedstawiono szczegółowo protokół badania, które zostało zarejestrowane w bazie ClinicalTrials NCT04422821. Ustalono, że formuła badania będzie miała charakter niezaślepiony, a sposób przydzielania chorych do grupy badanej i kontrolnej ma wynikać z randomizacji. W pracy opisano kryteria włączenia i wyłączenia z badania, ilość zaplanowanych wizyt, opis badań oraz danych zbieranych w trakcie badania. Przedstawiono pierwszo- oraz drugorzędowe punkty końcowe. Na podstawie analizy statystycznej wskazano wielkość grupy wymaganej do osiągnięcia istotności statystycznej. .

Druga z cyklu prac ma charakter pracy oryginalnej, która opisuje wyniki badania przeprowadzonego na podstawie opisanego w poprzedniej pracy protokołu. Celem badania FLAMINGO była ocena wpływu FGM na wyniki leczenia cukrzycy ciążowej. Niezależnie oceniono, czy zastosowanie FGM może wpłynąć na modyfikację stylu życia. Analizie poddano również średnie glikemie na czczo i popołudniowe w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia GDM oraz ich zależność z występowaniem ryzyka makrosomii płodu. Zespół kliniczny prowadzący obserwację musiał zmierzyć się z wieloma trudnościami. Badanie było prowadzone w wyjątkowo trudnym okresie zarówno dla zespołu badawczego, jak i pacjentów (okres pandemii COVID-19). Kryteria włączenia i wykluczenia przy zakładanej docelowej liczebności grup też stanowiły dodatkową barierę do pokonania. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy uzyskano potwierdzenie wpływu FGM na lepsze wyrównanie w pierwszym miesiącu od

rozpoznania GDM zarówno glikemii na czczo jak i poposiłkowych. To, co warto jest podkreślić, to fakt, że w grupie kontrolowanej za pomocą FGM można było z dużo większą czułością wykryć nocne epizody hipoglikemii w stosunku do grupy kontrolnej (średnia częstość występowania 15 incydentów/miesiąc w grupie badanej). Uzyskano także potwierdzenie wpływu FGM na istotne zmniejszenie częstości występowania makrosomii płodu w stosunku do SMBG. W grupie badanej rzadziej rozpoznawano również hipoglikemię pourodzeniową noworodka, chociaż wynik nie był istotny statystycznie. Wyniki badania FLAMINGO dają podstawy do słusznej sugestii Autorki, że opisywana metoda kontroli glikemii może w przyszłości zastąpić pomiary glikemii przy pomocy glukometru.

W poglądowej pracy pt. *„Efficacy of continuous glucose monitoring on glycaemic control in pregnant women with gestational diabetes mellitu – a systematic review”* przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczącej metod ciągłego monitorowania glikemii w cukrzycy ciążowej. Badanie zostało zarejestrowane w bazie PROSPERO (CRD42021289883). Jest to pierwszy przegląd systematyczny dotyczący tej tematyki, do którego włączono zarówno badania randomizowane jak i badania obserwacyjne. Przegląd bazuje na niewielkiej liczbie prac (14) analizujących wpływ CGM na wyniki maczyno-płodowe w GDM. Fakt ten wskazuje na brak szerokiego piśmiennictwa w podejmowanej tematyce, a zatem jest kolejnym wskazaniem na zasadność podjętych przez Autorkę wcześniej opisywanych badań i analiz. Przegląd wskazuje na istotny wpływ CGM na lepszą kontrolę glikemii w stosunku do SMBG oraz właściwszą kwalifikację do insulinoterapii i modyfikację dawek insuliny, ale nie udało się ocenić wpływu na ryzyko makrosomii oraz hipoglikemii pourodzeniowej.

Na podstawie przedstawionych prac Autorka wyciąga następujące wnioski:

1. Zastosowanie ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania poprawia wyniki leczenia cukrzycy ciążowej.
2. Ciągłe monitorowanie glikemii wpływa na lepsze wyrównanie glikemii u kobiet z cukrzycą ciążową.
3. Ciągłe monitorowanie glikemii jest bardziej czułą i dokładną metodą wykrywania incydentów hipoglikemii u kobiet z cukrzycą ciążową w porównaniu do monitorowania glikemii przy pomocy glukometru.
4. Kobiety z cukrzycą ciążową bardziej restrykcyjnie przestrzegają zaleceń dietetycznych stosując ciągłe monitorowanie glikemii.
5. Ciągłe monitorowanie glikemii nie ma wpływu na modyfikację aktywności fizycznej u kobiet z cukrzycą ciążową w trzecim trymestrze ciąży.
6. Ciągłe monitorowanie glikemii nie przyczynia się do częstszego stosowania insulinoterapii u kobiet z cukrzycą ciążową.
7. Stosowanie ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania w terapii cukrzycy ciążowej zmniejsza ryzyko wystąpienia makrosomii płodu.
8. Stosowanie ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania w terapii cukrzycy ciążowej nie wpływa na ryzyko wystąpienia incydentów hipoglikemii u noworodka.

Istotnym walorem przedstawianych prac jest duża dojrzałość badawcza Doktorantki. Autorka posługuje się szczególną grupą pacjentów, jakimi były kobiety ciężarne. Okres pandemii co wymagało osobistego zaangażowania doktorantki w proces pozyskiwania danych. Autorka świadomie dobiera metodologię badań do poszukiwania odpowiedzi na nurtujące ją pytania. Autorka krok po kroku dobiera kolejne metody i wyniki i

zestawia je ze stwierdzanymi nieprawidłowościami. Wyniki zaprezentowane w pracach są w sposób przejrzysty. Warto zaznaczyć dużą staranność w prezentacji wyników, w tym precyzję języka, jakim posługuje się Autorka. Istotnym walorem pracy jest wskazanie na mocne strony, jak i ograniczenia przedstawianych wyników. Poparcie dyskusji licznymi pozycjami piśmiennictwa jest niemniej istotne jak ich aktualność, co wynika także z podejmowanej nowoczesnej tematyki. Omówienie wyników stanowi logiczny ciąg wnioskowania naukowego, świadczący o rozwiniętych umiejętnościach badawczych doktorantki. Niezależnym walorem przedstawianej pracy jest fakt, że badane przez autorkę zagadnienia dotychczas nie znalazły wystarczającego wyrazu w piśmiennictwie naukowym. Wyniki przedstawiane przez Autorkę w badaniu FLAMINGO są pierwszymi, opisującymi wpływ FGM nie tylko na lepszą kontrolę glikemii, ale również na powikłanie matczyno-płodowe w postaci makrosomii płodu. Wprowadzenie CGM jako standardowej metody pomiaru w GDM może umożliwić poprawę wyników leczenia cukrzycy ciążowej. Wyniki powyższego badania mogą stanowić podstawę do zmiany dotychczasowych standardów w zakresie monitorowania glikemii w GDM poprzez zastąpienie samodzielnej kontroli glikemii przy pomocy glukometru przez systemy ciągłego monitorowania.

Niemniej jednak przy pozytywnej ocenie całej pracy recenzent ma także obowiązek wskazać niedopatrzenia i niedociągnięcia, których dostrzeżenie pomoże Doktorantce uniknąć ich w przyszłych projektach badawczych. Poniżej wymieniono uwagi, w rzeczywistości o niewielkim znaczeniu dla ogólnej wartości naukowej całości opracowania, jakie nasuwają się w trakcie oceniania rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Majewskiej. We wstępie brak jest szerszego omówienia patogenezy cukrzycy ciążowej, wpływu wahań glikemii na rozwój powikłań matczyno-płodowych i potencjalnego wpływu zastosowania urządzeń CGM na ich redukcję. Łuke tą częściowo

wypełniają opisy poczynione w zamieszczonych pracach. W omówieniu do badania FLAMINGO brak jest wyjaśnienia dlaczego wybrano taki właśnie schemat czasowy stosowania CGM (np. ograniczenia finansowe, inne czynniki). Brak także szczegółowego opisu urządzenia połączonego z aplikacją za pomocą którego określano ilość kroków. Pomimo licznych zalet systemów CGM w stosunku do SMBG w omówieniu do trzeciej publikacji (przegląd systematyczny) brak jest wyjaśnienia rozbieżności jakie istnieją w piśmiennictwie w zakresie wyników wpływu SMBG i CGM na analizowane parametry w cukrzycy ciążowej (kontrolę glikemii, kwalifikację do insulinoterapii, częstość występowania hipoglikemii nocnych, HbA1c, wzrost masy ciała w przebiegu ciąży, masę urodzeniową noworodka oraz pozostałe wyniki neonatologiczne – hipoglikemie pourodzeniowe u noworodka oraz przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka). Brak też wyraźnej sugestii czy i ewentualnie dlaczego CGM mógłby zastąpić lub uzupełnić analizę glikemii u kobiet z cukrzycą rozpoznaną w pierwszym trymestrze ciąży oraz jak powinno się ew. zaplanować badanie, które mogłoby odpowiedzieć na to pytanie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi wartościową i oryginalną analizę istotnego problemu współczesnej medycyny, jakim jest problematyka optymalizacji kontroli glikemii w przebiegu cukrzycy ciążowej. Kandydatka poprzez swoje badania przyczynia się do postępu wiedzy w zakresie patogenezy powikłań cukrzycy ciążowej i możliwości ich minimalizacji za pomocą zastosowania systemów CGM.

Przedstawiona rozprawa doktorska 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 powyższym przedstawiam Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Agaty Majewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań oraz doniosłość zaprezentowanych wyników składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Agaty Majewskiej.

dr hab. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska, prof. CMKP

Warszawa, 10.12.2023 r.