



KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I CHOROÓB METABOLICZNYCH
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-276 Białystok, ul. Marii Skłodowskiej- Curie 24a
Tel. 85 831 7761
Fax: 85 831 77 68
e-mail: klinmet@umb.edu.pl

Kierownik Kliniki prof. dr hab. Irina Kowalska

Białystok, 22.01.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz Justyny Flotyńskiej

pt. „Znaczenie aktywności fizycznej w inicjowaniu i podtrzymaniu częściowej klinicznej remisji u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1”

Cukrzyca typu 1 należy do chorób autoimmunologicznych i - pomimo ogromnego postępu technologicznego jaki dokonał się w ostatnich latach jeśli chodzi o sposoby podawania insuliny, techniki monitorowania stężenia glukozy - nadal jedynym sposobem leczenia pozostaje insulina. W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zachorowań nie tylko na cukrzycę typu 2, ale również na cukrzycę typu 1. W naturalnym przebiegu choroby, po rozpoznaniu cukrzycy i wyrównaniu zaburzeń metabolicznych, u większości osób z cukrzycą typu 1 występuje kliniczna remisja, w której istotnie spada zapotrzebowanie na insulinę, nawet do czasowego odstawienia insuliny w niektórych przypadkach. Od wielu lat trwa dyskusja nad czynnikami warunkującymi częściową kliniczną remisję cukrzycy typu 1. Temu tematowi poświęcona jest również przedstawiona praca doktorska, gdzie Kandydatka ocenia znaczenie aktywności fizycznej, zarówno w wystąpieniu, jak i podtrzymaniu klinicznej remisji cukrzycy typu 1. Wybór tematu uważam za ciekawy i bardzo aktualny.

Praca doktorska jest przedstawiona w formie trzech powiązanych tematycznie publikacji – 2 prace włączone w skład dysertacji doktorskiej to prace oryginalne, 1 praca jest pracą poglądową. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Łączny IF prac wchodzących w skład dysertacji doktorskiej wynosi 10,976; 240 pkt. MNiSW. Pracę doktorską rozpoczyna spis treści, informacja o źródłach finansowania badań, następnie rozdziały to spis skrótów, wykaz prac stanowiących pracę doktorską, opis aktywności naukowej Kandydatki ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora wraz z opisem dorobku naukowego. W kolejnej części Doktorantka opisuje w rozdziale „Przedmiot badań i komentarz” - wstęp, założenia i cele pracy, odrębnie omawia poszczególne prace. Tę część kończą wspólne wnioski wynikające z uzyskanych wyników oraz wykaz piśmiennictwa. W dalszej części Kandydatka zamieściła kopie publikacji stanowiących pracę doktorską, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia pozostałych współautorów

prac dotyczący ich udziału w powstawaniu publikacji. Dysertację kończy kopia zgody Komisji Bioetycznej.

Przed omówieniem wyników uzyskanych w dysertacji doktorskiej, pragnę podkreślić bardzo dynamiczny rozwój naukowy lekarz Justyny Flotyńskiej. Od początku swojej pracy naukowej jest związana z Kliniką Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, kierowaną przez prof. Dorotę Zozulińską-Ziółkiewicz. Pierwsze obserwacje i badania naukowe prowadziła jeszcze jako studentka koła naukowego działającego przy klinice, którego była przewodniczącą. Następnie rozpoczęła rezydenturę z chorób wewnętrznych i kształcenie w Szkole Doktorskiej pod opieką promotorską dr hab. Aleksandry Uruskiej, przy wsparciu promotora pomocniczego, doświadczonego klinicysty dr Dariusza Naskręta. Efektem zaangażowania w działalność naukową jest autorstwo/współautorstwo 14 prac oryginalnych i 2 prac poglądowych. Sumaryczna wartość punktacji wszystkich publikacji wchodzących w skład obecnego dorobku to IF - 60,745pkt. oraz 1660 pkt. MNiSW. Kandydatka jest również laureatką konkursu na Grant Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego im. Prof. Artura Czyżyka. Dzięki pozyskaniu środków finansowych w ramach konkursu, mogła zrealizować przedstawioną do recenzji pracę doktorską. Reasumując, Kandydatka jest młodą lekarką, która z powodzeniem łączy pracę naukową i kliniczną.

We **Wstępie** do rozprawy doktorskiej Kandydatka opisuje kolejno etapy rozwoju cukrzycy typu 1, czynniki wpływające na częściową kliniczną remisję w cukrzycy typu 1 i znaczenie aktywności fizycznej w terapii cukrzycy typu 1. Następnie przedstawia dowody naukowe w oparciu o badania epidemiologiczne, które jasno wskazują, że im wyższa aktywność fizyczna osoby z cukrzycą typu 1, tym mniejsze ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. W kolejnym etapie formułuje cele badawcze – lekarz Justyna Flotyńska podjęła próbę odpowiedzi na dwa główne pytania – pytanie pierwsze: *czy im większa jest deklarowana aktywność fizyczna u osób z cukrzycą typu 1, tym większa jest szansa na wystąpienie okresu klinicznej remisji?* Drugie pytanie to: *czy większa wydolność fizyczna przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 będzie się wiązała z dłuższym czasem trwania okresu klinicznej remisji?*

W pracy pt. ***Association between physical activity before diagnosis and the presence of clinical remission in type 1 diabetes—InlipoDiab1 study.*** Flotyńska J. i wsp. (2022). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38(3), e3510 Kandydatka analizuje czy deklarowana aktywność fizyczna wpływa na osiągnięcie częściowej klinicznej remisji. Do oceny aktywności fizycznej użyto kwestionariusza, w oparciu o który dokonano podziału na podgrupy o większej i mniejszej aktywności fizycznej (jako kryterium podziału przyjęto medianę aktywności fizycznej dla całej grupy, która definiowała aktywność fizyczną na 2,5 razy w tygodniu). Badanie przeprowadzono w grupie 99 osób (69 mężczyzn i 30 kobiet) w wieku 26 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Wizyty kontrolne odbywały się po 3, 6, 9 i 12 miesiącach. Częściową kliniczną remisję definiowano jako spełnienie wszystkich trzech kryteriów: HbA1c<6,5%, stężenie C-peptydu we krwi>0,5ng/ml oraz

dobowa dawka insuliny $<0,3\text{g}/\text{kg m.c.}/\text{dobę}$. W pierwszym etapie Doktorantka porównała grupy z deklarowaną większą i mniejszą aktywnością fizyczną - różnica istotna statystycznie dotyczyła jedynie % zawartości tk. tłuszczowej, która była niższa w podgrupie z większą aktywnością fizyczną. Remisję kliniczną uzyskało 35% badanych, natomiast w trakcie obserwacji utrzymało 17%. Średni czas trwania remisji wynosił 4 miesiące. Głównym wynikiem badania było zaobserwowanie, że osoby z większą deklarowaną aktywnością fizyczną przed rozpoznaniem cukrzycy miały większe prawdopodobieństwo utrzymania częściowej klinicznej remisji w 12 miesiącu obserwacji. Wynik ten może mieć znaczenie w praktyce klinicznej dotyczącej edukacji osób z cukrzycą typu 1. Cenne jest również stwierdzenie w ograniczeniach badania, że do oceny aktywności fizycznej nie użyto metody referencyjnej, czyli parametrów oceniających wydolność fizyczną, a opierano się na danych z kwestionariusza, co również w opinii recenzenta stanowi ograniczenie badania.

Temat wiarygodnej oceny wydolności fizycznej u osób z cukrzycą typu 1 Doktorantka zrealizowała przygotowując drugą pracę włączoną do cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską (***Methods of Assessment of Physical Capacity in People with Diabetes Mellitus type 1***. Flotyńska J. i wsp. (2023), *Current Diabetes Reviews*. 20(3):e080623217810). Praca ta jest pracą poglądową, w której opisano pośrednie i bezpośrednie metody oceny wydolności fizycznej, podkreślając, że najbardziej obiektywną metodą jest wykonanie testu ergospirometrycznego i wyznaczenie VO₂max. Doktorantka podkreśla, że test ten może być również wykorzystany do oceny wydolności fizycznej w cukrzycy typu 1. W Tabeli 1 Kandydatka zestawiała korzyści i zagrożenia wynikające z podejmowania aktywności fizycznej u osób z cukrzycą typu 1, zarówno wysiłku tlenowego, jak i beztlenowego. Ważne jest również zwrócenie uwagi na względne i bezwzględne przeciwwskazania do ergospirometrii u osób z cukrzycą typu 1, jak również zasady przygotowania do testu wysiłkowego u osób z cukrzycą typu 1.

Celem kolejnej pracy oryginalnej była ocena VO₂max u osób z cukrzycą typu 1 i związek VO₂max z czasem trwania częściowej klinicznej remisji (***Better cardiorespiratory fitness defined as VO₂max increases the chance of partial clinical remission and prolongs remission duration in people with newly diagnosed type 1 diabetes***. Flotyńska J. i wsp. (2024). *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 2024 Apr 15;17:11795514241244872). VO₂max oceniono za pomocą ergospirometrii u 32 osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Badanie prowadzono przez okres 24 miesięcy, VO₂max oceniano pomiędzy 6 a 24 miesiącem obserwacji. Do ważnych wyników badania należy zaliczyć obserwację, że czas trwania częściowej klinicznej remisji był dłuższy w grupie z wyższymi wynikami VO₂max (15 miesięcy vs. 9 miesięcy). Wnioskiem z opublikowanej pracy było stwierdzenie, że im wyższe osiągnięte VO₂max, tym większa szansa na częściową kliniczną remisję w ciągu pierwszych dwóch lat trwania cukrzycy typu 1 i dłuższy czas trwania remisji.

Pracę kończy pięć wniosków, które są w pełni uzasadnione, odzwierciedlają wyniki pracy i stanowią odpowiedź na cele pracy.

Uwagi

Nie zgłaszam istotnych uwag do pracy. Prace stanowiące dysertację doktorską podlegały już procesowi recenzji w czasopismach. Niemniej jednak:

1. W obu pracach oryginalnych jest znacznie większa liczba mężczyzn niż kobiet: praca 1 – 63 mężczyzn/30 kobiet, praca 2 – 28 mężczyzn/4 kobiety. Czym Doktorantka tłumaczy tę różnicę?
2. Czy może mieć to znaczenie w interpretacji wyników? Czy w oparciu o dane z piśmiennictwa nie ma różnic jeśli chodzi o uzyskanie częściowej klinicznej remisji i czasu jej trwania pomiędzy mężczyznami a kobietami?

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska **lekarz Justyny Flotyńskiej** jest spójnym tematycznie opracowaniem dotyczącym znaczenia aktywności fizycznej i wydolności fizycznej we wpływie na częściową kliniczną remisję cukrzycy. Temat pracy doktorskiej jest ciekawy, praca została zrealizowana przy użyciu wiarygodnych metod badawczych, a jej wyniki opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych. Uzyskane wyniki wnoszą nowe informacje dotyczące wpływu wydolności fizycznej na częściową kliniczną remisję u osób z cukrzycą typu 1. W opinii recenzenta przedstawiona dysertacja doktorska spełnia wszystkie warunki określone dla prac doktorskich wynikające z zapisów art. 187 ust. 1-3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571).

W związku z tym, przedkładam wniosek do **Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu** o dopuszczenie **lekarz Justyny Flotyńskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Irina Kowalska