



GDĄSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY



www.gumed.edu.pl



58 349 11 11



info@gumed.edu.pl



ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, DIABETOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
fax. 058/ 349/ 28 48
tel. 058/ 349 28 98

mail: pdiabend@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 14.08.2023 r.

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych

mgr. Filipa Wołoszyna

**p.t. „Ocena wydolności fizycznej dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę
typu 1 przy zastosowaniu testu spiroergometrycznego”**

Przedstawiona do oceny praca obejmuje: 117 stron tekstu, 229 pozycji cytowanego piśmiennictwa. Układ pracy jest klasyczny i obejmuje: Wstęp (str. 7-33), Cel pracy (str. 34), Materiały i metody badań (str. 36-46), Wyniki (str. 47-78), Dyskusję (str. 79-89), Wnioski (str. 90). W pracy zawarto również: Spis treści, Spis rycin, tabel, zdjęć, Indeks skrótów, Aneksy oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim (str. 108-109).

Cel pracy został przedstawiony jasno i precyzyjnie. Mgr Filip Wołoszyn podjął próbę oceny wydolności fizycznej dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1. Cel pracy był realizowany w oparciu o analizę parametrów fizjologicznych uzyskanych w teście spiroergometrycznym z uwzględnieniem składu ciała, czasu trwania choroby oraz poziomu HbA1c. Istotną częścią postawionego celu pracy było porównanie poziomu wydolności fizycznej, parametrów fizjologicznych oraz składowych analizy ciała dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 z grupą kontrolną dzieci zdrowych aktywnych i nieaktywnych fizycznie.

Obszerny wstęp prezentuje w oparciu o aktualne piśmiennictwo współczesną wiedzę na temat epidemiologii, etiopatogenezy, diagnostyki oraz klasyfikacji cukrzycy. Ponadto Doktorant opisuje nowoczesne technologie leczenia i monitorowania cukrzycy typu 1, w tym

osobiste pompy insulinowe oraz systemy ciągłego monitorowania glikemii, które mają niewątpliwie pozytywny wpływ na poprawę wyrównania metabolicznego choroby.

W dalszej części wstępu Doktorant podkreśla istotny udział wysiłku fizycznego w procesie leczenia cukrzycy typu 1 i jego profilaktyczny oraz prewencyjny wpływ na rozwój zarówno ostrych jak i przewlekłych powikłań choroby, a także pozytywny wpływ nie tylko na normalizację poziomów glikemii, ale także na normalizację profilu lipidowego, obniżenie BMI, wyrównanie wartości ciśnienia tętniczego oraz poprawę stanu psychicznego pacjentów.

Dużą część wstępu mgr Filip Wołoszyn poświęca kwalifikacji wysiłku fizycznego ze względu na czas jego trwania, na jego intensywność. Mając na uwadze wydolność fizyczną oraz wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm w dalszej części wstępu Doktorant dokładnie opisał wydolność tlenową (aerobową) i wydolność beztlenową (anaerobową) podając konkretne przykłady ćwiczeń aerobowych i anaerobowych. Szczególnie podkreśla ważny wskaźnik wydolności tlenowej, tj. szczytowe zużycie tlenu VO_{2max} – pułap tlenowy, który można zmierzyć za pomocą ergometrii wysiłkowej oraz protokołów wykorzystujących bieżnię z analizatorem zużycia tlenu lub za pomocą wzorów matematycznych. W licznych pracach podkreśla się, że oprócz zaopatrzenia tlenowego mięśni wskaźnik świadczy o aktywacji procesów biochemicznych, szybkości usuwania metabolitów, sprawności procesów termoregulacji oraz ilości i zdolności zużycia substratów energetycznych.

Mgr Filip Wołoszyn słusznie pisze, że poznanie reakcji metabolicznych i neuroendokrynnych na różne rodzaje ćwiczeń wykonywanych przez osoby z cukrzycą typu 1 jest niezbędne do określenia odpowiednich strategii żywieniowych i zarządzania insuliną mając na uwadze, że intensywność, czas trwania i rodzaj ćwiczeń wpływają na stężenie glukozy we krwi podczas aktywności fizycznej, a tym samym na poziom wyrównania metabolicznego choroby. Już dziś wiadomo, że ćwiczenia aerobowe wiążą się ze spadkiem stężenia glukozy, a krótkie ćwiczenia beztlenowe ze wzrostem stężenia glukozy.

Na koniec wstępu Doktorant dokładnie opisał test spiroergometryczny, który wykorzystał oceniając reakcje organizmu podczas wysiłku submaksymalnego i maksymalnego do swoich badań w ocenie wydolności fizycznej dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Przedstawił spektrum możliwości uzyskania istotnych parametrów, w tym VO_{2max} (pułap tlenowy) oraz AT (próg beztlenowy).

Pomimo prowadzonych badań przez innych autorów brak jest obecnie szczegółowych wytycznych dotyczących ilości i intensywności aktywności fizycznej potrzebnej do optymalizacji stanu zdrowia osób z cukrzycą typu 1 dlatego uważam, że podjęte przez mgr. Filipa Wołoszyna badania są w pełni uzasadnione i mogą mieć daleko idące implikacje kliniczne w celu stworzenia w przyszłości aplikacji

wykorzystujące algorytmy sztucznej inteligencji pomocne w codziennym życiu tej grupy pacjentów.

Badaniami objęto dzieci i młodzież w wieku od 9 do 18 roku życia, obojga płci. Uczestnicy badania zostali podzieleni na 2 grupy: grupę dzieci zdrowych (grupa kontrolna) i grupę dzieci z rozpoznaną cukrzycą typu 1. Grupa kontrolna została podzielona na dwie podgrupy: dzieci należące do sekcji sportowych oraz dzieci nietreningujące aktywnie. Dzieci i młodzież była rekrutowana ze szkół podstawowych oraz liceum. Biorąc pod uwagę rozwój dziecka w dziedzinie zdolności fizycznych i umiejętności ruchowych badani zostali podzieleni na 2 grupy wiekowe: grupę w wieku 9-14 lat i w wieku 15-18 lat. Rekrutację do badania prowadzono w okresie od maja 2019 r. do stycznia 2022 r. na terenie całej Polski, ze szczególnym uwzględnieniem województwa podkarpackiego i mazowieckiego. Grupę badaną z Podkarpacia stanowili w większości pacjenci Poradni Cukrzycowej dla Dzieci funkcjonującej przy Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim nr 2 im. Świętej Jadwigi Królowej w Rzeszowie. W trakcie badania, każdy jego uczestnik podlegał ciągłemu nadzorowi lekarza lub ratownika medycznego. Dzieci i młodzież z T1DM była poddana monitorowaniu glikemii poprzez system CGM lub SMGB przed, w trakcie i po treningu, co stanowiło jedno z kryteriów włączenia do badania. Ze strony recenzenta żałuję, że nie wszyscy badani pacjenci używali systemów ciągłego monitorowania glikemii, które były już dostępne, refundowane od października 2019 roku. Doktorant uzyskałby dużo ważnych informacji, w tym parametry wyrównania cukrzycy, znacznie ważniejszych niż HbA1c, np. TIR, CV.

Kryteria wyłączenia oraz kontroli przed, w trakcie i po wysiłku bazowały na wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Pediatrycznego i Dziecięcego Diabetologii z 2018 roku (ang. ISPAD, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes). Uwzględniały one między innymi krytyczne poziomy glikemii u pacjentów, powyżej 250 mg/dl, lub poniżej 70 mg/dl.

W związku z faktem, iż badanie realizowane było częściowo w okresie pandemii wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2 (COVID-19), Doktorant dostosował badania do obowiązujących wówczas wytycznych i zaleceń. Okres pandemii w znaczący sposób niestety wpłynął na tempo i ilość rekrutacji uczestników do badania. Ostatecznie do badania zrekrutowano łącznie 167 osób. Grupa zdrowych sportowców - 64 osoby (60 chłopców i 4 dziewczynki), grupa zdrowych niesportowców stanowiło 21 (13 chłopców i 8 dziewczynek). Do grupy osób z cukrzycą typu 1 zrekrutowano 82 osoby, (32 dziewczynki i 50 chłopców). Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę, że grupa zdrowych sportowców nie była dobrze dobrana pod względem liczebności chłopców i dziewczynek, zbyt duża ilość zdrowych chłopców-sportowców w stosunku do dziewczynek została włączona do badania,

co mogło mieć wpływ na wyniki analiz porównawczych dotyczących oceny wydolności fizycznej pomiędzy grupami.

Do grupy badanej włączone zostały dzieci, których rodzice/opiekunowie wyrazili pisemną zgodę na ich udział w badaniu.

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Rzeszowskiego Uniwersytetu Medycznego (Uchwała nr 7/02/2019).

Rodzaj przeprowadzonych badań oceny wydolności fizycznej oceniam bardzo wysoko. Do jej oceny wykorzystano spiroergometr przenośny Metamax 3B R2 (Cortex Biophysik, Niemcy) z cykloergometrem GE eBike Comfort (GE HealthCare), który analizuje gazy oddechowe w każdej próbie oddechu metodą breath by breath. Każdemu badanemu przed rozpoczęciem testu zakładano pulsometr służący do pomiaru tętna oraz specjalistyczną maskę gromadzącą gazy oddechowe. Przebieg badania podlegał normom stosowanym w próbach wysiłkowych kardiologicznych. W trakcie wykonywanego pomiaru każdy badany zobligowany był do osiągnięcia stałej prędkości obrotowej od 60 do 80 obrotów/minutę podczas trwania całego testu. Obciążenie wysiłkiem było stopniowo zwiększane zgodnie z protokołem o wzroście liniowym. W trakcie badania analizie poddano najważniejsze parametry opisujące wydolność fizyczną, których dostarcza spiroergometria, tj. pobór tlenu (VO_2), moc osiąganą podczas testu (WR), tętno (HR), wentylację minutową (VE), częstość oddechów (BF) oraz współczynnik oddechowy (RER).

Zaprogramowane w ten sposób badania przez mgr. Filipa Wołoszyna wniosły szereg istotnych i nowatorskich spostrzeżeń, ważnych przede wszystkim z punktu widzenia klinicznego. Przeprowadzone badania potwierdziły, że test spiroergometryczny (CPET) może być bezpiecznie stosowany u dzieci i młodzieży. Stanowią one cenne uzupełnienie istniejących i nielicznych, jak do tej pory, danych literaturowych w tym zakresie. Dotychczas opublikowane wyniki badań były prowadzone w mniejszych grupach. Zrealizowane badanie przez Doktoranta jest pierwszym, które ocenia parametry wydolnościowe w tak licznej grupie dzieci i młodzieży z różnych przedziałów wiekowych z wykorzystaniem testu CPET..

Istotną częścią niniejszej rozprawy doktorskiej zdaniem recenzenta były wyniki uzyskane z pomiarów wartości VO_{2max} u dzieci zdrowych i chorych na cukrzycę typu 1, które świadczą o wydolności układu krążenia i oceny ryzyka zawału mięśnia sercowego w wieku dorosłym. Niestety uzyskano niskie wartości VO_{2max} u dzieci z cukrzycą typu 1, szczególnie w grupie 9-14 lat obu płci.

Oryginalną częścią niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena zmian w układzie oddechowym u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 podczas wysiłku fizycznego, tym bardziej, że w przeglądzie literatury nieliczne są doniesienia na ten temat.

W ocenianej pracy stwierdzono istotne statystycznie różnice u pacjentów z T1DM w wielkości wentylacji minutowej (VE) między grupami chłopców w różnych przedziałach wiekowych oraz między chłopcami, a dziewczynkami w wieku 15-18 lat w odniesieniu do etapu $\dot{V}O_{2max}$ i VT2. Doktorant wykazał, że czynnikami istotnie wpływającymi na wartość VE w trakcie każdego etapu u obu płci, był wiek, masa ciała, wzrost i BMI. Ciekawym spostrzeżeniem było wykazanie niższej częstości oddechów wraz z wiekiem badanych dzieci, co może być związane jak słusznie zauważa Doktorant z rozwiniętą sprawnością układu oddechowego i adaptacją organizmu do wysiłku fizycznego.

Oryginalną częścią rozprawy doktorskiej była również ocena równoważnika RER, tj. stosunku dwutlenku węgla usuniętego z organizmu do tlenu zużytego w tkankach. Określając wartości tego wskaźnika można określić jaki substrat jest głównie wykorzystywany podczas konkretnej aktywności fizycznej, czy np. tłuszcze, czy węglowodany. Dotąd nieliczne są doniesienia publikacyjne na temat znaczenia równoważnika RER. Najczęściej badania są skoncentrowane na wahaniach poziomu glikemii przed, w trakcie i po wysiłku fizycznym. Doktorant wykazał na podstawie analizy porównawczej wielkości RER, że u dzieci z cukrzycą typu 1 jest mniejsza tolerancja na wysiłek submaksymalny i maksymalny oraz jest problem z metabolizmem węglowodanów, co ma duże implikacje klinicznej w tej grupie chorych.

Spośród licznych uzyskanych przez Doktoranta wyników przeprowadzonych badań na uwagę zasługują następujące istotne spostrzeżenia:

1. Wykazanie istotnych różnic w wydolności fizycznej i parametrów fizjologicznych u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1.
2. Dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych dzieci, zarówno aktywnych i nieaktywnych fizycznie charakteryzują się niższym poziomem wydolności fizycznej, mają większe trudności podczas wysiłków anaerobowych.
3. Test spiroergometryczny pozwala na monitorowanie stanu zdrowia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, zwiększa świadomość i bezpieczeństwo w podejmowaniu aktywności fizycznej przez osoby z cukrzycą typu 1.

Końcowe wnioski oceniającego:

1. Praca stanowi prawidłowo napisaną publikację, w której w oparciu o wyniki testu spiroergometrycznego oraz o ocenę składu masy ciała wykazano różnice w

wydolności fizycznej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w porównaniu do dzieci zdrowych uwzględniając cechy somatyczne uczestników badania oraz poziom wyrównania metabolicznego i czas trwania choroby w grupie dzieci chorych na cukrzycę typu 1.

2. Doktorant potrafił powiązać wyniki badań wydolności fizycznej ze stanem klinicznym pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz parametrów antropometrycznych i sprecyzować wnioski wynikające z tych współzależności. Świadczy to o dużym zaangażowaniu osobistym w realizację badań i dobrej współpracy z lekarzami innych ośrodków akademickich.
3. Prezentacja wyników badań własnych, w tym tabele i ryciny stanowią wzorowo przygotowaną dokumentację naukowo-badawczą.
4. Wstęp do pracy i na wysokim poziomie przeprowadzona dyskusja świadczą o dużej wiedzy Doktoranta w zakresie oceny wydolności fizycznej dzieci i młodzieży przy zastosowaniu testu spiroenergometrycznego.

Zgadzam się z uwagami, która zawarł Doktorant na końcu rozprawy doktorskiej, że duża heterogeniczność wszystkich badanych grup zarówno pod względem wieku, płci, czasu trwania choroby mogła wpłynąć na ostateczne wyniki badań i utrudniać postawienie precyzyjnych wniosków. Recenzent w pełni rozumie, że przeszkodą w rekrutacji większej grupy dzieci zdrowych i chorych na cukrzycę typu 1 do przeprowadzenia badania był okres pandemii Covi-19. Zachęcam Doktoranta do kontynuacji swoich badań na mniej heterogenicznej grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 z uwzględnieniem sposobu insulinoterapii i koniecznie z użyciem systemów ciągłego monitorowania glikemii. Wszystkie dotychczas prowadzone ogólnopolskie badania aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 pozwolą w niedalekiej przyszłości opracować wytyczne dotyczące wysiłku fizycznego w tej grupie pacjentów.

Mam jeszcze uwagę dotyczącą nazwy dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 – „cukrzyków” używanej w rozprawie doktorskiej. Wytyczne towarzystw naukowych polskie i międzynarodowe wskazują coraz częściej na zmianę nazwy „chorzy na cukrzycę typu 1”, na „osoby z cukrzycą typu 1”.

Moja ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych mgr. Filipa Wołoszyna pomimo powyższych uwag jest wysoce pozytywna, spełnia ona wszelkie warunki określone

przez aktualną Ustawę o tytule naukowym i stopniach naukowych i wnioskuję o dopuszczenie przez Wysoką Radę Uniwersytetu Rzeszowskiego Kolegium Nauk Medycznych mgr. Filipa Wołoszyna do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz równocześnie **wnioskuję o wyróżnienie pracy „Ocena wydolności fizycznej dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 przy zastosowaniu testu spiroergometrycznego”**, ponieważ stanowi ona cenny wkład kliniczny w dziedzinie diabetologii.

Wykazane przez Doktoranta w czasie realizacji pracy doktorskiej prawidłowe myślenie, wysoce profesjonalne wykorzystanie dostępnych badań oceny wydolności fizycznej dla rozwiązywania postawionych sobie zadań badawczych oraz rzetelność ich wykonania, uzasadniają wniosek o wyróżnienie wyżej wymienionej pracy.

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Pediatrii,
Diabetologii i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec