

Przewodniczący  
Rady Kolegium Nauk Medycznych  
Prof. dr hab. Przemysław Mitkowski

Rzeszów 30 grudnia 2024 r.

**Ocena Rozprawy doktorskiej lek. Justyny Flotyńskiej  
pt. „Znaczenie aktywności fizycznej w inicjowaniu i podtrzymaniu częściowej klinicznej  
remisji u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1”  
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu**

**Wstęp**

Lek. Justyna Flotyńska już w okresie studiów wykazywała się aktywnością naukową w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, którego została przewodniczącą. W roku 2018 ukończyła studia na kierunku lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP), otrzymując Medal Rektora za osiągnięcia w nauce. W tym samym roku zdała Lekarski Egzamin Końcowy i podjęła pracę w Oddziale Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu, początkowo jako stażystka podyplomowa, a następnie w ramach rezydentury rozpoczęła specjalizację w zakresie chorób wewnętrznych. W 2019 roku została przyjęta do Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i rozpoczęła realizację projektu pracy doktorskiej pod opieką Promotora dr hab. n. med. Aleksandry Uruskiej oraz Promotora Pomocniczego dr. n. med. Dariusza Naskręta w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Dorotę Zozulińską-Ziółkiewicz. Kandydatka do tytułu doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu jest kierownikiem badania Diabetes Type 1 and Fitness (Diab1Fit) NCT04968171, którego celem jest wielokierunkowa ocena wydolności fizycznej u osób z cukrzycą typu 1 (CT1), a w szczególności jej związku z częściową kliniczną remisją CT1. Badanie to jest realizowane w ramach grantu naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w wysokości 100.000 zł (Nagroda I stopnia im. Prof. Artura Czyżyka), a lek. Justyna Flotyńska jest jego kierownikiem. Cykl prac dotyczących tej tematyki stał się podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

**I. Ocena merytoryczna pracy**

Cykl prac będący podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych, których lek. Justyna Flotyńska jest pierwszym autorem, stanowi spójną całość tematyczną.

Głównym tematem badawczym tych prac jest wielokierunkowy wpływ aktywności fizycznej i lepszej wydolności krążeniowo-oddechowej (w tym także metodologia oceny tej wydolności) na częściową remisję kliniczną cukrzycy typu 1. Są one częścią badania Diabetes Type 1 and Fitness (Diab1Fit) NCT04968171.

Pierwsza z przedstawionych prac analizuje wpływ deklarowanej aktywności fizycznej przed zachorowaniem na CT1 (potwierdzoną obecnością autoprzeciwciał) na czas trwania klinicznej remisji cukrzycy rozumianej jako  $HbA1c < 6,5\%$ , stężenie peptydu C  $> 0,5$  ng/ml i dobową dawkę insuliny  $< 0,3$  j/kg/dzień. 99 pacjentów (30 kobiet) ze świeżo zdiagnozowaną CT1 podzielono na dwie grupy: większej i mniejszej aktywności fizycznej (na podstawie mediany:  $\geq 2,5$  raza oraz  $< 2,5$  raza w tygodniu). Grupę badaną obserwowano przez okres 12 miesięcy. W pracy tej Autorzy wykazali znamienne wyższy odsetek osób z częściową remisją w grupie większej aktywności po upływie 6 miesięcy. Po 12 miesiącach różnica ta utraciła znamienność statystyczną, ale grupa o większej aktywności fizycznej charakteryzowała się znamienne lepszą kontrolą glikemii (niższy odsetek  $HbA1c$ ). W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej aktywność fizyczna przed zachorowaniem na CT1 okazała się być jedynym czynnikiem związanym z utrzymaniem częściowej jej remisji przez okres 12 miesięcy.

Druga z prac jest pracą pogładową opartą na przeglądzie literatury, w której Autorzy poddali analizie metody obiektywnej oceny wydolności fizycznej (physical capacity PC) osób z CT1. We wstępie Autorzy analizują rolę aktywności fizycznej w historii rozwoju ludzkości. Następnie definiują PC, która jest określana jako zdolność organizmu do podejmowania różnego rodzaju wysiłku fizycznego. Poszczególne rodzaje ćwiczeń fizycznych różnią się intensywnością, czasem trwania i zapotrzebowaniem na tlen. Z uwagi na dominujące procesy metaboliczne można je podzielić na tlenowe i beztlenowe. Autorzy przedstawiają w swojej pracy korzyści i zagrożenia związane z wysiłkiem tlenowym i beztlenowym. W dalszej części podkreślają kluczową rolę aktywności fizycznej w monitorowaniu i kontroli CT1 zwracając przy tym uwagę na korzyści i zagrożenia z nią związane. W dalszej części pracy Autorzy analizują różne metody oceny PC. Pośród nich są takie, które nie wymagają użycia wysoko specjalistycznego sprzętu i umiejętności oraz takie, które wymagają użycia zaawansowanej metodologii i sprzętu, jak np. spiroergometria, która pozwala na bezpośredni pomiar  $VO_{2max}$  oraz innych parametrów krążeniowo-oddechowych. Do tych pierwszych zaliczają się głównie metody pośrednie, które zostały szczegółowo omówione przez Autorów (wywiad kliniczny, test Coopera, 20m Shuttle Run Test, test Ruffiera, test Harwardzki, test PWC170 – Physical

Work Capacity 170). PC można też mierzyć w sposób bezpośredni i taką metodą jest spiroergometria, czyli sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET – Cardiopulmonary exercise testing). Pozwala ona na obiektywną ocenę funkcji i wydolności układu krążeniowo-oddechowego oraz metabolizmu poprzez ciągłą ocenę procesu oddychania i metabolizmu gazów wdechowo-wydechowych podczas ćwiczeń na ergometrze. Najważniejszymi ocenianymi parametrami są: maksymalne zużycie tlenu ( $VO_{2max}$ ), produkcja dwutlenku węgla ( $VCO_2$ ), wentylacja minutowa (MV), puls tlenowy ( $VO_{2max}/HR$ ) i próg beztlenowy (AT). Autorzy przedstawiają w formie tabeli bezwzględne i względne przeciwwskazania do przeprowadzenia testu wysiłkowego u osób z CT1 oraz zalecenia i warunki przeprowadzenia takiego testu u tych pacjentów. W podsumowaniu Autorzy raz jeszcze nawiązują do ważnej roli aktywności fizycznej u osób z CT1 i wskazują na możliwości oceny ich PC w zależności od dostępnych metod i wyboru pacjenta.

Trzecia praca jest pracą oryginalną, będącą w zakresie tematyki kontynuacją pierwszej z przedstawionych prac. Kandydatka do tytułu doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu wraz ze współautorami zbadła związek lepszej wydolności fizycznej mierzonej  $VO_{2max}$  z prawdopodobieństwem częściowej remisji i dłuższym jej utrzymaniem u osób dorosłych ze świeżo rozpoznaną CT1. W tym badaniu zastosowano nieco inną definicję częściowej remisji:  $HbA1c (\%) + (4 \times \text{dawka insuliny } j/kg/d) \leq 9$ . Do badania włączono 32 osoby (4 kobiety) ze świeżo zdiagnozowaną CT1. Obecność częściowej remisji CT1 oceniano po 3, 6, 12 i 24 miesiącach, z test CPET z oceną  $VO_{2max}$  wykonywano po 6, 12 i 24 miesiącach. W czasie wykonywania badania CPET u 19 osób stwierdzano częściową remisję CT1. Grupa ta charakteryzowała się znamienne lepszą kontrolą glikemii (mediana HbA1c 6,2% vs 7,9%) oraz lepszą wydolnością fizyczną mierzoną  $VO_{2max}$ . W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej, po adjustacji względem wieku, płci, BMI i palenia tytoniu PC powyżej mediany wiązała się z wyższym o 26% prawdopodobieństwem wystąpienia remisji oraz dłuższym czasem utrzymania remisji (mediana 15 vs 9 miesięcy) także po adjustacji względem wieku, płci, BMI i palenia tytoniu.

Na podstawie trzech prac wchodzących w skład cyklu Autorka wyciągnęła wnioski, że istnieje związek pomiędzy występowaniem częściowej klinicznej remisji a deklarowaną aktywnością fizyczną u osób dorosłych z nowo rozpoznaną CT1, a aktywność fizyczna przed jej zdiagnozowaniem może być jednym z głównych czynników wpływających na wystąpienie remisji. Oceniała też, że spośród dostępnych metod oceny wydolności fizycznej najlepszą i najbardziej obiektywną jest metoda bezpośrednia – CPET. Stwierdziła też na podstawie

badania CPET, że im wyższe  $VO_{2max}$ , tym większa szansa na pojawienie się częściowej klinicznej remisji, a także dłuższy czas jej trwania u osób dorosłych z nowo rozpoznaną CT1.

### ***Trafność problematyki badawczej i jej oryginalność***

---

Tematyka prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu nie jest zbyt szeroko reprezentowana w literaturze, zwłaszcza w odniesieniu do osób dorosłych ze świeżo zdiagnozowaną CT1. W tym kontekście, na tle bardzo ubogiej literatury światowej w tym zakresie, zarówno trafność doboru tematyki, jak też jej oryginalność i dobór metod badawczych oceniam bardzo wysoko.

### ***Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki***

---

Kandydatka do tytułu doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, lek. Justyna Flotyńska, wykazała w swoich pracach, że większa aktywność i lepsza wydolność fizyczna u dorosłych pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną CT1 znamienne zwiększa szansę wystąpienia częściowej remisji cukrzycy i dłuższe jej utrzymanie w tej populacji pacjentów. Wskazuje to na bardzo istotną rolę aktywności fizycznej i dobrej jej wydolności nie tylko na wczesnym, ale też i na późniejszych etapach CT1.

W kontekście nauki, w związku z coraz większą dostępnością badania obecności autoprzeciwciał u osób z grup ryzyka rozwoju CT1 oraz na kanwie realizowanego obecnie w Europie programu EDENT1FI ukierunkowanym na diagnostykę przedklinicznych stadiów CT1, bardzo interesująca mogłaby być w przyszłości obserwacja wpływu stopnia wydolności fizycznej na progresję do jawnej CT1 z jej etapów przedklinicznych nie tylko u dzieci i młodzieży, ale też u dorosłych.

Badania Kandydatki mają też swoje implikacje kliniczne, gdyż ich wyniki wskazują, że aktywność fizyczna powinna być istotnym elementem leczenia pacjentów z CT1 od chwili jej zdiagnozowania. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w aktualnych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczących postępowania u osób z cukrzycą, które kładą duży nacisk na ten element terapii cukrzycy, podkreślając przy tym bardzo ważną rolę edukacji w tym zakresie. Stąd celowa wydaje się być ocena wydolności fizycznej osób z CT1, nawet przy użyciu metod pośrednich, gdyż dostępność metodologii użytej w trzeciej pracy oryginalnej może być ograniczona, tak aby w sposób indywidualny dobrać rodzaj aktywności fizycznej optymalnej dla poszczególnych pacjentów/pacjentek.

Podsumowując, wykazane przez Kandydatkę do tytułu doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, lek. Justynę Flotyńską, korzystne efekty aktywności fizycznej oraz związek wydolności fizycznej z lepszą kontrolą glikemii i dłuższym czasem trwania częściowej remisji CT1, powinny być punktem wyjścia dla dalszych analiz i obserwacji, a także powinny znaleźć swoje odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej pod postacią oceny wydolności fizycznej pacjentów przy użyciu metod obiektywnych (o ile są dostępne) lub pośrednich – opisanych w pracy poglądowej – tak aby wśród wszystkich pacjentów z CT1 promować adekwatne, indywidualnie dobrane rodzaje aktywności fizycznej..

## Język

---

Rozprawa doktorska jest napisana poprawnym językiem, bez błędów stylistycznych, czy interpunkcyjnych, w związku z tym nie mam żadnych istotnych zastrzeżeń do strony formalno-lingwistycznej pracy.

## II. Ocena metodologiczna pracy

Jak napisałem we wstępie, prace będące podstawą postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych tworzą spójną tematycznie całość – pierwsza i trzecia są pracami oryginalnymi ukierunkowanymi na analizę wpływu aktywności i wydolności fizycznej na przebieg świeżo zdiagnozowanej cukrzycy typu 1 – szansa na wystąpienie częściowej remisji oraz czasy jej trwania w CT1 *de novo*. W pierwszej z prac do obserwacji włączono pacjentów biorących udział w badaniu InLipoDiab1 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02306005>), w trzeciej z prac włączonych do cyklu (a drugiej oryginalnej) badaniem objęto 32 pacjentów biorących udział w badaniu Diab1Fit (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968171>). Druga w kolejności praca jest przeglądem metodologii badania wydolności fizycznej mogącej mieć zastosowanie w badaniu osób z cukrzycą typu 1. Wykaz prac wchodzących w skład cyklu jest przedstawiony na początku Rozprawy, bezpośrednio po wykazie użytych skrótów.

Kolejna część Rozprawy jest prezentacją drogi zawodowej i aktywności naukowej kandydatki do stopnia doktora n. med. i n. o zdrowiu, lek Justyny Flotyńskiej, wraz z opisem dotychczasowego całościowego dorobku naukowego, począwszy od lat studenckich.

Następną część Rozprawy stanowi opis przedmiotu badań wraz z komentarzem. Rozdział 1.1. stanowi Wstęp, w którym Autorka nakreśla tło tematyki cyklu prac omawiając problematykę patofizjologii, stadiów rozwoju, symptomatologii, leczenia i powikłań cukrzycy

typu 1, następnie omawia zjawisko remisji CT1 (częściowej lub całkowitej) przedstawiając na tym tle rolę aktywności fizycznej, która poprawia insulinowrażliwość, zmniejsza stan zapalny i redukuje stres oksydacyjny. Kolejne akapity Autorka poświęca przedstawieniu definicji wydolności fizycznej, a także jej roli w chorobach przewlekłych, w tym w CT1, w której ma ona korzystny wpływ na stopień kontroli metabolicznej i rozwój przewlekłych powikłań. Następnie omawia metody jej oceny ze szczególnym uwzględnieniem pomiaru  $VO_{2max}$ , który pozwala na obiektywną ocenę wydolności aerobowej organizmu.

W Rozdziale 1.2. Autorka przedstawia cel i założenia Rozprawy doktorskiej, po czym prezentuje jej główne hipotezy badawcze, którymi było założenie, że większa wydolność fizyczna zwiększa szanse na wystąpienie klinicznej remisji CT1 i wydłuża czas jej trwania.

Rozdział 1.3 jest szczegółowym omówieniem poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu. Autorka omawia wyniki obu prac oryginalnych podkreślając związek aktywności fizycznej, jak też wydolności fizycznej z wystąpieniem i czasem trwania remisji w świeżo zdiagnozowanej CT1, jak też omawia metody i możliwości pośredniej i bezpośredniej oceny wydolności fizycznej u osób z CT1, co było tematyką pracy poglądowej.

Rozdział 1.4. zawiera wnioski z przedstawionych prac, które są zgodne z założonymi hipotezami i potwierdzają istnienie dodatniego związku pomiędzy deklarowaną aktywnością fizyczną przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a wystąpieniem remisji. Kolejnym wnioskiem, na podstawie pracy przeglądowej, jest to, że najdoskonalszą i najbardziej obiektywną metodą oceny wydolności fizycznej jest metoda CPET z pomiarem  $VO_{2max}$ . Istnieje też związek pomiędzy wydolnością fizyczną ocenianą poprzez pomiar  $VO_{2max}$ , a wystąpieniem i czasem trwania remisji świeżo zdiagnozowanej CT1.

Kolejną część Rozprawy stanowi wykaz literatury odnoszącej się do jej tematyki. W tym miejscu można zauważyć brak kilku nowszych pozycji, ale nie jest to duże uchybienie, gdyż odnoszą się one głównie do populacji pediatrycznej.

W następnej części Autorka przedstawia kopie artykułów wchodzących w skład cyklu prac, a następnie streszczenie Rozprawy doktorskiej w języku polskim i angielskim, pisemne oświadczenia współautorów oraz kopię Orzeczenia Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Podsumowując, układ pracy i struktura podziału treści są prawidłowe, sformułowane hipotezy badawcze, cel badań, dobór metod i narzędzi badawczych, jak też ich zastosowanie nie budzi zastrzeżeń, wyniki są przedstawione w sposób logiczny i spójny, wnioski końcowe są zgodne z uzyskanymi wynikami badań i analizą metod oceny wydolności fizycznej przedstawioną w pracy poglądowej.

### **III. Ocena dorobku**

Lek. Justyna Flotyńska wykazuje się dużą aktywnością naukową od wczesnych lat po ukończeniu studiów. Jej głównym polem zainteresowań badawczych jest wielokierunkowy wpływ aktywności fizycznej na przebieg cukrzycy typu 1. Jako studentka Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu została kierownikiem badania Diabetes Type 1 and Fitness (Diab1Fit) (NCT04968171), którego idea jest wielopłaszczyznowa ocena wydolności fizycznej u osób z CT1 i ocena wpływu aktywności i wydolności fizycznej na wystąpienie częściowej klinicznej remisji cukrzycy. Lek. Justyna Flotyńska została też laureatką Grantu Naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w wysokości 100.000 zł (Nagroda I stopnia im. Prof. Artura Czyżyka) na realizację tego projektu badawczego i pełni w nim rolę Kierownika. Oprócz głównego kierunku badań w kręgu jej zainteresowań pozostają też m.in. biochemiczne markery funkcji mitochondriów w CT1, problem dysfunkcji seksualnych u kobiet z CT1, uczestniczy też w innych projektach badawczych prowadzonych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Lek. Justyna Flotyńska oprócz prac wchodzących w skład tej Rozprawy, jest autorką i współautorką 14 prac oryginalnych (w tym 4 jako pierwszy autor) oraz 2 prac przeglądowych (1 jako pierwszy autor) opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Łączny IF jej prac wynosi 60,745, a punktacja MNiSW 1660 pkt. Oprócz tego jest autorką i współautorką licznych doniesień zjazdowych prezentowanych w czasie międzynarodowych i krajowych kongresów naukowych.

### **IV. Wniosek końcowy**

Wartość naukową Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Justyny Flotyńskiej oceniam bardzo wysoko, ponieważ wszystkie wchodzące w skład cyklu prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, a ich łączny IF wyniósł 10,976 i punktacja MNiSW 240 pkt.

Doktorantka wykazała się przy tym wysokimi umiejętnościami w prezentacji tematyki Rozprawy. W sposób jasny i precyzyjny nakreśliła tło, zakres tematyczny, hipotezy badawcze i cele przeprowadzonych badań. Prawdłowo też przeprowadziła omówienie ich wyników w nawiązaniu do innych pozycji piśmiennictwa, podsumowując swoje prace i uzyskane wyniki krytyczną ich analizą i wnioskami zgodnymi z przedstawionymi wynikami.

W podsumowaniu stwierdzam, że Rozprawa na stopień doktora pt: „Znaczenie aktywności fizycznej w inicjowaniu i podtrzymaniu częściowej klinicznej remisji u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1” odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, i spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Doktorantka opanowała metody badawcze wykorzystane w prezentowanych pracach i wykazała, że posiada wiedzę teoretyczną i specjalistyczną w wymaganym zakresie, a praca stanowi oryginalne podejście do problemu naukowego.

W związku z tym zwracam się do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Justyny Flotyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Dr hab. n. med. lek. Mariusz Dąbrowski**  
**profesor UR**

Specjalista chorób wewnętrznych i diabetologii  
Nr PWZ 2282228 tel. +48 604 211 824

Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR