

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Dr n. med. Hubert Krysztofiak

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe - z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1992	Dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny).
1997	Dyplom specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, wydany przez Wydział Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego w Warszawie.
2002	Dyplom specjalizacji w zakresie medycyny sportowej, wydany przez Pełnomocnika Ministra Obrony Narodowej do spraw Opieki Zdrowotnej
2002	Dyplom uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, nadanego uchwałą Rady Naukowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Promotor: prof. dr hab. Krystyny Nazar. Tytuł rozprawy doktorskiej: Czynniki modyfikujące przebieg zmian stężenia hormonu wzrostu we krwi podczas wysiłku fizycznego u ludzi.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

1992 - obecnie	Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN - Asystent
2009-2010	Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu im. Jędrzeja Śniadeckiego w Gdańsku - Adiunkt

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych (zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy), pod wspólnym tytułem:

Normy wielkości serca względem wielkości ciała, dla celów diagnostyki echokardiograficznej przerostu lewej komory serca, u dzieci uprawiających sport – wskazanie właściwej zmiennej wielkości ciała i optymalnej metody normalizacji, przy obliczaniu danych normatywnych masy lewej komory serca.

- 1) **Krysztofiak H**, Małek ŁA, Młyńczak M, Folga A, Braksator W. Comparison of echocardiographic linear dimensions for male and female child and adolescent athletes with published pediatric normative data. PLoS One. 2018 Oct 11;13(10):e0205459. doi: 10.1371/journal.pone.0205459. eCollection 2018. PMID: 30308023.
- 2) **Krysztofiak H**, Młyńczak M, Folga A, Braksator W, Małek ŁA. Normal Values for Left Ventricular Mass in Relation to Lean Body Mass in Child and Adolescent Athletes. Pediatr Cardiol. 2019 Jan;40(1):204-208. doi: 10.1007/s00246-018-1982-9. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30209524.
- 3) **Krysztofiak H**, Młyńczak M, Małek ŁA, Folga A, Braksator W. Left ventricular mass is underestimated in overweight children because of incorrect body size variable chosen for normalization. PLoS One. 2019 May 29;14(5):e0217637. doi: 10.1371/journal.pone.0217637. eCollection 2019. PMID: 31141818.
- 4) **Krysztofiak H**, Młyńczak M, Małek ŁA, Folga A, Braksator W. Left ventricular mass normalization for body size in children based on an allometrically adjusted ratio is as accurate as normalization based on the centile curves method. PLoS One. 2019 Nov 21;14(11):e0225287. doi: 10.1371/journal.pone.0225287. eCollection 2019. PMID: 31751386.

Oraz praca pilotażowa, która zapoczątkowała cykl artykułów:

- 5) **Krysztofiak H**, Folga A. Evaluation of left ventricular mass in adolescent athletes. EuroPrevent 2015. Lisbon, Portugal, May 2015. European Journal of Preventive Cardiology, Volume 22 Issue 1_suppl, May 2015, Page: S123.

Omówienie:

I. Wstęp

Serce sportowca zmienia się pod wpływem regularnego treningu fizycznego - zmienia się wielkość, geometria i funkcja serca. Dotyczy to zarówno dorosłych sportowców jak i dzieci i młodzieży uprawiających sport (Pluim et al. 2000, Utomi et al. 2013, Pelliccia et al. 1991, Sharma et al. 2002, McClean et al. 2018). Zmiana budowy mięśnia sercowego wyraża się zwiększeniem grubości ścian i wymiarów wewnętrznych jam serca. Jeżeli to wysiłek fizyczny jest odpowiedzialny za tę zmianę to mówimy o fizjologicznym przeroście serca i traktujemy jako adaptację wysiłkową. Czasami jednak przerost jest tak znaczący, że pojawia się wątpliwość czy za zwiększeniem wymiarów serca nie stoją przyczyny patofizjologiczne. Przecież uprawianie sportu nie wyklucza wystąpienia chorób, które także wpływają na budowę mięśnia sercowego. Sportowcy mogą być otyli, mogą chorować na nadciśnienie, mogą mieć

niewydolność zastawki mitralnej lub aortalnej. U sportowców może także ujawnić się kardiomiopatia przerostowa (*hypertrophic cardiomyopathy*, HCM). Ta genetyczna choroba, definiowana jako obecność niewyjaśnionego przerostu lewej komory serca, jest główną przyczyną nagłych zgonów młodych sportowców (Maron et al. 2009). Dlatego kiedy przerost mięśnia sercowego jest znaczący pojawiają się wątpliwości diagnostyczne. Kiedy grubość mięśnia sercowego i masa lewej komory serca (LVM) przekraczają wartości uznane za prawidłowe – przekraczają normę, wtedy nasuwa się pytanie: czy przerost jest efektem samego treningu, czy może wynikiem choroby? W kardiologii sportowej, nakładające się okręgi, tworzące wspólny zbiór, symbolizują wyzwanie różnicowania serca sportowca, rozumianego jako zespół zmian adaptacyjnych od zmian patologicznych, w szczególności HCM (Maron et al. 1995).

Jak ustalana jest norma? Narzędziem diagnostycznym pierwszej linii w ocenie wielkości serca jest echokardiografia (Galderisi et al. 2015, Pelliccia et al. 2017). Echokardiografia przezklatkowa pozwala na zmierzenie podstawowych, liniowych wymiarów mięśnia sercowego - grubości mięśnia i wymiarów wewnętrznych jam serca. W oparciu o te wymiary można obliczyć masę lewej komory serca (*left ventricular mass*, LVM) (Devereux et al. 1986). Obliczenie LVM pozwala potwierdzić obecność przerostu lewej komory (*left ventricular hypertrophy*, LVH) (Lang et al. 2015). Oczywiście ustalenie wartości prawidłowych wymiarów liniowych serca i masy lewej komory serca wymaga odpowiednio dużego zbioru danych; wymaga też odpowiedniej metodologii analizy tego zbioru danych. Jednak w przypadku wielkości serca dochodzi jeszcze jeden problem, wymagający rozwiązania. W przygotowaniu normy wielkości serca nie można w zasadzie wykorzystać bezpośrednio pomiarów bezwzględnych. Ponieważ wielkość serca zmienia się wraz z wielkością ciała konieczna jest zatem normalizacja – skalowanie względem wielkości ciała (Lang et al. 2015, Mancina et al. 2013, Armstrong et al. 2012). Ten problem jest szczególnie wyraźny u dzieci i młodzieży kiedy wraz z wiekiem zmienia się wielkość ciała, a nawet pomiędzy osobami w tym samym wieku obserwuje bardzo duże różnice wzrostu i masy ciała.

Chociaż zagadnienie normalizacji wielkości serca nie jest kwestią nową, to w ostatnich latach jest tematem debaty, w szczególności w odniesieniu do dzieci i młodzieży (Lopez et al. 2010, de Simone et al. 2005, Foster et al. 2008, 2013 i 2016, Mawad et al. 2013). Kluczowe kwestie dotyczą wyboru zmiennej wielkości ciała, względem której masa lewej komory serca ma być normalizowana – zmiennej objaśniającej oraz metody normalizacji. Istotne jest także pytanie: czy młodzi sportowcy wymagają odrębnych norm wielkości serca niż ogólna populacja dzieci i młodzieży?

Moje zainteresowanie tym tematem rozpoczęło się w 2014 roku od pracy, w której porównywałem masę lewej komory serca pomiędzy dwoma grupami dzieci i młodzieży uprawiających sporty - grupami różniącymi się dynamiczną składową wysiłku. Zastosowałem wtedy różne parametry wielkości ciała przy indeksowaniu masy lewej komory – powierzchnię ciała (BSA), masę ciała i wzrost. Wyniki tej analizy prezentowałem na kongresie *European Association of Preventive Cardiology European Society of Cardiology – Europrevent*, w 2015 roku, w Lizbonie (Krysztofiak and Folga 2015). Wnioskami z tej pracy było stwierdzenie, że: (1) regularny wysiłek fizyczny z dużą składową dynamiczną, wykonywany w okresie

rozwojowym, wywołuje zwiększenie masy lewej komory serca, a (2) powierzchnia ciała, która jest najczęściej stosowaną zmienną objaśniającą (predyktorem) w indeksowaniu masy lewej komory u dorosłych, nie sprawdza się w indeksowaniu masy lewej komory u dzieci i młodzieży. Po tej pilotażowej pracy, wymyśliłem projekt składający się z serii analiz, opartych na dużej próbie badań echokardiograficznych, wykonywanych u dzieci i młodzieży uprawiających sport.

II. Cele projektu

W pierwszym etapie, chciałem zweryfikować, czy młodzi sportowcy potrzebują odrębnych norm dla wymiarów liniowych i masy lewej komory serca, poprzez porównanie norm stworzonych w oparciu o badania echokardiograficzne młodych sportowców z opublikowanymi wcześniej normami dla dzieci i młodzieży z populacji ogólnej. W drugim etapie, chciałem poddać analizie, efektywność i wiarygodność parametrów wielkości ciała, stosowanych w normalizacji masy lewej komory serca. Celem końcowym było wskazanie wiarygodnej i praktycznej zmiennej objaśniającej. W trzecim etapie, chciałem porównać metody matematyczno-statystyczne stosowane w normalizacji masy lewej komory. Zadałem sobie pytanie, czy dla stworzenia wiarygodnych danych normatywnych masy lewej komory u dzieci i młodzieży, które będziemy wykorzystywać w warunkach klinicznych, potrzebujemy bardzo zaawansowanego modelowania statystycznego?

III. Metodyka ogólna

A. Grupa badawcza

Grupa włączona do badania składała się z 791 zdrowych dzieci w wieku od 5 do 18 lat, u których, w ramach okresowej oceny medycznej sportowców w Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej, wykonywano przezklatkowe badanie echokardiograficzne z powodu niewinnych szmerów serca lub stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym. Sportowcy, u których badanie echokardiograficzne wykazało znaczące nabyte lub wrodzone choroby serca, wpływające na prawidłowy rozmiar serca i hemodynamikę, nie zostali włączeni do badania. W ramach oceny medycznej wykonywano także pomiary wzrostu i masy ciała. Wszystkie dzieci regularnie uprawiały sport na poziomie lokalnym lub krajowym, głównie piłkę nożną, lekkoatletykę, pływanie, koszykówkę i sztuki walki.

W badanej grupie było 327 dziewcząt i 464 chłopców. Dziewczęta miały od 5 do 18 lat; wzrost od 111 do 188 cm; masę ciała od 18,8 do 86,1 kg; masę lewej komory serca od 38,77 do 213,18 g; wymiar wewnętrzny lewej komory od 34 do 55 mm; grubość przegrody międzykomorowej od 5 do 11 mm i grubość ściany tylnej lewej komory od 5 do 10 mm. Chłopcy mieli od 5 do 18 lat; wzrost od 112 do 194 cm; masę ciała od 18,2 do 100,0 kg; masę lewej komory serca od 45,91 do 280,47 g; wymiar wewnętrzny lewej komory od 31 do 60 mm;

grubość przegrody międzykomorowej od 5 do 13 mm i grubość ściany tylnej lewej komory od 5 do 13 mm.

B. Badanie echokardiograficzne

Pomiary echokardiograficzne wykonywane były w projekcji przymostkowej w osi długiej lewej komory (*parasternal long axis view*, PLAX), w trybie dwu-wymiarowym, w fazie rozkurczu i obejmowały następujące wymiary liniowe: grubość przegrody międzykomorowej (IVS), grubość tylnej ściany lewej komory (PWD), wymiar wewnętrzny lewej komory (LVD) i wymiar wewnętrzny prawej komory (RVOT PLAX), wymiar wewnętrzny opuszki aorty (AO) i lewego przedsionka (LA). W oparciu o wymiary lewej komory – IVS, PWD i LVD, obliczano masę lewej komory (*left ventricular mass*, LVM), stosując wzór według Devereux RB et al. (1986):

$$LVM = 0.8\{1.04[(LVIDd + PWTd + IVSd)^3 - (LVIDd)^3]\} + 0.6$$

C. Kwestie etyczne

Procedura badań w ramach projektu została zatwierdzona przez Komisję Etyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (AKBE/75/17). Ponieważ wykorzystane dane echokardiograficzne i antropometryczne zostały zebrane podczas rutynowego badania medycznego, w tym konkretnym projekcie nie była wymagana pisemna ani ustna zgoda. Jednak każdy badany, jego rodzic lub opiekun, podpisali formularz świadomej zgody na rutynowe badanie medyczne, w tym oświadczenie o wyrażeniu zgody na wykorzystanie wyników do celów naukowych.

IV. Normy wymiarów liniowych i masy lewej komory serca u młodych sportowców.

Elementem adaptacji do regularnego wysiłku fizycznego jest szereg zmian fizjologicznych, dotyczących struktury i funkcji mięśnia sercowego oraz układu przewodzącego serca, które określa się pojęciem „serce sportowca”. Adaptacyjna przebudowa mięśnia sercowego (*remodeling*) objawia się powiększeniem jam serca i grubości mięśnia, a w konsekwencji zwiększeniem masy lewej komory serca – przerostem lewej komory serca. Wielkość zmian zależy przede wszystkim od intensywności i skumulowanej objętości – czasu trwania treningu.

W 1975 roku Morganroth et al. stwierdzili, że u sportowców, uprawiających dyscypliny, w których dominuje składowa statyczna wysiłku, takich jak podnoszenie ciężarów, przerost ma charakter koncentryczny, objawiający się zwiększonym stosunkiem grubości mięśnia do wymiaru wewnętrznego lewej komory. Zaproponowali hipotezę odmiennej adaptacji do

wysiłeków statycznych i dynamicznych. Jednak późniejsze badania, między innymi meta-analizy Plum et al. (2000) i Utomi et al. (2013), nie potwierdziły tej hipotezy. Zasadniczo, u zdrowych sportowców, powiększenie wymiaru wewnętrznego lewej komory jest proporcjonalne do zwiększenia grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory, to znaczy, że LVH jest ekscentryczny – stosunek grubości mięśnia do wymiaru wewnętrznego komory jest stały.

Jednak rodzaj uprawianego sportu ma znaczenie. Najbardziej zaawansowaną przebudowę serca stwierdza się u sportowców, uprawiających dyscypliny, w których wysiłek jest bardzo dynamiczny, ale jednocześnie wymaga zaangażowania dużo siły – czyli zawiera zarówno bardzo dużą składową dynamiczną jak i statyczną wysiłku. Takie dyscypliny to wioślarstwo, kajakarstwo, łyżwiarstwo szybkie, triathlon i kolarstwo. Wydaje się, że cechy morfologiczne serca, związane ze specyfiką dyscypliny sportowej, z określonym treningiem, mogą reprezentować kolejne punkty na ciągłej linii przebudowy serca, związanej z regularnym wysiłkiem fizycznym (Krysztofiak and Petkow-Dimitrow 2016).

Przebudowa serca jest bardziej zaznaczona u dorosłych, wyczynowych sportowców, jednak te same zmiany adaptacyjne obserwuje się także u dzieci uprawiających sport (Sharma et al. 2002, McClean et al. 2018). Co ciekawe, fizjologiczny ciąg zdarzeń w przebudowie serca u sportowców, wydaje się zbieżny z naturalnym rozwojem serca. Co bowiem stymuluje przebudowę lewej komory serca sportowca? W czasie przygotowań do wykładu na temat różnicowania przerostu lewej komory u sportowców od HCM, który wygłaszałem podczas sesji kardiologii sportowej, w trakcie kongresu *European Association of Preventive Cardiology European Society of Cardiology – Europrevent* w Lizbonie w 2015 roku, zapytałem o to Williama Grossmana, który wraz z Donaldem Jonesem i Lambertem P. McLaurinem, opisał model patofizjologiczny przerostu mięśnia sercowego (Grossman et al. 1975). Grossman porównał zmiany w sercu sportowca do naturalnego wzrostu serca wraz z wiekiem, od okresu noworodkowego do dorosłości. Zwrócił uwagę, że obciążenie objętościowe serca podczas wysiłku wywołuje zarówno stres skurczowy jak i rozkurczowy, dlatego przerost jest zrównoważony. Odniosłem się też do tego w artykule przeglądowym, który napisałem później (Krysztofiak and Petkow-Dimitrow 2016), w którym pokazałem schemat graficzny przebudowy serca w oparciu o model Grossmana.

Na tym samym kongresie w Lizbonie, prezentowałem wyniki pracy echokardiograficznej, przywołanej we wstępie, zatytułowanej „*Evaluation of left ventricular mass in adolescent athletes*” (Krysztofiak and Folga 2015), w której analizowałem indeksowaną masę lewej komory serca u młodych zawodników w zależności od udziału składowej dynamicznej wysiłku - zawodnicy z dużym udziałem składowej dynamicznej wysiłku vs. zawodnicy z małym udziałem składowej dynamicznej. Podział na grupy dokonałem w oparciu o klasyfikację sportów według Mitchell et al. (2005). Wyniki tej pracy wykazały, że regularny wysiłek fizyczny z dużą składową dynamiczną, wykonywany w okresie rozwojowym, wywołuje zwiększenie masy lewej komory serca – wyższa indeksowana masa lewej komory serca u młodych sportowców, uprawiających dyscypliny z dużym udziałem składowej dynamicznej wysiłku. Jednak stosunek grubości ścian lewej komory do wymiaru wewnętrznego nie różnił się pomiędzy grupami. To pilotażowe badanie zapoczątkowało cykl artykułów naukowych na

temat norm wymiarów i masy lewej komory serca u dzieci i młodzieży uprawiających sport i metodologii normalizacji masy lewej komory u dzieci.

Jeżeli zatem u młodych sportowców obserwujemy wysiłkową przebudowę serca, to czy dzieci i młodzież uprawiający sport potrzebują odrębnych norm wielkości serca? Na to pytanie starałem się odpowiedzieć w dwóch pracach, w których porównałem normy przygotowane przeze mnie w oparciu o dane młodych sportowców, z opublikowanymi wcześniej normami dla dzieci i młodzieży z populacji ogólnej.

Celem pierwszej pracy, zatytułowanej „*Comparison of echocardiographic linear dimensions for male and female child and adolescent athletes with published pediatric normative data*” (Krysztofiak et al. 2018), było zdefiniowanie danych normatywnych dla podstawowych liniowych wymiarów echokardiograficznych – IVS, PWT, LVD, RVOT, AO i LA, dla dzieci i młodzieży uprawiających sport oraz porównanie ich z opublikowanymi danymi normatywnymi dla populacji pediatrycznej. Do porównania wybrałem normy przygotowane przez Pettersena et al. i opublikowane w 2008 roku (Pettersen et al. 2008).

W tej pracy Pettersen et al. wykorzystali dane echokardiograficzne 782 dzieci w wieku od 1 dnia do 18 roku życia – pacjentów szpitala dziecięcego, którzy byli badani w pracowni echokardiograficznej w z powodu szmeru nad sercem, bólu w klatce piersiowej lub omdlenia. Do badania włączono tylko zdrowych pacjentów, bez nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych.

W swojej pracy Pettersen et al. (2008), dla każdego analizowanego, liniowego wymiaru serca, skonstruowali równania regresji nieliniowej, używając BSA jako zmiennej niezależnej. Zastosowali model wielomianowy do trzeciej potęgi. Równania były konstruowane bez podziału na płeć. Z analizy wykluczono obserwacje, dla których badane resztkowe błędy modelu liniowego były powyżej +3 lub poniżej -3. Ze względu na problem niejednorodnych wariancji analizowanych wymiarów w całym zakresie BSA – wariancja zwiększała się wraz ze wzrostem BSA, przed wprowadzeniem liniowego wymiaru serca do modelu jako zmiennej zależnej, wykonano jego transformację logarytmiczną z wykorzystaniem logarytmu naturalnego. Ogólne równanie regresji miało zatem formę:

$$\text{Przewidywane } y = \beta_0 + \beta_1 \cdot BSA + \beta_2 \cdot BSA^2 + \beta_3 \cdot BSA^3,$$

gdzie,

$$\text{Przewidywane } y = \ln(\text{wymiar liniowy})$$

Po uzyskaniu współczynników regresji i wyznaczeniu przewidywanego y dla indywidualnej wartości BSA, przewidywany wymiar w oryginalnej skali otrzymywano po odwróceniu logarytmu naturalnego (e^y).

W oparciu o wyznaczone z modelu przewidywane y i średni błąd kwadratowy (MSE), dla każdej, indywidualnej, bezwzględnej wartości zmierzonego wymiaru liniowego można

wyznaczyć jego wartość standaryzowaną względem średniej – z-score. Gdzie, z-score = 0 odpowiada wartości przewidywanej z modelu, a z-score = $\pm 1, \pm 2, \pm 3$, dopowiada, odpowiednio, $\pm 1, \pm 2, \pm 3$ odchyleniu standardowemu (SD) od średniej. Indywidualny z-score można obliczyć według następującego wzoru:

$$z - score = \frac{\ln(\text{zmierzony wymiar liniowy}) - \text{przewidywane } y}{\sqrt{MSE}}$$

W swojej pracy Pettersen et al. (2008) zaprezentowali współczynniki regresji nieliniowej (sześcienniej) dla IVS, PWT, LVD, RVOT, AO i LA oraz odpowiednie średnie błędy kwadratowe. Pozwoliło to na porównanie danych normatywnych. Wykorzystałem metodykę przygotowania norm wymiarów liniowych serca, zaproponowaną przez Pettersena et al. (2008) do opracowania danych normatywnych dla populacji dzieci i młodzieży uprawiających sport, badanych w Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej.

W oparciu o dane echokardiograficzne młodych sportowców i ich BSA, wyliczone według reguły Haycocka (Haycock et al. 1978), wyznaczyłem, specyficzne dla młodych sportowców, współczynniki (dla poszczególnych potęg zmiennej niezależnej) regresji nieliniowej dla wyznaczenia przewidywanego y . Po kolei, dla: IVS, PWT, LVD, RVOT, AO i LA. Ponieważ wiele współczynników okazało się statystycznie nieistotnych, wraz ze współpracownikami, postanowiliśmy skorygować formuły w sposób rekurencyjny, od najwyższego rzędu potęgi. Usuwaliśmy kolejne współczynniki, które nie były istotne (po jednym w każdej iteracji) aż do uzyskania modelu optymalnego, w którym każdy współczynnik był statystycznie istotny.

W efekcie opracowane zostały równania regresji, po kolei, dla IVS, PWT, LVD, RVOT, AO i LA, względem BSA, specyficzne dla dzieci i młodzieży uprawiających sport, w wieku od 5 do 18 lat. W oparciu o te równania można wyznaczyć indywidualny z-score. W artykule zaprezentowano też wykresy rozrzutu poszczególnych liniowych wymiarów serca względem BSA, z nałożonymi krzywymi, odpowiadającymi z-score = 0, $\pm 1, \pm 2, i \pm 3$.

Porównanie danych normatywnych było możliwe, ponieważ dla każdego analizowanego liniowego wymiaru serca dostępne były dwa równania regresji, pozwalające wyznaczyć dwa przewidywane y – jeden według współczynników Pettersena et al. (2008), a drugi według nowych współczynników, specyficznych dla młodych sportowców. Zatem, dla poszczególnych wymiarów liniowych, dla każdego badanego, można było wyliczyć po dwa z-score (pary z-score) – jeden według norm populacji ogólnej i drugi według norm specyficznych dla młodych sportowców.

Na początku zastosowałem porównanie średnich (test t dla prób zależnych) obu zestawów z-score, dla poszczególnych wymiarów serca. Następnie, dla każdego wymiaru liniowego, porównałem wizualnie zgodność pomiędzy krzywymi referencyjnymi, odpowiadającymi z-score = 0, $\pm 1, \pm 2, i \pm 3$ względem BSA, poprzez nałożenie na jeden wykres krzywych wygenerowanych z obu modeli – modelu ogólnego pediatrycznego i modelu

młodych sportowców. W dalszej kolejności badałem zgodność pomiędzy indywidualnymi wartościami z-score, analizując średnią różnicę pomiędzy wyznaczonymi z-score i krytyczną różnicę ($\pm 1,96$ SD) - korzystałem z wykresu Blanda-Altmana. Wreszcie, żeby wskazać zgodne i niezgodne rozpoznania przy arbitralnie ustalonej granicy normy (z-score $> 1,65$), dla każdego wymiaru liniowego, wygenerowałem wykres rozrzutu z-score według norm specyficznych dla młodych sportowców względem z-score według norm populacji ogólnej – wynikiem był procent niezgodnych rozpoznań.

Porównując wartości z-score podstawowych, liniowych wymiarów serca, obliczane w oparciu o normy dla ogólnej populacji pediatrycznej i normy specyficzne dla dzieci i młodzieży uprawiających sport, wykazałem, że wymiary serca u młodych sportowców są istotnie różne od wymiarów w ogólnej populacji dzieci. W szczególności, stwierdziłem, że dzieci uprawiające sport mają większe lewe przedsionki i grubsze mięśnie lewej komory (IVS i PWT). Mniejsze różnice zaobserwowano dla innych parametrów, takich jak LVD i RVOT oraz wymiar wewnętrzny opuszki aorty. Trzeba jednak zaznaczyć, że chociaż średnie wartości różniły się istotnie i na wykresach z nałożonymi krzywymi norm (z-score vs. BSA) widać ewidentne rozbieżności, to oprócz LA gdzie odsetek niezgodnych wyników wynosi 30,8% (w większości prawidłowe według norm sportowych, nieprawidłowe według norm ogólnych), rozbieżności mieszczą się w zakresie od 2,4 do 8,2%. Co ciekawe, większość nieprawidłowych wyników zdefiniowanych przez dane normatywne dla młodych sportowców wciąż mieści się w zakresie normy populacji pediatrycznej ogólnej (z wyjątkiem LA i PWD).

Wyjaśnienie tej obserwacji może leżeć w przebiegu procesu adaptacji do wysiłku. Możliwe, że im mniejsza początkowa wartość wymiaru serca (przed treningiem), tym większy wzrost wielkości (adaptacja do treningu) i odwrotnie. Innymi słowy stopień adaptacji nie jest podobny u wszystkich dzieci, ale odwrotnie proporcjonalne do początkowych wymiarów. Wydaje się również, że w prawidłowym przebiegu tego procesu, istnieje górna granica adaptacji u dzieci, zwykle nieprzekraczająca normalnych wartości stwierdzonych w ogólnej populacji pediatrycznej.

Są pewne ograniczenia tego badania, które należy wziąć pod uwagę. Pettersen et al. (2008) nie podali sposobu wyliczania BSA. W mojej pracy wykorzystałem regułę Haycocka, rekomendowaną dla dzieci i młodzieży (Haycock et al. 1978). Nie znamy struktury etnicznej grupy badanej przez Pettersena et al.; grupa młodych sportowców była jednolita etnicznie. Różnice etniczne mogą wpływać na kształtowanie norm wymiarów serca. Wreszcie, normy Pettersena et al. obejmują dzieci od 1 dnia życia do 18 roku życia; grupa dzieci i młodzieży uprawiających sport miała od 5 do 18 lat. Taki rozkład danych, między innymi przez jakość pomiaru wzrostu u bardzo małych dzieci, może wpływać na efekty modelowania krzywych regresji.

Druga praca, w której porównałem normy przygotowane w oparciu na dane młodych sportowców z opublikowanymi wcześniej normami dla dzieci i młodzieży z populacji ogólnej, jest zatytułowana „*Normal values for left ventricular mass in relation to lean body mass in child and adolescent athletes*” (Krysztofiak et al. 2019-1). Celem tego badania było ustalenie danych normatywnych masy lewej komory (LVM) dla dzieci i młodzieży uprawiających sport i także porównanie ich z opublikowanymi danymi normatywnymi dla populacji pediatrycznej. Tym

razem do porównania wybrałem normy przygotowane przez Foster et al. i opublikowane w 2016 (Foster et al. 2016).

Ten wybór nie był przypadkowy, ponieważ Foster et al. proponowali nowe podejście do normalizacji LVM, zarówno w kontekście metodologii jak i parametru wielkości ciała, sugerowanego jako optymalny dla normalizacji masy lewej komory. Odnośnie metodologii, to w oparciu o wcześniejszą pracę (Foster et al. 2008), zaproponowali konstruowanie siatek centylowych, takich jakie wykorzystuje się do prezentacji norm masy ciała i wzrostu, względem wieku u dzieci i młodzieży. Natomiast w kwestii optymalnego parametru wielkości ciała do zastosowania w normalizacji masy lewej komory serca, to zaproponowali stosowanie beztłuszczowej masy ciała (*lean body mass*, LBM) (Foster et al. 2013). Ponieważ jednak, zmierzenie LBM wymaga zaawansowanych, trudnodostępnych metod pomiaru – na przykład ważenia w wodzie lub badania densytometrycznego, zaproponowali stosowanie LBM wyliczanego z równań, opracowanych wcześniej (Foster et al. 2012). Wykorzystałem zatem sposób Foster et al. (2016) do skonstruowania danych normatywnych masy lewej komory serca u dzieci i młodzieży uprawiających sport i w podobny sposób jak w przypadku echokardiograficznych wymiarów liniowych, porównałem normy dla ogólnej populacji pediatrycznej z normami dla młodych sportowców.

W pracy Foster et al., dane echokardiograficzne i antropometryczne, potrzebne do obliczenia LVM i LBM i potem stworzenia krzywych centylowych, pochodziły z badań dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat – 939 chłopców i 771 dziewcząt. Choć pierwotnie dane normatywne miały być tworzone bez podziału na płeć, to ostatecznie stworzono odrębne normy dla dziewcząt i chłopców.

Do tworzenia siatek centylowych Foster et al. wykorzystali metodę LMS wprowadzoną przez Cole'a w 1992 roku (Cole and Green 1992). Przy zastosowaniu tej metody, w oparciu o związek między LVM i wyliczonym ze wzorów LBM w badanej grupie, generowane są wygładzone krzywe centylove. Dodatkowo, dla każdego poziomu LBM wyznaczane są: przewidywana średnia LVM (M), współczynnik zmienności (S) i skośność (L). Na podstawie wartości M, L i S (lub LMS – stąd nazwa metody) można wyliczyć standaryzowaną masę lewej komory serca – z-score, według wzoru:

$$LVM \text{ z-score} = \frac{\left[\left(\frac{\text{aktualna LVM}}{M} \right)^L - 1 \right]}{L \times S}$$

Foster et al. (2016) w swojej pracy oprócz prezentacji siatek centylowych, udostępnili wartości L, M i S, odpowiadające każdemu poziomowi LBM, specyficzne dla prezentowanych przez nich norm LVM. Umożliwiło to wyliczenie indywidualnych wartości LVM z-score, dla wszystkich badanych przeze mnie młodych sportowców, zgodnie z danymi normatywnymi dla ogólnej populacji pediatrycznej. Zastosowałem metodę LMS oraz wzory do wyliczenia LBM, do wygenerowania specyficznych dla dzieci i młodzieży uprawiających sport siatek

centylowych LVM w relacji do LBM i odpowiednich wartości L, M i S. Niezależnie dla dziewcząt i dla chłopców. Następnie, według tych danych wyliczyłem kolejne, indywidualne wartości LVM z-score, dla wszystkich badanych dzieci.

Do porównania wartości LVM z-score, wyliczonych na podstawie norm dla populacji ogólnej i norm dla populacji sportowej, wykonałem analizę zgodnych i niezgodnych rozpoznań przy arbitralnie ustalonej granicy normy ($z\text{-score} > 1,64$) – oddzielnie dla dziewcząt i dla chłopców, wygenerowałem wykresy rozrzutu LVM z-score według norm specyficznych dla populacji ogólnej, względem LVM z-score obliczonych według norm dla młodych sportowców. Oprócz prezentacji graficznej, przedstawiłem wyniki rozpoznań w procentach, w układzie tabeli krzyżowej.

Ta analiza pokazała, że zastosowanie norm dla ogólnej populacji pediatrycznej w ocenie populacji dzieci i młodzieży uprawiających sport, doprowadziłoby do fałszywie dodatnich rozpoznań przerostu lewej komory serca u 5,8% dziewcząt i u 17,0% chłopców.

W oparciu o opisane powyżej dwie prace z cyklu (Krysztofiak et al. 2018 i 2019-1), należy uznać, że normy wymiarów liniowych serca i masy lewej komory serca, przygotowane dla ogólnej populacji pediatrycznej wydają się nie być efektywne przy ocenie wielkości serca u dzieci i młodzieży uprawiających sport. Zatem wskazane jest stosowanie specyficznych dla takiej grupy danych normatywnych.

W kontekście tej ostatniej opisanej pracy (Krysztofiak et al. 2019-1) pojawiła się jednak wątpliwość, odnośnie użytego do normalizacji LVM parametru wielkości ciała. Beztłuszczowa masa ciała wydaje się być idealnym parametrem. Analiza fizjologiczna sugeruje, że relacja pomiędzy LVM i LBM powinna mieć charakter liniowy. Uważa się nawet, że zwiększenie LVM u sportowców jest wprost proporcjonalne do zwiększenia LBM. W takiej sytuacji, zastosowanie normalizacji LVM w oparciu o ten parametr wielkości ciała, powinno być na tyle efektywne, żeby nie było niezgodności rozpoznań przy ocenie populacji sportowej. Dlaczego jednak wystąpiła niezgodność rozpoznań? Między innymi na to pytanie starałem się odpowiedzieć w kolejnej pracy z cyklu.

V. Optymalna zmienna wielkości ciała do normalizacji masy lewej komory serca.

W 2013 roku Foster et al. opublikowali pracę, w której wskazywali, że beztłuszczowa masa ciała jest najlepszym parametrem wielkości ciała do normalizacji masy lewej komory serca. Stwierdzili też, że nie powinno się stosować wzrostu jako zmiennej objaśniającej w skalowaniu LVM i że nawet BSA jest efektywniejsze niż wzrost. W konsekwencji, w kolejnej pracy, prezentującej dane normatywne masy lewej komory u dzieci i młodzieży skonstruowali krzywe centylowe LVM względem LBM (Foster et al. 2016). W analizie wykonanej w pracy z 2013 roku i później do konstruowania norm, wykorzystali LBM wyliczane na podstawie wzorów, które stworzono i zweryfikowano wcześniej (Foster et al. 2012). Beztłuszczowa masa ciała była obliczana w oparciu o wzrost, masę ciała, BMI z-score i wiek.

Analiza, zaprezentowana przez Foster et al. w pracy z 2013 roku, wskazująca na wyliczane LBM (a nawet BSA) jako optymalną zmienną objaśniającą w normalizacji LVM i dyskredytująca wzrost, odwoływała się do oceny relacji pomiędzy standaryzowanymi wartościami znormalizowanej LVM (LVM z-score) i BMI z-score; odwoływała się do zafałszowania wyniku normalizacji ujawniającą się przy nadmiernej masie ciała (*BMI bias*). Badając relację pomiędzy wartościami LVM z-score normalizowanej względem wzrostu i BMI z-score, Foster et al. (2013) stwierdzili, że zastosowanie wzrostu jako zmiennej objaśniającej powoduje zawyżanie względnej masy lewej komory serca u osób z wysoką masą ciała i заниzenie u osób z niską masą ciała.

Moją uwagę zwróciło jednak to, że wywód przeprowadzony przez Foster et al., faworyzujący wyliczaną LBM, a nawet BSA i negujący wzrost jako zmienną objaśniającą w normalizacji LVM, obarczony jest logicznym błędem. Analiza opiera się bowiem na założeniu, że wyliczana LBM jest zmienną objaśniającą referencyjną, bez udowodnienia, że jest wolna od wprowadzania zafałszowania wyniku normalizacji przy nadmiernej masie ciała. Proste odwrócenie ról, czyli uznanie wzrostu za zmienną objaśniającą referencyjną, prowadziłoby do dokładnie odwrotnych wniosków. Wątpliwości pogłębia fakt uznania BSA za wiarygodną zmienną objaśniającą, chociaż metoda obliczania powierzchni ciała, uwzględniająca masę ciała, intuicyjnie sugeruje możliwość zafałszowania normalizacji LVM przez uwzględnienie nadmiernej masy ciała.

Szeroko wyjaśniłem to zjawisko w trzeciej pracy, zatytułowanej „*Left ventricular mass is underestimated in overweight children because of incorrect body size variable chosen for normalization*” (Krysztofiak et al. 2019-2), której celem było wskazanie, w niezależny sposób, która z trzech zmiennych wielkości ciała stosowanych do normalizacji wielkości serca, to jest wzrostu, BSA lub wyliczanej LBM, zapewnia normalizację masy lewej komory serca bez zafałszowania wyniku normalizacji przez masę ciała, w szczególności w przypadku nadwagi lub otyłości.

Zafałszowanie wyniku normalizacji LVM przez wykorzystanie nieprawidłowej zmiennej objaśniającej stanowi problem kliniczny. Przy normalizacji LVM względem BSA przerost lewej komory serca jest rzadziej rozpoznawany niż przy normalizacji LVM względem wzrostu. W ten sposób osiąga się różne wskaźniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w zależności od zastosowanej zmiennej objaśniającej (de Simone et al. 2005). Jak wyjaśnić powyższe różnice? Kluczowy, szeroko dyskutowany problem to udział masy ciała w objaśnianiu wielkości serca.

Wydaje się, że zjawisko zafałszowania wyniku normalizacji LVM przez zmienną objaśniającą, które analizowano poprzez badanie relacji pomiędzy normalizowaną LVM a BMI, było opacznie interpretowane. Pokazuje to opisana powyżej praca Foster et al. (2013). Uznawano bowiem, że stwierdzenie istotnego statystycznie współczynnika nachylenia prostej, niezależnie od znaku, potwierdza zafałszowanie zależne od BMI (*BMI bias*), a to miało wskazywać, że zmienna objaśniająca jest niewiarygodna (Dallaire et al. 2015). Takie podejście wynikało z tendencji do osiągnięcia „kompletnej normalizacji”, której wzorcem miała być normalizacja względem prawdziwej beztłuszczowej masy ciała.

Normalizacja względem LBM wydaje się idealna, ponieważ LBM jest uznawana za najsilniejszy czynnik determinujący LVM. Badania na sportowcach pokazują, że zmiany LVM związane z treningiem można wytłumaczyć równoległymi zmianami w LBM (Whalley et al. 2004, Pressler et al. 2012, Kinoshita et al. 2015). Oczekiwany efekt skalowania LVM dla LBM powinna być „kompletna normalizacja”. U zdrowych dzieci o normalnej masie ciała znormalizowana LVM byłaby stała przy zmianach wielkości ciała. Specyficzne dane normatywne dla sportowców nie byłyby konieczne. Musimy jednak pamiętać, że masa tłuszczowa organizmu, choć nie jest tak silnym determinantem wielkości serca jak LBM, ma również wpływ na wielkość serca (Dai et al. 2009, Janz et al. 2000). Zatem relacja pomiędzy LVM znormalizowaną względem LBM a BMI powinna być istotna. Czy to też uznamy za zafałszowanie zależne od BMI?

W mojej pracy zbadałem ten problem i przedstawiłem, w moim przekonaniu, wiarygodne rozwinięcie i wyjaśnienie tego zagadnienia. Moje rozumowanie oparłem na trzech biologicznych faktach: (1) Wielkość ciała determinuje wielkość serca – im większa wielkość ciała, tym większe serce (Batterham et al. 1999); (2) LVM jest wyższa u dzieci z nadwagą i dzieci otyłych w porównaniu do dzieci z prawidłową masą ciała (Dai et al. 2009, de Simone et al. 2005, Chinali et al. 2006); (3) BMI jest wskaźnikiem zależnym zarówno od masy tkanki tłuszczowej, jak i beztłuszczowej masy ciała, dlatego obserwuje się pozytywny związek między LVM i BMI, nawet w zakresie prawidłowego BMI (Lauer et al. 1991).

Aby wstępnie przetestować wiarygodność zmiennej objaśniającej, porównałem wartości LVM z-score dzieci z nadwagą (BMI z-score >1), z wartościami LVM z-score dzieci o prawidłowej masie ciała (BMI z-score <1). Zbadałem kolejno trzy różne dane normatywne LVM, wytworzone z wykorzystaniem metody LMS (Cole i Green 1992), odpowiednio względem wzrostu, BSA i wyliczonego LBM.

Tylko dla LVM z-score obliczonych na podstawie danych referencyjnych opartych na wzroście znormalizowana LVM była istotnie wyższa u dzieci z nadwagą w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie ciała. Odwrotnie dla LVM z-score, obliczonych na podstawie danych normatywnych opartych na BSA - LVM z-score były istotnie wyższe u dzieci o prawidłowej masie ciała w porównaniu z dziećmi z nadwagą. Podobnie dla LVM z-score obliczonych na podstawie danych referencyjnych opartych na wyliczanej z wzorów LBM-znormalizowana LVM była niższa u dzieci z nadwagą w porównaniu do dzieci z prawidłową masą ciała, chociaż różnica nie była istotna statystycznie. Zatem tylko w przypadku wzrostu jako zmiennej objaśniającej wynik jest zgodny z przywołanymi powyżej faktami biologicznymi.

Do analizy zależnego od BMI zafałszowania normalizacji, wprowadzanego przez zmienną objaśniającą, stworzyłem specjalny model statystyczny, wykorzystujący metody analizy regresji nieliniowej i liniowej zależności dwuwymiarowych. Współczynniki regresji stały się wskaźnikami zafałszowania – błędu. Wymienione powyżej fakty biologiczne wykorzystałem w modelu jako założenia.

Jeżeli wielkość ciała determinuje wielkość serca, to w reprezentatywnej próbie populacji można wykonać modelowanie dwuwymiarowej zależności LVM względem

wybranej zmiennej wielkości ciała, które pozwoli obliczyć przewidywaną LVM, na podstawie tej wybranej zmiennej wielkości ciała. W tym przypadku wiarygodny jest model allometryczny, w którym równanie krzywej ma wzór:

$$LVM = a(\text{zmienna wielkości ciała})^b$$

Kiedy podzielimy tę próbę na dwie grupy, w oparciu o BMI z-score – jedną, składającą się z osób z nadwagą (BMI z-score >1), a drugą, składającą się z osób z prawidłową masą ciała (BMI <1), możemy wykonać modelowanie LVM względem wybranej zmiennej wielkości ciała osobno w tych dwóch grupach. To da nam dwie krzywe dla przewidywanej LVM względem wielkości ciała, jedną dla osób z nadwagą, a drugą dla osób z prawidłową masą ciała. Jeśli założenie o relacji wielkości serca z wielkością ciała, jest prawdziwe, a parametr wielkości ciała, wybrany jako zmienna objaśniająca nie wprowadza zafałszowania zależnego od BMI, krzywa dla osób z nadwagą zostanie ustawiona powyżej krzywej dla osób z prawidłową masą ciała.

W badanej przeze mnie próbie, tylko dla wzrostu jako zmiennej objaśniającej, krzywa przewidywanej LVM dla dzieci z nadwagą była powyżej krzywej dla dzieci z prawidłową masą ciała, w całym zakresie badanej zmiennej wielkości ciała. Dla BSA jako zmiennej objaśniającej było odwrotnie - krzywa przewidywanej LVM dla dzieci z nadwagą była poniżej krzywej dla dzieci z prawidłową masą ciała, w całym zakresie badanej zmiennej wielkości ciała. W przypadku LBM wyliczanego ze wzoru, krzywa przewidywanej LVM dla dzieci z nadwagą nałożyła się na krzywą przewidywanej LVM dla dzieci z prawidłową masą ciała przy niskich wartościach LBM, a dla wyższych wartości LBM była poniżej krzywej dla dzieci z prawidłową masą. Zatem znowu, tylko w przypadku wzrostu jako zmiennej objaśniającej, wynik jest zgodny z podstawowym faktem biologicznym - im większa wielkość ciała, tym większe serce.

Analiza wstępna i graficzna prezentacja krzywych przewidywanej LVM względem wielkości ciała pokazały, że kiedy do normalizacji masy lewej komory serca użyjemy BSA lub wyliczanego LBM, efekt normalizacji jest zafałszowany. Zafałszowanie jest związane z uwzględnieniem masy ciała w zmiennej objaśniającej. W dalszej części pracy jednoznacznie pokazałem na czym polega zafałszowanie zależne od BMI.

Równania krzywych przewidywanej LVM względem wielkości ciała, wygenerowane dla dwóch grup, różniących się BMI, wykorzystałem do obliczenia przewidywanej LVM w oparciu z odpowiednie zmienne wielkości ciała zastosowane w modelach. Dla każdej osoby w tej reprezentatywnej, ogólnej próbie, przewidywaną LVM obliczyłem na dwa sposoby - na podstawie równania dla osób z nadwagą i na podstawie równania dla osób z prawidłową masą ciała. W rezultacie otrzymałem trzy pary przewidywanych wartości LVM, dla odpowiednich zmiennych objaśniających - wzrostu, BSA i wyliczanego LBM i umieściłem je na pojedynczych wykresach rozrzutu względem BMI z-score.

Jeśli BMI jest determinowane zarówno przez masę tkanki tłuszczowej jak i beztłuszczową masę ciała i istnieje pozytywny związek między LVM i BMI nawet w zakresie

prawidłowego BMI (Lauer et al. 1991), to zmienna objaśniająca nie wprowadza zafałszowania zależnego od BMI, jeśli na wykresach rozrzutu przewidywanej w oparciu o tę zmienną LVM względem BMI z-score, linia dopasowana do przewidywanych wartości LVM, obliczonych na podstawie równania dla osób z nadwagą, jest ustawiona powyżej linii dopasowanej do wartości obliczonych na podstawie równania dla osób z prawidłową masą ciała. Dodatkowo, ponieważ przy modelowaniu dwuwymiarowym względem wielkości ciała, przewidywana LVM nie uwzględnia innych czynników oprócz konkretnej zmiennej wielkości ciała stosowanej do modelowania, współczynniki nachylenia obu linii są nieistotne (brak zależności liniowej z BMI z-score). Powinniśmy otrzymać dwie równoległe, poziome linie.

Jeśli jednak zmienna objaśniająca uwzględnia masę ciała, nachylenie obu linii jest istotne (widoczna jest zależność liniowa z BMI z-score). Co ważne, istotny współczynnik nachylenia, nie musi być uznawany za wyraz zafałszowania zależnego od BMI. To tylko potwierdza, że istnieje związek między zmienną objaśniającą a BMI. Zafałszowanie rozpoznaje się, gdy linie nie są równoległe i/lub ich ustawienie jest odwrócone – linia dopasowana do przewidywanych wartości LVM, obliczonych na podstawie równania dla osób z nadwagą, jest ustawiona poniżej linii dopasowanej do wartości, obliczonych na podstawie równania dla osób z prawidłową masą ciała. Gdyby taka sytuacja była rozpoznawana jako prawidłowa, musielibyśmy uznać, że poniżej lub powyżej pewnego poziomu BMI, LVM zmniejsza się wraz z masą ciała lub jest niższa u osób z nadwagą w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała.

W stworzonym przeze mnie modelu statystycznym, w końcowym etapie można porównać te dwie dopasowane linie. Wystarczy przeanalizować jak zachowują się różnice pomiędzy sparowanymi LVM z-score w relacji do BMI z-score (można je umieścić dodatkowo na odpowiednim wykresie rozrzutu). Analiza współczynników prostej dopasowanej do tych różnic pozwala wykluczyć lub potwierdzić zafałszowanie normalizacji wprowadzone przez zmienną objaśniającą. Współczynnik kierunkowy określa kąt nachylenia prostej regresji względem osi X (*slope*). Jeżeli w prezentowanym modelu jest istotny, to oznacza, że badane proste nie są równoległe. Wyraz wolny określa wielkość przesunięcia pionowego (*y-intercept*) prostej regresji. Jeżeli w prezentowanym modelu, kiedy analizujemy różnice pomiędzy przewidywanymi wartościami LVM, obliczonymi na podstawie równania dla osób z nadwagą i wartości obliczonymi na podstawie równania dla osób z prawidłową masą ciała, wyraz wolny jest ujemny, oznacza to, że badane linie ustawione są odwrotnie.

Wyniki mojego badania pokazały, że tylko przy normalizacji LVM z użyciem wzrostu jako zmiennej objaśniającej, linie testowe są prawidłowo ustawione i równoległe, a ich nachylenie do osi X jest nieistotne. Zarówno dla BSA jak i wyliczonego LBM linie testowe nie są równoległe, są też ustawione odwrotnie. Pokazuje to, że te dwie zmienne, kiedy wykorzystywane jako zmienne objaśniające, wprowadzają do normalizacji LVM zafałszowanie zależne od masy ciała.

Zatem, wśród powszechnie stosowanych zmiennych skalujących, takich jak BSA, wyliczona LBM i wzrost, tylko wzrost pozwala na wiarygodną ocenę LVM u dzieci i młodzieży. Jest tak, ponieważ wzrost jako zmienna objaśniająca jest wolny od zafałszowania zależnego od masy ciała. Z kolei normalizacja LVM względem BSA daje nieprawidłowe

wyniki, ponieważ użycie BSA powoduje, że w normalizacji uwzględniana jest masa ciała. Tak się dzieje, ponieważ BSA, przede wszystkim z powodu metody wyliczania, jest istotnie zależna od masy ciała. W konsekwencji, co pokazałem w analizie wstępnej, LVM znormalizowana względem BSA okazuje się być niższa u dzieci z nadwagą w porównaniu do ich szczupłych rówieśników. Okazuje się, że tak samo dzieje się z wyliczaną LBM. Najprawdopodobniej „prawdziwa” LBM nie powoduje zafałszowania wyników normalizacji, jeżeli zostanie użyta jako zmienna objaśniająca. Jednak wzory na wyliczaną LBM nie są efektywne, ponieważ w zbyt dużym stopniu uwzględniają masę ciała, czyli tak jak BSA, wyliczana LBM jest istotnie zależna od masy ciała. W konsekwencji obserwujemy podobne zafałszowanie wyniku normalizacji jak w przypadku BSA – LVM znormalizowana względem wyliczonej LBM okazuje się być niższa u dzieci z nadwagą w porównaniu do ich szczupłych rówieśników.

W powyżej opisanej pracy (Krysztofiak et al. 2019-1) wykazałem, że do normalizacji masy lewej komory serca u dzieci i młodzieży, spośród różnych parametrów wielkości ciała, optymalną zmienną objaśniającą, nie wprowadzającą zafałszowania normalizacji, jest wzrost. Wzrost jest praktyczny, bo łatwy do precyzyjnego zmierzenia. Oczywiście normalizowanie LVM względem wzrostu nie jest „całkowitą normalizacją”. U zdrowych dzieci o normalnej masie ciała LVM znormalizowany względem wzrostu koreluje z tłuszczową masą ciała i beztłuszczową masą ciała. Potrzebne są specyficzne dane normatywne dla sportowców. Jednak dzięki temu można ocenić jak na wielkość serca wpływa otyłość lub duża beztłuszczowa masa ciała, która u niektórych sportowców jest bardzo wyraźna.

VI. Praktyczna i wiarygodna metoda normalizacji masy lewej komory serca.

Kiedy ustaliłem jaki parametr wielkości ciała jest najlepszą zmienną objaśniającą do normalizacji masy lewej komory serca, do rozstrzygnięcia została jeszcze jedna kwestia: jaką metodę statystyczną stosować w normalizacji masy lewej komory serca?

Najprostsze metody normalizacji LVM, stosowane w praktyce klinicznej, oparte są na stosunku LVM do zmiennej wielkości ciała (wskaźnik lub indeks LVM). Najbardziej popularny jest prosty stosunek LVM i BSA (Mawad et al. 2013) i iloraz LVM do wzrostu podniesionego do potęgi 2,7 (de Simone et al. 1992). Ten drugi jest indeksem skorygowanym allometrycznie i jest oparty na potęgowym modelu zależności między LVM a wzrostem. Ogólne równanie krzywej dla zależności allometrycznej, pomiędzy LVM i wzrostem to przywołane już powyżej:

$$LVM = a(\text{wzrost})^b$$

gdzie b to współczynnik allometryczny (*allometric exponent*). W skalowaniu masy lewej komory serca najczęściej stosowany jest współczynnik allometryczny równy 2,7, wprowadzony przez de Simone et al. w 1992 roku. Indeks LVM jest łatwy do obliczenia, a wynik można przedstawić jako wartość liczbową lub jako wartość znormalizowaną (z-score).

Bardziej zaawansowane metody normalizacji LVM opierają się na konstruowaniu krzywych centylowych LVM względem wielkości ciała, takich samych jak dobrze znane siatki centylowe dla wzrostu i masy ciała względem wieku, czy masy ciała względem wzrostu, dla populacji pediatrycznej (WHO Multicentre Growth Reference Study Group). Znormalizowana LVM może być prezentowana jako wartość standaryzowana (LVM z-score) lub wizualizowana na wykresie centylowym. Przyjmuje się, że metoda krzywych centylowych jest dokładniejsza niż metody oparte na prostych ilorazach – indeksowaniu (Foster et al. 2008, 2013, 2016) a zatem pozwala na bardziej wiarygodną diagnozę LVH.

Metodologia tworzenia krzywych centylowych, a następnie obliczania znormalizowanych wartości LVM, jest jednak skomplikowana, dlatego nie jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej. W praktyce klinicznej najczęściej stosowane jest indeksowanie do BSA i do wzrostu. Ponieważ tylko w dwóch badaniach podjęto próbę oceny zgodności między metodą indeksową a metodą krzywych centylowych (Foster et al. 2008 i 2013), wyższość tej drugiej metody nie została jednoznacznie potwierdzona. Czy zatem w praktyce klinicznej powinniśmy dążyć do zastąpienia metod indeksowych normalizacji LVM bardziej zaawansowaną metodą krzywych centylowych?

W czwartej pracy, zatytułowanej „*Left ventricular mass normalization for body size in children based on an allometrically adjusted ratio is as accurate as normalization based on the centile curves method*” (Krysztofiak et al. 2019-3) podjąłem próbę odpowiedzi na to pytanie i zaplanowałem badanie oceny zgodności między metodą krzywych centylowych a metodą indeksowania skorygowanego allometrycznie. Ponieważ we wcześniejszej pracy (Krysztofiak et al. 2019-1) wykazałem, że BSA nie jest wiarygodną zmienną objaśniającą dla normalizacji masy lewej komory serca u dzieci i młodzieży, jako zmienną objaśniającą zastosowałem wzrost. Badanie miało na celu ocenę, czy skorygowany allometrycznie stosunek LVM do wzrostu może wiarygodnie odtworzyć wyniki normalizacji LVM względem wzrostu wykonanej w oparciu o metodę krzywych centylowych.

Wszystkie analizy były prowadzone równolegle, oddzielnie dla grupy dziewcząt i dla grupy chłopców. Opracowałem trzy zestawy danych normatywnych LVM względem wzrostu w oparciu o dane każdej grupy, stosując trzy różne sposoby normalizacji. Pierwszy zestaw opracowałem stosując metodę LMS (Cole i Green 1992), tę samą, którą używa się do konstruowania krzywych centylowych. Jaki już pisałem wcześniej, w tej metodzie, w oparciu o związek między LVM i wzrostem w grupie badanej, generowane są oczekiwane średnie LVM (M), współczynnik zmienności (S) i skośność (L) dla każdego poziomu wzrostu. W dalszej kolejności, dla każdego dziecka w badanych grupach, w oparciu o wartości L, M i S odpowiadające wzrostowi dziecka, obliczany był z-score LVM, zgodnie z równaniem, prezentowanym wyżej, przy okazji omawiania pracy o normach LVM u dzieci (Krysztofiak et al. 2019 -1).

Do opracowania kolejnych zestawów danych normatywnych, zastosowałem metodę indeksowania skorygowanego allometrycznie. W tej metodzie, wzrost podnosi się do potęgi równej wykładnikowi z równania potęgowego (równania allometrycznego), opisującego krzywoliniową zależność LVM od wzrostu (de Simone et al. 1992, Albrecht et al. 1993). Przetestowałem dwa warianty tej metody. W pierwszym wariantcie, wykonałem modelowanie

równania allometrycznego, właściwego dla naszych grup badanych, dla dwuwymiarowej zależności między LVM i wzrostem i wyznaczyłem wykładniki potęgowe - allometryczne, specyficzne odpowiednio, dla dziewcząt i chłopców uprawiających sport. Dla dziewcząt ten wykładnik był równy 2,5848; dla chłopców 2,8118.

Następnie, dla każdego badanej osoby, jej lub jego LVM podzieliłem przez wzrost podniesiony do potęgi, równej odpowiedniemu wykładnikowi allometrycznemu. W ten sposób powstały nowe zmienne zindeksowanego LVM (*LVM index*) i dalej, dane normatywne wyrażone jako średnia i odchylenie standardowe indeksów LVM. Następnie, tak jak poprzednio, dla każdego dziecka w badanych grupach, obliczyłem z-score LVM, zgodnie z ogólnym równaniem:

$$z\text{-score LVM} = \frac{\left(\frac{\text{aktualna LVM}}{\text{wzrost}^b}\right) - \text{średnia LVM z danych normatywnych}}{\text{odchylenie standardowe z danych normatywnych}}$$

W drugim wariancie indeksowania skorygowanego allometrycznie, do opracowania normatywnych danych LVM, zastosowałem uniwersalny wykładnik allometryczny 2,7, wprowadzony przez de Simone et al. w 1992 roku. Podobnie jak w pierwszym wariancie, wygenerowałem dane normatywne wyrażone jako średnia i odchylenie standardowe, a z-score LVM obliczyłem za pomocą równania analogicznego do tego w pierwszym wariancie.

Tak powstały po trzy zestawy danych normatywnych LVM względem wzrostu dla każdej grupy - dziewcząt i chłopców. Dwa zestawy według metody indeksowania skorygowanego allometrycznie, planowałem porównać z zestawem opracowanym według metody LMS. Dla celów analitycznych, roboczo przyjąłem, że ten ostatni zestaw jest referencyjny.

Ponieważ w celu prawidłowej normalizacji LVM względem wielkości ciała, konieczne jest wyeliminowanie relacji pomiędzy znormalizowaną LVM i zastosowaną w normalizacji zmienną wielkości ciała (Albrecht et al. 1993). Aby sprawdzić, czy dla uzyskanych danych normatywnych relacja została wyeliminowana, przetestowałem, czy istnieje związek między obliczonymi LVM z-score i wzrostem. Zbadałem współczynnik korelacji Pearsona i nachylenie linii regresji liniowej (współczynnik kierunkowy), dla każdego zestawu LVM z-score. Dla wszystkich zestawów danych normatywnych, współczynniki korelacji Pearsona były nieistotne, podobnie współczynniki nachylenia prostej regresji liniowej. Spełniony był zatem tak zwany statystyczny i graficzny warunek prawidłowej normalizacji według Albrehta et al. (1993).

Dla celów porównania, z każdej grupy – odpowiednio, dziewcząt i chłopców, losowo wybrałem po 200 badanych do grup testowych. Dla tych grup wykonałem ocenę odtwarzalności wyniku metody LMS przez metody allometryczne. Najpierw jednak sprawdziłem czy średnie różnice między porównywanymi parami LVM z-score, tymi obliczonymi na podstawie obu

allometrycznych danych normatywnych LVM i tymi obliczonych na podstawie danych normatywnych LMS, różnią się od 0. Zastosowałem test t dla prób zależnych.

W przypadku dziewcząt średnia i odchylenie standardowe (w nawiasach) LVM z-score wyniosły 0,0791 (1,0122) dla danych normatywnych LMS, 0,0748 (1,0121) dla allometrycznych danych normatywnych LVM wytworzonych na podstawie specyficznego wykładnika allometrycznego i 0,0750 (1,0090) dla allometrycznych danych normatywnych LVM opartych na wykładniku 2,7. W przypadku chłopców było to odpowiednio 0,0213 (1,0297), 0,0282 (1,0340) i 0,0378 (1,0344). Średnie różnice między LVM z-score, obliczonymi na podstawie obu allometrycznych zestawów danych normatywnych LVM i tymi obliczonymi na podstawie danych normatywnych LMS, nie różniły się od 0, zarówno dla dziewcząt, jak i chłopców.

W celu wstępnej oceny, czy allometryczne metody normalizacji LVM mogą odtwarzać wyniki metody LMS, na wykresach rozrzutu umieściłem allometryczne LVM z-score względem LVM z-score według danych LMS. Dopasowałem do tych punktów linie regresji i nałożyłem na wykresy linie równości ($y=x$, *equality line*), odpowiadające idealnej powtarzalności. Oszacowałem dla tych par danych współczynniki korelacji Pearsona i współczynniki regresji liniowej – nachylenia (*slope*) i przesunięcia pionowego (*y-intercept*) prostej. Te wykresy rozrzutu pokazały, że dla obu wariantów allometrycznych punkty danych gromadzą się wzdłuż linii równości, a dopasowana prosta regresji liniowej pokrywa się z linią równości. Potwierdzają to współczynniki korelacji Pearsona, które są istotne i bliskie jedności, oraz współczynniki prostej regresji liniowej. Współczynniki przesunięcia pionowego są nieistotne, bliskie 0, a współczynnika nachylenia są istotne i bliskie 1.

Jako główne narzędzie statystyczne do oceny zgodności między metodami normalizacji zastosowałem współczynnik korelacji zgodności (*concordance correlation coefficient, CCC*), wprowadzony przez Lawrence'a I-Kuei Lin'a w 1989 roku (Lin 1989). Współczynnik korelacji zgodności przekształca średnią kwadratową różnicę między sparowanymi punktami dwóch zbiorów danych na współczynnik korelacji, który mierzy, jak daleko odpowiednie punkty danych odbiegają od linii równości ($y=x$) w dwuwymiarowym układzie współrzędnych. Współczynnik ten jest produktem (iloczynem) dokładności i precyzji. Miarą precyzji jest współczynnik korelacji Pearsona, który mierzy, jak daleko punkty odbiegają od linii najlepiej dopasowanej. Miarą dokładności jest współczynnik, który mierzy, jak daleko linia najlepiej dopasowana odchyła się od linii równości. Współczynnik ten jest uważany za współczynnik korekcji odchylenia i zależy od przesunięcia lokalizacji i przesunięcia skali. Wartość CCC równa 1 oznacza idealną zgodność, wartość minus 1 oznacza idealną brak zgodności, a wartość 0 oznacza brak zgodności.

Współczynniki korelacji zgodności potwierdziły wstępną ocenę. W przypadku normalizacji allometrycznej, ze specyficznymi wykładnikami allometrycznymi, zarówno u dziewcząt, jak i chłopców, CCC było równe współczynnikowi korelacji Pearsona, ponieważ współczynnik korekcji odchylenia był równy 1. Współczynniki korelacji zgodności dla dziewcząt wynosił 0,9917, a dla chłopców 0,9916. Sytuacja była podobna w przypadku normalizacji allometrycznej z wykładnikiem 2,7. Współczynniki korelacji zgodności dla dziewcząt wynosił 0,9886, a dla chłopców 0,9869.

Na koniec, dla całej grupy badanej, 791 dzieci i młodzieży, oceniłem czułość i swoistość metod allometrycznych, w porównaniu z metodą LMS. Do tej analizy badanych sklasyfikowano jako mających LVH, gdy ich wynik LVM z-score był wyższy niż 1,65. Oszacowana czułość metody allometrycznej z wykładnikami specyficznymi dla sportowców i płci wyniosła 100%; swoistość 98,82%, Dla metody z uniwersalnym wykładnikiem, odpowiednio 96,77% i 98,82%.

Wyniki czwartej pracy, opisaney powyżej, pokazały, że metoda normalizacji LVM względem wzrostu, polegająca na indeksowaniu skorygowanym allometrycznie, bardzo niezawodnie odtwarza wyniki normalizacji LVM względem wzrostu, w oparciu o metodę krzywych centylowych. Dlatego nie ma powodu, aby zastępować allometryczną normalizację LVM, pozornie lepszą procedurą konstrukcji krzywych centylowych, taką jak metoda LMS.

Wydaje się, że nie ma dużej różnicy między normalizacją allometryczną przy użyciu specyficznego wykładnika allometrycznego w porównaniu z uniwersalnym wykładnikiem allometrycznym. Jednak dokładne liczby są nieco lepsze dla specyficznych wykładników, a analiza czułości i swoistości również wskazuje na normalizację allometryczną ze specyficznymi wykładnikami jako preferowaną metodę.

VII. Podsumowanie

Właściwa ocena masy lewej komory serca, lub bardziej ogólnie, ocena wymiarów serca, wymaga normalizacji w odniesieniu do wielkości ciała. Potrzeba ta jest szczególnie widoczna u dzieci i młodzieży, których wielkość serca zmienia się wraz z wiekiem, równoległe do wielkości ciała, ale także u młodzieży w tym samym wieku, kiedy obserwuje się duże różnice w wielkości ciała. U sportowców, w wyniku regularnego treningu fizycznego, masa mięśniowa znacznie wzrasta, dodatkowo determinując zwiększanie się LVM. Mając to na uwadze i patrząc na to zagadnienie zarówno z perspektywy fizjologii wysiłku fizycznego jak i perspektywy praktyki klinicznej medycyny sportowej, lub bardziej szczegółowo kardiologii sportowej, zacząłem mieć wątpliwości odnośnie efektywności dostępnych danych normatywnych wielkości serca i metodologii normalizowania wielkości serca, w szczególności wyboru zmiennej objaśniającej.

W prezentowanych powyżej pracach odpowiedziałem na główne pytania wynikające z tych wątpliwości. W pierwszym etapie, poprzez porównanie norm stworzonych w oparciu o badania echokardiograficzne młodych sportowców z opublikowanymi wcześniej normami dla dzieci i młodzieży z populacji ogólnej, zweryfikowałem, że dla oceny wielkości serca u sportowców, dla celów klinicznych i oceny adaptacji do treningu, potrzeba specyficznych norm liniowych wymiarów serca i masy lewej komory. W drugim etapie poddałem analizie efektywność i wiarygodność parametrów wielkości ciała, stosowanych w normalizacji masy lewej komory serca jako zmienne objaśniające. Efektem było wskazanie, że tylko wzrost jest wiarygodną i praktyczną zmienną objaśniającą do normalizacji masy lewej komory serca. W trzecim etapie porównałem metody matematyczno-statystyczne, stosowane w normalizacji masy lewej komory serca. Udało mi się wykazać, że dla stworzenia wiarygodnych danych

normatywnych masy lewej komory u dzieci i młodzieży, które praktycznie będziemy wykorzystywać w warunkach klinicznych, wystarczy metoda indeksowania względem wzrostu skorygowanego allometrycznie, przy użyciu specyficznych wykładników allometrycznych.

VIII. Piśmiennictwo:

Albrecht GH, Gelvin BR, Hartman SE. Ratios as a size adjustment in morphometrics. *Am J Phys Anthropol* 1993; 91(4): 441–468.

Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV Mass Assessed by Echocardiography and CMR, Cardiovascular Outcomes, and Medical Practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5(8): 837–848.

Batterham AM, George KP, Whyte G, Sharma S, McKenna W. Scaling cardiac structural data by body dimensions: a review of theory, practice, and problems. *Int J Sports Med*. 1999 Nov;20(8):495-502.

Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al. Impact of Obesity on Cardiac Geometry and Function in a Population of Adolescents. *The Strong Heart Study*. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2267–2273.

Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The lms method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992; 11: 1305–1319.

Dai S, Harrist RB, Rosenthal GL, Labarthe DR. Effects of Body Size and Body Fatness on Left Ventricular Mass in Children and Adolescents. *Project HeartBeat!* *Am J Prev Med* 2009; 37: S97–104.

Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, Dahdah N. Bias Related to Body Mass Index in Pediatric Echocardiographic Z Scores. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 667–676.

de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251–1260.

de Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, et al; Strong Heart Study Investigators. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: The Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 191–196.

Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.

Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Mamber S, Colan SD. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation* 2008; 117(21): 2769–2775.

Foster BJ, Gao T, Mackie AS, Zemel BS, Ali H, Platt RW, et al. Limitations of expressing left ventricular mass relative to height and to body surface area in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 410–418.

Foster BJ, Khoury PR, Kimball TR, Mackie AS, Mitsnefes M. New reference centiles for left ventricular mass relative to lean body mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 441–447.e2.

Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 353.

Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, 1975; 56: 56–64.

Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978; 93: 62±6.

Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Predicting heart growth during puberty: The Muscatine Study. *Pediatrics* 2000; 105: E63.

Kinoshita N, Katsukawa F, Yamazaki H. Modeling of longitudinal changes in left ventricular dimensions among female adolescent runners. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140573.

Krysztofiak H, Folga A. Evaluation of left ventricular mass in adolescent athletes. *Europevent 2015*. Lisbon, Portugal, May 2015. *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 22 Issue 1_suppl, May 2015, Page: S123

Krysztofiak H, Petkow-Dimitrow P. Differentiating physiology from pathology in elite athletes. Left ventricular hypertrophy versus hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2016; 74(8):705–716.

Krysztofiak H, Małek ŁA, Młyńczak M, Folga A, Braksator W. Comparison of echocardiographic linear dimensions for male and female child and adolescent athletes with published pediatric normative data. *PLoS One*. 2018 Oct 11;13(10):e0205459.

Krysztofiak H, Młyńczak M, Folga A, Braksator W, Małek ŁA. Normal Values for Left Ventricular Mass in Relation to Lean Body Mass in Child and Adolescent Athletes. *Pediatr Cardiol*. 2019 Jan;40(1):204-208.

Krysztofiak H, Młyńczak M, Małek ŁA, Folga A, Braksator W. Left ventricular mass is underestimated in overweight children because of incorrect body size variable chosen for normalization. *PLoS One*. 2019 May 29;14(5):e0217637.

Krysztofiak H, Młyńczak M, Małek ŁA, Folga A, Braksator W. Left ventricular mass normalization for body size in children based on an allometrically adjusted ratio is as accurate as normalization based on the centile curves method. *PLoS One*. 2019 Nov 21;14(11):e0225287.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39.e14.

Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1991 Jul 10;266(2):231-6.

Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989 Mar; 45(1): 255–68.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.

Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596–601.

Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*, 2009; 119: 1085–1092.

Mawad W, Drolet C, Dahdah N, Dallaire F. A review and critique of the statistical methods used to generate reference values in pediatric echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 29–37.

McClean G, Riding NR, Ardern CL et al (2018) Electrical and structural adaptations of the paediatric athlete's heart: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 52:230–240

Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1364-7.

Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*, 1975; 82: 521–524.

Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A et al. The Upper Limit of Physiologic Cardiac Hypertrophy in Highly Trained Elite Athletes. *N Engl J Med*, 1991; 324: 295–301.

Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, Basso C, Bax JJ, Corrado D, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *Eur Heart J* 2017; 39: 1949±1969.

Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 922±34.

Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The Athlete's Heart: A Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function. *Circulation*, 2000; 101: 336–344.

Pressler A, Haller B, Scherr J, Heitkamp D, Esefeld K, Boscheri A, et al. Association of body composition and left ventricular dimensions in elite athletes. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 1194–1204.

Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firoozi S, Elliott PM, McKenna WJ. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1431–6.

Utomi V, Oxborough D, Whyte GP et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. *Heart*, 2013; 99: 1727–1733.

Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Oxenham HC, Walsh HJ, Reid IR, et al. Association of fat-free mass and training status with left ventricular size and mass in endurance-trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 892–896.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006 (312 pages). Available from: https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Wszystkie projekty badawcze, których wyniki były opublikowane po obronie doktoratu, były realizowane we współpracy z badaczami z ośrodków innych niż moja macierzysta jednostka.

Prace badawcze i artykuły, w ramach projektu zatytułowanego „Normy wielkości serca względem wielkości ciała, dla celów diagnostyki echokardiograficznej przerostu lewej komory serca, u dzieci uprawiających sport – wskazanie właściwej zmiennej wielkości ciała i

optymalnej metody normalizacji, przy obliczaniu danych normatywnych masy lewej komory serca.”, wskazane jako cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy, były realizowane w stałym zespole 5 badaczy – autorów z różnych ośrodków badawczo-naukowych:

- 1) Dr inż. Marcel Młyńczak z Politechniki Warszawskiej, Wydziału Mechatroniki, Instytutu Metrologii i Inżynierii Biomedycznej, Warszawa, Polska.
- 2) Dr hab. med. Łukasz A. Małek z Zakładu Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Instytutu Kardiologii, Warszawa, Polska, a wcześniej z Wydziału Rehabilitacji, Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego, Warszawa, Polska.
- 3) Dr n. med. Andrzej Folga z Centralnego Ośrodka Medycyny Sportowej, Warszawa, Polska.
- 4) Prof. dr hab. med. Wojciech Braksator z Zakładu Kardiologii Sportowej i Nieinwazyjnej Diagnostyki Kardiologicznej, Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska.

Wspólnie z Dr Marcelem Młyńczakiem z Politechniki Warszawskiej, w ramach innego projektu, badaliśmy też parametry sercowo-oddechowe, w szczególności parametry elektrokardiograficzne i aktywności oddechowej, u sportowców oraz u astronautów. Celem praktycznym tej pracy było wykorzystanie analizy tych parametrów w monitorowaniu stanu funkcjonalnego organizmu w różnych warunkach. Efektem tych badań były trzy artykuły naukowe:

- 1) Młyńczak M, Krysztofiak H. Discovery of Causal Paths in Cardiorespiratory Parameters: A Time-Independent Approach in Elite Athletes. *Front Physiol.* 2018 Oct 30;9:1455. doi: 10.3389/fphys.2018.01455. eCollection 2018. PMID: 30425645
- 2) Młyńczak M, Krysztofiak H. Cardiorespiratory Temporal Causal Links and the Differences by Sport or Lack Thereof. *Front Physiol.* 2019 Feb 5;10:45. doi: 10.3389/fphys.2019.00045. eCollection 2019. PMID: 30804797.
- 3) Młyńczak M, Kołodziejczyk A, Krysztofiak H, Ambroszkiewicz G, Żyliński M, Cybulski G. Cardiorespiratory profiling during simulated lunar mission using impedance pneumography. *Biomedical Signal Processing and Control* 2019; Volume 51: 216-221. ISSN 1746-8094; doi.org/10.1016/j.bspc.2019.02.015.

W 2008 roku, w ramach mojej aktywności w Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej, rozpocząłem współpracę z dr Marcinem Kurowskim i profesorem Markiem L Kowalskim z Kliniki Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Celem tej współpracy była (1) ocena częstości występowania astmy i alergii u wyczynowych

sportowców; (2) poszukiwanie związku pomiędzy stężeniami białek immunomodulujących i występowaniem objawów astmy i alergii u sportowców; (3) ocena wpływu czynników środowiskowych i wysiłku fizycznego na stężenie białek nieswoistej odpowiedzi immunologicznej i (4) analiza zmian stężenia tych białek w kondensatach powietrza wydychanego i wydzielinach z nosa po prowokacji wysiłkiem fizycznym.

Część badań była prowadzona w ramach międzynarodowego projektu GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), sieci doskonałości działającej pod auspicjami Unii Europejskiej. Ocena wzajemnych zależności sportu i astmy oraz chorób alergicznych była istotną częścią tego projektu. Badanie prowadzone w Polsce miało akronim A²POLO (Allergy and Asthma in Polish Olympic Team). Efektem prawie 10-letniej współpracy był cykl publikacji:

- 1) Kurowski M, Jurczyk J, Jarzębska M, Moskwa S, Makowska JS, Krysztofiak H, Kowalski ML. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. *Respir Res.* 2014 Apr 15;15:45. doi: 10.1186/1465-9921-15-45. PMID: 24735334.
- 2) Kurowski M, Jurczyk J, Krysztofiak H, Kowalski ML. Exercise-induced respiratory symptoms and allergy in elite athletes: Allergy and Asthma in Polish Olympic Athletes (A(2)POLO) project within GA(2)LEN initiative. *Clin Respir J.* 2016 Mar;10(2):231-8. doi: 10.1111/crj.12210. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25196323.
- 3) Kurowski M, Jurczyk J, Moskwa S, Jarzębska M, Krysztofiak H, Kowalski ML. Winter ambient training conditions are associated with increased bronchial hyperreactivity and with shifts in serum innate immunity proteins in young competitive speed skaters. *Arch Med Sci.* 2018 Jan;14(1):60-68. doi: 10.5114/aoms.2017.69438. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29379533.
- 4) Kurowski M, Jurczyk J, Olszewska-Ziąber A, Jarzębska M, Krysztofiak H, Kowalski ML. A similar pro/anti-inflammatory cytokine balance is present in the airways of competitive athletes and non-exercising asthmatics. *Adv Med Sci.* 2018 Mar;63(1):79-86. doi: 10.1016/j.advms.2017.07.004. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28822267.
- 5) Kurowski M, Jurczyk J, Jarzębska M, Wardzyńska A, Krysztofiak H, Kowalski ML. Serum but not exhaled breath condensate periostin level is increased in competitive athletes. *Clin Respir J.* 2018 May;12(5):1919-1926. doi: 10.1111/crj.12759. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29316316.

Aktywność naukową w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej łączę z pracą w Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej (COMS). Ośrodek prowadzi także działalność badawczą w obszarze szeroko pojętej medycyny sportowej. Dzięki temu połączeniu mogę efektywnie realizować projekty, wynikające z moich zainteresowań naukowych i klinicznych. Ułatwia to też współpracę z innymi uznanymi ośrodkami naukowymi. W zasadzie wszystkie

prace badawcze prowadzone przeze mnie były realizowane we współpracy z COMS i zawsze przy zaangażowaniu naukowców z różnych ośrodków. Część była realizowana w ramach większych projektów, a część w ramach węższej analizy różnych problemów. Na przykład prace zakończone następującymi publikacjami:

- 1) Krzywanski J, Mikulski T, Krysztofiak H, Mlynczak M, Gaczynska E, Ziemba A. Seasonal Vitamin D Status in Polish Elite Athletes in Relation to Sun Exposure and Oral Supplementation. PLoS One. 2016 Oct 12;11(10):e0164395. doi: 10.1371/journal.pone.0164395. eCollection 2016. PMID: 27732653.
- 2) Skrzypiec-Spring M, Krzywański J, Karlikowska-Skwarnik M, Pokrywka A, Krysztofiak H, Nitsch-Osuch A, Kuchar E. Pertussis outbreak in Polish shooters with adverse event analysis. Biol Sport. 2017 Sep;34(3):243-248. doi: 10.5114/biol sport.2017.66001. Epub 2017 Feb 19. PMID: 29158617
- 3) Krzywański J, Nitsch-Osuch A, Mikulski T, Krysztofiak H, Pokrywka A, Kanecki K, Kuchar E, Brydak L. Antibody Response to Trivalent Influenza Vaccine in the Northern and the Southern Hemisphere in Elite Athletes. Adv Exp Med Biol. 2018;1108:49-54. doi: 10.1007/5584_2018_223. PMID: 29876868.
- 4) Barczuk-Falęcka M, Małek ŁA, Krysztofiak H, Roik D, Brzewski M. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of the Structural and Functional Cardiac Adaptations to Soccer Training in School-Aged Male Children. Pediatr Cardiol. 2018 Jun;39(5):948-954. doi: 10.1007/s00246-018-1844-5. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29520462

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

W ramach umowy pomiędzy Centralny Ośrodkiem Medycyny Sportowej (COMS) i Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, od 2011 roku COMS jest jednostką prowadzącą kształcenie w II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na kierunku Fizjoterapia, studia drugiego stopnia (II rok studiów stacjonarnych i zaocznych). Jako kierownik jednostki, jestem odpowiedzialny za dydaktykę dla następujących przedmiotów kierunkowych:

- 1) Diagnostyka funkcjonalna i programowanie rehabilitacji w medycynie sportowej;
- 2) Metody specjalne fizjoterapii w medycynie sportowej;
- 3) Praktyka w zakresie fizjoterapii klinicznej w medycynie sportowej.

W sumie 770 godzin dydaktycznych ćwiczeń, seminariów i wykładów. Samodzielnie, w latach 2011-2019, prowadziłem od 225 do 300 godzin dydaktycznych zajęć w roku akademickim. Jestem członkiem rady pedagogicznej. Byłem promotorem i recenzentem prac magisterskich oraz członkiem komisji egzaminacyjnych.

W latach 2009-2010 byłem zatrudniony w Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu imienia Jędrzeja Śniadeckiego w Gdańsku, na stanowisku adiunkta. W okresie zatrudnienia prowadziłem zajęcia seminaryjne dla studentów studiów stacjonarnych Wydziału Wychowania Fizycznego, w przedmiocie kierunkowym medycyna sportowa – 64 godziny dydaktyczne zajęć w roku akademickim.

Od 2012 roku prowadzę zajęcia seminaryjne w Uniwersytecie SWPS, dla studentów studiów podyplomowych Psychodietetyka. W latach 2012-2019 prowadziłem dwa bloki zajęć po 4 godziny dydaktyczne w semestrze - aktywność fizyczna i zdrowie oraz żywienie w intensywnych treningach. Prowadziłem i recenzowałem prace studentów na zaliczenie studiów. Byłem członkiem komisji egzaminacyjnej.

Od 2005 roku wykładam na kursach specjalizacyjnych Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego (CMKP), dla lekarzy specjalizujących się medycynie sportowej. Byłem też kierownikiem naukowym kursów organizowanych przez CMKP. Jestem członkiem zespołu ekspertów do opracowania programu specjalizacji lekarskiej z medycyny sportowej, powołanym przez Dyrektora CMKP.

Od 2005 roku opiekuję się lekarzami w trakcie odbywania specjalizacji z medycyny sportowej w Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej – pełnię funkcję kierownika specjalizacji; obecnie jestem kierownikiem specjalizacji dwójki lekarzy. Prowadzę też staż kierunkowy w pracowni badania wydolności fizycznej w ramach specjalizacji z medycyny sportowej.

Jestem członkiem Komitetu Doradczego w programie studiów podyplomowych dla lekarzy z medycyny sportowej, pod auspicjami Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego - *Member of The International Academic Advisory Board, IOC Diploma in Sports Medicine.*

Raz do roku, od 2009 roku, organizuję w Polskim Komitecie Olimpijskim, spotkania naukowo-dydaktyczne „Olimpijski Dzień Kardiologii”. Od 2011 roku, w ramach tego spotkania odbywa się konferencja Sekcji Kardiologii Sportowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Byłem też pomysłodawcą i organizatorem cyklu konferencji naukowych Komisji Medycznej Polskiego Komitetu Olimpijskiego:

- 1) Kręgosłup w sporcie. Warszawa, 3-4 października 2014.
- 2) Bieganiem po zdrowie. Warszawa, 5-6 października 2012.
- 3) Żywienie ludzi aktywnych 2013. Warszawa, 4-5 października 2013.
- 4) Stopa i staw skokowy w sporcie. Warszawa, 16-18 czerwca 2011.
- 5) Żywienie ludzi aktywnych. Warszawa, 5-6 grudnia 2009.

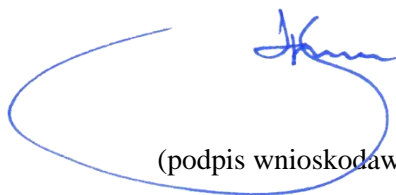
W latach 2011-2014 i 2016-2019 byłem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego Medycyny Sportowej przy Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej.

Wykładałem w ramach Festiwalu Nauki i Uniwersytetu Trzeciego Wieku oraz prowadziłem zajęcia edukacyjne dla młodzieży.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Jestem aktywnym zawodowo lekarzem. Po skończeniu stażu podyplomowego, od 1993 do 1997 roku, pracowałem w Klinice Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, w Wojewódzkim Szpitalu Bródnowskim. Od 1996 roku pracuję w Centralnym Ośrodku Medycyny Sportowej. Od 2005 roku jestem dyrektorem Centralnego Ośrodka Medycyny Sportowej. Opiekuję się sportowcami, przede wszystkim olimpijczykami i paraolimpijczykami – zawodnikami kadry olimpijskiej i paraolimpijskiej. Udzielam świadczeń zdrowotnych bezpośrednio, ale także koordynuję procesy diagnostyczno-lecznicze.

Od 2008 roku, przez trzy kolejne kadencje, Zarząd Polskiego Komitetu Olimpijskiego (PKOl) powierzał mi funkcję Przewodniczącego Komisji Medycznej PKOl. Od igrzysk olimpijskich w Pekinie, w 2008 roku, pełnię też funkcję Szefa Zespołu Medycznego (*Chief Medical Officer*) Polskiej Reprezentacji Olimpijskiej, odpowiedzialnego za przygotowania zespołu medycznego do igrzysk i zabezpieczenie medyczne reprezentacji w trakcie igrzysk olimpijskich.



(podpis wnioskodawcy)