

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko **KATARZYNA CYGANEK**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

I stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych – uzyskany w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, w 1999r, Nr 1779/163

II stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych – uzyskany w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, w 2004r, Nr 0705/2004.2/335

II stopień specjalizacji w zakresie diabetologii – uzyskany w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, w 2008r, Nr 0740/2008.1/9

Stopień naukowy *doktora nauk medycznych*, nadany przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski w Krakowie w 2007r, tytuł rozprawy doktorskiej: Rola wybranych klinicznych i genetycznych czynników ryzyka retinopatii w cukrzycy typu 2.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

Od 1997r- jestem zatrudniona w Szpitalu Uniwersyteckim, jako asystent w Klinice Chorób Metabolicznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Wyrównanie metaboliczne w okresie planowania i ciąży a wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą przedciążową.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

1. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Skupien J, Kutra B, Janas I, Borodako A, Kaim I, Klupa T, Reron A, Malecki MT. 2011 Oct; Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1

diabetes subjects. *Endocrine*. 40(2):243-9. doi: 10.1007/s12020-011-9475-0. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21528433

2. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Skupien J, Janas I, Walczyk J, Lipowska A, Borys S, Małecki MT. 2013 May; Postpregnancy glycemetic control and weight changes in type 1 diabetic women. *Diabetes Care*. 36(5):1083-7. doi: 10.2337/dc12-1340. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23250804

3. Cyganek K, Klupa T, Szopa M, Katra B, Małecki MT. 2013. Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: current guidelines and clinical practice. *Pol Arch Med Wewn*. 123(1-2):59-65. Epub 2013 Jan 23. Review. PMID: 23344642

4. Cyganek K, Małecki MT. 2015. Insulin pump therapy before conception improves metabolic control in early pregnancy in women with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 125(5):317-8. PMID: 26031484

5. Cyganek K, Katra B, Hebda-Szydło A, Janas I, Trznadel-Morawska I, Witek P, Kozek E, Hohendorff J, Skupień J, Matejko B, Małecki MT. 2016 Aug 29. Changes in preconception treatment and glycemetic control in women with type 1 diabetes mellitus - a 15 year long single center follow-up. *Pol Arch Med Wewn*. 126(10):739-745. doi: 10.20452/pamw.3543. [Epub ahead of print]. PMID: 27568734

6. Cyganek K, Skupien J, Katra B, Hebda-Szydło A, Janas I, Trznadel-Morawska I, Witek P, Kozek E, Małecki MT. 2016 Oc 11. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemetic control. *Endocrine*. PMID: 27726091

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Mój dorobek naukowy, który przedstawiam jako osiągnięcie naukowe w niniejszym postępowaniu habilitacyjnym jest efektem mojej pracy naukowej i klinicznej w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego. Od początku mojej kariery zawodowej zajmuję się opieką nad kobietami z cukrzycą planującymi ciążę lub będących w ciąży w ramach specjalistycznej opieki diabetologicznej Poradni Przyklinicznej. Poradnia ta stanowi wiodący ośrodek diabetologiczny dla chorych z cukrzycą, obejmuje specjalistyczną opieką kobiety ciężarne z cukrzycą oraz pacjentki z cukrzycą przedciążową. Tematyka moich prac jest związana z obserwacją kohorty pacjentek z cukrzycą typu 1 (*type 1 diabetes mellitus, T1DM*) lub typu 2 (*type 2 diabetes mellitus, T2DM*) objętych opieką diabetologiczną Poradni, charakterystyką kliniczną tej grupy oraz próbą oceny ryzyka niekorzystnych zdarzeń położniczych i ich poprawy.

Cukrzyca i różnego stopnia zaburzenia gospodarki węglowodanowej stanowi najczęstsze powikłanie metaboliczne ciąży. Historycznie badania dotyczące obecności cukrzycy w ciąży dotyczyły w większości pacjentek z cukrzycą typu 1, a następnie cukrzycy ciążowej. Jednak z powodu narastania epidemii otyłości w ostatnim dziesięcioleciu i wydłużenia długości życia, obecnie ciężarne kobiety są starsze, częściej mają nadwagę lub są otyłe oraz częściej występują u nich dodatkowe, przewlekłe choroby współtowarzyszące. Częstość cukrzycy typu 1 i 2 w ciąży po części odzwierciedla częstość występowania tych schorzeń w populacji ogólnej. Jeszcze 2-3 dekady temu, ciąża w grupie chorych z cukrzycą istniejącą przed ciążą wiązała się z dużym ryzykiem zarówno dla kobiety jak i płodu. Grupa tych pacjentek miała bardzo małe szanse na urodzenie zdrowego dziecka. Obecnie rokowanie uległo znacznej poprawie. Jednak badania populacyjne pokazują, że pomimo poprawy opieki nad kobietą z cukrzycą przedciążową w porównaniu do populacji ogólnej powikłania położnicze są nadal około 5 razy częstsze, nadal jest większa śmiertelność okołoporodowa, dwukrotnie częstsze są zgony noworodków, 4x częściej dochodzi do porodów przedwczesnych, kilkakrotnie częściej występują wad wrodzone oraz 4-5 – krotnie częstsze urodzenie dziecka z makrosomia i nadmierną masą ciała (*large for gestational age, LGA*).

W badaniach obserwacyjnych, prospektywnych wykazano, że niezależnie od typu cukrzycy zła kontrola glikemii w czasie ciąży zwiększa ryzyko komplikacji i niepowodzeń zarówno dla matki jak i dziecka. Dlatego tak ważna jest optymalizacja wyrównania metabolicznego u ciężarnych pacjentek z T1DM. Ponadto ostatnie lata rozpowszechniły, głównie w wyniku akcji Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, wprowadzenie w Polsce metody leczenia cukrzycy za pomocą wlewu podskórnego insuliny przy zastosowaniu osobistej pompy insulinowej (*continuous subcutaneous insulin infusion, CSII*).

W pierwszej z moich publikacji wchodzących w skład prezentowanego osiągnięcia naukowego „*Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects*”, która została opublikowana w piśmie *Endocrine* w 2011 roku podjęłam próbę charakterystyki klinicznej pacjentek z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 i przebiegu ciąży w tych grupach chorych. Przeanalizowałam dane dotyczące 415 pojedynczych ciąży, pacjentek z cukrzycą przedciążową objętych opieką Poradni Przyklinicznej Kliniki Chorób Metabolicznych w latach 1998 - 2010. W całej obserwowanej kohorcie było 70 kobiet z T2DM i 345 z T1DM. W porównaniu do pacjentek z T1DM, kobiety z T2DM były starsze (średni wiek 33.1 lat vs. 27.8, odpowiednio), więcej ważyły przed ciążą (średni BMI 30.8 kg/m² vs. 23.9), i miały krótszy czas trwania cukrzycy (średnio 3.3 lat vs. 11.4); (P<0.0001 dla wszystkich porównań). Pacjentki z T2DM zgłaszały się do specjalistycznej opieki w późniejszym tygodniu ciąży w porównaniu do ciężarnych z T1DM, pierwsza wizyta w Poradni była średnio dopiero w 11.4 tygodniu vs. 8.6; P=0.0004. Ciężarne z T2DM w pierwszym trymestrze ciąży miały lepsze wyrównanie metaboliczne oceniane za pomocą poziomu hemoglobiny glikowanej, HbA1c, średnio 6.2% vs. 7.0; P=0.003. Jednakże w miarę trwania ciąży obserwowano stopniowe zmniejszanie się różnic w kontroli glikemii pomiędzy obu grupami, poziom HbA1c przestał być znamieny. Obserwowano mniejszy przyrost masy ciała w trakcie ciąży u ciężarnych z

T2DM, średnio 9.9 kg vs. 14.1; $P < 0.0001$. Pomimo pozornie lepszego wyrównania metabolicznego u ciężarnych z T2DM nie stwierdzono różnic w wynikach położniczych w porównaniu do pacjentek z T1DM, zarówno w zakresie poronień (10.0 vs. 7.3%; $P = 0.32$), porodów przedwczesnych (12.7 vs. 17.8%; $P = 0.32$), częstości cięć cesarskich (58.7 vs. 64.1%; $P = 0.30$) oraz łącznie zgonów noworodków i wad wrodzonych (9.5 vs. 8.8%; $P = 0.4$). Natomiast ciężarne z cukrzycą typu 2 prawie 2x częściej rodziły dzieci z makrosomią definiowaną jako powyżej 4kg, a znamienność była graniczna (7.9 vs. 17.5%, $P = 0.07$). Wykazano, że znaczący wpływ na przebieg ciąży oraz wyniki położnicze ma planowanie ciąży. Kobiety z cukrzycą T2DM, które planowały ciążę miały lepsze wyrównanie metaboliczne i znacząco niższy poziom HbA1c w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu do nieplanujących (5.7 vs. 6.4%, $P = 0.02$), w kolejnych trymestrach różnica ta zmniejszyła się i nie była znamienna. **Podsumowując** wykazano, że ciężarne z cukrzycą typu 2 rozpoczynają ciążę z lepszym wyrównaniem metabolicznym w postaci niższego poziomu hemoglobiny glikowanej i pomimo większej przedciążowej masy ciała, mniej przybierają na wadze w trakcie ciąży. Jednak częstość niepowodzeń położniczych jest podobna jak u ciężarnych z cukrzycą typu 1. Wykazano, że najbardziej korzystny wpływ na przebieg ciąży oraz wyniki położnicze ma planowanie ciąży.

W kolejnej pracy opublikowanej w najważniejszym klinicznym amerykańskim piśmie *Diabetes Care* w 2013 roku, zatytułowanej „*Postpregnancy glycemic control and weight changes in type 1 diabetic women*” podjęłam ocenę wyrównania metabolicznego kobiet z cukrzycą po porodzie. Pełnej obserwacji po porodzie trwającej średnio 20 tygodni od porodu objęto 254 kobiety z cukrzycą typu 1, objętych opieką diabetologiczną w Poradni Przyklinicznej. Średni wiek obserwowanych pacjentek był 28.3 ± 4.7 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 12.0 ± 7.7 lata. W tej grupie chorych przed ciążą poziom hemoglobiny glikowanej, HbA1c wynosił $6.9 \pm 1.4\%$, średnia masa ciała 64.4 ± 10.0 kg i wskaźnik BMI (*Body Mass Index*) 23.9 ± 3.3 kg/m². W poszczególnych trymestrach ciąży obserwowano spadek poziomu HbA1c do $5.7 \pm 0.8\%$ w trzecim trymestrze ciąży. Średni przyrost masy ciała w ciąży w obserwowanej grupie pacjentek wynosił 14.4 ± 6.5 kg. Po porodzie w kolejnych miesiącach obserwowano pogorszenie wyrównania metabolicznego i 6 miesięcy po porodzie poziom HbA1c wzrósł o 0.8% ($P < 0.0001$) w porównaniu do ostatniego trymestru ciąży. Podobnie masa ciała wzrosła o 4,4kg oraz BMI o 2.5 kg/m² ($P < 0.0001$) w porównaniu do wartości sprzed ciąży. Dalsze obserwacje wykazały wzrost HbA1c o kolejne 0.8%. Stwierdzono natomiast różnice w obserwowanej grupie w zależności od uczestnictwa pacjentek w programie opieki przed ciążą na etapie planowania ciąży. Kobiety, które planowały ciążę ($n = 117$), po 1 roku od porodu miały wyższy poziom HbA1c w porównaniu do przed koncepcją (7.1 vs. 6.5%, $P = 0.0018$), ale znamienne niższy w porównaniu do poziomu HbA1c pacjentek nieplanujących ciążę, które w 1 rok od poru osiągnęły poziom hemoglobiny jak przed ciążą (7.3 vs. 7.4%, $P = 0.59$). W rocznej obserwacji od porodu w obu grupach zaobserwowano utrzymywanie się większej masy ciała i BMI o 2.5 kg ($P = 0.0079$) i 0.9 kg/m² ($P = 0.0058$) w porównaniu do wartości przed ciążą. **Te kliniczna obserwacja pokazała**, że kobiety z cukrzycą T1DM mają trudności z utrzymaniem dobrego wyrównania metabolicznego na poziomie wyrównania osiągniętego w trakcie ciąży oraz utrzymywanie się zwiększonej masy ciała po porodzie. W celu poprawy pacjentki z T1DM wymagają

zwiększonego nadzoru diabetologicznego i położenia większego nacisku na edukację diabetologiczną.

W kolejnej pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie *Endocrine* w 2016 roku *“Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control”* podjęłam się oceny czynników ryzyka najczęstszego obecnie powikłania związanego z cukrzycą – makrosomii. W porównaniu do populacji ogólnej w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową makrosomia i LGA są najczęstszym powikłaniem sięgając od 20 do 50% częstości. Makrosomię definiuje się, jeśli urodzeniową masą ciała dziecka jest powyżej 4000,0g, czyli powyżej 90-tego centyla lub powyżej 2 SD od średniej urodzeniowej masy ciała wyliczonej w stosunku do wieku ciążowego i płci. Makrosomia płodu powoduje zwiększone ryzyko okołoporodowych urazów noworodka jak dystocja barkowa, niedotlenienie i zespół niewydolności oddechowej (*respiratory distress syndrome, RDS*), hipoglikemia u noworodka, uszkodzenia kanału rodnego matki i konieczność wykonania cięcia cesarskiego, częstsze występowanie krwotoku po porodzie, częstsze wystąpienie zaburzeń metabolicznych u noworodka jak hipoglikemia, zaburzenia elektrolitowe, morfotyczne krwi. Wpływ na rozwój makrosomii i LGA u dzieci mają zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe w tym hiperglikemia matczyzna, otyłość matki i nadmierny przyrost masy ciała w ciąży, czy odżywianie matki w czasie ciąży. W badaniach populacyjnych opisywano liniową zależność częstości makrosomii od poziomu HbA1c. W prezentowanej pracy oceniałam czynniki ryzyka makrosomii i wpływ poziomu HbA1c na częstość makrosomii u matek z dobrze wyrównaną cukrzycą typu 1. W retrospektywnej obserwacji analizowano dane 510 pojedynczych ciąży pacjentek z T1DM leczonych w Poradni przyklinicznej w latach 1998 – 2012. Ostatecznie wieloczynnikowej analizie regresji poddano dane 375 ciąż, zbadano wpływ poziomu HbA1c oraz średnich dobowych glikemii z samokontroli w każdym trymestrze ciąży na ryzyko makrosomii i urodzeniową masę ciała dziecka. Średni wiek badanej kohorty wynosił 28 lat a średni czas trwania cukrzycy 11 lat, średni przedciążowy BMI - 23.3 kg/m². Średnia masa urodzeniowa dzieci z badanej grupy wynosiła 3520 g (1st i 3rd kwartyl 3150 i 3960, odpowiednio), poród odbył się średnio w 39 tygodniu ciąży. W badanej grupie stwierdzono 85 (22.7%) dzieci z makrosomią, (masa urodzeniowa >4000.0 g). Średni poziom HbA1c w poszczególnych trymestrach ciąży wynosił w 1-szym, 2-gim i 3-cim trymestrze: 6.4%, 5.7% oraz 5.6%. Analiza wieloczynnikowa pokazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka makrosomii były wyrównanie metaboliczne w 3-cim trymestrze ciąży: poziom HbA1c i średnia glikemia na czczo oraz wiek matki. Wzrost poziomu HbA1c o 1% powodował wzrost ryzyka makrosomii o 1.68 razy (P=0.005) i przyrost masy płodu o 136g (P<0.001), wzrost glikemii na czczo o 1mmol/l wiązał się ze wzrostem masy ciała płodu o 100g (P<0.001). Wykazano liniową zależność pomiędzy makrosomią dziecka a poziomem HbA1c w 3-cim trymestrze ciąży u matki w zakresie poziomu HbA1c 4.5 – 7.0%. W tym zakresie ryzyko makrosomii rośnie o 12,7% na każdy % wzrostu HbA1c. **Dane te pokazują**, że przy poziomie HbA1c w 3-cim trymestrze wynoszącym 6.0% ryzyko makrosomii wynosi 25%, a przy poziomie HbA1c 5% ryzyko stanowi zaledwie 10%. Z powyższych danych wynika, że nadal jest duże ryzyko makrosomii, a znaczący wpływ na wzrastanie wewnątrzmaciczne płodu ma glikemia w ostatnim trymestrze ciąży.

W następnej pracy wchodzącej w skład mojego osiągnięcia, które opublikowałam w 2016 roku w polskim piśmie *Polish Archives of Internal Medicine*, skupiłam się na charakterystyce pacjentek z cukrzycą typu 1. Praca ta została opatrzona komentarzem światowej sławy specjalistki w zakresie opieki nad kobietami z cukrzycą i ciążą, Profesor Helen R. Murphy (PolArchMedWew.2016;126(10):729-730). W tej publikacji *Changes in preconception treatment and glycemie control in women with type 1 diabetes mellitus - a 15 year long single center follow-up* podjęłam charakterystykę kliniczną pacjentek z cukrzycą typu 1 zgłaszających się do planowania lub w czasie ciąży do Poradni Diabetologicznej oraz zmiany zachodzące w terapii cukrzycy na przestrzeni 15 lat obserwacji (1998 – 2012). Cały czas obserwacji podzieliłam na 3 okresy 5-letnie. Analizie poddałam dane 524 ciężarnych kobiet z T1DM z pierwszej wizyty już w ciąży. Zaobserwowano różnice w wieku zgłaszających się pacjentek w poszczególnych okresach: pacjentki w ostatnim okresie 2008-2012 były starsze – miały 29.4 ± 4.8 lat w porównaniu do wcześniejszych okresów 28.2 ± 5.7 lat dla okresu 1998–2002 oraz 27.3 ± 4.5 lat dla 2003–2007; $P < 0.0001$. Nie zaobserwowano różnic w czasie trwania cukrzycy i masie ciała zgłaszających się pacjentek w badanych okresach. Stwierdzono znaczną częstość retinopatii i w badanej kohorcie wynosiła ona 26.7%. Częstość retinopatii była największa w 1-szym okresie sięgając 35.8%, w drugim 18.2% oraz w trzecim 27.6%. Natomiast częstość powikłań nerkowych była stała w całym badanym czasie. Przez wszystkie okresy nie zmieniła się liczba kobiet z T1DM planujących ciążę osiągając 32.1% w 1-szym okresie, 44.4% w 2-gim i 40.4% w 3-cim okresie ($P = 0.2$). Znacząco wzrosło stosowanie analogów insuliny z 2.6% do 46.5% aż do 95.6% w poszczególnych okresach ($P < 0.001$). Także zwiększyła się ilość kobiet leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych z 4.6% w 1-szym okresie, do 23.5% w 2-gim i do 33.3% w 3-cim okresie ($P < 0.001$). Poziom HbA_{1c} na pierwszej wizycie już w czasie ciąży przez wszystkie okresy nieznacznie się zmniejszył z $7.4\% \pm 1.6\%$ do $6.9\% \pm 1.4\%$, i do $7.0\% \pm 1.4\%$ ($P = 0.06$). Różnica ta była znacznie większa w podgrupach kobiet z ciążą planowaną objętych programem opieki specjalistycznej przed ciążą. Stwierdzono znacząco niższy poziom HbA_{1c} w grupie planujących w porównaniu do nieplanujących ciążę w każdym obserwowanym okresie: $6.8 \pm 1.4\%$ vs $7.7 \pm 1.6\%$ w pierwszym okresie ($P = 0.003$), $6.6 \pm 1.2\%$ vs $7.2 \pm 1.4\%$ w drugim ($P = 0.009$), oraz $6.1 \pm 0.8\%$ vs $7.5 \pm 1.5\%$ w trzecim okresie, ($P = 0.0000$). Kobiety, które planowały ciążę częściej były leczone za pomocą terapii pompowej przed koncepcją w porównaniu do grupy nieplanujących, odpowiednio 7% vs 0.9% w latach 1998-2002, $P = 0.006$, 16.1% vs 7.5% w latach 2003-2007, $P = 0.001$ oraz w ostatnim okresie 22.5% vs 10.6%, $P < 0.001$. **Podsumowując:** Na przestrzeni obserwowanych 15 lat stwierdzono znaczący wzrost stosowania nowoczesnych metod terapii jak analogi insuliny oraz osobiste pompy insulinowe w okresie już przed koncepcją. Zmiany te wpłynęły na poprawę wyrównania metabolicznego zwłaszcza u kobiet planujących ciążę. Jednakże nadal nie zaobserwowano znaczącej poprawy w zakresie liczby kobiet z cukrzycą typu 1 zgłaszających się do programu opieki przedciążowej.

Uzupełnieniem powyższych prac oryginalnych stanowią prace poglądowe. Publikacja w *Polish Archives of Internal Medicine* z 2013 roku *Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: current guidelines and clinical practice* stanowi podsumowanie zaleceń terapeutycznych dotyczących postępowania w czasie przed koncepcją w raz w czasie ciąży u

kobiet z cukrzycą przedciążową. Omówiono w niej zalecenia dotyczące celu glikemii w trakcie planowania oraz ciąży różnych Towarzystw Diabetologicznych w tym także Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Poświęcono wiele uwagi okresowi przygotowania do ciąży. Poprawa opieki diabetologicznej i strategia osiągnięcia ścisłej kontroli glikemii oraz stały postęp w stosowaniu insulinoterapii i monitorowania poziomu glukozy we krwi spowodowały zmniejszenie śmiertelności i powikłań okołoporodowych u matki z cukrzycą typu 1 i jej dziecka. Najważniejszym elementem postępowania w leczeniu cukrzycy u kobiet w okresie rozrodczym jest planowanie ciąży i specjalistyczna opieka przed koncepcją w redukcji ryzyka powikłań położniczych. Taka odpowiednia opieka nad kobietą z cukrzycą przedciążową jest jednym z najistotniejszych podlegających modyfikacji czynników wpływających na wyniki położnicze. Pacjentki objęte opieką specjalistyczną rozpoczynają ciążę z lepszą kontrolą glikemii i niższym poziomem HbA1c. Opieka specjalistyczną z programem dla kobiet z cukrzycą typu 1 i 2 planujących ciążę powinna być wdrożona co najmniej 6 miesięcy przed ciążą. Celem programu dla planujących ciążę jest optymalizacja wyrównania glikemii w okresie przed koncepcją, edukacja w zakresie zdrowego żywienia, kontrola przewlekłych powikłań cukrzycy, suplementacja kwasu foliowego, zaprzestanie palenia i stosowania leków potencjalnie teratogennych. Nowoczesne technologie jak narzędzia do monitorowania glikemii, osobiste pompy insulinowe, nowoczesne wstrzykiwacze insulinowe, analogi insuliny zarówno szybko- jak i długo-działające znacząco poprawiają możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego glikemii bez ryzyka hipoglikemii. Ponadto w artykule omówiono pokrótce zasady wdrażania terapii CSII w grupach pacjentek planujących ciążę oraz we wczesnej ciąży. Podkreślono znaczenie edukacji diabetologicznej dotyczącej celu glikemii, zasad żywienia, zmian zapotrzebowania na insulinę w trakcie ciąży oraz konieczności modyfikacji dawek insuliny wraz z postępem ciąży.

W liście do redakcji z 2015 roku także opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine*, pt. „*Insulin pump therapy before conception improves metabolic control in early pregnancy in women with type 1 diabetes*” ponownie podkreśliłam rolę ścisłej kontroli glikemii i osiągnięcia normoglikemii już na etapie planowania ciąży. Takim celem jest osiągnięcie poziomu hemoglobiny glikowanej poniżej 6.0%, stabilne glikemie tzn. bez wahań z niewielkim odchyleniem w zakresie od 70 do 120 mg/d oraz małe ryzyko hipoglikemii i kontrola masy ciała. Metaanaliza badań dotyczących kontroli glikemii w ciąży z zastosowaniem samokontroli przy pomocy glukometru oraz systemów monitorowania (*continuous glucose monitoring systems, CGM*) glikemii przeprowadzona przez Hernandezę i wsp. wykazała, że redukcja poziomu HbA1c jest związana w znacznej części z obniżeniem glikemii na czczo w trakcie ciąży zarówno fizjologicznej jak i powikłanej cukrzycą, u ciężarnych w trzecim trymestrze można się spodziewać redukcji poziomu HbA1c o 0,4%. Z powyższych rozważań wynika, że powinno się rekomendować dążenie do osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 5% w pierwszym trymestrze ciąży i poniżej 6% w trzecim trymestrze. Cel ten jest trudny do osiągnięcia, ale technologie w tym terapia za pomocą osobistych pomp insulinowych umożliwiają osiągnięcie tego celu terapeutycznego. Metoda CSII daje większą elastyczność i dowolność w przyjmowaniu posiłków, odpowiednio dostosowanej do posiłku dawki insuliny przy mniejszym ryzyku hipoglikemii. Zastosowanie terapii CSII u pacjentek z T1DM w ciąży pozwala na łatwiejsze dawkowanie insuliny przy

porannych nudnościach i niepowstrzymanych wymiotach ciężarnych, dużych wahaniami glikemii oraz epizodach hipoglikemii, zjawisku hiperglikemii o brzasku. Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają bezpieczeństwo CSII w ciąży, mniejszą ilość epizodów hipoglikemii i lepszą jakość życia u pacjentek. W celu poprawy wyrównania cukrzycy i osiągnięcia normoglikemii w okresie pre-koncepcyjnym, zaleca się wdrożenie terapii pompowej u pacjentek z cukrzycą T1DM na etapie planowania ciąży. Podsumowując kompleksowe leczenie cukrzycy przedciążowej w okresie przed koncepcją powinno stanowić rodzaj programu, w którym kobiety z cukrzycą są objęte opieką wielospecjalistyczną: kontrolą diabetologa, ginekologa, okulisty, nefrologa, edukatora i dietetyczki. Efektywne poradnictwo w okresie przed koncepcją powoduje, że pacjentki objęte takim programem mają lepsze wyrównanie metaboliczne w pierwszym trymestrze ciąży, co wpływa na przebieg całej ciąży i zmniejszenie niekorzystnych zdarzeń położniczych.

W podsumowaniu moje osiągnięcie naukowe stanowi kompletny opis charakterystyki pacjentek z cukrzycą przedciążową oraz wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego, zwłaszcza dotyczącego celu glikemii i terapii za pomocą osobistych pomp insulinowych. Moje prace są unikalne w skali krajowej, stanowią najdłuższą obserwację i największą kohortę pacjentek z cukrzycą typu 1 objętej opieką przez 1 ośrodek.

Według analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum:

- liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego za 6 publikacji wchodzących w skład mojego osiągnięcia habilitacyjnego wynosi **170**

- punktacja „Impact Factor” **19,425**

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Oprócz sześciu prac przedstawionych powyżej jako osiągnięcie, jestem współautorem 18 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie z tzw. listy filadelfijskiej. Jestem pierwszym autorem dwóch z nich. Ponadto jestem współautorem 12 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie spoza listy filadelfijskiej, w tym w 4 w pierwszym autorstwie. Dodatkowo, 1 opis przypadku, w którym jestem współautorem opublikowany został jako recenzowane listy do redakcji. Ponadto jestem autorem 5 rozdziałów podręcznikowych. Jestem też współautorem 8 prac popularno-naukowych (publikacje spoza listy filadelfijskiej). Aktywnie uczestniczyłam w konferencjach krajowych i zagranicznych, będąc autorem 38 doniesień na zjazdach międzynarodowych i 41 na krajowych.

Opisane publikacje dotyczą szerokiego spektrum zagadnień dotyczących szeroko pojętą problematykę chorób metabolicznych ze szczególnym uwzględnieniem patogenezy cukrzycy i jej powikłań oraz cukrzycy i ciąży.

Jedną z istotnych publikacji jest oryginalna praca opublikowana *Diabetes Technology and Therapeutic* w 2010 roku dotycząca porównania terapii za pomocą osobistych pomp

insulinowych lub wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w kohorcie 269 ciężarnych kobiet z cukrzycą typu 1, wszystkie rasy kaukaskiej w latach 1998-2010. W całej grupie 157 kobiet było leczonych insuliną za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (*multiple insulin injections-MDI*), 42 leczonych osobistą pompą insulinową (Minimed, Medtronic), oraz 70 pacjentek, u których terapia za pomocą wstrzyknięć została zmieniona na terapię pompową w trakcie ciąży do 16 tyg. Średnia hemoglobina glikowana (HbA1c) w całej grupie w 1-szym trymestrze wynosiła 6,9%, ale była istotnie niższa u pacjentek planujących ciążę ($p < 0.0001$). W modelu analizy regresji wieloczynnikowej wykazano średnią różnicę o 0,9% na korzyść planowania ciąży. W 2-gim trymestrze uzyskano zmniejszenie HbA1c do średniej wartości 5,8%, z poprawą w każdej grupie, niezależnie od modelu terapii: o 1,5% w grupie z nieplanowaną ciążą i 0,9% z ciążą planowaną. Pomimo tego w grupie z ciążą nieplanowaną nadal HbA1c była nieznacznie, nieznamienne wyższa (0,3%, $p=0,05$). W 3-cim trymestrze obserwowano dalszą poprawę wyrównania, bez różnic w grupach, chociaż kobiety z ciążą planowaną nadal miały niższy poziom HbA1c o 0,5%, $p=0,02$. W obserwowanej grupie pacjentek z ciążą nieplanowaną stwierdzono 14 wad wrodzonych, poronień i zgonów noworodków w porównaniu do 5 w grupie z ciążą planowaną ($p=0,07$). Kolejną obserwacją był większy przyrost masy ciała średnio o 2 kg w ciąży u pacjentek leczonych modelem CSII w porównaniu do MDI (15,0 kg vs 13,0kg, $p=0,005$). Z jednej strony przy terapii CSII odnotowano nieznacznie lepsze wyrównanie metaboliczne i tendencję do zmniejszenia częstości wad wrodzonych. Z drugiej strony obie metody leczenia dają bardzo dobre wyrównanie cukrzycy, a najistotniejszym jest właściwe zaplanowanie ciąży u chorych z cukrzycą typu 2.

Ponadto prace dotyczące markera hiperglikemii – 1,5-anhydroglucitolu u kobiet ciężarnych z cukrzycą jako predyktora ryzyka makrosomii. Także jestem współautorem prac klinicznych dotyczących zastosowania terapii pompowej w innych grupach chorych z cukrzycą: u osób starszych i młodych dorosłych, także publikacje dotyczące doboru bazy i bolusów w terapii pompowej. Ponadto w ramach Narodowego Programu stworzonego przez Fundację Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy (WOŚP) „Narodowy program leczenia osobistymi pompami insulinowymi kobiet ciężarnych z cukrzycą” jestem członkiem Komitetu Naukowego Programu i sprawuję nad nim opiekę merytoryczną. Także w ramach tego programu w latach 2012 - 2016 przeprowadziłam cykl szkoleń ogólnopolskich dla ośrodków zajmujących się terapią pompową u kobiet z cukrzycą planujących ciążę lub będących w ciąży. Jestem także autorem 2 rozdziałów dotyczących terapii pompowej u ciężarnych z cukrzycą. Ponadto część prac związanych jest z leczeniem pacjentek z cukrzycą ciążową.

W latach 1999-2007 tematyka moich prac badawczych związana była przede wszystkim z zagadnieniami dotyczącymi patogenezy przewlekłych powikłań cukrzycy, głównie retinopatii cukrzycowej oraz zjawiska insulinooporności związanej z otyłością oraz cukrzycą ciążową. Wyniki badań genetycznych zaowocowały publikacjami podłoża genetycznego oraz klinicznych czynników ryzyka retinopatii cukrzycowej (Diabetes Res Clin Pract 2007; Diabetes Care 2007, Acta Diabetol 2006, Diabetologia Praktyczna 2008, Eur J Clin Invest 2008). Prace w pracowni genetycznej oraz zagadnienia związane z podłożem genetycznym cukrzycy typu 2 i retinopatii był tematem mojej rozprawy doktorskiej. Ponadto w latach 2000 – 2001 kierowałam programem badawczym finansowanym przez Komitet Badań Naukowych pt. „Badanie znaczenia polimorfizmów w czynnikach transkrypcyjnych

IPF1 i Beta2/Neurod1 w patogenezie cukrzycy typu 2 w populacji polskiej.” Publikacja w Act Diabetol (2003). Ponadto uczestniczyłam jako wykonawca w europejskim, populacyjnym badaniu przekrojowym EURODIAB IDDM Complications Study w latach 1998 – 2002. W latach 2000 – 2006 uczestniczyłam jako wykonawca projektu po stronie polskiej pt. „Poszukiwanie genu predysponującego do cukrzycy typu 2 na chromosomie 20q w rodzinach polskich” (NIDDM Gene Search on Chromosome 20q in Polish Families) finansowanego przez NIH, USA. W latach 2005 – 2008 byłam kierownikiem programu badawczego finansowanego przez Komitet Badań Naukowych pt. „Badanie czynników predysponujących do wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z przebytą cukrzycą ciężarnych w populacji polskiej”, w efekcie była publikacja w Diabetologii Praktycznej (2008).

W ramach Poradni Diabetologicznej objęłam także opieką pacjentów z otyłością. Zajmowałam się kwalifikacją a następnie przygotowaniem chorych do operacji bariatrycznej, co zaowocowało kilkoma publikacjami (spoza listy filadelfijskiej) dotyczącymi charakterystyki klinicznej otyłych chorych i 1 rozdziałem w podręczniku. Także kierowałam projektem Grantem Naukowym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przyznanego na realizację projektu pt. „Badanie cech insulinooporności u otyłych chorych przed i po redukcji masy ciała w populacji polskiej”, projekt zrealizowany w latach 2007 – 2009.

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

Cygańska Katarzyna