

Załącznik nr 2



Małgorzata Anna Wrzosek

Autoreferat

Zakład Biochemii i Farmakogenomiki
Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej

Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 2018

I. Imię i nazwisko: Małgorzata Anna Wrzosek

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- **Dyplom magistra farmacji** – uzyskany w dniu 31 marca 2007 roku na podstawie obronionej pracy magisterskiej pt. „Oznaczanie kortyzolu w surowicy krwi pacjentów z depresją endogenną leczonych klomipraminą” wykonanej w Katedrze Biochemii i Chemii Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie, Promotor: prof. dr hab. Jan Pachecka, opiekun: dr Jadwiga Piwowarska. Praca zajęła II miejsca w XLIII Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich.
- **Dyplom doktora nauk farmaceutycznych** – uzyskany w dniu 28 września 2011 roku uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie obronionej rozprawy doktorskiej pt. „Uwarunkowania genetyczne jako istotny czynnik diagnostyczny, predykcyjny i wspomagający w określeniu prawidłowej terapii u pacjentów uzależnionych od alkoholu”, Promotor: prof. dr hab. Jacek Łukaszewicz, recenzenci: prof. dr hab. Joanna Rytka, prof. dr hab. Marek Naruszewicz. Praca doktorska została wyróżniona *summa cum laude* przez Radę Wydziału.

III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.10.2007 – 30.09.2011 - Studia Doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym WUM w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Chemii Klinicznej

01.10.2011 – 30.04.2013 – asystent w Zakładzie Farmakogenomiki Katedry Biochemii i Chemii Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

01.05.2013 – nadal – adiunkt w Katedrze Biochemii i Chemii Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

IV. Wykazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dn. 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a. tytuł osiągnięcia naukowego

Wybrane czynniki genetyczne, psychologiczne i biochemiczne
a otyłość i choroby jej towarzyszące

b. autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

- P1** Wrzosek M*, Zakrzewska A, Ruczko L, Jabłonowska-Lietz B, Nowicka G. **Association between rs9930506 polymorphism of the fat mass & obesity-associated (FTO) gene & onset of obesity in Polish adults.** *The Indian Journal of Medical Research*, 2016; 143:281-287. IF = 1,532; MNiSW = 20 pkt
- P2** Wrzosek M*, Wojnar M, Sawicka A, Tałałaj M, Nowicka G. **Insomnia and depressive symptoms in relation to unhealthy eating behaviors in bariatric surgery candidates.** *BMC Psychiatry*, 2018; 18(1):153.
IF = 2,419; MNiSW = 30 pkt
- P3** Wrzosek M*, Sawicka A, Tałałaj M, Wojnar M, Nowicka G. **Impulsivity and vitamin D in bariatric surgery candidates.** *Pharmacological Reports*, 2018;70:688-693. IF = 2,787; MNiSW = 25 pkt
- P4** Wrzosek M*, Łukaszewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. **Vitamin D and the central nervous system.** *Pharmacological Reports*, 2013; 65:271-278.
IF = 2,165; MNiSW = 25 pkt
- P5** Wrzosek M*, Sawicka A, Wrzosek M, Piątkiewicz P, Tałałaj M, Nowicka G. **Age at onset of obesity, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146 polymorphism, adiponectin levels and the risk of type 2 diabetes in obese patients.** *Arch Med Sci*, 2017; 1-9. IF = 2,344; MNiSW=30 pkt

- P6** Wrzosek M*, Sokal M, Sawicka A, Włodarczyk M, Głowala M, Wrzosek M, Kosior M, Tałałaj M, Biecek P, Nowicka G. **Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension.** *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2015; 66:681-689. IF = 2,804; MNiSW = 25 pkt
- P7** Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M*, Włodarczyk M, Nowicka G. **New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese.** *Kardiologia Polska*, 2017; 75: 1185-1191. IF = 1,227; MNiSW = 15 pkt
- P8** Wrzosek M*, Wiśniewska K, Sawicka A, Tałałaj M, Nowicka G. **Early-onset of obesity and adult-onset of obesity as factors affecting patient characteristics prior to bariatric surgery.** *Obesity Surgery*, 2018, DOI:10.1007/s11695-018-3381-y. IF = 3,895; MNiSW = 40 pkt

* - prace w których jestem autorem korespondencyjnym

Łączny IF prac tego cyklu wynosi: 19,173

Punktacja MNiSW: 210

Liczba cytowań: 64

Osiągnięcie naukowe, które przedkładam ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych, składa się z siedmiu artykułów oryginalnych oraz jednej pracy poglądowej opublikowanych w recenzowanych czasopismach w latach 2013 - 2018.

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Otyłość to choroba przewlekła charakteryzująca się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Według WHO (ang. *World Health Organization*) wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m² świadczy o otyłości [1].

Aktualnie otyłość należy do najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, ponieważ jej częstość występowania ciągle wzrasta osiągając rozmiary epidemii zarówno w krajach ekonomicznie rozwiniętych jak i rozwijających się [2]. W roku 2016 na świecie było ponad 650 milionów dorosłych otyłych, co stanowiło 13% populacji. Jak szacuje World Obesity Federation w 2025 roku jedna czwarta światowej populacji będzie cierpieła z powodu otyłości. Szczególnie alarmujące są dane mówiące o tym, że w większości krajów obserwowany jest wzrost średniego BMI oraz częstości występowania otyłości wśród dzieci i młodzieży w wieku 5–19 lat. W roku 2016 oszacowano, że około 5,6% (4,8%–6,5%) dziewcząt oraz 7,8% (6,7%–9,1%) chłopców było otyłych [3].

Częstość występowania otyłości w Stanach Zjednoczonych niezmiennie pozostaje wyższa niż w innych krajach i w latach 2015-2016 wynosiła 39,8% (41,5% kobiet i 38,0% mężczyzn). Problem ten najczęściej dotyczył osób w wieku 40-59 lat (42,8% otyłych), przy czym w tej grupie wiekowej kobiety z otyłością stanowiły 44,7%, a mężczyźni 40,8% [4].

Należy podkreślić, że badania przeprowadzone w ciągu minionych lat obrazują wysoką częstość występowania otyłości również w Polsce [5-7]. Wg badania WOBASZ (Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności) realizowanego w latach 2003-2005, które objęło 13 408 dorosłych Polaków, otyłość występowała u 20,2% kobiet i 20,6% mężczyzn, natomiast otyłość olbrzymia ($BMI \geq 40$) częściej dotyczyła kobiet (2,2%), aniżeli mężczyzn (0,6%) [8]. Badanie NATPOL 2011 oszacowało częstość występowania otyłości u Polaków na 22% [9]. Kolejne badanie, WOBASZ II przeprowadzone w latach 2013 – 2014, które objęło 6 164 osób, wykazało wzrost częstości występowania $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ do 24,2% u mężczyzn oraz do 23,4% u kobiet [7].

Dotychczasowe obserwacje jednoznacznie wskazują, że siedzący tryb życia, niska aktywność fizyczna oraz dieta wysokokaloryczna przyczyniają się do zaburzeń bilansu energetycznego i rozwoju otyłości [4]. Do typowych błędów żywieniowych, powodujących nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej należą: podjadanie pomiędzy posiłkami spowodowane różnymi bodźcami, takimi jak na przykład stres, jedzenie w późnych godzinach nocnych (tzw. *night eating syndrome*), wysokie spożycie żywności typu *fast-food* i wysokosłodzonych napojów bezalkoholowych oraz zbyt obfite posiłki [4, 10].

Otyłość zwiększa ryzyko zapadalności na wiele chorób, takich jak choroby układu krążenia, cukrzyca typu 2, niektóre typy nowotworów [11]. Wzrastająca masa ciała wpływa na pogorszenie jakości życia, może powodować inwalidztwo, a także znaczne skrócenie przewidywanego czasu życia [12]. Jak podaje WHO, otyłość jest przyczyną

10 - 13% zgonów w Europie. Ryzyko przedwczesnego zgonu szczególnie dotyczy osób z III stopniem otyłości ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) [13]. Zaobserwowano, że wśród skrajnie otyłych mężczyzn w wieku 25 - 34 lata wskaźnik zgonów był 12-krotnie wyższy niż u ich rówieśników z prawidłową masą ciała [14]. Ponadto w przypadku otyłości III stopnia mamy znacznie częściej do czynienia z utratą zdolności do pracy. Między innymi dlatego wzrostowi częstości otyłości towarzyszy wzrost nakładów na służbę zdrowia. W USA w 2007 roku koszty bezpośrednie leczenia otyłości wyniosły około 147 miliardów \$ [15]. W latach 2011-2016, zarówno w Europie jak i w USA, obserwowany był dalszy wzrost wydatków ponoszonych na leczenie osób z otyłością [16]. Szacowane jest, że koszty leczenia otyłości i jej powikłań w Polsce sięgają ok. 20-30 miliardów złotych rocznie.

Otyłość to również ogromny problem w skali indywidualnej. Prowadzi do obniżenia samooceny, poczucia niskiej własnej skuteczności, zaburzeń depresyjnych, emocjonalnych oraz lękowych [17, 18]. Po nieudanych próbach redukcji nadmiernej masy ciała lub zmiany nawyków żywieniowych u osób otyłych często obserwujemy poczucie bezsilności, niezadowolenia z siebie oraz przekonanie o braku wpływu na zaistniałą sytuację. Niepowodzenia w osiągnięciu idealnej sylwetki mogą prowadzić do izolowania się, narastającego niezadowolenia ze swojego ciała oraz obsesji na punkcie utraty nadmiernych kilogramów. W efekcie może dochodzić do powstania zaburzeń odżywiania, takich jak: anoreksja, bulimia, zespół napadowego objadania się (BED, z ang. *Binge Eating Disorder*) czy syndrom jedzenia nocnego (NES, z ang. *Night Eating Syndrom*). Wymagana jest wtedy pomoc psychologiczna lub psychoterapia w celu zmiany postrzegania swojego wyglądu [19]. Ponadto otyłości, a szczególnie otyłości olbrzymiej ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$), często towarzyszy stygmatyzacja. Pacjenci stają w obliczu wykluczenia społecznego i dyskryminacji w wielu obszarach życia [20]. To jeszcze bardziej przekłada się na niezadowolenie z życia oraz negatywny obraz samych siebie.

Z powyższych danych dobitnie wynika, że otyłość jest poważnym problemem indywidualnym, społecznym, ekonomicznym i medycznym. Rozwój nadwagi i otyłości jest wynikiem zaburzenia bilansu energetycznego spowodowanego nadmiernym dowozem energii i jednoczesnym obniżonym poziomem jej wydatkowania. Dotychczasowe działania mające na celu przeciwdziałanie nadwadze i otyłości poprzez zmianę sposobu żywienia i zwiększenie aktywności fizycznej nie przynoszą oczekiwanego efektu, a wyrazem tego jest ciągły wzrost częstości występowania tych zaburzeń w populacji oraz wzrost liczby osób z otyłością olbrzymią, dla których operacja bariatryczna jest często jedyną metodą uzyskania trwałej redukcji masy ciała. Wynika stąd konieczność podejmowania

długofalowych działań, mających na celu zmianę tego niekorzystnego zjawiska oraz identyfikację czynników o znaczeniu diagnostycznym, predykcyjnym i wspomagającym w określeniu prawidłowej terapii u pacjentów z otyłością, w celu zwiększenia efektywności działań profilaktycznych oraz lepszej identyfikacji osób bardziej narażonych na rozwój otyłości i chorób jej towarzyszących.

Hipoteza badawcza cyklu prac

Hipoteza badawcza prezentowanego cyklu prac zakładała, że związki pomiędzy takimi czynnikami ryzyka nieprawidłowych zachowań żywieniowych u otyłych jak bezsenność, zaburzenia depresyjne i impulsywność są niewystarczająco poznane i opisane, a ich znajomość może być kluczowa dla procesu leczenia otyłości. Ponadto pacjenci posiadający określone warianty genetyczne lub uwarunkowania biochemiczne będą wykazywali wyższe ryzyko rozwoju zarówno otyłości jak i chorób powstających na bazie otyłości. Wykazanie tych zależności stworzy możliwość kompleksowego podejścia do leczenia otyłości i chorób jej towarzyszących w oparciu o wielokierunkowe działania specjalistów z różnych dziedzin.

Cel naukowy cyklu prac

Mając na uwadze powyższe, celem naukowym prezentowanego cyklu prac jest :

- 1) Kompleksowa analiza wzajemnych związków pomiędzy takimi czynnikami ryzyka otyłości, jak: zaburzenia snu, objawy depresyjne, impulsywność, nieprawidłowe zachowania żywieniowe, która wydaje się być kluczowa dla zwiększenia efektywności leczenia i zapobiegania otyłości.
- 2) Ocena zależności pomiędzy czynnikami genetycznymi, biochemicznymi i antropometrycznymi a ryzykiem rozwoju chorób towarzyszących otyłości, w celu opracowania kompleksowego modelu leczenia otyłości ukierunkowanego na indywidualne cechy i potrzeby danego pacjenta.

Grupa badana i metodyka

Badania, które stały się podstawą publikacji prezentowanych jako osiągnięcie habilitacyjne prowadzone były w latach 2011–2018. Grupę badaną stanowiło: n=284 osób z grupy kontrolnej z BMI<25; n=245 pacjentów z nadwagą (BMI=25–29,9) oraz n=344

pacjentów z otyłością (BMI=30-39,9), którzy byli pod opieką Poradni Chorób Metabolicznych Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie, a także n=474 otyłych pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu bariatrycznego w szpitalu im prof. W. Orłowskiego w Warszawie. Pacjenci posiadali pełną charakterystykę antropometryczną, kliniczną oraz biochemiczną.

Standardowe metody analityczne zostały użyte do pomiaru stężenia cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, trójglicerydów, glukozy, HbA1c%, 25(OH)D, CRP, OB, Aspat, Alat. Stężenie LDL-cholesterolu obliczono za pomocą wzoru Friedewalda. Stężenie IL-6, adiponektyny i insuliny w surowicy oznaczono metodą ELISA. Insulinooporność oceniano wyliczając wskaźnik insulinooporności HOMA-IR. U wszystkich pacjentów wyizolowano DNA z leukocytów krwi obwodowej przy użyciu zestawu DNA Blood Mini (A&A Biotechnology). Genotypowanie wybranych wariantów polimorficznych przeprowadzono stosując sondy TaqMan i aparat do real-time PCR ViiA7 (Life Technologies) lub technikę RFLP-PCR.

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej pomiaru masy tkanki tłuszczowej (FM), jej procentowej zawartości w organizmie (%FM), masy mięśniowej oraz kostnej dokonano techniką dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA). Wykonane zostało także badanie polisomnograficzne w celu zapisu faz snu, wzorca oddychania, poziomu tlenu we krwi, czynności serca oraz reakcji fizjologicznych organizmu na bezdechy. Obturacyjny bezdech senny (OBS) był diagnozowany na podstawie wskaźnika $AHI \geq 5$ (z ang. *Apnea Hypopnoea Index*, AHI) [21]. Ponadto pacjenci wypełniali kwestionariusz dotyczący nawyków żywieniowych, Ateńską Skalę Bezsenności (ang. *Athens Insomnia Scale*, AIS), Skalę Depresji Becka (BDI-II) oraz kwestionariusz Impulsywności Barratta (BIS-11). Szczegółowy opis metodyki i pacjentów biorących udział w badaniu znajduje się w poszczególnych publikacjach.

Na wykonanie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/127/2012 oraz KB/67/2017) oraz w jednostkach, z którymi współpracowano (7/PB/2015 CMKP oraz zgody Komisji Bioetycznej przy Instytucie Żywności i Żywienia).

Wyniki

Otyłość jest chorobą złożoną, w jej patogenezie obok czynników środowiskowych, takich jak dieta wysokoenergetyczna oraz niska aktywność fizyczna, ważną rolę odgrywają

czynniki genetyczne. Duża zmienność międzyosobnicza w odpowiedzi na czynniki środowiskowe sprzyjające rozwojowi otyłości wskazuje na występowanie predyspozycji genetycznych do nadmiernego gromadzenia się tkanki tłuszczowej [22-25]. Genetyczne podłoże otyłości jest obecnie obszarem zainteresowania licznych ośrodków badawczych, a w jego poznaniu upatruje się ważny czynnik, który przyczyni się do wzrostu efektywności działań profilaktycznych i terapeutycznych. Wśród genów związanych z otyłością szczególne miejsce zajmuje gen *FTO*. U ludzi został on po raz pierwszy zidentyfikowany w 2007 roku w badaniach asocjacyjnych na poziomie całego genomu, tzw. Genome-Wide Association Study (GWAS). Gen *FTO* jest określany jako “fat mass and obesity associated gene” czyli gen związany z tkanką tłuszczową i otyłością. Znajduje się na długim ramieniu chromosomu 16 – locus 16q12.2 i koduje białko z rodziny AlkB o aktywności demetylazy kwasów nukleinowych [26]. Gen *FTO* ulega ekspresji głównie w podwzgórzu i odgrywa ważną rolę w zarządzaniu homeostazą energii i w regulacji masy tkanki tłuszczowej poprzez wpływ na lipolizę oraz różnicowanie preadipocytów [27, 28].

Jednym z polimorfizmów genu *FTO* jest polimorfizm rs9930506, w obrębie którego wyróżnia się allele A i G. Istotny wpływ tego wariantu genu *FTO* na występowanie otyłości zaobserwowano w badaniach obejmujących pacjentów z Sardynii, Włoch, Stanów Zjednoczonych i Chin [29-31]. Dotychczas brak było danych na temat częstości alleli i genotypów polimorfizmu rs9930506 genu *FTO* oraz ich związku z otyłością w populacji polskiej. Dlatego celem pracy (P1) z przedstawianego cyklu, pt.: „**Association between rs9930506 polymorphism of the fat mass & obesity-associated (FTO) gene & onset of obesity in Polish adults**” (Wrzosek M. i wsp. 2016, *The Indian Journal of Medical Research*), było określenie częstości występowania wariantu rs9930506 genu *FTO* w populacji Polaków zarówno w grupie osób otyłych jak i bez otyłości oraz ocena relacji między obecnością poszczególnych alleli i genotypów wariantu rs9930506 *FTO* a wartościami wskaźnika BMI i wybranymi parametrami biochemicznymi.

Częstość alleli polimorfizmu rs9939609 w grupie osób bez otyłości (BMI<30) wynosiła A/G = 0,51/0,49. Wyniki te są zgodne z częstością podawaną przez HapMap (haplotype map of the human genome), która dla Europejczyków wynosi A/G = 0,52/0,48 oraz z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych pracach poświęconych badaniom tego polimorfizmu prowadzonych na Sardynii (A/G = 0,54/0,46) [32] czy w centralnych Włoszech (A/G = 0,57/0,43) [29]. Prowadzone przeze mnie badania (praca P1) wykazały, że obecność allele G polimorfizmu rs9930506 genu *FTO* zwiększa ryzyko rozwoju otyłości u Polaków. Ponadto homozygoty GG charakteryzują się wyższymi wartościami

wskaźnika BMI niż nosiciele allele A, średnio o 1,5 kg/m². W badaniach Scuteri i wsp. [32] również wykazano istnienie silnego związku między polimorfizmem rs9930506 genu *FTO* a wysoką wartością wskaźnika BMI, masą ciała oraz obwodem talii w populacji rodowitych mieszkańców Sardynii. Wartość wskaźnika BMI była o 1,3 kg/m² wyższa wśród homozygot GG w porównaniu z nosicielami allele A. Ponadto osoby posiadające genotyp GG polimorfizmu rs9930506 genu *FTO* były cięższe od homozygot AA średnio o ponad 3 kg. Natomiast w badaniu przeprowadzonym u Włochów z centralnej części kraju wartość wskaźnika BMI była o 2,8 kg/m² wyższa wśród homozygot GG niż wśród homozygot AA [29]. W badaniu przeprowadzonym w populacji greckiej w 2017 roku różnica w wartości BMI pomiędzy homozygotami GG a AA polimorfizmu rs9930506 genu *FTO* wynosiła 3,2 kg/m² i była najwyższa wśród dotychczas zaobserwowanych w Europie [33].

Reasumując, wyniki prezentowanej pracy (P1) wskazują, że część polskiej populacji jest nosicielami wariantów genetycznych, które mogą znacznie zwiększać ryzyko rozwoju otyłości. Jest to dodatkowy argument wskazujący na potrzebę ciągłego i intensywnego działania na rzecz promowania zmian w stylu życia i w sposobie żywienia, w celu powstrzymania epidemii otyłości. Ocena wariantu rs9930506 genu *FTO* może być pomocna w identyfikacji osób o większej predyspozycji do nadmiernego przyrostu masy ciała, w celu podejmowania wczesnych działań zapobiegających oraz ich większej personalizacji. Pacjenci z niekorzystnym wariantem rs9930506 genu *FTO* muszą przywiązywać większą wagę do składu diety oraz poziomu aktywności fizycznej, w celu niedopuszczenia do dodatniego bilansu energetycznego, niż pozostała część populacji, gdyż w analogicznych warunkach środowiskowych będą znacznie szybciej zwiększali masę ciała i znacznie szybciej będą otyli.

Kolejna publikacja (P2) dotyczyła wpływu bezsenności oraz zaburzeń depresyjnych na zachowania żywieniowe. Praca pt.: „**Insomnia and depressive symptoms in relation to unhealthy eating behaviors in bariatric surgery candidates**” (Wrzosek M. i wsp. 2018) prezentuje wyniki badań pacjentów z otyłością, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu bariatrycznego w szpitalu im prof. W. Orłowskiego w Warszawie.

Sen jest ważnym regulatorem uwalniania hormonów, takich jak: grelina, leptyna czy kortyzol oraz regulatorem metabolizmu glukozy [34]. Wcześniejsze badania wykazały, że skrócenie czasu snu u zdrowych osób wpływało na zwiększenie odczuwanego głodu

i wzrost apetytu [35, 36]. Pogorszenie jakości snu wiązało się także ze spożywaniem wysokosłodzonych napojów, pomijaniem śniadań i nieregularnym spożywaniem posiłków [37]. Bezsenność może również predysponować do nadmiernej konsumpcji z powodu jedzenia w nocy [38]. Nieprawidłowe zachowania żywieniowe związane z objawami bezsenności mogą więc prowadzić do przybierania na wadze. Spożywanie po nieprzespanej nocy żywności o specyficznych walorach smakowych, najczęściej wysokowęglowodanowej lub wysokotłuszczowej, jest prawdopodobnie stymulowane przez mechanizmy związane z nagradzającym wpływem pokarmów na mózgowy układ nagrody. Nie ma ono na celu zaspokojenia głodu czy pragnienia, lecz zrekompensowanie źle przespanej nocy i poprawę samopoczucia [39]. Efekt nagradzający smacznego pokarmu jest uzależniony od stopnia aktywacji dopaminergicznej w rejonie mezokortykolimbicznym [40]. Zwiększona wrażliwość układu nagrody oraz niedostateczny efekt hamujący układu kontrolującego wpływa na motywację do podjęcia działań, dających uczucie przyjemności, takich jak spożywanie smacznego pokarmów. Ta zwiększona wrażliwość na nagradzanie prowadzi często do przejadania się oraz preferowania w diecie pokarmów słodkich i wysokotłuszczowych [41]. Zaobserwowano, że u osób z mniejszą gęstością receptorów D₂ oraz mniejszą aktywnością dopaminergiczną występuje silniejszy efekt nagradzający żywności (tzw. *food reinforcement*) i są one bardziej podatne na rozwój zaburzeń odżywiania takich jak obżarstwo napadowe (ang. *binge eating*) lub kompulsywne przejadanie się (ang. *compulsive overeating*) [40]

Nieprawidłowe zachowania żywieniowe, tj.: pomijanie śniadania, jedzenie na krótko przed snem i jedzenie w nocy mogą być również powiązane z objawami depresji [42, 43]. Zaobserwowano, że nocne podjadanie korelowało z ciężkością objawów depresyjnych i było częstsze wśród kandydatów do operacji bariatrycznych [45].

W prezentowanej pracy (**P2**) aż 47% (171) uczestników badania uzyskało wynik ≥ 6 w Ateńskiej Skali Bezsenności (AIS) czyli spełniało kryterium do rozpoznania bezsenności. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, wskazujące, że osoby z otyłością znacznie częściej cierpią na bezsenność [38, 44]. Przyczyną może być obturacyjny bezdech senny (OBS), który współwystępuje z otyłością [45] i w zależności od badanej populacji w 6 - 84% przypadków powoduje bezsenność [46].

W prowadzonych przeze mnie badaniach stwierdzono statystycznie istotne korelacje między wartościami w skali AIS a stężeniem trójglicerydów i glukozy w surowicy. Pokazano też, że bezsenność współwystępuje z zaburzeniami depresyjnymi (mierzonymi skalą BDI-II), co potwierdza wcześniejsze doniesienia [47].

Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że bezsenność była najsilniej związana z codziennym spożywaniem przekąsek typu *fast-food* (OR=3,26; 95% CI: 1,74-6,11), podczas gdy objawy depresyjne były silnie związane z jedzeniem w odpowiedzi na specyficzne emocje (OR=2,93; 95% CI: 1,26-6,78) oraz z codziennym podjadaniem między posiłkami (OR=2,87; 95% CI: 1,16-5,14). Najwyższe wartości Ateńskiej Skali Bezsenności mieli pacjenci podjadający między posiłkami, nieaktywni fizycznie, spożywający posiłki w nocy oraz deklarujący ponad 3 intensywne emocje, które związane były u nich z sięganiem po jedzenie.

Uzyskane wyniki podkreślają rolę bezsenności jako modulatora zachowań żywieniowych u kandydatów do zabiegu bariatrycznego. Z uwagi na fakt, że dostępne w piśmiennictwie dowody niekorzystnego wpływu problemów ze snem na spożycie pokarmu opierają się głównie na badaniach eksperymentalnego skrócenia czasu snu u uczestników [48, 49], a brak jest badań, w których zastosowano obiektywne pomiary snu, poczynione w niniejszej pracy obserwacje wydają się być tym bardziej wartościowe. Poprawa jakości snu jawi się jako ważny punkt interwencji, który może zwiększyć skuteczność terapii otyłości, w tym pomóc w utrzymaniu redukcji masy ciała uzyskanej w wyniku operacji bariatrycznej. Wykazane zależności między bezsennością i niską aktywnością fizyczną stanowią kolejny argument za tym przemawiający, ponieważ zmniejszona motywacja do ćwiczeń może być częściowo spowodowana zmęczeniem na skutek nieprzespanej nocy. Należy więc podkreślić, że jakość snu wpływa na metabolizm i odgrywa kluczową rolę w regulacji spożywania pokarmów i bilansu energetycznego, dlatego aspekt higieny snu powinien być brany pod uwagę zarówno w leczeniu jak i w profilaktyce otyłości.

Kolejny etap moich badań nad czynnikami ryzyka otyłości dotyczył oceny poziomu impulsywności, a wyniki zostały opublikowane w pracy (P3) pt.: „**Impulsivity and vitamin D in bariatric surgery candidates**” (Wrzosek M. i wsp. 2018, *Pharmacological Reports*).

Z uwagi na fakt, że liczba badań oceniających zależności między poziomem impulsywności a zachowaniami żywieniowymi u osób z otyłością jest mała, badania przeprowadzone w grupie pacjentów zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej wydają się być szczególnie interesujące.

Impulsywność definiujemy jako predyspozycję do reagowania w sposób szybki, nieprzemyślany, bez wyraźnej rozważenia oraz bez uwzględnienia negatywnych skutków tego

działania. Impulsywność jest związana z brakiem równowagi między impulsem skłaniającym do reakcji, a mechanizmami kontroli tego sygnału [50].

W pracy postawiona została hipoteza, że wysoki poziom impulsywności, a co za tym idzie słabsza kontrola impulsów, może być uznawana za czynnik sprzyjający zwiększeniu spożycia żywności smacznej lecz „niezdrowej”, co w konsekwencji może prowadzić do wzrostu dowozu energii i rozwoju otyłości.

W piśmiennictwie pojawiły się sugestie, że impulsywność może być związana z nadwagą i otyłością [51, 52]. Zaobserwowano związek między impulsywnością a przejadaniem się u dzieci [53] oraz spożywaniem średnio o ok. 30 kcal więcej podczas jednego eksperymentalnego posiłku przez kobiety, które cechowały się wyższym poziomem impulsywności [54]. Wynika stąd, że osoby z niską kontrolą impulsów mogą mieć trudności w kontrolowaniu rodzaju żywności, po którą sięgają, a także w kontrolowaniu ilości spożywanego jedzenia.

Prowadzone przeze mnie badania obejmowały pacjentów zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej, u których poziom impulsywności oceniany był za pomocą Skali Impulsywności Barratta (BIS-11). BIS-11 jest kwestionariuszem składającym się z 30 stwierdzeń odzwierciedlających sposób zachowania lub postępowania. Wysoki wynik punktowy całego kwestionariusza świadczy o znacznym poziomie impulsywności. W konstrukcji skali wyróżnia się trzy czynniki złożone, które są kombinacją czynników podstawowych, decydujących o impulsywności w różnych aspektach. Wg BIS-11 stosuje się podział na:

1. Impulsywność motoryczną, która związana jest z podejmowaniem działania bez przemyślenia, pod wpływem impulsu. Składają na nią: czynnik impulsywności ruchowej oraz wytrwałości.
2. Impulsywność wynikającą z zaburzenia uwagi, która charakteryzuje osoby niezdolne do koncentracji czy skupienia uwagi na zadaniu. Składają na nią: czynnik uwagi oraz niestabilność czynności poznawczych.
3. Impulsywność wynikającą z upośledzenia planowania. Osoby cechujące się taką impulsywnością są pozbawione samokontroli oraz orientacji w przyszłości. Składają na nią: czynnik samokontroli oraz zaangażowanie poznawcze.

Uzyskane wyniki pokazują, że wyższy poziom impulsywności u pacjentów z otyłością II i III stopnia wpływa na ich zachowania żywieniowe. Spośród badanych osób 69% deklarowało jedzenie w odpowiedzi na różne stany emocjonalne i u nich obserwowano wyższy poziom impulsywności związanej z zaburzeniami uwagi ocenianej

skalą BIS-11 w porównaniu do tych, którzy nie zgłaszali chęci jedzenia pod wpływem emocji. Natomiast pacjenci, którzy deklarowali więcej emocji, np. >3, mieli wyższy poziom impulsywności ogólnej w skali BIS-11, wyższy poziom impulsywności wynikającej z upośledzenia planowania, impulsywności związanej z zaburzeniami uwagi oraz impulsywności motorycznej. Badani, którzy codziennie sięgali po żywność typu *fast-food* oraz ci, którzy spożywali posiłki każdej nocy, charakteryzowali się najwyższym poziomem impulsywności ogólnej w skali BIS-11 oraz impulsywności wynikającej z zaburzenia uwagi, definiowanej jako brak umiejętności odroczenia gratyfikacji i przewidywania długofalowych konsekwencji własnych działań.

W prezentowanej publikacji oceniano również związek pomiędzy stanem zaopatrzenia organizmu w witaminę D u badanych pacjentów a poziomem impulsywności. Niskie stężenia 25(OH)D w surowicy występują u dużej części populacji i są często obserwowane u otyłych [55]. Ze względu na fakt, że istnieje coraz więcej dowodów na to, że witamina D odgrywa ważną rolę w modulacji centralnego układu nerwowego i wpływa na funkcjonowanie mózgu, co zostało opisane w pracy (P4) włączonej do osiągnięcia habilitacyjnego, temat ten wydaje się być szczególnie interesujący.

Uzyskane wyniki wskazują na istnienie statystycznie istotnego związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D w surowicy a poziomem impulsywności u badanych pacjentów. Pacjenci zakwalifikowani do operacji bariatrycznej, u których wykazano niedobór witaminy D (zdefiniowany jako 25(OH)D <10 ng/ml) mieli wyższy poziom impulsywności wynikającej z upośledzenia planowania. Fakt ten, może być związany z niewłaściwym składem codziennych posiłków i nieregularnym ich spożywaniem, co w konsekwencji może prowadzić do otyłości.

Reasumując, w pracy wykazano, że podwyższony poziom impulsywności może skutkować nieprawidłowymi zachowaniami żywieniowymi u otyłych. Stąd ocena poziomu impulsywności jawi się jako ważny punkt interwencji w postępowaniu z pacjentami z otyłością. Należy podkreślić, iż identyfikacja indywidualnych problemów i różnic psychologicznych oraz ocena stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D może mieć kluczowe znaczenie przy wyborze optymalnych programów terapeutycznych dla osób z otyłością.

W pracy (P4) pt.: „**Vitamin D and the central nervous system**” (Wrzosek M. i wsp. 2013, *Pharmacological Reports*) odnoszącej się do przedstawionych zależności dotyczących stężenia 25(OH)D i poziomu impulsywności u otyłych, dokonano

podsumowania zbiorczego dotychczas opublikowanego piśmiennictwa dotyczącego zaopatrzenia organizmu w witaminę D w aspekcie jej wpływu na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Ważnym elementem pracy było przedstawienie badań prowadzonych na zwierzętach ukazujących, że niedobór witaminy D może być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji mózgu. Warto zacytować tu badania, Harms i in. 2008, przeprowadzone na samicach myszy, które 6 tygodni przed zapłodnieniem oraz przez całą ciążę, były karmione dietą, która nie zawierała witaminy D oraz pozbawione promieniowania UVB [56]. Po 10 tygodniach od urodzenia ich młode, karmione już dietą wzbogaconą w witaminę D, poddano serii testów behawioralnych, w których wykazano, że przejawiały one na przykład zachowania hiperlokomotoryczne w porównaniu do zwierząt kontrolnych. W podobnym badaniu, przeprowadzonym przez Fernandes de Abreu i wsp. (2010), potomstwo samic będących na diecie pozbawionej witaminy D poddano testowi uczenia się w oparciu o sygnały zapachowe. Okazało się, że myszy z niedoborem witaminy D w okresie płodowym, w porównaniu do zwierząt kontrolnych, wykazywały zaburzenia uczenia się w 30 tygodniu od urodzenia. Ponadto za pomocą rezonansu magnetycznego stwierdzono u nich mniejsze rozmiary komór bocznych mózgu. Badania te wskazują, że prenatalne niedobory witaminy D powodowały zmiany w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu oraz zaburzenia funkcji poznawczych [57]. Także u pacjentów w podeszłym wieku niedobór witaminy D miał związek z pogorszeniem się funkcji poznawczych [58]. Ponadto amerykańskie badanie NHANES III (the third National Health and Nutrition Examination Survey), przeprowadzone w grupie 7 970 osób w wieku 15-39 lat, wykazało, że ryzyko występowania depresji było wyższe u osób z niskimi stężeniami 25(OH)D [59]. W badaniu przeprowadzonym w grupie osób w podeszłym wieku (65-95 lat) również ciężkość depresji korelowała z obniżonym stężeniem 25(OH)D w surowicy [60].

Obserwacje kliniczne sugerują związek niedoborów witaminy D z etiologią takich chorób OUN, jak: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane [61, 62]. Witamina D poprzez protekcyjne działanie na komórki układu nerwowego i wpływ na układ immunologiczny może hamować procesy prowadzące do destrukcji w OUN lub działać pośrednio poprzez uruchomienie procesów naprawczych. Działanie aktywnej formy witaminy D na układ nerwowy związane jest na przykład ze stymulacją ekspresji czynnika NGF (ang. *nerve growth factor*), czyli czynnika wzrostu nerwu, który jest niezbędny do różnicowania i wzrostu neuronów. Jest też ważnym elementem modulującym produkcję i uwalnianie neurotrofin i zwiększającym ilość czynnika

neurotroficznego pochodzenia glejowego (GDNF, ang. *glial cell line-derived neurotrophic factor*). Ponadto wykazano wpływ 1,25-dihydroksywitaminy D₃ na wzrost neurytów hipokampa oraz na syntezę takich neuromediatorów, jak acetylocholina, poprzez zwiększenie ekspresji genu enzymu acetylotransferazy cholinowej (CAT, choline acetyltransferase) [63, 64]. Stwierdzono również wpływ 1,25-(OH)₂D₃ na ekspresję genów związanych z neurotransmisją GABA-ergiczną oraz na ekspresję genu hydroksylazy tyrozyny (TH), która jest odpowiedzialna za biosyntezę katecholamin [65, 66]. Do działania neuroprotekcynowego witamina D₃ przyczynia się poprzez indukcję syntezy białek wiążących jony Ca²⁺ (np. parwoalbuminy) i utrzymywanie w ten sposób ważnej dla mózgu homeostazy wapnia [67]. Podanie 1,25-(OH)₂D₃ obniża ekspresję kanałów wapniowych zależnych od potencjału typu L w neuronach hipokampa, co wskazuje na ochronne działanie hormonalnej witaminy D na mózg poprzez zmniejszenie napływu jonów wapnia do neuronów [68]. Należy podkreślić, że utrzymanie stężenia jonów wapnia w komórkach nerwowych na odpowiednim poziomie jest szczególnie istotne dla ich prawidłowego funkcjonowania. W stanie fizjologicznym wzrost stężenia Ca²⁺ w komórce nerwowej przyczynia się do zwiększenia uwalniania kwasu glutaminowego i asparginowego, które pobudzają receptor NMDA (N-metylo-D-asparginowy) do otwarcia kanału wapniowego, co powoduje depolaryzację komórki nerwowej i wzrost napływu jonów Ca²⁺ przez kanały wapniowe zależne od napięcia. Wzrost stężenia tych jonów w cytosolu prowadzi do fuzji pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną i uwalniania substancji przekąźnikowych. Nadmiar wapnia w komórce nerwowej jest szkodliwy, ponieważ przyczynia się do zwiększenia uwalniania aminokwasów pobudzających i innych neuroprzekąźników, aktywacji syntazy tlenku azotu (NOS - ang. *nitric oxide synthase*) i powstawania wolnych rodników tlenowych oraz do aktywacji proteaz i lipaz powodujących uszkodzenie błony komórkowej i mitochondrialnej. Zaburzenie transportu jonów wapnia i jego wysokie stężenie uruchamia też kaskadę kwasu arachidonowego oraz nasila procesy peroksydacji lipidów. Witamina D stymuluje napływ jonów Ca²⁺ przez kanały wapniowe również w procesie SOCE (ang. *store-operated calcium entry*) tzn. sterowanymi zasobami wapnia i regulacja ta ma miejsce w takich komórkach, jak na przykład komórki mięśni szkieletowych czy limfocyty [69]. Wyniki badań wskazują, że neurony również uzupełniają wapń w tym mechanizmie. W tym wypadku białko STIM (ang. *Stromal Interacting Molecule*) pełni rolę sensorów stężenia jonów wapnia w komórce oraz regulatorów procesu SOCE. W neuronach białko STIM1 aktywuje SOCE, w przypadku spadku stężenia jonów wapnia. Natomiast białko STIM2 hamuje ten proces,

kiedy stężenie wapnia osiągnie już odpowiedni poziom [70]. Badania hodowli neuronów szczura wykazały, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zwiększa w tych komórkach poziom glutationu. Zredukowany glutation (GSH), dostarczany przez astrocyty do komórki nerwowej, jest podstawowym przeciwutleniaczem, który stanowi ochronę przed aktywnymi formami tlenu, czyli ROS (ang. *reactive oxygen species*) i apoptozą wywołaną poprzez stres oksydacyjny. Świadczy to o ważnym neuroprotekcynym działaniu aktywnej formy witaminy D_3 na drodze przeciwdziałania oksydacyjnym uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego [71]. Witamina D hamuje ponadto syntezę indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS, ang. *inducible nitric oxide synthase*) [72]. W warunkach niedotlenienia w neuronach dochodzi do aktywacji tego enzymu i powstania dużej ilości tlenu azotu, którego wysokie stężenie zapoczątkowuje kaskadę procesów neurotoksycznych i śmierć neuronów. Tlenek azotu jest bowiem prekursorem nadtlenu azotynu ONOO^- , który reagując np. z grupami sulfhydrylowymi (-SH) prowadzi do utraty aktywności przez szereg enzymów. Do uszkodzenia tkanki nerwowej dochodzi również poprzez reakcję z neurofilamentem L, a także poprzez uszkodzenie mitochondriów i zaburzenie procesów energetycznych komórki. Witamina D będąc inhibitorem indukowalnej syntazy tlenu azotu chroni mózg przed szkodliwym działaniem nadtlenu azotynu. Obniżenie aktywności tego enzymu może mieć znaczenie w ochronie tkanki nerwowej w przypadku chorób neurodegeneracyjnych [72]. Wyniki wielu badań wskazują na wpływ witaminy D na działanie układu immunologicznego i rozwój procesu zapalnego. Wykazano supresyjne działanie kalcytriolu na wytwarzanie interferonu gamma ($\text{IF-}\gamma$) czy interleukiny-2 (IL-2) poprzez stymulację syntezy interleukiny-10 (IL-10) zwanej inaczej czynnikiem hamującym syntezę cytokin [73]. Jednocześnie sądzi się, że rozwój depresji wiąże się z nadprodukcją prozapalnych cytokin, które zaburzają prawidłowy metabolizm komórek mózgu. Witamina D działając immunomodulująco może więc zmniejszać ryzyko rozwoju tych chorób. Dlatego też prawidłowe zaopatrzenie organizmu w witaminę D, na każdym etapie życia, ma istotny wpływ na jego funkcjonowanie i zapobieganie rozwojowi wielu chorób.

Badania epidemiologiczne wskazują na silny związek pomiędzy nadmierną masą ciała a występowaniem chorób cywilizacyjnych. W rozwoju zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości dużą rolę odgrywają substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, takie jak: leptyna, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, rezystyna, adiponektyna, wolne kwasy tłuszczowe (WKT) i wiele innych. Otyłości towarzyszy rozwój przewlekłego stanu

zapalnego niskiego stopnia oraz wzrost biosyntezy reaktywnych form tlenu. Sprzyja to powstawaniu zaburzeń metabolizmu lipidów i węglowodanów. Jednym z wiodących obecnie kierunków badań jest poszukiwanie czynników pomocnych w oszacowaniu ryzyka rozwoju chorób towarzyszących otyłości. Dlatego celem kolejnej pracy (P5) z przedstawianego cyklu pt.: „**Age at onset of obesity, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146 polymorphism, adiponectin levels and the risk of type 2 diabetes in obese patients**” (Wrzosek M. i wsp. 2017, *Arch Med Sci*) było określenie czynników zwiększających ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z otyłością.

Cukrzyca typu drugiego określana jest jako epidemia 21 wieku. W ostatnich latach notuje się coraz więcej przypadków zachorowań i szacowane jest, że do 2035 roku liczba osób chorujących na cukrzycę typu drugiego wzrośnie do 592 milionów [74]. Spośród czynników predysponujących do rozwoju cukrzycy na pierwszym miejscu wymieniana jest otyłość [75].

Jednak nie u wszystkich otyłych dochodzi do rozwoju cukrzycy, a jednocześnie u części otyłych cukrzyca rozwija się bardzo wcześnie. Dlatego w prezentowanej pracy dokonano analizy porównawczej osób otyłych z cukrzycą typu drugiego oraz bez cukrzycy typu drugiego, aby wyłonić markery biochemiczne i genetyczne różnicujące te grupy i mogące znaleźć zastosowanie we wczesnej identyfikacji otyłych o większej skłonności do rozwoju cukrzycy typu 2. Obecnie coraz większą uwagę przywiązuje się do poznania genetycznie uwarunkowanych predyspozycji do rozwoju cukrzycy. Jednym z kluczowych genów związanych z rozwojem cukrzycy typu 2, wyłonionym w badaniach całego genomu GWAS (ang. *genom-wide association studies*), jest gen *TCF7L2*, kodujący czynnik transkrypcyjny TCF4 [76]. Czynnikiem ten reguluje transkrypcję genów docelowych szlaku Wnt/beta-katenina, który ma wpływ na metabolizm lipidów, glukozy, rozwój embrionalny trzustki i dojrzewanie komórek β wysp trzustkowych [77]. Szczególnie znamieny dla rozwoju cukrzycy typu 2 jest wariant rs7903146 genu *TCF7L2*. Zamiana allele C na allel T ma wpływ na funkcję i morfologię komórek β wysp trzustkowych oraz stężenie insuliny w surowicy [78, 79]. W konsekwencji tych procesów u nosicieli allele T może dochodzić do zaburzenia homeostazy glukozy i rozwoju cukrzycy typu 2. Badania przeprowadzone w różnych grupach etnicznych wskazują, że allel T polimorfizmu rs7903146 istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [80-84].

Dotychczas brak było danych dokumentujących wpływ wariantu rs7903146 C/T genu *TCF7L2* na rozwój cukrzycy typu 2 u osób otyłych. Dlatego też celem prezentowanej

pracy była ocena związku między tym wariantem a rozwojem cukrzycy typu 2 u otyłych pacjentów narodowości polskiej.

W badanej grupie liczącej łącznie 474 otyłych, w tym 129 pacjentów z otyłością i współwystępującą cukrzycą typu 2, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w BMI pomiędzy pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy. Znaczna część uczestników badania (49,8%) miała BMI powyżej 40 kg/m². Spośród pacjentów z cukrzycą typu drugiego (CT2) 45% stosowało leki hipoglikemizujące, 31% otrzymywało insulinę, a 24% pacjentów otrzymywało insulinę i leki hipoglikemizujące. Pomimo leczenia, pacjenci z CT2 mieli wyższe stężenia glukozy, wyższe HbA1c% oraz wyższy wskaźnik HOMA-IR niż osoby bez cukrzycy. U otyłych z CT2 zaobserwowano częstsze występowanie dyslipidemii (73%) niż u otyłych bez CT2 (44%, $p < 0,001$).

Stwierdzono istotne różnice w rozkładzie genotypów polimorfizmu rs7903146 *TCF7L2* między otyłymi chorymi na cukrzycę a otyłymi bez cukrzycy zarówno w modelu dominującym jak i recesywnym. Nosiciele genotypu TT mieli trzykrotnie wyższe ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w porównaniu z homozygotami CC (OR=3,02; 95% CI: 1,31-6,93). Zależność ta pozostała istotna statystycznie również po uwzględnieniu w analizie innych istotnych parametrów wpływających na ryzyko rozwoju cukrzycy typu drugiego, takich jak: płeć, wiek wystąpienia otyłości, dyslipidemia oraz niskie stężenie adiponektyny w surowicy. Wykazano bowiem, że wśród pacjentów z cukrzycą 46% stanowili mężczyźni, w przeciwieństwie do 26% mężczyzn w grupie bez cukrzycy ($p < 0,001$), i mieli oni ponad dwukrotnie większe ryzyko (OR=2,42; 95% CI: 1,59-3,70) występowania cukrzycy niż kobiety. Dodatkowo pacjenci, u których otyłość została zdiagnozowana ≥ 20 r.ż. mieli wyższe ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w porównaniu z pacjentami, u których otyłość została zdiagnozowana < 20 r.ż. (OR=5,16; CI: 3,26 - 8,17). Stężenie adiponektyny w surowicy było istotnie statystycznie niższe u otyłych z cukrzycą (3,6 $\mu\text{g/ml}$) niż u otyłych bez cukrzycy (5,6 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$). Niskie stężenie adiponektyny w badanej grupie pacjentów, określone jako wartość poniżej 50 percentyla (4,87 $\mu\text{g/ml}$) wiązało się z prawie 6-krotnie wyższym ryzykiem występowania CT2 (OR=5,93; 95% CI: 3,81 - 9,21). Mając na uwadze, że polimorfizm rs7903146 *TCF7L2* był istotnie związany z ryzykiem CT2, przeprowadzone zostały dalsze analizy, w których wykazano, że całkowite stężenie adiponektyny w surowicy nie różniło się istotnie w zależności od badanego genotypu zarówno w całej grupie badanych jak i w podgrupach z oraz bez CT2. Wszystkie zmienne, które były istotnie związane z występowaniem CT2 w modelu jednoczynnikowym, zostały następnie włączone do

wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej, w której wykazano, że późniejszy wiek wystąpienia otyłości był najsilniejszym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2, drugim było stężenie adiponektyny w surowicy <50 percentyla, a trzecim w kolejności był genotyp TT badanego wariantu genu *TCF7L2*.

Biorąc pod uwagę duże różnice w stężeniu adiponektyny pomiędzy otyłymi z i bez CT2, przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a badanymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi. U osób otyłych bez cukrzycy stężenie adiponektyna w surowicy było ujemnie skorelowana z masą ciała, BMI, glukozą, insuliną i HOMA-IR. Natomiast u otyłych z cukrzycą nie stwierdzono tych korelacji, co wskazuje, że inne czynniki związane z cukrzycą typu 2, nie otyłość *per se*, zaburzają te zależności.

Adiponektyna jest hormonem białkowym wydzielanym przez adipocyty. Wpływa na metabolizm glukozy poprzez hamowanie jej produkcji w wątrobie. Jej działanie opiera się na stymulacji receptora AdipoR1 (występującego głównie w mięśniach szkieletowych, w mniejszych ilościach w mózgu, wątrobie, komórkach β trzustki, makrofagach) oraz receptora AdipoR2 (występującego głównie w wątrobie i w mięśniach szkieletowych). Stymulacja tych receptorów powoduje zwiększenie aktywności AMPK (ang. *5'AMP-activated protein kinase*, kinazy aktywowanej 5'AMP) i aktywuje PPAR γ (ang. *peroxisome proliferator activated receptor gamma*, receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów), co skutkuje zwiększeniem β -oksydacji kwasów tłuszczowych, obniżeniem syntezy glukozy i wzrostem wychwytu glukozy przez komórki. W efekcie adiponektyna przyczynia się do wzrostu insulinowrażliwości [85]. Badania nad patogenezą otyłości dowiodły, iż zwiększeniu masy tkanki tłuszczowej towarzyszy obniżenie sekrecji adiponektyny. Wynika to z faktu, że cytokiny wydzielane przez nadmiernie obciążone lipidami adipocyty obniżają ekspresję genu dla adiponektyny [86, 87]. Niskie stężenie adiponektyny u osób otyłych może wpływać na wiele procesów metabolicznych zachodzących w organizmie, a szczególnie na zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę.

U osób z cukrzycą typu drugiego stwierdzono obniżoną sekrecję adiponektyny [88, 89]. Niniejsze badanie potwierdza te obserwacje oraz dodatkowo wskazuje, iż stężenie adiponektyny jest istotnie niższe u otyłych z cukrzycą w porównaniu do otyłych bez cukrzycy. Ponadto u otyłych chorujących na cukrzycę brak jest korelacji między stężeniem adiponektyny a parametrami gospodarki węglowodanowej, z czego można wnioskować, że fizjologiczna rola adiponektyny u otyłych z cukrzycą jest istotnie zaburzona. Stężenie

adiponektyny może być markerem nasilenia zaburzeń metabolizmu węglowodanów u tych pacjentów. Konieczne są dalsze badania w celu określenia użyteczności oceny stężenia adiponektyny oraz genotypu polimorfizmu rs7903146 *TCF7L2* w praktyce klinicznej w prognozowaniu ryzyka rozwoju zaburzeń homeostazy glukozy u pacjentów z otyłością.

W kolejnej pracy (P6) pt.: „**Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension**” (Wrzosek M. i wsp. 2015, *Journal of Physiology and Pharmacology*) skoncentrowałam się na wpływie otyłości, wariantów genu kodującego enzym konwertazę angiotensyny (ACE) oraz genu kodującego endotelialną syntazę tlenku azotu (NOS3) na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Powszechnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze bardzo często współwystępuje z otyłością. Uważa się ponadto, że otyłość sprzyja rozwojowi nadciśnienia [90, 91]. Jednak nie wszystkie osoby otyłe mają nadciśnienie tętnicze, co wskazuje na znaczne zróżnicowanie odpowiedzi na zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości, a sprzyjające powstawaniu nadciśnienia. Dlatego w pracy postawiono hipotezę, że interakcje między otyłością a czynnikami genetycznymi związanymi z regulacją ciśnienia krwi mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Spośród wielu badanych genów związanych ze szlakami regulacji ciśnienia krwi, gen enzymu konwertującego angiotensynę (*ACE*) oraz gen endotelialnej syntazy tlenku azotu (*NOS3*) wydają się mieć szczególne znaczenie, jednak wyniki dotychczasowych prac nie potwierdzają jednoznacznie ich wpływu na rozwój nadciśnienia tętniczego [92-94]. W pracy skoncentrowano się na czterech polimorfizmach: *ACE* I/D, *NOS3* 4a/4b, G894T oraz -T786C i potwierdzono, że częstość ich występowania w populacji polskiej nie odbiega od tej obserwowanej w innych populacjach europejskich [95, 96]. Stosując wieloczynnikową analizę regresji logistycznej wykazano, że wiek powyżej 45 roku życia (OR=4,79), otyłość (OR=3,27), cukrzyca (OR=3,40), dyslipidemia (OR=2,04), palenie tytoniu (OR=1,93) i płeć męska (OR=1,62) są ważnymi czynnikami ryzyka nadciśnienia tętniczego. W całej badanej grupie (n=1027) nie stwierdzono natomiast znaczącego wpływu wariantów badanych genów *ACE* i *NOS3* na to ryzyko.

Ponieważ osoby otyłe miały ponad trzykrotnie wyższe ryzyko (OR = 3,27, 95% CI: 2,37-4,52) rozwoju nadciśnienia tętniczego niż nieotyle, został oszacowany wpływ badanych wariantów genów *ACE* i *NOS3* na ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze u osób otyłych. Wykazano, że wśród pacjentów z otyłością allel *NOS3* 894T był związany z wyższym ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego. Ryzyko zachorowania na

nadciśnienie tętnicze w odniesieniu do wariantu *NOS3* G894T rozpatrywano wykorzystując trzy modele porównawcze: recesywny, dominujący i addytywny. Analiza genotypów w modelu recesywnym wykazała, że osoby otyłe z genotypem TT mają dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia w stosunku do osób otyłych z genotypem TG i GG (OR=2,00, P = 0,046, $P_{fit} = 0,286$). Allel T *NOS3* 894 związany jest z zamianą glutaminianu (Glu) na asparaginian (Asp) w pozycji 298 kodowanego białka, co prowadzi do zmniejszonej aktywności endotelialnej syntazy tlenku azotu oraz jej zwiększonej podatności na rozkład przez enzymy proteolityczne endothelium, co skutkuje obniżeniem poziomu tlenku azotu (NO), ważnego czynnika wazodilatacyjnego w naczyniach krwionośnych [97]. Należy jednak podkreślić, że nadciśnienie tętnicze jest chorobą wieloczynnikową i wielogenową, zaś związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a badanymi wariantami genetycznymi może być modulowany przez wiele innych czynników. Potwierdziła to wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej, wskazując, że w obecności tak silnych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego jak: wiek > 40 r.ż., cukrzyca, palenie papierosów, dyslipidemia, płeć męska, efekt wpływu wariantu genetycznego *NOS3* G894T uległ osłabieniu. Wyniki tych badań były prezentowane na 7th International Symposium on Arteriosclerosis (ISA 2015).

Kolejna z prac (P7) prezentowanego cyklu pt.: „**New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese**” (Jablonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G, *Kardiologia Polska*, 2017) dotyczy oceny niestandardowych wskaźników dystrybucji tkanki tłuszczowej jako istotnych markerów pomocnych w oszacowaniu ryzyka chorób towarzyszących otyłości. Zasadność stosowania tylko wskaźnika BMI jako miernika ryzyka powikłań metabolicznych jest problematyczna. Wskazywane są też inne parametry, jako lepiej określające otyłość brzuszną i ilość tkanki tłuszczowej, bez interferencji masy mięśniowej, kostnej czy ilości płynów ustrojowych w organizmie.

W praktyce klinicznej otyłość klasyfikujemy w oparciu o dystrybucję tkanki tłuszczowej i wyróżniamy typ androidalny (brzuszny) oraz gynoidalny (pośladkowo-udowy). Jednym z parametrów pomocnych przy ocenie typu otyłości jest stosunek obwodu pasa do obwodu bioder (wskaźnik WHR). Wartość $WHR \geq 0,85$ u kobiet i $WHR \geq 0,90$ u mężczyzn świadczy o otyłości androidalnej. Innym parametrem służącym do definiowania rodzaju otyłości jest obwód w pasie (WC, *waist circumference*), którego wysoka wartość świadczy o otyłości brzusznej. W Europie otyłość brzuszną rozpoznaje się, gdy obwód w

pasie wynosi >80 cm u kobiet, a u mężczyzn >94 cm, natomiast w Stanach Zjednoczonych u kobiet >88 cm, a u mężczyzn >102 cm. Otyłość androidalna jest szczególnie niebezpieczna dla zdrowia, ponieważ adipocyty trzewne charakteryzują się nadmierną aktywnością lipolityczną, opornością na antylipolityczne działanie insuliny i zwiększoną sekrecją cytokin. Do rozwoju insulinooporności doprowadza głównie nieprawidłowy metabolizm wolnych kwasów tłuszczowych. Dochodzi do zaburzenia homeostazy glukozy z powodu zmniejszenia wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek organizmu na insulinę. Nagromadzenie wisceralnej tkanki tłuszczowej jest tak silnie związane z cukrzycą typu 2, że do określenia tych coraz częściej współistniejących schorzeń, zaproponowano wspólny termin – „DIABESITY”. Otyłość brzuszna jest jedną z cech niezbędnych do zdiagnozowania u pacjenta zespołu metabolicznego zgodnie z definicją IDF (ang. *International Diabetes Federation* - Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy). Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad wzrosła liczba osób z otyłością brzuszną zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Szczególnie niepokojący jest fakt, że odsetek osób z otyłością androidalną najbardziej wzrósł w populacji ludzi młodych w wieku 25-34 lata. Można też dostrzec pewne różnice etniczne, bowiem w Stanach Zjednoczonych zaobserwowano, że wśród rasy czarnej otyłość brzuszna w większym stopniu dotyka kobiet, natomiast w obrębie rasy białej - mężczyzn [98].

Zaproponowanie wskaźnika dystrybucji tkanki tłuszczowej o wyższej czułości i specyficzności niż rutynowo stosowane parametry, takie jak obwód pasa (WC), czy wskaźnik WHR (stosunek obwodu pasa do obwodu bioder) mogłoby być niezwykle istotne dla oszacowania ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością. Dlatego celem badania była ocena związku pomiędzy wskaźnikiem zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAI, *visceral adiposity index*), wskaźnikiem otluszczenia ciała (BAI, *body adiposity index*) czy wskaźnikiem WHtR (ang. *waist-to-height ratio*) a zaburzeniami metabolicznymi wśród pacjentów z otyłością. U wszystkich pacjentów dokonano pomiaru masy ciała, wzrostu, obwodu pasa, bioder, a także obliczono wskaźniki: BMI, WHR, WHtR, VAI i BAI. Opierając się na analizie bioimpedancji (TANITA MC 180MA), dokonano oceny składu ciała, w tym: zawartości tkanki tłuszczowej (FM) oraz zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT). W celu wyliczenia wskaźnika VAI, w przeciwieństwie do wskaźników WC czy WHR, uwzględniamy zarówno parametry antropometryczne (WC, BMI) jak i metaboliczne (HDL-cholesterol, trójglicerydy), co jest szczególnie istotne w kontekście oceny ryzyka występowania powikłań otyłości. U osób zdrowych, z prawidłową masą ciała i prawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, u

których stężenie trójglicerydów i HDL-cholesterolu mieści się w granicach uznawanych za prawidłowe, przyjmuje się wartość $VAI=1$. W niniejszym badaniu, wskaźnik VAI wynosił $2,7\pm 1,7$ oraz istotnie korelował z badanymi parametrami biochemicznych i antropometrycznych, w tym dodatkowo ze stężeniem glukozy i insuliny we krwi oraz ze wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR. Analogiczne zależności w populacji polskiej zaobserwowano w badaniu Stępień i wsp. [99]. Ponadto w piśmiennictwie przybywa prac dotyczących różnych grup etnicznych i wskazujących, że wzrost wskaźnika VAI jest istotnym markerem ryzyka występowania insulinooporności u obu płci, a nawet u badanych bez otyłości centralnej [99]. Prezentowana praca wskazuje również na występowanie istotnych dodatnich korelacji pomiędzy wskaźnikiem WHtR a parametrami świadczącymi o zaburzeniach gospodarki węglowodanowej (wzrost stężenia glukozy, insuliny oraz wartości HOMA-IR) u badanych pacjentów i potwierdza opinię, że WHtR może być niezależnym prognostykiem występowania insulinooporności [100].

Reasumując, spośród badanych wskaźników dystrybucji tkanki tłuszczowej wskazano na VAI i WHtR, jako na parametry najlepiej korelujące z insulinoopornością u badanych pacjentów. Wskaźniki te mogą być stosowane jako dodatkowy parametr pomocny w diagnozowaniu oporności na insulinę. Ich zaletą jest to, że mogą być stosowane rutynowo, gdyż nie wymagają użycia kosztownych czy czasochłonnych analiz.

Do operacji bariatrycznej zgłaszają się pacjenci z wczesnym lub późnym wiekiem zachorowania na otyłość, a co za tym idzie o różnym stopniu nasilenia powikłań otyłości. Oszacowanie tych różnic jest kluczowe w postępowaniu z kandydatem do operacji bariatrycznej. Dlatego zagadnienie to stało się przedmiotem badań prezentowanej pracy **(P8)** pt.: „**Early-onset of obesity and adult-onset of obesity as factors affecting patient characteristics prior to bariatric surgery**” (Wrzosek M. i wsp.) opublikowanej w *Obesity Surgery* w 2018.

Silny związek pomiędzy nadmierną masą ciała a występowaniem chorób cywilizacyjnych, takich jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, jest ugruntowany i nie budzi wątpliwości [101-103]. Jednak nie u wszystkich otyłych stwierdza się zaburzenia metaboliczne typowo powiązane z nadmierną akumulacją tkanki tłuszczowej [104] i w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych częstość takich przypadków oceniana jest na 10-30% [105-107]. Operacja bariatryczna jest uznawaną metodą leczenia otyłości olbrzymiej i często jest jedyną metodą uzyskania trwałej redukcji masy ciała u pacjenta, w sytuacji, gdy leczenie zachowawcze nie przynosi już

spodziewanego efektu lub ma nietrwały charakter [108]. Do leczenia operacyjnego otyłości zgłaszają się pacjenci z różnym czasem trwania otyłości. Dlatego celem niniejszej pracy była ocena różnic w charakterystyce pacjentów przed operacją bariatryczną w odniesieniu do wieku wystąpienia otyłości i ryzyka rozwoju chorób współwystępujących z otyłością, takich jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny (OBS) i niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD).

W niniejszym badaniu wykazano, że pacjenci z wczesnym wiekiem zdiagnozowania otyłości (<20 r.ż.) mieli wyższe BMI, większą masę tkanki tłuszczowej (FM), wyższą procentową zawartość tłuszczu w organizmie (%FM) oraz wyższe ryzyko zachorowania na otyłość III stopnia ($BMI \geq 40$) niż pacjenci z otyłością zdiagnozowaną ≥ 20 roku życia. Wyniki te są zgodne z badaniem *the Fels Longitudinal Study* [109], w którym wykazano, że osoby z bardzo wczesnie zdiagnozowaną nadwagą miały wyższe wartości wskaźnika BMI w porównaniu z osobami, u których do rozwoju nadwagi dochodziło w późniejszym wieku.

Z drugiej strony badanie *the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort* dotyczące ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które obejmowało uczestników w wieku 12-13 lat w momencie badania podstawowego oraz po 35 latach w badaniu kontrolnym ($n = 506$) wykazało, że dziecięcy wskaźnik BMI był predyktorem rozwoju zespołu metabolicznego, hiperglikemii oraz cukrzycy typu 2 w wieku dorosłym. Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy pomiarami antropometrycznymi w wieku dziecięcym a podwyższonym stężeniem trójglicerydów lub niskim stężeniem HDL-cholesterolu w przyszłości [110]. Sugeruje to, że związek między otyłością zdiagnozowaną we wczesnym wieku a ryzykiem zaburzeń metabolicznych w dorosłości jest zależnością złożoną, co wynika bezpośrednio z faktu, że osoby otyłe pod względem profilu metabolicznego nie są grupą jednorodną [111].

W prezentowanej pracy wykazano, że wśród pacjentów z otyłością zdiagnozowaną < 20 r.ż., pomimo dłuższego czasu trwania otyłości i wyższego BMI, częstość występowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 była znacznie niższa niż w przypadku pacjentów z otyłością zdiagnozowaną w wieku powyżej 20 roku życia.

Również częstość występowania dyslipidemii i NAFLD była niższa u pacjentów z otyłością zdiagnozowaną < 20 roku życia, jednak analizy wieloczynnikowe nie potwierdziły istotnej siły tych zależności.

W badaniu Brochu i in. wykazano, że wczesny początek otyłości (<20 lat) wiązał się z bardziej korzystnym profilem metabolicznym i mniejszą ilością trzewnej tkanki tłuszczowej w grupie kobiet [112]. Zgodnie z powyższym wiek pacjenta może

determinować rozkład tkanki tłuszczowej i jej ilość. Młodszy pacjenci, pomimo wieloletniej otyłości, mogą mieć mniej tłuszczu trzewnego i wątrobowego, niezależnie od całkowitej ilości tkanki tłuszczowej, co będzie miało wpływ na rozwój powikłań związanych z otyłością. Taki rozkład tkanki tłuszczowej może utrzymywać się przez cały okres życia i skutkować mniejszą częstością zachorowań np. na cukrzycę typu 2 u tych pacjentów, co potwierdzono w niniejszym badaniu. Ocenie poddałam także wskaźniki stanu zapalnego takie jak IL-6 oraz CRP, w odniesieniu do których nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami różniącymi się wiekiem zdiagnozowania otyłości. Uzyskane wyniki pokazują, że wczesny wiek rozwoju otyłości, a w związku z tym dłuższy okres jej trwania nie jest związany z nasileniem stanu zapalnego niskiego stopnia.

Otyłość jest również istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia bądź czynnikiem nasilającym objawy obturacyjnego bezdechu sennego, zaś redukcja masy ciała w wyniku zastosowania diety lub zabiegu chirurgicznego istotnie wpływa na obniżenie wartości wskaźnika AHI [113, 114]. W przypadku badanej grupy pacjentów zaobserwowano, że osoby z późnym wiekiem zachorowania na otyłość charakteryzuje istotnie wyższa wartość wskaźnika AHI w porównaniu do pacjentów z otyłością zdiagnozowaną <20 lat. Wyniki te sugerują, że w tej grupie pacjentów wczesne podejmowanie skutecznego leczenia prowadzącego do długotrwałej redukcji masy ciała może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka wystąpienia obturacyjnego bezdechu sennego w przyszłości.

Przedstawione przeze mnie obserwacje sugerują, że wiek wystąpienia otyłości winien być jednym z istotnych czynników pomocnych przy klasyfikacji pacjentów do operacji bariatrycznej. Mimo obiegowej opinii, że dłuższy czas trwania otyłości związany jest z większą ilością komplikacji zdrowotnych, wykazaliśmy, że pacjenci z wczesnym wiekiem otyłości, a w konsekwencji z wieloletnią otyłością, mogą mieć niższe ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2.

Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie oraz ustalenie czy wczesny wiek wystąpienia otyłości w istocie może mieć związek z fenotypem tzw. „zdrowego otyłego” (ang. *metabolically healthy obesity*, MHO). Ustalenie tej zależności miałyby duże znaczenie w przypadku klasyfikacji pacjentów do operacji, ponieważ dostępne dane wskazują, że osoby z fenotypem MHO w porównaniu do osób otyłych, u których występują zaburzenia metaboliczne, mogą nie odnosić istotnych korzyści ze zmiany stylu życia i sposobu żywienia [115, 116].

Reasumując, u pacjentów z wczesnym początkiem otyłości tempo rozwoju zaburzeń metabolicznych jest wolniejsze mimo dłuższego czasu trwania otyłości. Świadomość tego faktu jest ważna dla procesu kwalifikacji do operacji bariatrycznej. W przypadku tych pacjentów brak zaburzeń metabolicznych nie powinien być czynnikiem opóźniającym interwencję chirurgiczną, zaś wcześniejsza kwalifikacja do operacji bariatrycznej może zapobiec pojawieniu się zaburzeń towarzyszących otyłości w przyszłości.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych badań, które stały się podstawą publikacji i przedłożonego osiągnięcia naukowego, wskazują że:

1. Istnieje silny związek wariantu rs9930506 genu *FTO* ze wskaźnikiem BMI w polskiej populacji. Homozygoty GG charakteryzują się wyższą wartością wskaźnika BMI niż nosiciele allele A. Ponadto nosiciele allele G wariantu rs9930506 genu *FTO* mają wyższe ryzyko rozwoju otyłości. Jest to ważny argument wskazujący na potrzebę ciągłego i intensywnego działania na rzecz promowania zmian w stylu życia i sposobie żywienia, aby powstrzymać epidemię otyłości.
2. U osób z otyłością istnieją złożone zależności pomiędzy zachowaniami żywieniowymi a zaburzeniami snu, zaburzeniami depresyjnymi i impulsywnością. Ich identyfikacja jest szczególnie istotna dla zwiększenia skuteczności leczenia otyłości.
3. Właściwy stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D we wszystkich okresach życia ma istotny wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego i może wpływać na poziom impulsywności oraz kontrolę zachowań żywieniowych. Podwyższony poziom impulsywności sprzyja sięganiu po pokarm pod wpływem emocji.
4. Osoby otyłe będące nosicielami allele *NOS3* 894T charakteryzują się istotnie wyższym ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego niż otyli nie będący nosicielami tego wariantu genetycznego.

5. Wiek rozwoju otyłości oraz wariant rs7903146 genu *TCF7L2* są ważnymi czynnikami determinującym ryzyko zachorowania na cukrzycę u otyłych pacjentów.
6. Sekrecja i fizjologiczna rola adiponektyny u osób otyłych z cukrzycą jest istotnie zaburzona w porównaniu z otyłymi bez cukrzycy. Ocena zmian poziomu adiponektyny może być markerem ryzyka rozwoju/nasilenia zaburzeń metabolizmu węglowodanów u otyłych pacjentów.
7. Wskaźniki dystrybucji tkanki tłuszczowej VAI i WHtR są istotnymi markerami insulinooporności u otyłych pacjentów. Dystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie odgrywa szczególną rolę zarówno w prognostyce jak i w prewencji zaburzeń metabolicznych.
8. Wiek wystąpienia otyłości jest istotnym czynnikiem determinującym ryzyko występowania chorób towarzyszących otyłości i jest niezbędny do pełnej charakterystyki otyłych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych. Wczesny wiek otyłości wiąże się z wysokim BMI w wieku dorosłym, ale daje mniejsze zagrożenie chorobami metabolicznymi.

Powyższe obserwacje mają istotne znaczenie, ponieważ w sposób bezpośredni wskazują na specyficzne czynniki biochemiczne, genetyczne i antropometryczne związane z rozwojem otyłości i jej powikłań oraz na nowe możliwości oddziaływań terapeutycznych ukierunkowanych na kontrolę emocji w sytuacjach zwiększonego ryzyka nieprawidłowych zachowań żywieniowych związanych z zaburzeniami snu oraz zaburzeniami depresyjnymi. Ocena tych czynników może być pomocna w identyfikacji osób o większej predyspozycji do nadmiernego przyrostu masy ciała i rozwoju chorób towarzyszących otyłości. Poprawa jakości snu, stanu psychicznego pacjenta i stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D mogą istotnie przyczyniać się do zwiększenia skuteczności terapii otyłości. Interdyscyplinarne podejście ukierunkowane na indywidualne cechy i potrzeby danego pacjenta, jest kluczowe dla podejmowania wczesnych działań zapobiegających niepowodzeniu terapii otyłości i zwiększających jej efektywność.

Piśmiennictwo:

1. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
2. Swinburn, B.A., et al., *The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments.* Lancet, 2011. **378**(9793): p. 804-14.
3. *Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults.* Lancet, 2017. **390**(10113): p. 2627-2642.
4. Hales, C.M., et al., *Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016.* NCHS Data Brief, 2017(288): p. 1-8.
5. Biela, U., et al., *[Incidence of overweight and obesity in women and men between the ages of 20-74. Results of the WOBASZ program].* Kardiol Pol, 2005. **63**(6 Suppl 4): p. S632-5.
6. Pajak, A., et al., *Body mass index and risk of death in middle-aged men and women in Poland. Results of POL-MONICA cohort study.* Kardiol Pol, 2005. **62**(2): p. 95-105; discussion 106-7.
7. Stepaniak, U., et al., *Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005).* Pol Arch Med Wewn, 2016. **126**(9): p. 662-671.
8. Polakowska, M., *Związek nadwagi i otyłości z ciśnieniem tętniczym. Badanie WOBASZ.* Endokrynologia Otyłości i Zaburzeń Przemiany Materii, 2011. **7**(2): p. 125.
9. Drygas, W., et al., *Epidemiology of physical activity in adult Polish population in the second decade of the 21st century. Results of the NATPOL 2011 study.* Int J Occup Med Environ Health, 2013. **26**(6): p. 846-55.
10. Stunkard, A.J., K.C. Allison, and J.P. O'Reardon, *The night eating syndrome: a progress report.* Appetite, 2005. **45**(2): p. 182-6.
11. Must, A., et al., *The disease burden associated with overweight and obesity.* JAMA, 1999. **282**(16): p. 1523-9.
12. Abdelaal, M., C.W. le Roux, and N.G. Docherty, *Morbidity and mortality associated with obesity.* Ann Transl Med, 2017. **5**(7): p. 161.
13. Global, B.M.I.M.C., et al., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents.* Lancet, 2016. **388**(10046): p. 776-86.
14. Drenick, E.J., et al., *Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men.* Jama, 1980. **243**(5): p. 443-5.
15. Malik, V.S., W.C. Willett, and F.B. Hu, *Global obesity: trends, risk factors and policy implications.* Nat Rev Endocrinol, 2013. **9**(1): p. 13-27.
16. Tremmel, M., et al., *Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review.* Int J Environ Res Public Health, 2017. **14**(4).
17. De Niet, J.E. and D.I. Naiman, *Psychosocial aspects of childhood obesity.* Minerva Pediatr, 2011. **63**(6): p. 491-505.
18. Yazdani, N.P.C., et al., *Relationship between Body Image and Psychological Well-being in Patients with Morbid Obesity.* Int J Community Based Nurs Midwifery, 2018. **6**(2): p. 175-184.

19. Carpenter, K.M., et al., *Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study*. Am J Public Health, 2000. **90**(2): p. 251-7.
20. Papadopoulos, S. and L. Brennan, *Correlates of weight stigma in adults with overweight and obesity: A systematic literature review*. Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(9): p. 1743-60.
21. Mbata, G. and J. Chukwuka, *Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome*. Ann Med Health Sci Res, 2012. **2**(1): p. 74-7.
22. Berthoud, H.R., *The neurobiology of food intake in an obesogenic environment*. Proc Nutr Soc, 2012. **71**(4): p. 478-87.
23. Schousboe, K., et al., *Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries*. Twin Res, 2003. **6**(5): p. 409-21.
24. Silventoinen, K., et al., *The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies*. Int J Obes (Lond), 2010. **34**(1): p. 29-40.
25. Rokholm, B., et al., *Increased genetic variance of BMI with a higher prevalence of obesity*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. e20816.
26. Fredriksson, R., et al., *The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain*. Endocrinology, 2008. **149**(5): p. 2062-71.
27. Hess, M.E., et al., *The fat mass and obesity associated gene (Fto) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry*. Nat Neurosci, 2013. **16**(8): p. 1042-8.
28. Zhang, M., et al., *The Demethylase Activity of FTO (Fat Mass and Obesity Associated Protein) Is Required for Preadipocyte Differentiation*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0133788.
29. Sentinelli, F., et al., *Association of FTO polymorphisms with early age of obesity in obese Italian subjects*. Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 872176.
30. Scuteri, A., et al., *Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits*. PLoS genetics, 2007. **3**(7): p. e115.
31. Li, H., et al., *Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population*. Diabetes, 2008. **57**(1): p. 264-8.
32. Scuteri, A., et al., *Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits*. PLoS Genet, 2007. **3**(7): p. e115.
33. Goutzelas, Y., et al., *Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults*. Gene, 2017. **613**: p. 10-13.
34. Leproult, R. and E. Van Cauter, *Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism*. Endocr Dev, 2010. **17**: p. 11-21.
35. Spiegel, K., et al., *Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite*. Ann Intern Med, 2004. **141**(11): p. 846-50.
36. Taheri, S., et al., *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index*. PLoS Med, 2004. **1**(3): p. e62.
37. Katagiri, R., et al., *Low intake of vegetables, high intake of confectionary, and unhealthy eating habits are associated with poor sleep quality among middle-aged female Japanese workers*. J Occup Health, 2014. **56**(5): p. 359-68.
38. Palmese, L.B., et al., *Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity*. Schizophr Res, 2011. **133**(1-3): p. 238-43.

39. Trinko, R., et al., *Neural mechanisms underlying obesity and drug addiction*. *Physiol Behav*, 2007. **91**(5): p. 499-505.
40. Volkow, N.D., et al., *Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors*. *Neuroimage*, 2008. **42**(4): p. 1537-43.
41. Davis, C., et al., *From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity*. *Appetite*, 2007. **48**(1): p. 12-9.
42. Furihata, R., et al., *Self-help behaviors for sleep and depression: a Japanese nationwide general population survey*. *J Affect Disord*, 2011. **130**(1-2): p. 75-82.
43. Huang, C., et al., *Independent and combined relationship of habitual unhealthy eating behaviors with depressive symptoms: A prospective study*. *J Epidemiol*, 2017. **27**(1): p. 42-47.
44. Pearson, N.J., L.L. Johnson, and R.L. Nahin, *Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 national health interview survey data*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(16): p. 1775-82.
45. Young, T., P.E. Peppard, and S. Taheri, *Excess weight and sleep-disordered breathing*. *J Appl Physiol* (1985), 2005. **99**(4): p. 1592-9.
46. Ong, J.C. and M.R. Crawford, *Insomnia and Obstructive Sleep Apnea*. *Sleep Med Clin*, 2013. **8**(3): p. 389-398.
47. Tsuno, N., A. Besset, and K. Ritchie, *Sleep and depression*. *J Clin Psychiatry*, 2005. **66**(10): p. 1254-69.
48. Hogenkamp, P.S., et al., *Acute sleep deprivation increases portion size and affects food choice in young men*. *Psychoneuroendocrinology*, 2013. **38**(9): p. 1668-74.
49. Chapman, C.D., et al., *Acute sleep deprivation increases food purchasing in men*. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. **21**(12): p. E555-60.
50. Moeller, F.G., et al., *Psychiatric aspects of impulsivity*. *Am J Psychiatry*, 2001. **158**(11): p. 1783-93.
51. Delgado-Rico, E., et al., *BMI predicts emotion-driven impulsivity and cognitive inflexibility in adolescents with excess weight*. *Obesity (Silver Spring)*, 2012. **20**(8): p. 1604-10.
52. Sutin, A.R., et al., *Personality and obesity across the adult life span*. *J Pers Soc Psychol*, 2011. **101**(3): p. 579-92.
53. van den Berg, L., et al., *Association between impulsivity, reward responsiveness and body mass index in children*. *Int J Obes (Lond)*, 2011. **35**(10): p. 1301-7.
54. Guerrieri, R., C. Nederkoorn, and A. Jansen, *How impulsiveness and variety influence food intake in a sample of healthy women*. *Appetite*, 2007. **48**(1): p. 119-22.
55. Botella-Carretero, J.I., et al., *Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity*. *Clin Nutr*, 2007. **26**(5): p. 573-80.
56. Harms, L.R., et al., *Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice*. *Behav Brain Res*, 2008. **187**(2): p. 343-50.
57. Fernandes de Abreu, D.A., et al., *Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57Bl/6J mice*. *Behav Brain Res*, 2010. **208**(2): p. 603-8.
58. Buell, J.S., et al., *25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services*. *Neurology*, 2010. **74**(1): p. 18-26.
59. Ganji, V., et al., *Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Int Arch Med*, 2010. **3**: p. 29.

60. Hoogendijk, W.J., et al., *Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(5): p. 508-12.
61. Evatt, M.L., et al., *Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2008. **65**(10): p. 1348-52.
62. Harandi, A.A., et al., *Vitamin D and multiple sclerosis*. Iran J Neurol, 2014. **13**(1): p. 1-6.
63. Brown, J., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons*. Neurosci Lett, 2003. **343**(2): p. 139-43.
64. Sonnenberg, J., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei*. Endocrinology, 1986. **118**(4): p. 1433-9.
65. Puchacz, E., et al., *Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells*. Brain Res Mol Brain Res, 1996. **36**(1): p. 193-6.
66. Groves, N.J., et al., *Adult vitamin D deficiency leads to behavioural and brain neurochemical alterations in C57BL/6J and BALB/c mice*. Behav Brain Res, 2013. **241**: p. 120-31.
67. de Viragh, P.A., K.G. Haglid, and M.R. Celio, *Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(10): p. 3887-90.
68. Zanatta, L., et al., *1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) mechanism of action: modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1823**(10): p. 1708-19.
69. Vazquez, G., A.R. de Boland, and R.L. Boland, *1alpha,25-dihydroxy-vitamin-D3-induced store-operated Ca2+ influx in skeletal muscle cells. Modulation by phospholipase c, protein kinase c, and tyrosine kinases*. J Biol Chem, 1998. **273**(51): p. 33954-60.
70. Gruszczynska-Biegala, J., et al., *Differential roles for STIM1 and STIM2 in store-operated calcium entry in rat neurons*. PLoS One, 2011. **6**(4): p. e19285.
71. Shinpo, K., et al., *Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine*. J Neurosci Res, 2000. **62**(3): p. 374-82.
72. Dursun, E., D. Gezen-Ak, and S. Yilmazer, *The Influence of Vitamin D Treatment on the Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Expression in Primary Hippocampal Neurons*. Noro Psikiyatrs Ars, 2014. **51**(2): p. 163-168.
73. Bartels, L.E., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease*. Int Immunopharmacol, 2007. **7**(13): p. 1755-64.
74. 2015, *IDF Diabetes Atlas 7th edition*.
75. Roseman, H.M., *Progression from obesity to type 2 diabetes: lipotoxicity, glucotoxicity, and implications for management*. J Manag Care Pharm, 2005. **11**(6 Suppl B): p. S3-11.
76. Saxena, R., et al., *Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci*. Am J Hum Genet, 2012. **90**(3): p. 410-25.
77. Shi, Q., et al., *Wnt/beta-catenin signaling may be involved with the maturation, but not the differentiation, of insulin-producing cells*. Biomed Pharmacother, 2013. **67**(8): p. 745-50.

78. Lyssenko, V., et al., *Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes*. J Clin Invest, 2007. **117**(8): p. 2155-63.
79. Loos, R.J., et al., *TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and beta-cell function in a British European population*. Diabetes, 2007. **56**(7): p. 1943-7.
80. Voight, B.F., et al., *Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis*. Nat Genet, 2010. **42**(7): p. 579-89.
81. Assmann, T.S., et al., *The TCF7L2 rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014. **58**(9): p. 918-25.
82. Barra, G.B., et al., *Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2012. **56**(8): p. 479-84.
83. Meyer, T.E., et al., *Diabetes genes and prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(2): p. 558-65.
84. Salpea, K.D., et al., *The effect of WNT5B IVS3C>G on the susceptibility to type 2 diabetes in UK Caucasian subjects*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(2): p. 140-5.
85. Pajvani, U.B., et al., *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(13): p. 12152-12162.
86. Bacha, F., et al., *Adiponectin in Youth Relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β -cell function*. Diabetes care, 2004. **27**(2): p. 547-552.
87. Bruun, J.M., et al., *Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(3): p. E527-33.
88. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(6): p. 1595-9.
89. Ezenwaka, C.E. and R. Kalloo, *Caribbean female patients with type 2 diabetes mellitus have lower serum levels of adiponectin than nondiabetic subjects*. Neth J Med, 2005. **63**(2): p. 64-9.
90. Kang, Y.S., *Obesity associated hypertension: new insights into mechanism*. Electrolyte Blood Press, 2013. **11**(2): p. 46-52.
91. Canale, M.P., et al., *Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity*. Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 865965.
92. Niu, W. and Y. Qi, *An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension*. PLoS One, 2011. **6**(9): p. e24266.
93. Zhou, Y.F., et al., *Association study of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with elderly diabetic hypertension and lipids levels*. Lipids Health Dis, 2013. **12**: p. 187.
94. Martinez-Rodriguez, N., et al., *Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e65700.
95. Zajc Petranovic, M., et al., *Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans*. Age (Dordr), 2012. **34**(3): p. 583-95.
96. Zintzaras, E., G. Kitsios, and I. Stefanidis, *Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis*. Hypertension, 2006. **48**(4): p. 700-10.

97. Dias, R.G., M.M. Gowdak, and A.C. Pereira, *Genetics and cardiovascular system: influence of human genetic variants on vascular function*. Genes Nutr, 2011. **6**(1): p. 55-62.
98. Jacobsen, B.K. and N.A. Aars, *Changes in waist circumference and the prevalence of abdominal obesity during 1994-2008 - cross-sectional and longitudinal results from two surveys: the Tromso Study*. BMC Obes, 2016. **3**: p. 41.
99. Ji, B., et al., *Association Between the Visceral Adiposity Index and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance in Participants With Normal Waist Circumference*. Angiology, 2017. **68**(8): p. 716-721.
100. Jamar, G., et al., *Evaluation of waist-to-height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study*. Sao Paulo Med J, 2017. **135**(5): p. 462-468.
101. Bastien, M., et al., *Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(4): p. 369-81.
102. Ligibel, J.A., et al., *American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(31): p. 3568-74.
103. Scherer, P.E. and J.A. Hill, *Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium*. Circ Res, 2016. **118**(11): p. 1703-5.
104. Denis, G.V. and M.S. Obin, *'Metabolically healthy obesity': origins and implications*. Mol Aspects Med, 2013. **34**(1): p. 59-70.
105. Stefan, N., et al., *Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans*. Arch Intern Med, 2008. **168**(15): p. 1609-16.
106. Wildman, R.P., et al., *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*. Arch Intern Med, 2008. **168**(15): p. 1617-24.
107. Velho, S., et al., *Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria*. Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(10): p. 1043-51.
108. Wolfe, B.M., E. Kvach, and R.H. Eckel, *Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery*. Circ Res, 2016. **118**(11): p. 1844-55.
109. Wisemandle, W., et al., *Childhood weight, stature, and body mass index among never overweight, early-onset overweight, and late-onset overweight groups*. Pediatrics, 2000. **106**(1): p. E14.
110. Petkeviciene, J., et al., *Anthropometric measurements in childhood and prediction of cardiovascular risk factors in adulthood: Kaunas cardiovascular risk cohort study*. BMC Public Health, 2015. **15**: p. 218.
111. Primeau, V., et al., *Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy*. Int J Obes (Lond), 2011. **35**(7): p. 971-81.
112. Brochu, M., et al., *What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(3): p. 1020-5.
113. Fritscher, L.G., et al., *Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery*. Obes Surg, 2007. **17**(1): p. 95-9.
114. Grunstein, R.R., et al., *Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity*. Sleep, 2007. **30**(6): p. 703-10.
115. Karelis, A.D., et al., *Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet*. Diabetologia, 2008. **51**(9): p. 1752-4.

116. Arsenault, B.J., et al., *Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure*. *Atherosclerosis*, 2009. **207**(2): p. 530-3.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora

Swoją działalność naukową rozpoczęłam w 2006 roku w Katedrze Biochemii i Chemii Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego, gdzie wykonywałam pracę magisterską pt.: „Oznaczanie kortyzolu w surowicy krwi pacjentów z depresją endogenną leczonych klomipraminą”. Do oznaczania kortyzolu w surowicy krwi, z zastosowaniem 6- α -metylprednizolonu jako standardu wewnętrznego, stosowałam metodę HPLC (High Performance Liquid Chromatography). Używałam chromatografu firmy Shimadzu wyposażonego w pompę LC-10AS, detektor ultrafioletowy SPD-10AV oraz integrator komputerowy z oprogramowaniem „CHROMAX-2004”. Stosowałam kolumnę chromatograficzną Waters Symmetry C18, 5 μ m 4,6x150mm oraz przedkolumnę Waters C18, a jako układ eluujący mieszaninę: metanol : woda : tetrahydrofuran w stosunku (110:100:2,5). Na wstępie przeprowadziłam optymalizację i walidację metody HPLC oznaczania kortyzolu w surowicy krwi, wyznaczając takie parametry jak: liniowość, precyzja, wydajność ekstrakcji, dokładność, granica wykrywalności i oznaczalności. Następnie dokonałam pomiaru stężenia kortyzolu w surowicy krwi pacjentów w ciągu ośmiu tygodni leczenia klomipraminą. Pacjenci podczas trwania terapii monitorowanej hospitalizowani byli w Katedrze i I Klinice Psychiatrycznej AM w Warszawie. Leczeni byli klomipraminą podawaną doustnie. Stężenia klomipraminy i jej metabolitu demetyloklomipaminy w surowicy pacjentów oznaczane były metodą FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) w Katedrze i Klinice Psychiatrycznej AM w Warszawie oraz metodą HPLC w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Chemii Klinicznej AM w Warszawie. Następnie poszukiwałam zależności pomiędzy stężeniem kortyzolu w surowicy krwi pacjentów z depresją endogenną a efektem terapeutycznym ocenianym w skali HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression), długością leczenia, stężeniem leku oraz jego metabolitu w surowicy krwi, wiekiem chorego oraz płcią. Wyniki badania zostały opublikowane w publikacji oryginalnej (O1).

Moje dalsze badania naukowe były związane z wykonywaną w Katedrze Biochemii i Chemii Klinicznej pracą doktorską. Grupę badaną stanowiło 150 pacjentów z rozpoznaniem uzależnienia od alkoholu wg kryteriów DSM-IV. Pacjenci leczeni byli w ośrodkach terapii uzależnień w Warszawie. Szczegółowe dane o charakterze klinicznym zostały zebrane w ramach projektu: „Nastrój, czynność bioelektryczna mózgu i genetyka a wyniki leczenia problemów alkoholowych” kierowanego przez prof. dr hab. n. med. Marcina Wojnara. Badania prowadzone były we współpracy Katedry i Kliniki Psychiatrycznej WUM i Ośrodka Badań nad Uzależnieniami Uniwersytetu Michigan w Ann Arbor, USA w ramach grantów: FIC/NIDA D43-TW05818, D43-TW007569 i NIAAA R21 AA016104. Moim zadaniem było opracowanie metodyki umożliwiającej sprawne i szybkie badanie wybranych wariantów polimorficznych genów: *TPH2* (rs1386494), *HTR2A* (rs6313), *HTR1A* (rs6295), *FKBP5* (rs1360780), *VDR* (FokI, rs10735810), *CYP2D6* (warianty *3 i *4) wśród pacjentów uzależnionych od alkoholu i w grupie kontrolnej. Następnie dokonałam porównania częstości występowania genotypów i alleli badanych polimorfizmów u pacjentów oraz w grupie kontrolnej oraz określiłam związki badanych wariantów polimorficznych genów z uzależnieniem od alkoholu oraz z wybranymi objawami klinicznymi i czynnikami mogącymi mieć wpływ na jego rozwój i przebieg takimi, jak: wykorzystywanie fizyczne i seksualne przed i po 18 roku życia, występowanie alkoholizmu w rodzinie, cechy osobowości oceniane kwestionariuszem NEO-FFI, występowanie zaburzeń depresyjnych, bezsenności, współistniejące uzależnienie od nikotyny. Efekty prowadzonych badań zostały opublikowane w trzech pracach oryginalnych i jednej poglądowej (**O2, O3, O4, Pp1**) oraz przedstawione na konferencjach naukowych (**K1-K7**).

b) działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora

W badaniach naukowych po doktoracie początkowo kontynuowałam tematykę podjętą w trakcie studiów doktoranckich. Głównym nurtem tych badań były zależności pomiędzy ryzykiem przerwania abstynencji i powrotem do nałogowego picia u osób uzależnionych od alkoholu a aktywnością układu serotoninowego uwarunkowaną zmiennością polimorficzną genu receptora serotoninowego *5HTR2A* (**O5**). Skoncentrowałam się również na genetycznym podłożu impulsywności badając wpływ polimorfizmu genu receptora dla witaminy D (*VDR*- ang. *Vitamin D Receptor*) na poziom impulsywności u osób uzależnionych od alkoholu (**O11, K8**). Zagadnienie to jest

szczególnie istotne, ponieważ z nasileniem impulsywności behawioralnej związane jest wysokie ryzyko niepowodzenia terapii i powrotu do nałogu u osób uzależnionych od alkoholu. Ponadto kontynuowałam temat wpływu polimorfizmu Bcl1 (rs41423247 C/G) genu receptora glikokortykosteroidowego (*NR3C1*) (**K15**) oraz polimorfizmów *CYP2D6* 4* i 3* na występowanie wybranych zaburzeń psychiatrycznych oraz ciężkość uzależnienia od alkoholu i nikotyny. Następstwem dużej zmienności genetycznej enzymu *CYP2D6* są znaczne różnice w szybkości procesu biotransformacji licznych związków zarówno egzo- jak i endogennych. Enzym *CYP2D6* uczestniczy w biotransformacji 5 - metoksytyraminy do serotoniny oraz tyraminy do dopaminy, a jego zmieniona wydajność, która występuje w przypadku obecności allela *4 (defekt splicingu) lub allela *3 (przesunięcie ramki odczytu), może skutkować zmianami stężenia neurotransmiterów w OUN. Uzyskane wyniki wskazywały na związek allela *4 w genie *CYP2D6* z czasem trwania uzależnienia od alkoholu i nikotyny oraz poziomem neurotyczności i depresyjności ocenianej kwestionariuszem NEO-FFI (**K11**).

Kolejny obszar moich badań dotyczył plejotropowego działania aktywnej formy witaminy D na organizm oraz istotnych modulatorów tego działania jakimi są polimorfizmy jej receptora (VDR, ang. *vitamin D receptor*) będącego czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję szerokiego spektrum genów docelowych. Do najważniejszych polimorfizmów genu *VDR*, zaliczany jest polimorfizm FokI i BsmI. W przypadku występowania niekorzystnych alleli, hamujący wpływ witaminy D na limfocyty Th1 produkujące IL-2, IFN- γ , TNF- α oraz na ekspresję receptorów Toll-like 2 i 4 (TLR2, TLR4) może być zaburzany, co sprzyja rozwojowi schorzeń o podłożu immunologicznym takich jak toczeń rumieniowaty układowy (**O6**) czy stwardnienie rozsiane (**K9**). W związku z poznaniem immunomodulacyjnych właściwości 1,25(OH) $_2$ D $_3$ podjęliśmy próby powiązania polimorfizmu receptora VDR z otyłością i rozwojem towarzyszącego jej stanu zapalnego. Nie potwierdziliśmy sugerowanego związku polimorfizmu VDR z rozwojem zespołu metabolicznego u otyłych. Wyniki badań zostały przedstawione w postaci artykułu (**O8**) i streszczenia konferencyjnego (**K10**).

W ramach współpracy z naukowcami z Katedry Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii Wydziału Farmaceutycznego WUM zajmowałam się badaniem wpływu soku jabłkowego i flawonoidów w nim zawartych na funkcje prozapalne ludzkich neutrofilów związane z uwalnianiem metaloproteiny-9 (**K14**) oraz badaniem ekspresji genu receptora CD163 w ludzkich makrofagach zależnej od wpływu oleaceiny w połączeniu z haptoglobuliną i hemoglobuliną (**O14**, **K19**).

Podjęłam także współpracę z zespołem Katedry i Zakładu Biochemii I Wydziału Lekarskiego zajmującym się projektowaniem i syntezą nowych pochodnych tiomocznika, imidazolu i tiosemikarbazydu o szerokiej aktywności przeciwnowotworowej, przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej. Moim zadaniem było określenie mechanizmu działania przeciwbakteryjnego najskuteczniejszych pochodnych tiomocznika, takich jak: 1-(3-chloro-4-fluorofenylo)-3-[3-(trifluorometylo) fenylo]tiomocznik i 1-(3-bromofenylo)-3-[3-(trifluorometylo)fenylo]tiomocznik oraz wybranych pochodnych 1,5-tetrazolu. W tym celu badałam ich wpływ na katalityczną aktywność topoizomerazy IV oraz gyrazy DNA izolowanej ze szczepu *S. aureus*. Wyniki tych badań zostały opublikowane w trzech pracach oryginalnych (**O12**, **O15**, **O21**) i streszczeniu konferencyjnym (**K27**). Zaangażowana byłam również w badania aktywności biologicznej nowych pochodnych alloksantoksyletyny i seseliny (**O17**) oraz pochodnych tiosemikarbazydowych, tiazolowych, 1,2,4-triazolowych w połączeniu z kwasami tłuszczowymi (**O20**).

Inne projekty, w których brałam udział dotyczyły: wpływu polimorfizmu 75G/A genu apolipoproteiny AI i polimorfizmu Gln223Arg receptora leptyny na profil lipidowy (**O9**, **O16**, **K17**), zależności pomiędzy polimorfizmem G455A genu beta fibrynogenu a stężeniem fibrynogenu w surowicy (**O10**) wpływu leczenia octanem uliprystалу na stężenie transformującego czynnika wzrostu TGF- β 3 w mięśniakach macicy (**O18**), znaczenia TGF- β i TNF- α w patomechanizmie powstawania mięśniaków macicy (**O19**, **Pp4**), oceny stężeń swoistego antygeny sterczowego (PSA) i greliny u mężczyzn z cukrzycą typu 2 i łagodnym rozrostem stercza (**O13**, **K20**).

W ramach współpracy z naukowcami z Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" dotyczącej grantu NCN „Hiperkalcemia samoistna niemowląt- podłoże molekularne oraz odległe następstwa” byłam odpowiedzialna za ocenę ekspresji specyficznej dla hiperkalcemii cząsteczki micro RNA-125b jako czynnika modulującego gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm witaminy D oraz brałam udział w przygotowaniu obszernej pracy poglądowej dotyczącej zależności między podłożem molekularnym hiperkalcemii samoistnej niemowląt, przebiegiem klinicznym, czynnikami modyfikującymi a obecnością jej późnych powikłań (**Pp3**).

Poza badaniami dotyczącymi otyłości, które są przedmiotem mojego osiągnięcia habilitacyjnego i były przedstawiane na sześciu konferencjach (**K16**, **K18**, **K21**, **K24**, **K25**, **K30**), podjęłam również inne projekty dotyczące otyłości, które koncentrowały się na ocenie wpływu redukcji masy ciała na stężenie p-krezolu, siarczanu indoksyli, adiponektyny, greliny, insuliny oraz na ekspresję genu TNF-alfa (**K13**, **K22**, **K23**, **K26**,

K28, K29), a także na roli wskaźników stanu zapalnego w prognozowaniu rozwoju zaburzeń metabolicznych (**O7**). Zainteresowałam się również problemem wzmożonej chęci spożywania pokarmów słodkich, określanej jako „*carbohydrate craving*”, występującej często w reakcji na stan obniżonego nastroju (**Pp2**) oraz analizą czy wysoki poziom poczucia własnej skuteczności i kontroli nad emocjami może przekładać się na wzrost efektywności terapii odchudzającej (**K12**).

Swoje zainteresowania problematyką mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób towarzyszących otyłości kontynuuję w ramach grantu FW113/PM2/17 „Młody Naukowiec” na Wydziale Farmaceutycznym WUM, pt. „Wpływ stężenia dimetyloargininy (ADMA) – silnego inhibitora syntazy tlenku azotu na ryzyko nadciśnienia tętniczego u osób otyłych w zależności polimorfizmu eNOS i cukrzycy typu 2”. Natomiast kontynuacja badań nad genetycznym podłożem otyłości dotyczy analizy kolejnych polimorfizmów genu FTO w badanej grupie pacjentów z otyłością. Wyniki tych prac zostały jak dotychczas zaprezentowane na dwóch konferencjach (**K31, K32**).

c) Pozostałe publikacje oryginalne (IF = 45,175; MNiSW = 469 pkt)

- O1.** Piwowarska J, **Wrzosek M**, Radziwoń-Zaleska M, Ryszewska-Pokraśniewicz B, Skalski M, Matsumoto H, Biernacka-Bazyłuk A, Szelenberger W, Pachecka J. Serum cortisol concentration in patients with major depression after treatment with clomipramine. *Pharmacological Reports*. 2009;61(4):604-611.
- O2.** **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Matsumoto H, Brower K, Wojnar M. Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: A preliminary report. *Psychiatry Research*. 2011;190(1):149-151.
- O3.** Jakubczyk A, **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Matsumoto H, Śliwerska E, Glass J, Burmeister M, Brower K, Wojnar M. The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(1):44-49
- O4.** **Wrzosek M**, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Łukaszkiwicz J, Brower K, Wojnar M. Serotonin 2A receptor gene (HTR2A) polymorphism in alcohol-dependent patients. *Pharmacological Reports*. 2012;64(2):449-453.
- O5.** Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Kopera M, Krasowska A, **Wrzosek M**, Matsumoto H, Burmeister M, Brower KJ, Wojnar M. The CC genotype in the T102C HTR2A polymorphism predicts relapse in individuals after alcohol treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47(4):527-533.
- O6.** Kaleta B, Bogaczewicz J, Robak E, Sysa-Jędrzejowska A, **Wrzosek M**, Szubierajska W, Mróz P, Łukaszkiwicz J, Woźniacka A. Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism in Polish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *ISRN Endocrinology*. 2013;2013:1.

- O07. Płaczkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Sowiński D, **Wrzosek M**, Piwowar A. Associations between basic indicators of inflammation and metabolic disturbances, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2014;68:1374-1382.
- O08. Kaleta B, Walicka M, Sawicka A, **Wrzosek M**, Bogołowska-Stiebllich A, Nowicka G, Górski A, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin D receptor gene polymorphism in Polish patients with morbid obesity. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;27(1):65-69.
- O09. Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Nowicka G. Impact of 75G/A apolipoprotein AI gene polymorphism on lipid profile in obese and non-obese men. *Żywnienie Człowieka i Metabolizm*. 2014;41(2):69-77.
- O10. Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Jabłonowska-Lietz B, Nowicka G. Wpływ polimorfizmu G455A w genie beta fibrynogenu na stężenie fibrynogenu w zależności od spożycia kwasów tłuszczowych. *Żywnienie Człowieka i Metabolizm*. 2014;41(4):246-252.
- O11. **Wrzosek M**, Jakubczyk A, Wrzosek M, Kaleta B, Łukaszkiwicz J, Matsumoto H, Brower K, Nowicka G. Wojnar Marcin. Association between Fok I vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism and impulsivity in alcohol-dependent patients. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(11):7223-7228.
- O12. Bielenica A, Stefańska J, Stępień K, Napiórkowska A, Augustynowicz-Kopec E, Sanna G, Madeddu S, Boi S, Giliberti G, **Wrzosek M**, Struga M. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporating 3-(trifluoromethyl)phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101:111-125.
- O13. Wrzosek M, **Wrzosek M**, Nowicka G, Piątkiewicz P. Diagnostic Value of Serum Ghrelin Levels in Diabetic Men with Benign Prostate Hypertrophy. *Journal of Diabetes & Metabolism*.; 2015;6(2):1-5.
- O14. Filipek A, Czerwińska M, Kiss A, **Wrzosek M**, Naruszewicz M. Oleacein enhances anti-inflammatory activity of human macrophages by increasing CD163 receptor expression. *Phytomedicine*. 2015;22(14):1255-1261.
- O15. Stefańska J, Stępień K, Bielenica A, **Wrzosek M**, Struga M. Antistaphylococcal activity of selected thiourea derivatives. *Polish Journal of Microbiology*. 2016;65(4):451-460.
- O16. Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Nowicka G, Jabłonowska-Lietz B. Impact of variants in CETP and apo AI genes on serum HDL cholesterol levels in men and women from the Polish population. *Archives of Medical Science*. 2016;12(6):1188-1198.
- O17. Ostrowska K, Olejarz W, **Wrzosek M**, Głuszko A, Nowicka G, Szczepański M, Materek I B, Koziół A E, Struga M. Anticancer effects of O-aminoalkyl derivatives of alloxanthoxyletin and seselin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:1412-1424.
- O18. Ciebiera M, Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor b3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):501-507.
- O19. Ciebiera M, Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Wojtyła C, Męczekalski B, Nowicka G, Łukaszuk K, Jakiel G. TNF- α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2018,32:1–5.
- O20. Józwiak M, Stępień K, **Wrzosek M**, Olejarz W, Kubiak-Tomaszewska G, Filipowska A, Filipowski W, Struga M. Synthesis, Structural Studies and Biological Evaluation of Connections of Thiosemicarbazide, 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole with Palmitic Acid. *Molecules*. 2018;23(4):1-20.

- O21.** Szulczyk D, Dobrowolski M, Roszkowski P, Bielenica A, Stefańska J, Koliński M, Kmicik S, Józwiak M, **Wrzosek M**, Olejarz W, Struga M. Design and synthesis of novel 1H-tetrazol-5-amine based potent antimicrobial agents: DNA topoisomerase IV and gyrase affinity evaluation supported by molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Available online 17 July 2018, In Press, Accepted Manuscript, DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.041.

d) Pozostałe publikacje pogładowe (IF = 3,687; MNiSW = 48 pkt)

- Pp1.** **Wrzosek M**, Fudalej S, Wrzosek M, Matsumoto H, Wojnar M, Łukaszkiwicz J, Pachecka J. Diagnostyczne i predykcyjne znaczenie polimorfizmów genów hydroksylazy tryptofanu. *Psychologia-Etologia-Genetyka*. 2009;19(1):7-14.
- Pp2.** Jabłonowska-Lietz B, **Wrzosek M**, Nowicka G. Czy cukier może uzależniać? Ścieżkami mózgowego układu nagrody. *Żywnienie Człowieka i Metabolizm*. 2012;39(4):276-283.
- Pp3.** Janiec A, Obrycki Ł, Halat P, Ciara E, **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Pronicka E, Litwin M. Patogeneza i znaczenie kliniczne idiopatycznej hiperkalcemii niemowląt. *Standardy Medyczne. Pediatria*. 2017;14(3):430-438.
- Pp4.** Ciebiera M, Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Męczałski B, Nowicka G, Łukaszuk K, Ciebiera M, Słabuszewska-Józwiak A, Jakiel G. Role of Transforming Growth Factor in Uterine Fibroid Biology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):1-16.

e) Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych

- K1.** **Wrzosek M**, Jasionowska J, Jakubczyk A, Wnorowska A, Matsumoto H, Biecek P, Łukaszkiwicz J, Wojnar M. Wpływ wybranych wariantów genów kandydujących na uwarunkowania i przebieg uzależnienia od alkoholu, *Psychiatria konsultacyjna, III Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa: Nowoczesna diagnostyka w psychiatrii*, Wisła, 10-12 grudnia 2009.
- K2.** **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Matsumoto H, Wojnar M. Diagnostyczne i predykcyjne znaczenie polimorfizmów genu hydroksylazy tryptofanu typu 2 (TPH2) i białka FKBP5 jako nowych markerów prognostycznych nadużywania alkoholu. *Psychiatria Polska. Tom XLIII; Nr 3–2010, Suplement:19-20*.
- K3.** **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J. Stosowanie techniki Real -Time PCR w genotypowaniu SNP o znaczeniu diagnostycznym. VII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession'10, 14 maja 2010, Streszczenia: p141.
- K4.** **Wrzosek M**, Wrzosek M, Matsumoto H, Wojnar M, Łukaszkiwicz J. The FKBP5 polymorphism in relation to mood in alcohol-dependent patients. *Archives of Medical Science* 2011, Vol. 7, issue 1, Suppl. 1, s 205.
- K5.** **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Wojnar M. 2011, Association between FokI vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and impulsiveness in alcohol-dependent patients, *Alcohol and Alcoholism*, 2011, Vol. 46, Suppl. 1, P01.
- K6.** **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Matsumoto H, Wojnar M. 2011, Immunophilin FKBP51 a co-chaperone protein of the glucocorticoid receptor. *Alkoholizm i Narkomania* 2011;Tom 24, nr 4, str. 367.

- K7.** Wojnar M, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Burmeister M, Brower KJ. Association of genetic and environmental factors with suicide risk in alcohol-dependent patients, ISBRA (International Society for Biomedical Research on Alcoholism) World Congress, Current topics and innovations in alcohol research, S257, September 12; 2012.
- K8.** **Wrzosek M**, Jakubczyk A, Łukaszkiwicz J, Kaleta B, Wrzosek M, Matsumoto H, Nowicka G, Wojnar M. Polimorfizm FokI genu receptora witaminy D a poziom impulsywności u pacjentów uzależnionych od alkoholu. „Witamina D - minimum, maximum, optimum” Standardy Medyczne Pediatria 2012; IX-X, nr 5, tom 9, str. 734.
- K9.** Bliska M, Kaleta B, Kotulska-Jóźwiak K, **Wrzosek M**, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Kaczmarewicz E. Poszukiwanie związku polimorfizmu FokI i BsmI genu receptora witaminy D z zapadalnością na stwardnienie rozsiane u dzieci. „Witamina D - minimum, maximum, optimum” Standardy Medyczne Pediatria 2012; IX-X, nr 5, tom 9, str. 732.
- K10.** Kaleta B, **Wrzosek M**, Bogołowska-Stieblich A, Walicka M, Sawicka A, Mróz P, Szubierajska W, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E. Poszukiwanie związku polimorfizmu FokI i BsmI genu receptora witaminy D z rozwojem zespołu metabolicznego u chorych z otyłością olbrzymią. „Witamina D - minimum, maximum, optimum” Standardy Medyczne Pediatria 2012; IX-X, nr 5, tom 9, str. 724.
- K11.** **Wrzosek M**, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Łukaszkiwicz J, Nowicka G, Wojnar M. Kliniczne znaczenie polimorfizmów CYP2D6 4* i 3* u pacjentów uzależnionych od alkoholu i nikotyny. Geny i leki. I polski kongres farmakogenetyki, Poznań, 27 - 28.11.2012, str.20-21.
- K12.** Jabłonowska-Lietz B, **Wrzosek M**, Wolańska D, Nowicka G. Early prediction of dietary weight loss therapy effectiveness. Ann Nutr Metab 2013;63(suppl 1): 1-1960, PO1943.
- K13.** Jabłonowska-Lietz B, Włodarczyk M, Wolańska D, **Wrzosek M**, Nowicka G. Adiponectin and prediction of the effectiveness of weight loss therapy. Ann Nutr Metab 2013;63(suppl 1): 1-1960, PO1944.
- K14.** Włodarczyk M, Czerwińska M, **Wrzosek M**, Swieca G, Nowicka G. The effect of apple juice rich in chlorogenic acid on MMP-9 secretion by LPS-stimulated neutrophils-preliminary report. Ann Nutr Metab 2013;63(suppl 1): 1-1960, PO112.
- K15.** **Wrzosek M**, Małachowska R, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Nowicka G, Wojnar M. Wpływ polimorfizmu Bcl1 genu receptora glikokortykosteroidowego (NR3C1) na regulację osi stresu u kobiet uzależnionych od alkoholu. "Rewolucja czy ewolucja - nowe koncepcje i strategie leczenia uzależnień". Alkoholizm i Narkomania, 2013; Tom 26, nr 1(92), 65-98.
- K16.** **Wrzosek M**, Szydłowska N, Maruszak A, Jabłonowska-Lietz B. Częstość pojadania między posiłkami i jedzenia w nocy wśród osób otyłych, VI Warszawskie Dni Nauki o Żywieniu Człowieka, 6-7, V, 2014.
- K17.** Włodarczyk M, Kosior M, Wojtalewicz Ż, **Wrzosek M**, Jabłonowska-Lietz B. Wpływ polimorfizmu Gln223Arg receptora leptyny oraz zawartości tłuszczów w diecie na stężenie lipidów w surowicy krwi u osób z BMI <30kg/m², VI Warszawskie Dni Nauki o Żywieniu Człowieka, 6-7, V, 2014.
- K18.** Pierożyńska N, **Wrzosek M**. Stosowanie techniki Real-time PCR w genotypowaniu czynnika transkrypcyjnego 7L2 (TCF7L2) - o potencjalnym znaczeniu w cukrzycy typu drugiego, Symbioza- Międzyuczelniane Sympozjum Biotechnologiczne, 16-18 maja 2014.
- K19.** Naruszewicz M; Filipek A; Czerwińska M, Polański J A.; **Wrzosek M**. Oleacein Posses Ability to Protect Carotid Plaque Against Destabilization - Impact on Macrophages Phenotype, Stroke, 46(Suppl 1):AWP394, FEB 2015.

- K20.** Wrzosek M, Nowicka G , **Wrzosek M**, Piątkiewicz P. Ocena stężeń swoistego antygenu sterczowego (PSA) i greliny całkowitej u mężczyzn z cukrzycą typu 2 i łagodnym rozrostem stercza, *Diabetologia Kliniczna* 2015, tom 4, nr 2 str. 76.
- K21.** **Wrzosek M**, Sokal M, Sawicka A, Włodarczyk M, Wrzosek M, Kosior M, Tałałaj M, Biecek P, Nowicka G. The risk factors for essential hypertension development in adult Caucasians of Polish origin, 7th International Symposium on Arteriosclerosis (ISA 2015), 23-26 May 2015.
- K22.** Jabłonowska-Lietz B, Włodarczyk M, **Wrzosek M**, Nowicka G. The effect of weight loss therapy on some CVD risk factors, 7th International Symposium on Arteriosclerosis (ISA 2015), 23-26 May 2015.
- K23.** **Wrzosek M**, Sawicka A, Włodarczyk M, Nawrocka R, Kijas K, Tałałaj M, Nowicka G. Wpływ redukcji masy ciała na stężenie adiponektyny, greliny i insulinooporność u pacjentów z otyłością olbrzymią. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością - Czy otyłość ma płęć? Białystok, 17-19 września 2015 r. Streszczenia.
- K24.** Jabłonowska-Lietz B, **Wrzosek M**, Włodarczyk M, Gąsiewska P, Rusinowski Z, Nowicka G. Wskaźniki dystrybucji tkanki tłuszczowej (VAI, BAI, WHTR) a związane z otyłością ryzyko zaburzeń metabolicznych i chorób układu krążenia. Aktualne trendy w dietetyce w świetle evidence-based medicine – medycyny opartej na dowodach, VIII Warszawskie Dni Nauki o Żywieniu Człowieka, 21 kwietnia 2016.
- K25.** Wabik K, Mynett M, Choroszevska D, Sawicka A, Golan M, Hozakowska-Roszkowska D, Jabłonowska-Lietz B, **Wrzosek M**. Związek pomiędzy stężeniem adiponektyny a wrażliwością na insulinę i parametrami biochemicznymi u osób otyłych z oraz bez cukrzycy typu drugiego. Aktualne trendy w dietetyce w świetle evidence-based medicine – medycyny opartej na dowodach, VIII Warszawskie Dni Nauki o Żywieniu Człowieka, 21 kwietnia 2016.
- K26.** Jabłonowska-Lietz B, **Wrzosek M**, Włodarczyk M, Hozakowska-Roszkowska D, Jarosz A, Białkowska M, Nowicka G. Zmiany ekspresji genu TNF-alfa u pacjentów z otyłością I stopnia pod wpływem diety redukującej, I Ogólnopolska Konferencja Młodych Badaczy, Dietetyka i Regulacja Metabolizmu, Warszawa, 24-09-2016, Abstrakty.
- K27.** Stępień K, Bielenica A, **Wrzosek M**, Struga M, Stefańska J. Przeciwbakteryjna aktywność wybranych pochodnych tiomocznika. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „Mikrobiologia – nowe wyzwania, nowe możliwości”, Bydgoszcz, 25-27.09. 2016.
- K28.** Ćwiek J, Jurek J, Sankowski B, Giebułtowicz J, **Wrzosek M**, Nowicka G, Wroczyński P. P-cresol sulphate and indoxyl sulphate concentration in serum of obese patients. International Medical Congress, Lublin, 2-3.XII.2016.
- K29.** Jurek J, Ćwiek J, Sankowski B, Giebułtowicz J, **Wrzosek M**, Nowicka G, Wroczyński P. The increase of p-Cresol sulphate and indoxyl sulphate concentrations in serum of patients after bariatric surgery, International Medical Students' Conference, Kraków 27-29.IV.2017.
- K30.** Wiśniewska K, **Wrzosek M**. Wiek wystąpienia otyłości a komplikacje zdrowotne wśród pacjentów otyłych. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery* 2017, str. 22-23.
- K31.** Wiśniewska K, **Wrzosek M**. Polimorfizm rs9939609 genu FTO a występowanie wybranych zaburzeń metabolicznych u osób dorosłych z otyłością. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery* 2017, str. 73.
- K32.** Wiśniewska K, **Wrzosek M**, Siuba-Strzeleńska M. FTO gene rs9939609 polymorphism and selected metabolic disorders in adult obesity patients with respect to the age of obesity onset. *Obes Facts* 2018;11(supl 1), 333.

f) Podsumowanie osiągnięć naukowo-badawczych

Mój dorobek naukowy obejmuje:

- 28 prac oryginalnych (w tym 1 list do redakcji), 23 z nich zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się na liście Journal Citation Reports (**IF = 62,183**). W 10 pracach byłam pierwszym autorem i/lub pełniłam rolę autora korespondencyjnego.
- 5 prac poglądowych z czego 2 zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się na liście Journal Citation Reports (**IF = 5,852**). W 2 z nich byłam pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.
- 32 streszczenia z doniesień zaprezentowanych na konferencjach naukowych
- udział w 14 projektach badawczych finansowanych przez NCN/MNiSW/WUM (kierownik 3 grantów, bezpośredni opiekun 4 grantów)
- sumaryczny współczynnik Impact Factor według listy JCR zgodnie z rokiem opublikowania **IF = 65,918**; łączna punktacja **MNiSW= 727 pkt.**
- liczba cytowań (bez autocytowań) według bazy Web of ScienceTM Core Collection: **178** (173 wg bazy Scopus)
- index Hirsha (h-index) według Web of ScienceTM Core Collection: **8** (8 wg bazy Scopus)

Szczegółowe informacje o:

- a. osiągnięciach dydaktycznych i sprawowanej opiece naukowej nad studentami i doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego wraz z wykazem przewodów doktorskich,
- b. współpracy naukowej, projektach badawczych
- c. odbytych stażach krajowych lub zagranicznych
- d. wybranych kursach i szkoleniach
- e. nagrodach i wyróżnieniach za działalność naukową i dydaktyczną
- f. działalności popularyzującej naukę

zamieściłam w Załączniku nr 6.

Małgorzata Wrzosek