



Oddział Pediatrii

Pododdział Gastroenterologii i Diabetologii Dziecięcej
Pododdział Pediatrii i Alergologii

Klinika Pediatrii

Instytutu Nauk Medycznych

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Agata Chobot

Al. W Witosa 26, 45-052 Opole

tel. +48 77 4520784

pediatria@usk.opole.pl; pediatria@uni.opole.pl

Opole, 3 czerwca 2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Agata Chobot

Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz: **Katarzyny Jakubek-Kipa**

zatytułowanej: **„Rola leptyny i chemeryny w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 1 u dzieci”**

W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost współwystępowania otyłości i cukrzycy typu 1 (DM1) w populacji dziecięcej, co stanowi istotne wyzwanie kliniczne. Tkanka tłuszczowa, oprócz funkcji magazynujących, pełni istotną rolę endokrynną, wpływając na homeostazę metaboliczną poprzez wydzielanie adipokin, w tym leptyny i chemeryny.

Leptyna to kluczowa adipokina regulująca bilans energetyczny, apetyt i masę ciała. Jej działanie opiera się na aktywacji licznych szlaków po związaniu z receptorem OB-Rb w strukturach podwzgórza, wykazuje wpływ na hamowanie neuroprzekaźników oreksygenicznych oraz stymulację anoreksygennych. Poziom leptyny koreluje z masą tkanki tłuszczowej i może być obniżony u dzieci z nowo rozpoznaną DM1 z powodu niedoboru insuliny i niskiego BMI. Z drugiej strony, u dzieci z DM1 i współistniejącą otyłością, występuje często hiperleptynemia i leptynooporność. Leptyna wpływa także na metabolizm glukozy poprzez poprawę wrażliwości insulinowej oraz hamowanie glukoneogenezy. Jej niedobór lub oporność może zatem przyczyniać się do zaburzeń glikemii w DM1. Badania wykazały, że suplementacja leptyny w modelach zwierzęcych DM1 poprawia kontrolę glikemii i zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Epigenetyka odgrywa rolę w regulacji ekspresji genu leptyny i jej receptora. Zwiększona metylacja promotora genu leptyny może prowadzić do hipoleptynemii, a zmiany te są modulowane przez czynniki środowiskowe, takie jak dieta i aktywność fizyczna. Zjawiska epigenetyczne mogą być zatem kluczowe w patogenezie zarówno otyłości, jak i DM1.

Chemeryna, działając głównie poprzez receptor Chem1, obecny m.in. w adipocytach i mięśniach szkieletowych, moduluje wrażliwość na insulinę, glukoneogenezę oraz adipogenezę. Jej stężenie jest podwyższone u osób otyłych i koreluje z insulinoopornością oraz cukrzycą typu 2. Choć rola chemeryny w DM1 nie została jeszcze w pełni poznana, istnieją przesłanki o jej potencjalnym wpływie na metabolizm glukozy i odpowiedź zapalną. Jej szlaki sygnałacyjne mogą stanowić cel terapeutyczny w leczeniu zaburzeń metabolicznych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska poświęcona jest analizie roli leptyny i chemeryny w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 1 u dzieci.

Porusza interesujący naukowo problem dotyczący oceny stężeń leptyny, bioleptyny (aktywnej biologicznie formy leptyny) i chemeryny w surowicy dzieci z DM1 oraz ich korelacji z wybranymi parametrami klinicznymi, w tym parametrami kontroli cukrzycy, jak również statusu metylacji promotora genu receptora leptyny u dzieci z otyłością. Zarówno leptyna, bioleptyna, jak i chemeryna są istotnymi mediatorami w osi tkanka tłuszczowa–mózg–metabolizm i ich dysregulacja może odgrywać kluczową rolę w rozwoju otyłości u dzieci z DM1. Dokładna ocena ich stężenia oraz funkcji może stanowić podstawę dla przyszłych strategii terapeutycznych.

Rozprawa doktorska obejmuje spójny tematycznie cykl 3 artykułów naukowych opublikowanych w języku angielskim w latach 2020-2024 o łącznej punktacji IF 7,5 oraz punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 220 punktów, wymienionych poniżej:

1. Bioleptin as a useful marker of metabolic status in children with diabetes mellitus type 1. Jakubek-Kipa K, Galiniak S, Łagowska K, Krupa I, Ludwin A, Tabarkiewicz J, Mazur A. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1235409. doi: 10.3389/fendo.2023.1235409.

2. Methylation status of leptin receptor gene promoter in obese children. Jakubek-Kipa K, Potocka P, Skrzypa M, Dembiński Ł, Zawlik I, Mazur A. *Pediatrics Polska*. 2020;95(2):86-91. doi: 10.5114/polp.2020.97117.

3. Role of chemerin in the metabolic regulation of type I diabetes in children. Jakubek-Kipa K, Galiniak S, Mazur A. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2024;20(2):209-214. doi: 10.15557/PiMR.2024.0030.

We wszystkich trzech opracowaniach Doktorantka jest pierwszym autorem z istotnym wkładem pracy w ich powstanie (opracowanie koncepcji badania, zbieranie danych, udział w opracowaniu i interpretacji wyników badań oraz przygotowaniu artykułu do druku).

Wszyscy współautorzy publikacji przedstawili oświadczenia, w których podkreślili istotny i samodzielny wkład lek. Katarzyny Jakubek-Kipy przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych, udziale w opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu do druku manuskryptów każdej z prac badawczych.

Przedstawione do oceny opracowanie powyższego cyklu obejmuje: wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy, wykaz skrótów użytych w rozprawie, wstęp, omówienie wspólnego celu pracy oraz materiału i metod przyjętych w publikacjach, treść publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wyniki prac, a na ich podstawie dyskusję i sformułowane wnioski, piśmiennictwo, całościowe streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz pozostałego dorobku naukowego, oświadczenia współautorów, oraz zgody komisji bioetycznej na przeprowadzone badania.

Publikacja 1.: Bioleptin as a useful marker of metabolic status in children with diabetes mellitus type 1. Jakubek-Kipa K, Galiniak S, Łągowska K, Krupa I, Ludwin A, Tabarkiewicz J, Mazur A. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1235409. doi: 10.3389/fendo.2023.1235409.

W pierwszej publikacji Doktoranta przeanalizowała znaczenie biologicznie aktywnej leptyny (bioLEP) jako wskaźnika metabolicznego u dzieci z DM1. Badaniem objęto 94 dzieci, w tym nowo zdiagnozowanych z DM1, pacjentów z dobrze i niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą oraz grupę kontrolną zdrowych dzieci. Leptyna, hormon wydzielany przez adipocyty, odgrywa istotną rolę w regulacji apetytu, masy ciała, a także w metabolizmie glukozy i lipidów. BioLEP reprezentuje frakcję leptyny zdolną do aktywacji receptora i wywierania efektów biologicznych, co czyni ją potencjalnie dokładniejszym wskaźnikiem metabolicznego stanu organizmu niż całkowity poziom leptyny.

Wyniki wykazały istotnie niższe stężenia leptyny u dzieci z DM1 w porównaniu do zdrowych rówieśników. Dzieci z nowo rozpoznaną DM1 miały wyższy poziom leptyny niż dzieci z długo trwającą i niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, lecz niższy niż dzieci zdrowe. W grupie z optymalnie kontrolowaną cukrzycą poziomy leptyny były najniższe. Podobne tendencje zaobserwowano dla bioLEP, jednak największe znaczenie miała relacja bioLEP/leptyna – u dzieci z DM1 była ona wyższa niż u zdrowych, co może wskazywać na kompensacyjne mechanizmy adaptacyjne.

Analiza zależności wykazała dodatnią korelację stężenia leptyny i bioLEP z BMI i masą ciała, a w grupie z suboptymalnie kontrolowaną cukrzycą także z poziomami cholesterolu całkowitego i LDL. Wyniki sugerują, że bioLEP może stanowić użyteczny wskaźnik do oceny stanu metabolicznego dzieci z DM1 i być potencjalnym narzędziem wspomagającym monitorowanie leczenia insulinowego.

Publikacja 2.: Methylation status of leptin receptor gene promoter in obese children. Jakubek-Kipa K, Potocka P, Skrzypa M, Dembiński Ł, Zawlik I, Mazur A. *Pediatrics Polska*. 2020;95(2):86-91. doi: 10.5114/polp.2020.97117.

Celem publikacji 2 była ocena statusu metylacji promotora genu receptora leptyny u dzieci z otyłością. Do badania Doktorantka włączyła 50 dzieci w wieku 4–16 lat, z nadwagą i otyłością. Przeprowadzono u nich wystandaryzowane pomiary antropometryczne oraz przeprowadzono analizę metylacji genu receptora leptyny (LEPR) w leukocytach krwi obwodowej. Badanie przeprowadzono stosując metodę COBRA (Combined Bisulfite Restriction Analysis). W żadnym z przypadków nie stwierdzono obecności metylacji w badanych miejscach CpG promotora LEPR.

Brak metylacji sugeruje, że w analizowanym materiale nie zachodzą epigenetyczne zmiany tego regionu, które mogłyby wpływać na ekspresję receptora leptyny i tym samym na rozwój otyłości. Doktorantka wraz ze współautorami wskazują, że brak detekcji metylacji może wynikać z analizy tylko dwóch miejsc CpG, użycia krwi zamiast tkanki tłuszczowej jako materiału biologicznego lub z niedostatecznej ekspozycji na czynniki środowiskowe w młodym wieku.

We wnioskach Doktorantka podkreśla potrzebę dalszych, bardziej zaawansowanych badań epigenetycznych obejmujących szerszy zakres miejsc CpG oraz zastosowanie innych tkanek, w szczególności adipocytów, w celu pełniejszego zrozumienia mechanizmów leptynooporności i jej roli w patogenezie otyłości dziecięcej.

Publikacja 3.: Role of chemerin in the metabolic regulation of type I diabetes in children. Jakubek-Kipa K, Galiniak S, Mazur A. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2024;20(2):209-214. doi: 10.15557/PiMR.2024.0030.

Celem ostatniej publikacji z cyklu była ocena stężenia chemeryny w surowicy krwi dzieci z różnym stopniem zaawansowania DM1 i jego zależności z BMI, hemoglobina glikowaną (HbA1c) i profilem lipidowym. Badaniem objęto tą samą grupę dzieci co w publikacji 1: 94 dzieci (40 z nowo rozpoznaną cukrzycą, 40 z długotrwałą DM1 (20 z optymalną, 20 z niedostateczną kontrolą metaboliczną) oraz 14 dzieci zdrowych. Poziom chemeryny oznaczono metodą ELISA. Doktorantka wykazała brak istotnych różnic stężenia chemeryny między grupami badanymi. W grupie dzieci z optymalnie kontrolowaną DM1 stężenie chemeryny było istotnie wyższe u dziewcząt niż u chłopców. Nie odnotowała natomiast istotnych różnic w zależności od BMI ani jego przedziałów centylowych. Nie wykazano również zależności między poziomem chemeryny a HbA1c, cholesterolem całkowitym, LDL, HDL ani trójglicerydami w grupach z DM1. U dzieci ze świeżo ujawnioną oraz optymalnie kontrolowaną DM1 stwierdzono istotną ujemną korelację między wiekiem a poziomem chemeryny. U zdrowych dzieci chemeryna dodatkowo korelowała z HbA1c, a ujemnie z poziomem LDL. We wnioskach Doktorantka wskazuje, że choć nie wykazano istotnych różnic w poziomie chemeryny między grupami, obserwowane korelacje sugerują jej możliwy udział w procesach metabolicznych i zapalnych u dzieci z T1DM. Wyższe stężenia chemeryny u dziewcząt z optymalnie kontrolowaną cukrzycą mogą sugerować wpływ czynników hormonalnych. Doktorantka wraz ze współautorami postuluje potrzebę dalszych badań na większych populacjach pediatrycznych, z uwzględnieniem dojrzewania płciowego oraz obecności przewlekłych powikłań naczyniowych.

Podsumowanie

Publikacje wchodzące w skład niniejszej rozprawy doktorskiej mają wysokie wartości poznawcze. Założenie tematyczne cyklu prac, Doktorantka w pełni zrealizowała. O ich wartości naukowej niepodważalnie świadczy przyjęcie ich do druku w recenzowanych czasopismach znajdujących się na liście filadelfijskiej oraz liście MNiSW, po otrzymaniu pozytywnych recenzji. Dla młodego Autora jakim jest lek. Katarzyna Jakubek-Kipa to istotne wyróżnienie. Jednocześnie wskazuje, iż Doktorantka nabyła w trakcie prowadzonych prac badawczych doświadczenia, dzięki któremu rozumie całość warsztatu naukowego a także potrafi poprawnie udokumentować wykonane badania oraz zakończyć je bardzo dobrą publikacją.

Prace oryginalne zawarte w przedstawionym do recenzji cyklu prac przedstawiają trzy bardzo dobrze zaplanowane i przeprowadzone z dużą starannością, zgodnie z wszelkimi zasadami badań naukowych, eksperymenty badawcze o wysokiej wartości naukowej.

Podkreślając naukowe umiejętności Doktorantki samodzielnego prowadzeni badań naukowych, nie sposób nie wspomnieć o osobach, pod których nadzorem merytorycznym je rozwijała i tworzyła przedstawiany cykl publikacji: prof. Arturze Mazurze i dr hab. n. med. Sabinę Galiniak. Współpraca ta została przez Doktorantkę doskonale wykorzystana i przełożyła się na interesujące naukowo publikacje.

Z obowiązku recenzenta, a także ciekawości naukowej, nie umniejszając wartości pracy, przedstawiam kilka zapytań i moich osobistych spostrzeżeń:

- W publikacjach 1 i 3 Doktorantka zdecydowała się wykorzystać siatki centylowe WHO a w publikacji 2 OLAF. Interesuje mnie podłoże takiej decyzji.

- W analizach przeprowadzonych na potrzeby publikacji 1 i 3 Doktorantka nie prowadziła analiz w modelach, które uwzględniają znaną i antycypowaną współzależność różnych badanych parametrów (np. BMI i masa ciała). Czy zdaniem Doktorantki wykazane różnice można by tłumaczyć samą różnicą w masie ciała/BMI analizowanych podgrup a nie samych zaburzeń gospodarki węglowodanowej?

- W publikacji 1 w wynikach Doktorantka opisuje „We found a statistically higher concentration of leptin in the group of children with newly diagnosed diabetes compared to the children in the DM1n group and lower than in the healthy children.” Rycina wydaje się przedstawiać najniższą wartość leptyny u dzieci ze świeżo rozpoznaną DM1.

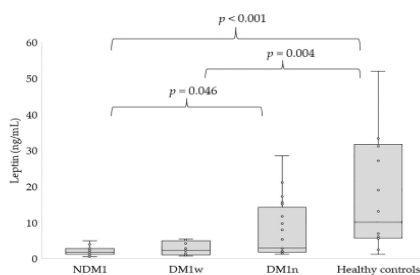


FIGURE 1
Concentration of leptin in studied groups, NDM1, patients with newly diagnosed diabetes; DM1w, patients with long-term diabetes who are metabolically well-controlled; DM1n, patients with long-term diabetes; metabolically poorly controlled.

- Sugeruję, aby w kolejnych publikacjach, odpowiednio do międzynarodowej tendencji, w zgodzie z głosem środowisk osób żyjących z cukrzycą, jest stosowanie neutralnego, inkluzywnego, niestigmatyzującego i dokładnego języka, w którym promuje się zwroty nie wskazujące na cierpienie związane z cukrzycą („osoba z cukrzycą”) a także unika się jednoznacznej oceny wyników metabolicznych czy glikemii jak złe czy dobre. Sposób, w jaki mówimy o cukrzycy, język, którego używamy, znacząco wpływa na osoby żyjące z tą chorobą i na ich otoczenie.

Publikacje powyżej omawianego cyklu, zgodnie z standardem, przed akceptacją do druku, zostały już poddane jawnemu i profesjonalnemu procesowi wieloetapowej recenzji w wydawnictwach, które ukończyły pozytywnie.

Natomiast samo opracowanie zbioru cyklu jest również wykonane bardzo dobrze, dokumentuje wysoką wiedzę teoretyczną Doktorantki. Zawiera wszystkie wymagane dokumenty, czyta się je łatwo i pozwala na pełne zrozumienie przedstawianej tematyki.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska, cyklu prac pod tytułem „*Rola leptyny i chemeryny w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 1 u dzieci*”, lek. Katarzyny Jakubek-Kipa spełnia ustawowe wymagania rozprawy doktorskiej określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.).

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych, Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. Katarzyny Jakubek-Kipy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. n. med. Agata Chobot