

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**



**dr n. med. Magdalena Gibas-Dorna**

**A U T O R E F E R A T**

**Katedra i Zakład Fizjologii**

**Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Hanna Krauss**

**Poznań 2017**

## Spis treści

I.	Dane personalne .....	3
II.	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe (z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej) .....	3
III.	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych .....	3
IV.	Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego.....	4
	1. Tytuł osiągnięcia .....	4
	2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia stanowiącego podstawę o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego .....	4
V.	Omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia stanowiącego podstawę o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego.....	5
	1. Wprowadzenie.....	5
	2. Omówienie cyklu prac oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia stanowiącego podstawę o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego.....	8
	3. Podsumowanie.....	15
	4. Piśmiennictwo.....	16
VI.	Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.....	19
	1. Lata 1996-2004; główny obszar zainteresowań: funkcjonowanie receptora insulinowego, badania na modelu zwierzęcym.....	19
	2. Lata 2005-2008; główny obszar zainteresowań: zapalne podłoże chorób sercowo-naczyniowych.....	20
	3. Lata 2009-2011; główny obszar zainteresowań: nauczanie problemowe wśród studentów medycyny oraz badania in vitro poszczególnych szczepów bakteryjnych preparatów probiotycznych.....	21
	4. Lata 2012-2017; główny obszar zainteresowań: ocena stężeń greliny, leptyny, insuliny, adiponektyny oraz insulinowrażliwości w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych człowieka.....	22
VII.	Udział w komisjach konferencji naukowych.....	23
VIII.	Recenzowanie publikacji w czasopismach krajowych i zagranicznych oraz recenzowanie prac magisterskich.....	23
IX.	Opieka naukowa nad studentami.....	24
X.	Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego.....	24
XI.	Zgłoszenia patentowe.....	24
XII.	Udział w projektach badawczych.....	24
XIII.	Sumaryczne zestawienie dorobku naukowego.....	26
XIV.	Nagrody i wyróżnienia .....	26
XV.	Towarzystwa Naukowe .....	27
XVI.	Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta.....	27

### I. Dane personalne

Imię i nazwisko       **Magdalena Maria Gibas-Dorna (z domu Perz)**  
Miejsce pracy       Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
                              Wydział Lekarski I  
                              Katedra i Zakład Fizjologii  
                              ul. Świącickiego 6  
                              61-781 Poznań

### II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe (z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej)

1993                    lekarz medycyny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
                              w Poznaniu  
  
1999                    Specjalista I-go stopnia z dziedziny chorób wewnętrznych (egzamin  
                              złożony z wynikiem bardzo dobrym)  
  
2000                    Doktor nauk medycznych. Praca „*Wpływ bradykininy na wiązanie 125J*  
                              - *insuliny w tkance tłuszczowej szczura w hipotermii*”,  
                              promotor Prof. dr hab. Teresa Torlińska (praca nagrodzona  
                              Indywidualną Naukową Nagrodą Rektora)

### III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski I,  
Katedra i Zakład Fizjologii, ul. Świącickiego 6, 61-781 Poznań.

1995 – 2000            asystent  
  
2000 – 2007            asystent z doktoratem  
  
2007 – 2016            adiunkt  
  
2016 – nadal           starszy wykładowca

#### IV. Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) jest powiązany tematycznie cykl 6 publikacji naukowych składający się z 6 prac oryginalnych oraz 1 poglądowej o łącznej wartości **Impact Factor 9,695** i punktów **MNiSW 135**.

##### 1. Tytuł osiągnięcia

**„Ocena wybranych hormonów regulujących równowagę energetyczną człowieka w kontekście rozwoju i prewencji chorób cywilizacyjnych”**

##### 2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia stanowiącego podstawę o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego

Przedmiotem osiągnięcia habilitacyjnego jest cykl 6 publikacji związanych tematycznie z oceną hormonów regulujących gospodarkę energetyczną człowieka w niebadanych dotychczas stanach fizjologicznych i patologicznych w nawiązaniu do czynników ryzyka niektórych chorób cywilizacyjnych.

**H1. Gibas-Dorna M**, Nowak D, Piątek J, Pupek-Musialik D, Krauss H, Kopczyński P. Plasma ghrelin and interleukin-6 levels correlate with body mass index and arterial blood pressure in males with essential hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2015; 66(3): 367-72. Punktacja IF = 2,804; MNiSW = 25 pkt.

**H2. Gibas-Dorna M**, Turkowski P, Bernatek M, Mikrut K, Kupsz J, Piątek J. Liposuction-induced metabolic alterations – the effect on insulin sensitivity, adiponectin, leptin and resistin. *J Med Sci* 2015; 84(4): 249-256. Punktacja MNiSW = 10 pkt.

**H3. Gibas-Dorna M**, Szulińska M, Turkowski P, Kupsz J, Sowińska A, Mikrut K, Bernatek M, Piątek J. The effect of VASER abdominal liposuction on metabolic profile in overweight males. *Am J Mens Health* 2017; 11(2): 284-293. doi: 10.1177/1557988316674841. Punktacja IF = 2,141/2,141; MNiSW = 20 pkt.

**H4. Gibas-Dorna M**, Chęcińska Z, Korek E, Kupsz J, Sowińska A, Krauss H. Cold water swimming beneficially modulates insulin sensitivity in middle-aged individuals. *J Aging Phys Act* 2016; 24(4): 547-554. doi: 10.1123/japa.2015-0222. Punktacja IF = 1,867; MNiSW = 30 pkt.

**H5. Gibas-Dorna M**, Chęcińska Z, Korek E, Kupsz J, Sowińska A, Wojciechowska M, Krauss H, Piątek J. Variations in leptin and insulin levels within one swimming season in non obese female cold water swimmers. *Scand J Clin Lab Invest* 2016; 76(6): 486-491. doi: 10.1080/00365513.2016.1201851. Punktacja IF = 1,446; MNiSW = 20 pkt.

**H6. Gibas-Dorna M**, Piątek J, Kupsz J, Bernatek M, Krauss H, Sowińska A, Kołodziejki P, Owoc A, Bojar I. Relationship between adipokines and lipid profile in postmenopausal women with different ApoE genotypes. *Women&Health* 2017; 57(8) 891-904. doi: 10.1080/03630242.2016.1235073. Punktacja IF = 1,437; MNiSW = 30 pkt.

## **V. Omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia stanowiącego podstawę o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego**

### **1. Wprowadzenie**

Niezakaźne choroby cywilizacyjne, nazywane również chorobami XXI wieku, to schorzenia o zasięgu globalnym będące konsekwencją rozwoju współczesnych społeczeństw. Ze względu na wysokie wskaźniki przedwczesnych zgonów stanowią one szczególnie poważny problem zdrowotny w krajach wysokorozwiniętych i szybko rozwijających się, w tym również w Polsce. Wśród chorób cywilizacyjnych o najszybszym tempie rozwoju wymienia się między innymi otyłość, cukrzycę, oraz choroby sercowo-naczyniowe. Pomimo szeroko opisanych uwarunkowań, dokładne podłoże patofizjologiczne tych schorzeń nie zostało do końca wyjaśnione i stanowi nadal aktualny problem badawczy, będący podstawą do wprowadzania nowoczesnych działań prewencyjnych i terapeutycznych. Jednym z kierunków poszukiwań jest badanie związku pomiędzy hormonami regulującymi gospodarkę energetyczną człowieka, a czynnikami ryzyka ww. chorób. Do głównych obszarów moich zainteresowań należy badanie zależności pomiędzy wybranymi hormonami wpływającymi na homeostazę energetyczną człowieka (greliny, insuliny, leptyny i adiponektyny), a wskaźnikami rozwoju chorób cywilizacyjnych w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych.

#### **Insulina i insulinooporność**

Insulina, uwalniana przez komórki beta wysp trzustkowych, poprzez regulację przemian węglowodanów, lipidów i białek jest hormonem, którego działanie opisywane jest jako kluczowe dla dokomórkowego transportu substratów energetycznych, procesów wzrastania oraz utrzymania homeostazy metabolicznej w organizmie. Zaburzenie równowagi wydzielania i/lub działania insuliny sprawia, że tkanki docelowe są w stanie deficytu energetycznego, a długotrwałe utrzymujący się wysoki poziom glukozy we krwi prowadzi między innymi do stresu oksydacyjnego oraz nieodwracalnej glikacji białek z zaburzeniem ich prawidłowej funkcji [1]. Najczęstszą przyczyną wymienionych patologii jest oporność na działanie insuliny, która towarzyszy otyłości i stanowi punkt wyjścia do rozwoju cukrzycy typu 2 oraz zespołu metabolicznego. W konsekwencji przewlekłej hiperglikemii obserwuje się kliniczne efekty toksycznego działania glukozy, do których należą mikro i makroangiopatie wraz z rozwojem nadciśnienia tętniczego, retinopatia, nefropatia, czy choroba niedokrwienna serca, które znacząco podwyższają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Pomimo poprawy sytuacji epidemiologicznej w ostatnich dekadach, współczynniki umieralności z powodu zaburzeń związanych z otyłością i/lub insulinoopornością są nadal wysokie [2]. Z tego powodu poszukiwanie dodatkowych mechanizmów i czynników (zarówno fizjologicznych,

jak i patologicznych) związanych z tym zjawiskiem daje nadzieję na opracowanie nowych prognostycznych markerów insulinooporności oraz działań prewencyjnych i terapeutycznych. Dla przykładu, uznając przewlekłe zapalenie za jedno z najważniejszych zjawisk towarzyszących otyłości i insulinooporności odkryto, że produkowane przez przerośniętą tkankę tłuszczową prozapalne adipokiny (leptyna, białko wiążące retinol RBP4, rezystyna, wisfatyna i inne) przyczyniają się do rozwoju oporności na insulinę [3], podczas gdy przeciwzapalna adiponektyna wykazuje działanie odwrotne uwrażliwiając receptory dla insuliny na jej działanie [4]. W świetle najnowszych doniesień adipokiny prozapalne wydają się być dobrymi wczesnymi markerami insulinooporności. Zmiany ich stężeń mogą wyprzedzić o kilka lat pierwsze objawy wadliwego metabolizmu glukozy, a co za tym idzie zwiększyć szansę na wczesną interwencję [5]. Co więcej, poznanie możliwości modulowania biosyntezy i wydzielania tych hormonów przez tkankę tłuszczową staje się ważnym celem terapeutycznym w walce z nieprawidłowym funkcjonowaniem insuliny.

#### Adipokiny – leptyna i adiponektyna

Adiponektyna i leptyna to dwie adipokiny produkowane w organizmie ludzkim przez białą tkankę tłuszczową. Zmiany stężenia adiponektyny oraz leptyny wykazują związek pomiędzy profilem metabolicznym oraz czynnikami ryzyka chorób cywilizacyjnych, zwłaszcza tych, które mają bezpośredni związek z nadwagą i otyłością oraz opornością tkanek na działanie insuliny.

Adiponektyna zwiększa insulinooporność poprzez wiele mechanizmów, do których, między innymi, należą: (1) hamowanie wątrobowej glukoneogenezy dzięki aktywacji szlaków kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) i receptorów aktywowanych proliferatorami peroksosomów (PPAR $\alpha$ ), (2) zwiększanie wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych w konsekwencji nasilonej translokacji transporterów GLUT4, (3) zwiększenie oksydacji kwasów tłuszczowych przez aktywację oksydazy koenzymu A i PPAR- $\alpha$  [6]. Adiponektyna wykazuje też działanie kardioprotekcyjne, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe [7]. Jej stężenie jest odwrotnie proporcjonalne do wskaźnika masy ciała BMI, insulinemii oraz stężenia trójglicerydów [8]. Rozróżnia się trzy izoformy adiponektyny: o małym, średnim i dużym ciężarze cząsteczkowym (LMW – low molecular weight, MMW – middle molecular weight, HMW – high molecular weight), a jej właściwości przeciwcukrzycowe i przeciwmiażdżycowe wynikają z aktywności formy HMW [9]. W ostatnich latach podjęto badania na modelu zwierzęcym zmierzające do wykorzystania rozmaitych mechanizmów zwiększających stężenie tej adipokiny jako ważnego czynnika zapobiegającego rozwojowi najważniejszych chorób cywilizacyjnych. Zwierzętom podawano rekombinowaną adiponektynę lub agonistę receptorów dla adiponektyny obserwując poprawę profilu metabolicznego, oceniano wpływ diety i wysiłku fizycznego na poziom krążącej adiponektyny, wykazano również, że istotną rolę w wytwarzaniu adiponektyny odgrywają takie leki

jak statyny, metformina, czy leki z grupy glitazonów. Sumaryczne zestawienie przeprowadzonych eksperymentów przedstawiono w pracy Nigro i wsp. w 2014 roku [10].

O ile fizjologiczne działanie adiponektyny z uwzględnieniem jej korzystnego wpływu na metabolizm w organizmie ludzkim nie podlega dyskusji, o tyle działanie leptyny jest bardziej skomplikowane i zależne od stanu wyjściowego organizmu, w jakim jest ona oceniana.

Biologiczne działanie leptyny związane jest z jej oddziaływaniem na swoiste receptory ObR (zrówno centralnie, jak i obwodowo), a w konsekwencji z aktywacją szlaków sygnałowych, w których uczestniczą odpowiednie kinazy białkowe (np. JAK-STAT3, czy PI3K). W warunkach fizjologicznych leptyna kontroluje homeostazę energetyczną, funkcje neuroendokryne, immunomodulatorowe i metaboliczne organizmu. Jej surowicze stężenie odzwierciedla wielkość pokładów energetycznych zgromadzonych w tkance tłuszczowej. W odpowiedzi na dodatni bilans energetyczny leptyna uruchamia kaskadę sygnałów na poziomie podwzgórza hamując uwalnianie peptydów oreksygennych (NPY, MCH, AGRP) i pobudzając uwalnianie neuropeptydów anoreksygennych (alfa MSH, CART, CRH), co w konsekwencji prowadzi do hamowania łaknienia i pobudzania termogenezy [11]. Surowicze stężenie leptyny rośnie wraz ze wzrostem masy ciała, jednak u osób otyłych obserwuje się oporność na jej działanie i brak efektywnego hamowania ośrodka łaknienia [11].

W warunkach prawidłowych oprócz uznanego działania anoreksygennego leptyna wpływa na równowagę metaboliczną kontrolując metabolizm węglowodanów (wykazuje działanie insulinopodobne hamując glikogenolizę oraz moduluje wydzielanie samej insuliny) i lipidów (hamuje lipogenezę i pobudza lipolizę) [12]. Istnieje wzajemna zależność w wydzielaniu leptyny i insuliny. Fizjologicznie zarówno insulina, jak i glukoza zwiększają wydzielanie leptyny przez tkankę tłuszczową, leptyna z kolei zwiększa obwodową insulinowrażliwość niemal w każdej tkance oraz hamuje sekrecję insuliny w dwóch mechanizmach: poprzez pobudzenie współczulne oraz bezpośrednio poprzez receptory beta wysp trzustkowych [13]. Leptyna zatem reguluje i zapobiega zjawisku hiperinsulinemii. Z drugiej strony, hiperinsulinemia najczęściej wynikająca z otyłości zaburza wzajemne oddziaływania pomiędzy insuliną, a leptyną na poziomie receptorowym ułatwiając tym samym powstawanie zjawiska oporności na leptynę [14]. W tych warunkach leptyna nie tylko nie sprzyja poprawie wrażliwości receptorowej na działanie insuliny, ale wręcz nasila insulinoporność, która w konsekwencji zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano ponadto, że leptyna wywiera antyprotektoryjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy indukując uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i wywołując wzrost ciśnienia tętniczego krwi, a zwiększone jej stężenia obserwowano w takich zaburzeniach jak udar mózgu, niewydolność serca, czy choroba wieńcowa [15].

## Grelina

Grelina jest enterohormonem polipeptydowym syntetyzowanym głównie przez komórki neuroendokrynne dna żołądka (*X/A-like cells*), ale również w błonie śluzowej jelita cienkiego, w okrężnicy oraz w centralnym układzie nerwowym. Mniejsze ilości są produkowane przez nerki, trzustkę, łożysko, serce, komórki układu immunologicznego i inne tkanki. W warunkach fizjologicznych główną rolą greliny jest wpływ na równowagę energetyczną poprzez działanie oreksygenne oraz działanie pobudzające magazynowanie substratów energetycznych podczas ograniczonej podaży pokarmu [16]. Oprócz silnego działania pobudzającego łaknienie, grelinie przypisuje się wielokierunkową aktywność, w tym również taką, która może modyfikować czynniki wpływające na rozwój chorób cywilizacyjnych. Większość obserwowanych funkcji zachodzi poprzez acylovaną formę greliny, podczas gdy forma deacylowana, która do niedawna uznawana była za nieaktywną, wykazuje nieendokryne działanie na przykład na układ krążenia oraz wywiera wpływ antyproliferacyjny na linie komórek nowotworowych [17]. W stężeniach fizjologicznych grelina, między innymi, moduluje sekrecję insuliny, wpływa na szlaki sygnałowe receptora insulinowego oraz prawdopodobnie obniża insulinooporność [18]. W układzie sercowo-naczyniowym grelina wywiera działanie kardioprotekcyjne hamując apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna, oraz bierze udział w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi [19]. Badacze postulują kilka mechanizmów mogących odpowiadać za hipotensyjne działanie greliny (wazodylatacja, mechanizmy związane z funkcją śródbłonna naczyń, aktywacja dróg aferentnych dla baroreceptorów, czy udział w ośrodkowym hamowaniu pobudzenia adrenergicznego) [20, 21, 22], jednak dokładne jej działanie jak i udział poszczególnych izoform w kontroli ciśnienia tętniczego nie zostały jeszcze do końca wyjaśnione.

## **2. Omówienie cyklu prac oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia stanowiącego podstawę o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego**

Jak wspomniano powyżej, grelina będąca peptydem regulującym gospodarkę energetyczną człowieka może mieć również wpływ, jako jeden z wielu czynników, na funkcje sercowo-naczyniowe wykazując między innymi właściwości hipotensyjne [23, 24]. Większość opublikowanych prac opiera się jednak na różnorodnych populacjach pacjentów (niejednorodne pod względem płci, wieku, BMI, przyjmowanych leków) i nie uwzględnia podstawowych izoform greliny w jej potencjalnych właściwościach hemodynamicznych. W publikacji **[H1]** (*Gibas-Dorna M. et al. Plasma ghrelin and interleukin-6 levels correlate with body mass index and arterial blood pressure in males with essential hypertension J Physiol Pharmacol. 2015; 66(3): 367-72*), opisałam związek pomiędzy głównymi izoformami greliny, interleukiną 6 (IL-6), wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) u mężczyzn z nadwagą ze świeżo rozpoznaniem nadciśnieniem pierwotnym bez innych chorób



towarzyszących, przed włączeniem farmakoterapii. W niniejszej pracy po raz pierwszy na świecie odniesiono się do stężeń greliny całkowitej (TGhr), acylowanej (AGhr) i deacylowanej (DGhr) w grupie pacjentów przed wdrożeniem leczenia hipotensyjnego eliminując tym samym potencjalne czynniki zakłócające w postaci interakcji wprowadzonych leków. Oznaczenia z osocza krwi wykonano przy użyciu metod immunoenzymatycznych. Wykazałam istotne różnice w stężeniach podstawowych prozapalnej cytokiny IL-6 u pacjentów (większe) w porównaniu do grupy kontrolnej oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-6, a wartością MAP, co pozostaje w zgodzie udziałem zapalenia wewnątrznaczyniowego w rozwoju nadciśnienia tętniczego [25]. Ponadto, zaobserwowałam, że pacjenci ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem pierwotnym charakteryzują się niższymi w porównaniu z kontrolą stężeniami TGhr oraz DGhr, która do niedawna była uznawana za formę nieaktywną. Analiza korelacji liniowych oraz regresji wielorakiej wskazała na istotną statystycznie ujemną, niezwiązaną z zależnością grelina/BMI, zależność pomiędzy DGhr, a MAP, jak i pomiędzy TGhr, a MAP w grupie badanej. Pozwoliło to na wysunięcie hipotezy, że zarówno TGhr, jak i DGhr mogą uczestniczyć w mechanizmach naczyniowych regulujących ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, a ich niskie stężenia mogą odzwierciedlać obniżenie bądź utratę właściwości kompensacyjnych TGhr i DGhr w stosunku do podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi. Prawdopodobne właściwości hemodynamiczne DGhr zostały wcześniej opisane w badaniach *in vitro* [26] oraz na modelach zwierzęcych [27]. Przedstawione przeze mnie wyniki wydają się stanowić dobrą podstawę do dalszych badań nad hipotensyjnymi właściwościami endogennej DGhr u ludzi w warunkach *in vivo*. Analizując związek pomiędzy stężeniem greliny (zarówno TGhr, jak i DGhr), a BMI oraz pomiędzy BMI i IL-6 potwierdziłam wcześniejsze doniesienia o zależności DGhr/BMI z których wynika, że BMI jest ważnym czynnikiem wpływającym na regulację wydzielania DGhr [28]. Niniejsza praca wskazuje na możliwość dodatkowego znaczenia greliny deacylowanej (DGhr) uznawanej do niedawna za izoformę nieaktywną, oraz greliny całkowitej (TGhr), w hemodynamicznej regulacji funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, a stwierdzony brak zależności pomiędzy IL-6, a poszczególnymi izoformami greliny sugeruje ich niezależny związek z mechanizmami regulującymi ciśnienie tętnicze.

Następna publikacja z cyklu **[H2]** to praca przeglądowa (*Gibas-Dorna M et al. Liposuction-induced metabolic alterations – the effect on insulin sensitivity, adiponectin, leptin and resistin. J Med Sci 2015; 84(4): 249-256*), która posłużyła jako punkt wyjścia do kolejnych badań zakończonych publikacją **[H3]**. W pracy [H2] przedstawiłam aktualny stan wiedzy na temat potencjalnego wpływu liposukcji na hormony tkanki tłuszczowej biorące udział w regulacji równowagi energetycznej człowieka. Praca ta charakteryzuje właściwości metaboliczne tkanki tłuszczowej człowieka w zależności od jej rodzaju i lokalizacji, przedstawia

długofalowe efekty najczęściej stosowanych technik liposukcji na utrzymanie masy ciała po zabiegu oraz na profil metaboliczny pacjenta, krótko charakteryzuje wybrane hormony tkanki tłuszczowej (adiponektynę, leptynę i rezystynę) oraz, na podstawie dostępnych źródeł, przedstawia wpływ liposukcji na ww. hormony. W podsumowaniu: doniesienia odnośnie wpływu liposukcji na parametry metaboliczne są często rozbieżne [29, 30, 31]. Nie można jednoznacznie stwierdzić ani wykluczyć, czy liposukcja może być uznana jako procedura poprawiająca insulinowrażliwość, czy też korzystnie wpływająca na wydzielanie adipokin. W dużej mierze wynika to z różnych technik stosowanych zabiegów oraz analizy niejednorodnych grup badanych (różnice dotyczą płci, wieku, stopnia aktywności fizycznej, sposobu odżywiania się, chorób współistniejących, usuwania tkanki tłuszczowej z różnych okolic ciała). Z tego względu, jak i z powodu klinicznego znaczenia poszukiwań dodatkowych metod poprawiających insulinowrażliwość pacjentów, postanowiłam zbadać efekty liposukcji w grupie pacjentów z zawężonymi kryteriami doboru. Oceniałam zmiany metaboliczne po zabiegu liposukcji brzusznej u mężczyzn z nadwagą o podobnym stylu życia, bez zmian w aktywności fizycznej po zabiegu, bez chorób współtowarzyszących za wyjątkiem cukrzycy typu II, uzyskując tym samym relatywnie jednorodną grupę badawczą z podziałem na pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Po raz pierwszy opisałam [H3] (*Gibas-Dorna M. et al. The effect of VASER abdominal liposuction on metabolic profile in overweight males. Am J Mens Health 2017; 11(2): 284-29*) wczesne i późne skutki liposukcji brzusznej u mężczyzn przy użyciu technologii VaserLipo HD, która należy do najnowocześniejszych i najbezpieczniejszych metod na świecie. W celu ograniczenia wpływu czynników zakłócających związanych ze stresem pooperacyjnym oraz chcąc ocenić odległe efekty zabiegu krew do badań pobierano w trzech punktach czasowych (przed liposukcją w dniu zabiegu, 1-2 m-cy i ponad 6 m-cy po zabiegu). W krwi uczestników badania oznaczałam: poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c (turbidymetryczną metodą immunoinhibicyjną), glukozy (metodą suchej fazy), insuliny (metodą immunoradiometryczną), oraz adiponektyny, leptyny i rozpuszczalnej formy receptora dla leptyny (metodami immunoenzymatycznymi). Wskaźnik insulinooporności (IR) oraz insulinooporności (%S) wyznaczałam przy pomocy matematycznego modelu oceny insulinooporności HOMA2, który ściśle koreluje z indeksem insulinowrażliwości oznaczanym na podstawie standardowej klamry euglikemicznej [32]. Porównując podstawowe stężenia insuliny, adiponektyny, receptora leptynowego oraz insulinooporność, mierzoną u pacjentów poddawanych liposukcji, z odpowiednimi parametrami grupy kontrolnej oraz korelując uzyskane wyniki z parametrami antropometrycznymi wykazałam związek pomiędzy podwyższonym BMI, wynikającym ze zwiększonych depozytów tkanki tłuszczowej podskórnej (*subcutaneous adipose tissue*, SAT), a podwyższonym stężeniem adipokin oraz insulinoopornością, co potwierdzały wcześniejsze doniesienia innych autorów [33, 34, 35]. Badając metaboliczne skutki VaserLipo

HD stwierdziłam, że liposukcja tą metodą przynosi korzyści krótko i długofalowe związane z poprawą insulinowrażliwości zarówno dla cukrzyków, jak i pacjentów bez cukrzycy. Insulinooporność jest najczęściej opisywana jako konsekwencja zwiększonych depozytów tkanki tłuszczowej trzewnej (*visceral adipose tissue*, VAT), a nie podskórnej (SAT) [36], jednak znaczenie tkanki tłuszczowej podskórnej z okolicy brzusznej w modulowaniu insulinooporności nadal pozostaje w sferze dyskusji. Wielu badaczy sugeruje, że nagromadzenie tłuszczu w głębszych warstwach SAT jest ściśle powiązane z rozwojem insulinooporności w stopniu niemal identycznym jaki prezentuje otyłość trzewna [37, 38]. Wykorzystując technikę VaserLipo uzyskuje się możliwość odsysania tłuszczu zlokalizowanego właśnie w tych warstwach SAT, stąd poprawa insulinowrażliwości oraz lepsza kontrola glikemiczna u badanych przez mnie pacjentów z cukrzycą (zaobserwowałam istotne obniżenie HbA1c) wydają się potwierdzać znaczenie SAT w rozwoju insulinooporności. Ciekawą obserwacją w mojej pracy był brak zmian w surowiczych stężeniach adipokin i receptora dla leptyny. Według niektórych badaczy liposukcja poprzez usuwanie znacznych depozytów SAT pomaga obniżyć wysokie stężenia leptyny i odwrócić zjawisko leptynooporności [39]. Prace te dotyczą jednak pacjentów z otyłością najczęściej znacznego stopnia, w której mechanizmy regulujące metabolizm są w dużej mierze wadliwe. Ponadto wiadomo, że w warunkach prawidłowej insulinowrażliwości tkanki tłuszczowej insulina pobudza sekrecję leptyny i jej ekspresję genową w SAT w sposób pośredni, wtórnie do pobudzenia wychwytu glukozy i metabolizmu w SAT [40, 41]. Zatem zaobserwowana w moich badaniach istotna poprawa insulinowrażliwości może wpływać na wydzielanie znacznych ilości leptyny zapobiegając tym samym obniżeniu jej surowiczych stężeń po zabiegu. Poza tym, aktywność endokrynną SAT (tu: wydzielanie leptyny i adiponektyny) po liposukcji brzusznej u pacjentów nieotyłych powinna odzwierciedlać odpowiedź organizmu na niemal niezmienny poziom równowagi energetycznej w badanej populacji (badani pacjenci nie wprowadzili znaczących zmian w sposobie odżywiania i aktywności fizycznej). Co więcej, w odróżnieniu do utraty masy ciała wywołanej dietą i/lub wysiłkiem fizycznym, usunięcie depozytów SAT jest zabiegiem, który zmniejsza ilość, a nie wielkość komórek tłuszczowych, a za zmiany w syntezie i sekrecji adipokin odpowiada przerost adipocytów [42, 43]. Przedstawione mechanizmy tłumaczą również brak zaobserwowanych zmian w surowiczych stężeniach adiponektyny. Reasumując, liposukcja brzuszna techniką VaserLipo HD przynosi wymierne korzyści metaboliczne u mężczyzn z nadwagą poprawiając insulinowrażliwość zarówno u pacjentów z cukrzycą typu II jak i bez niej.

Dwie kolejne prace [H4] (*Gibas-Dorna M. et al. Cold water swimming beneficially modulates insulin sensitivity in middle-aged individuals. J Aging Phys Act 2016; 24(4): 547-554*) oraz [H5] (*Gibas-Dorna M. et al. Variations in leptin and insulin levels within one*

*swimming season in non obese female cold water swimmers. Scand J Clin Lab Invest 2016*) przedstawiają biologiczne efekty stosowania regularnych kąpiei zimowych u zdrowych ludzi ze szczególnym uwzględnieniem metabolicznych mechanizmów adaptacyjnych wyrażonych zmianami w składzie ciała, stężeniu insuliny i leptyny oraz insulinowrażliwości i insulinooporności. W badaniu [H4], do którego zakwalifikowano zdrowych dorosłych regularnie korzystających z kąpiei w morzu co najmniej 2 razy w tygodniu w sezonie zimowym, wykorzystując metodę bioimpedancji oceniałam: masę ciała (BM kg), wskaźnik masy ciała (BMI), masę tkanki tłuszczowej (FM kg), procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (BF%), zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej (VATL%), beztłuszczową masę ciała (FFM kg), masę mięśniową (MM kg) oraz całkowitą zawartość wody w organizmie (TBW). Analiza składu ciała, jak i pobieranie krwi do badań odbywały się w trzech punktach czasowych: na czczo przed kąpielą w październiku, styczniu i kwietniu. W surowicy krwi badałam stężenie glukozy (metodą suchej fazy) oraz insuliny (metodą radioimmunologiczną). Wskaźnik insulinooporności (IR), insulinooporności (%S) oraz czynności wydzielniczej komórek beta wysp trzustkowych (%B) wyznaczałam przy pomocy matematycznego modelu oceny insulinooporności HOMA2. Trzydziestu pływaków (16 mężczyzn i 14 kobiet) spełniło wszystkie kryteria doboru i ukończyło procedury w czasie 7 miesięcy badania w zimowym sezonie pływackim od października do kwietnia. Oceniając skład ciała stwierdziłam, że zawartość tkanki tłuszczowej w grupie badanej charakteryzowała się typowym rozkładem uwzględniającym różnicę płci (kobiety w porównaniu z mężczyznami miały większą wartość BF%, a mniejszą FFM, MM oraz %VATL). Pomimo, że wielu autorów wskazuje na związek pomiędzy kąpielami zimowymi, a zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej (BF%), uczestnicy grupy badanej nie wykazywali zmian ilościowych BF% w ciągu całego sezonu. Zmiany w składzie ciała dotyczyły jedynie obniżenia FFM, MM, TBW pod koniec sezonu pływackiego u badanych kobiet, co mogłoby wskazywać na to, że kobiety i mężczyźni w odmienny sposób adaptują się do długofalowych częstych kąpiei w zimnej wodzie. W organizmach stałocieplnych podczas długotrwałej adaptacji do zimna dochodzić może do obniżenia syntezy białek w mięśniach szkieletowych z ustanowieniem nowego stanu stacjonarnego, w którym masa mięśniowa ulega obniżeniu celem zwiększenia efektywności wykorzystania substratów energetycznych do procesów termogenezy [44]. Co więcej, zaobserwowane przeze mnie korzyści metaboliczne (zwiększenie %S obniżenie IR oraz %B) były istotne statystycznie właśnie w grupie kobiet oraz wśród pływaków o prawidłowym wskaźniku masy ciała ( $BMI \leq 25$ ). Różnice płci w adaptacji do niskich temperatur w wodzie wynikają między innymi z tego, że kobiety szybciej doświadczają obniżenia temperatury ciała [45], co z kolei może generować silniejszy sygnał do pobudzenia adrenergicznego i związanych z tym efektów metabolicznych. Ponadto, organizm kobiety w porównaniu z organizmem mężczyzny charakteryzuje się większą zawartością i aktywnością brunatnej tkanki tłuszczowej (brown adipose tissue, BAT)

[46], która w warunkach ekspozycji na niskie temperatury odgrywa kluczową rolę w termogenezie bezdrzeniowej, wychwycie glukozy i zwiększeniu insulino-wrażliwości [47]. Co ciekawe, u osób z prawidłowym BMI aktywność BAT jest istotnie większa w porównaniu z ludźmi z nadwagą, czy otyłością [48]. Uzyskane przeze mnie wyniki pozwoliły na postawienie hipotezy, że regularne kąpiele zimowe poprzez wywoływanie metabolicznych zmian adaptacyjnych u osób szczupłych oraz u kobiet z nadwagą mogą mieć znaczenie prewencyjne w stosunku do rozwoju insulinooporności. Dlatego celem następnej pracy [H5] było zbadanie czy regularne kąpiele zimowe w populacji zdrowych szczupłych kobiet indukują zmiany adaptacyjne wpływając na podstawowy poziom jednego z tzw. długoterminowych biomarkerów insulinooporności – leptyny oraz czy i jaka zależność istnieje pomiędzy stężeniem leptyny, insuliny i insulinoopornością w okresie zimowego sezonu pływackiego (schemat badania podobny do opisanego powyżej). Doniesienia odnośnie obserwowanych efektów metabolicznych związanych z oziębieniem dotyczą najczęściej krótkotrwałej ekspozycji na obniżone temperatury powietrza osób relatywnie nieaktywnych. Powszechnie wiadomo, że wysiłek fizyczny poprzez pobudzenie adrenergiczne sprzyja poprawie insulino-wrażliwości [49] oraz obniża podstawowe stężenie leptyny w surowicy krwi [50]. W omawianym badaniu grupę badawczą, jak i kontrolną stanowiły kobiety o podobnej aktywności fizycznej, pływające rekreacyjnie 1-2 razy w tygodniu z tą różnicą, że osoby z grupy kontrolnej nigdy nie brały udziału w kąpielach zimowych w morzu. Dzięki temu mogłam wyciągnąć wniosek, że za obserwowaną poprawę insulino-wrażliwości oraz obniżenie podstawowych stężeń insuliny i leptyny w grupie badanej odpowiadają kąpiele morskie w okresie zimowym. Prawdopodobnie kąpiele zimowe i aktywność fizyczna mają charakter addytywny. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga jednak porównania grupy badawczej z osobami nieaktywnymi fizycznie. Poza zaobserwowaną poprawą insulino-wrażliwości kąpiele zimowe sprzyjały obniżeniu podstawowego poziomu leptyny. Oceniając zależności pomiędzy insuliną, a leptyną stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy hormonami we wszystkich trzech punktach czasowych. Wydaje się być wysoce prawdopodobne, że oprócz stymulacji adrenergicznej indukowanej chłodem istotnym mechanizmem w obniżaniu stężenia leptyny jest samo obniżenie wydzielania insuliny, jako, że insulina uznawana jest za silny czynnik pobudzający powstawanie i sekrecję leptyny [40]. W podsumowaniu: w populacji szczupłych kobiet regularne zimowe kąpiele morskie wpływają na podstawowe stężenia insuliny i leptyny oraz wywołują zmiany adaptacyjne, w efekcie których obserwuje się poprawę wrażliwości na insulinę. Zjawisko to może być wykorzystane jako dodatkowa forma zachowań prewencyjnych w stosunku do rozwoju cukrzycy typu II.

Niedobór estrogenów po menopauzie wywołuje szereg zmian, których konsekwencją jest pojawienie się kardiometabolicznych czynników ryzyka (otyłość brzuszna, dysfunkcja

adipocytów, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i inne). Ze względu na rolę, jaką leptyna i adiponektyna odgrywają w procesach metabolicznych, wydają się one być dobrymi wskaźnikami oceniającymi stan metaboliczny u kobiet w tym okresie. Tym bardziej, że ich stężenia zmieniają się wraz z rozpoczęciem okresu przekwitania [51], jednak mechanizmy z tym związane nie zostały jak dotąd do końca wyjaśnione. Spośród wielu możliwych zjawisk ciekawą wydaje się być predyspozycja genetyczna. Wiadomo, że polimorfizm ApoE wpływa na ryzyko rozwoju zmian kariometabolicznych [52, 53], stąd podstawowym celem badań przedstawionych w ostatniej publikacji z cyklu **[H6]** (Gibas-Dorna et al. *Relationship between adipokines and lipid profile in postmenopausal women with different ApoE genotypes. Women&Health 2017; 57(8) 891-904. doi: 10.1080/03630242.2016.1235073*) było wykazanie, czy istnieje związek pomiędzy nosicielstwem poszczególnych alleli genu ApoE, a badanymi hormonami wpływającymi na homeostazę energetyczną u kobiet po menopauzie. W badaniu wzięło udział 266 kobiet w okresie postmenopauzalnym, które spełniły kryteria włączające (zdrowe kobiety w wieku 50–65 lat, brak miesiączki w ciągu ostatnich 12 miesięcy, poziom FSH powyżej 30 mIU/ml). Do oceny profilu lipidowego, stężenia glukozy, poziomu HbA1c użyto standardowych metod. Surowicze stężenia adipokin oceniano przy użyciu metod izoenzymatycznych, a FSH z wykorzystaniem metody immunoradiometrycznej. W analizie genotypowej po izolacji DNA z krwi pełnej wykorzystano metody genotypowania oparte na wykrywaniu różnic w sekwencjach nukleotydów alleli genów ApoE (single nucleotide polymorphism, SNP). Analizując poszczególne układy alleliczne genu apoE ( $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  oraz  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) stwierdziłam, że częstość ich występowania w grupie badanej była podobna do rozkładu częstości genotypów i alleli obserwowanego w populacji polskich kobiet po menopauzie. Analizując profil lipidowy zaobserwowałam, że nosicielki genu  $\epsilon 4(+)$  (heterozygoty  $\epsilon 3/\epsilon 4$  oraz homozygoty  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) charakteryzowały się większym stężeniem aterogennej frakcji LDL-cholesterolu (LDL-ch) oraz mniejszym stężeniem triacylogliceroli (TAG) w porównaniu z kobietami  $\epsilon 4(-)$  (heterozygoty  $\epsilon 2/\epsilon 3$  oraz homozygoty  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ). Ponadto, stężenia leptyny były istotnie niższe u homozygot  $\epsilon 4/\epsilon 4$  w porównaniu z pozostałymi badanymi grupami. Obserwacje te pozostają w zgodzie z doniesieniami wskazującymi na związek pomiędzy obecnością allelu ApoE  $\epsilon 4$ , a zwiększonym ryzykiem dyslipidemii oraz chorób sercowo-naczyniowych [54]. W przeprowadzonej analizie regresji wielorakiej dowiodłam, że surowicze stężenie leptyny miało istotny związek z BMI i ze stężeniem LDL-ch, podczas gdy stężenie adiponektyny z BMI i z poziomem TAG. Stężenia leptyny dodatkowo korelowały z BMI oraz z LDL-ch w grupach nosicielek alleli  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , a adiponektyny ujemnie z TAG w grupach  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  i dodatnio z HDL-ch w grupie  $\epsilon 2/\epsilon 3$ . Nie stwierdziłam natomiast istotnych korelacji pomiędzy poszczególnymi składowymi profilu lipidowego, a adiponektyną, czy leptyną u kobiet z grupy  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . Uzyskane wyniki wskazują na to, że leptyna i adiponektyna uczestniczą w wieloczynnikowym procesie przemian tłuszczów u kobiet

po menopauzie, zaś obecność układu allelicznego  $\epsilon 4/\epsilon 4$  predysponuje do dysregulacji wpływu leptyny i adiponektyny na metabolizm lipidów oraz do bardziej aterogennego profilu lipidowego u kobiet po menopauzie. Doniesienia te zyskują przydatność kliniczną szczególnie w aspekcie rozwoju farmakogenomiki dając podstawy do opracowania działań profilaktycznych oraz terapii spersonalizowanych, dobranych do uwarunkowań genetycznych i epigenetycznych pacjenta.

### 3. Podsumowanie

Prezentowany w obecnym autoreferacie cykl prac odnosi się do niezmiernie ważnych aspektów aplikacyjnych fizjologii człowieka łącząc właściwości badanych hormonów (greliny, insuliny, leptyny i adiponektyny) z konkretnymi sytuacjami klinicznymi związanymi z czynnikami ryzyka chorób cywilizacyjnych. Uzyskane przeze mnie wyniki badań i analiz stanowią istotny przyczynek do zrozumienia zjawisk w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych dając naukowe wsparcie dla podejmowanych działań profilaktyczno-leczniczych w takich zaburzeniach jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, otyłość, czy miażdżyca.

Do najważniejszych oryginalnych osiągnięć badań zawartych w cyklu publikacji [H1-H6] zaliczam następujące spostrzeżenia:

1. Istnieje wyraźna odwrotna zależność/korelacja pomiędzy deacylowaną izoformą greliny (DGhr), a ciśnieniem tętniczym u mężczyzn z nadciśnieniem samoistnym, u których stężenia DGhr są znacznie obniżone w porównaniu ze zdrowymi ludźmi. Obserwacja ta wskazuje na możliwy udział DGhr (uznawanej do niedawna za nieaktywną formę greliny) w regulacji ciśnienia tętniczego.
2. U mężczyzn z nadwagą liposukcja brzuszna metodą VaserLipo HD przynosi korzyści krótko i długofalowe związane z obniżeniem insulinooporności zarówno dla cukrzyków, jak i pacjentów bez cukrzycy. Zabieg ten nie zaburza endokrynnej czynności tkanki tłuszczowej w kontekście wydzielania adiponektyny i leptyny.
3. Regularne kąpiele zimowe w morzu wpływają na podstawowe stężenia insuliny i leptyny oraz wyzwalają korzystne metabolicznie mechanizmy adaptacyjne u szczupłych kobiet poprzez poprawę wrażliwości na insulinę.
4. Nosicielstwo allelu  $\epsilon 4$  genu ApoE sprzyja występowaniu aterogennego profilu lipidowego, a homozygotyczność  $\epsilon 4/\epsilon 4$  predysponuje do dysregulacji wpływu leptyny i adiponektyny na metabolizm lipidów u kobiet po menopauzie.

#### 4. Piśmiennictwo

1. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615–1625.
2. World Health Organization. (2016) Global report on diabetes. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf) (Assessed 22.08.2017)
3. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 71.
4. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7(8): 941-946.
5. Kang YE, Kim JM, Joung KH et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0154003.
6. Dadson K, Liu Y, Sweeney G. Adiponectin Action: A Combination of Endocrine and Autocrine/Paracrine Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011; 2: 62.
7. Moroi M, Akter S, Nakazato R et al. Lower ratio of high-molecular-weight adiponectin level to total may be associated with coronary high-risk plaque. *BMC Research Notes* 2013; 6: 83 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/83>.
8. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6(1): 13-21.
9. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med* 2008; 149(5): 307-16.
10. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014: 1–14.
11. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 379-88.
12. Kumor A., Maciak I, Kozak-Michałowska I. Leptyna – hormon o wielokierunkowym działaniu. *Diag Lab* 2004; 40: 179-190.
13. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278(1): E1-E14.
14. Kellerer M, Lammers R, Fritsche A et al. Insulin inhibits leptin receptor signalling in HEK293 cells at the level of janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinaemia- associated leptin resistance. *Diabetologia* 2001; 44: 1125–1132.
15. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin and the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 225–244.
16. Chabot F, Caron A, Laplante M, St-Pierre DH. Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis: Physiological relevance. *World J Diabetes* 2014; 5: 328–341.
17. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and Function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495–522.
18. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Tschöp MH, D'Alessio D. Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2536–2543.
19. Zhang G, Yin X, Qi Y et al. Ghrelin and cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 62-70.
20. Zhao YT, Yang HB, Li L, Gao K, Li PF, Xie WW. Reciprocal relationship between plasma ghrelin level and arterial stiffness in hypertensive subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40: 735-739.
21. Tesouro M, Schinzari F, Iantorno M et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2986-2992.



22. Callaghan B, Hunne B, Hirayama H et al. Sites of action of ghrelin receptor ligands in cardiovascular control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1011-H1021.
23. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(10): 2546-53.
24. Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and cardiovascular diseases. *J Cardiol* 2012; 59(1): 8-13.
25. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 406960. doi: 10.1155/2014/406960.
26. Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 227-35.
27. Callaghan B, Kosari S, Pustovit RV, Sartor DM, Ferens D, Ban K, Baell J, Nguyen TV, Rivera LR, Brock JA, Furness JB. Hypotensive effects of ghrelin receptor agonists mediated through a novel receptor. *Br J Pharmacol* 2014; 171(5): 1275-86. doi: 10.1111/bph.12527.
28. Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, Anania C, Ferraro F, Chiarelli F & Chiesa C. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 861-870.
29. Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, Giugliano F, Esposito K, Scuderi N, D'Andrea F. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg* 2004; 57(3): 190-4.
30. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2549-57.
31. González-Ortiz M1, Robles-Cervantes JA, Cárdenas-Camarena L, Bustos-Saldaña R, Martínez-Abundis E. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large-volume liposuction treatment. *Horm Metab Res* 2002; 34(8): 446-9.
32. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23(1): 57-63.
33. Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9(5): 452-9.
34. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(1):72-80. doi: 10.1590/1806-9282.61.01.072.
35. Ayina CN, Noubiap JJ, Etoundi Ngoa LS, Boudou P, Gautier JF, Mengnjo MK, Mbanya JC, Sobngwi E. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 96. doi: 10.1186/s12944-016-0264-x.
36. Chen DL, Liess C, Poljak A, Xu A, Zhang J, Thoma C, Trenell M, Milner B, Jenkins AB, Chisholm DJ, Samochoa-Bonet D, Greenfield JR. Phenotypic Characterization of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4082-91. doi: 10.1210/jc.2015-2712.
37. Kim SH, Chung JH, Song SW, Jung WS, Lee YA, Kim HN. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8:10. doi: 10.1186/s13098-016-0127-7.

38. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(5): E941-8.
39. Busetto L, Bassetto F, Zocchi M, Zuliani F, Nolli ML, Pigozzo S, Coin A, Mazza M, Sergi G, Mazzoleni F, Enzi G. The effects of the surgical removal of subcutaneous adipose tissue on energy expenditure and adipocytokine concentrations in obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(2): 112-20. doi:10.1016/j.numecd.2006.09.009.
40. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H, Hauner H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45(10): 1435-8. doi: 10.2337/diabetes.45.10.1435
41. Chen ZL, Shao WJ, Xu F, Liu L, Lin BS, Wei XH, Song ZL, Lu HG, Fantus IG, Weng JP, Jin TR. Acute Wnt pathway activation positively regulates leptin gene expression in mature adipocytes. *Cell Signal* 2015; 27(3): 587-97. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.12.012.
42. Varady KA, Tussing L, Bhutani S, Braunschweig CL. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metabolism*. 2009; 58(8): 1096-101. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.010.
43. Meyer LK, Ciaraldi TP, Henry RR, Wittgrove AC, Phillips SA. Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity. *Adipocyte* 2013; 2(4): 217-26. doi: 10.4161/adip.24953.
44. McAllister TA, Thompson JR, Samuels SE. Skeletal and cardiac muscle protein turnover during cold acclimation in young rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(3): R705-11.
45. Graham TE. Thermal, metabolic, and cardiovascular changes in men and women during cold stress. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20(5 Suppl): S185-92.
46. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009; 360(15): 1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780.
47. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerbäck S, Virtanen KA. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab*. 2011; 14(2): 272-9. doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.012.
48. Dinas PC, Nikaki A, Jamurtas AZ, Prassopoulos V, Efthymiadou R, Koutedakis Y, Georgoulas P, Flouris AD. Association between habitual physical activity and brown adipose tissue activity in individuals undergoing PET-CT scan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(1): 147-54. doi: 10.1111/cen.12620.
49. Aarnio P, Lauritsen T, Dela F. Diabetes. Insulin secretion and glucose kinetics during exercise with and without pharmacological alpha(1)- and alpha(2)-receptor blockade. *Diabetes* 2001; 50: 1834-43.
50. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002; 227(9): 701-8.
51. Ben Ali S, Jemaa R, Ftouhi B, Kallel A, Feki M, Slimene H, Kaabachi N. Relationship of plasma leptin and adiponectin concentrations with menopausal status in Tunisian women. *Cytokine* 2011; 56(2): 338-42. doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.026.
52. Vučinić N, Djan I, Stokić E, Božin B, Obreht D, Stankov K, Djan M. Different associations of apoE gene polymorphism with metabolic syndrome in the Vojvodina Province (Serbia). *Mol Biol Rep* 2014; 41(8): 5221-7. doi: 10.1007/s11033-014-3390-4.
53. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 155(6): 487-95.

54. Bennet, A. M., Di Angelantonio, E., Ye, Z., Wensley, F., Dahlin, A., Ahlbom, A., Keavney, B., Collins, R., Wiman, B., de Faire, U., Danesh, J. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. JAMA 2007; 298: 1300–1311.

## V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych

Moje zainteresowania i osiągnięcia naukowe pogrupowałam chronologicznie na 4 okresy pracy w Katedrze i Zakładzie Fizjologii UMP (1-4):

### 1. Lata 1996-2004; główny obszar zainteresowań: funkcjonowanie receptora insulinowego, badania na modelu zwierzęcym

Pracę naukową rozpoczęłam w Katedrze Fizjologii UMP pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Teresy Torlińskiej. W latach 1996-2004 przy współpracy z zespołem prof. Pawła Maćkowiaka z Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu (ówczesna Akademia Rolnicza) byłam zaangażowana w badania nad mechanizmami funkcjonowania receptora insulinowego na modelu zwierzęcym. Do jednych z najważniejszych osiągnięć naukowych z tego okresu zaliczam **rozprawę doktorską**, której promotorem była Pani Profesor Teresa Torlińska (*praca pt. Wpływ bradykininy na wiązanie <sup>125</sup>J-insuliny w tkance tłuszczowej szczura w hipotermii*). Wśród najważniejszych wniosków pracy znalazły się następujące spostrzeżenia: (1) egzogenna bradykinina (BK) wywołuje efekt hipoglikemiczny oraz nasilenie sekrecji insuliny zarówno w warunkach normotermii, jak i hipotermii, (2) surowicze zmiany stężenia insuliny indukowane podawaniem BK wywołują w tkance tłuszczowej wtórną reakcję receptorów insulinowych głównie o niskim powinowactwie (low affinity insulin receptor, LAIR) zgodnie z mechanizmem „up and down regulation”, (3) w zakresie gospodarki lipidowej BK spełnia funkcję wspomagającą w stosunku do antylipolitycznego działania insuliny. Efekt ten widoczny jest zarówno w warunkach normotermii, jak i hipotermii, pomimo pobudzenia adrenergicznego wywołanego ekspozycją na niskie temperatury.

Pracę obroniłam z wyróżnieniem przed Radą Wydziału Lekarskiego I UMP w 2000 roku, została ona nagrodzona Nauką Indywidualną Nagrodą Rektora UMP.

Wśród pozostałych doniesień związanych z tym tematem znalazły się prace oryginalne oraz praca pogładowa jak również streszczenia zjazdowe prezentowane podczas konferencji naukowych w Polsce i za granicą (Japonia, Korea, Finlandia, Szwajcaria).

Do najważniejszych pełnotekstowych artykułów spójnych tematycznie, które ukazały się w tym okresie zaliczam:

- **Gibas M**, Torlińska T, Mądry E, Maćkowiak P. Bradykinin-induced alterations of insulin-receptor interaction in rat adipose tissue under normo- and hypothermic conditions. Med Sci Monit 2004; 10(4): BR109-BR114;

- Torlińska T, **Perz M**, Mądry E, Hryniewiecki T, Nowak KW, Maćkowiak P. Effect of hypothermia on insulin-receptor interaction in different rat tissues. *Physiol Res* 2002; 51(3): 261-266;
- **Perz M**, Torlińska T. Insulin receptor - structural and functional characteristics. *Med Sci Monit* 2001; 7(1): 169-177;
- Torlińska T, Maćkowiak P, Nogowski L, Hryniewiecki T, Witmanowski H, **Perz M**, Mądry E, Nowak KW. Age dependent changes of insulin receptors in rat tissues. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51(4 Pt 2): 871-81;
- Torlińska T, Maćkowiak P, Nogowski L, Nowak KW, Mądry E, **Perz M**. Characteristics of insulin receptor binding to various rat tissues. *J Physiol Pharmacol* 1998; 49(2): 261-270;
- Mądry E, Torlińska T, Maćkowiak P, **Perz M**, Hryniewiecki T, Rutowska D. Influence of bradykinin upon insulin - insulin receptor interaction in muscular tissue of a rat in vivo, in normo- and hypothermia. *Med. Sci Monit* 1998; 4: 408-412.

W tym czasie zajmowałam się również pracą kliniczną w lecznictwie zamkniętym i otwartym (Szpital Kolejowy w Poznaniu, praca w poradniach przyszpitalnych oraz na oddziale o profilu kardiologicznym; praca w NZOZ "Hipokrates" w Poznaniu; prywatna praktyka lekarska; specjalizacja w dziedzinie chorób wewnętrznych), co zaowocowało poszerzeniem zainteresowań naukowych i dodatkowymi publikacjami (prace pełne oraz doniesienia zjazdowe) z pogranicza medycyny rodzinnej i chorób wewnętrznych.

Łącznie, w latach 1996-2004 byłam autorem i współautorem 22 prac i doniesień zjazdowych.

## **2. Lata 2005-2008; główny obszar zainteresowań: zapalne podłoże chorób sercowo-naczyniowych**

W latach 2005-2008 swoje zainteresowania kliniczne (choroby wewnętrzne, praca na oddziale o profilu kardiologicznym) przeniosłam na warsztat pracy naukowej. Będąc pomysłodawcą i głównym wykonawcą grantów uczelnianych badałam zjawiska związane z zapalnym podłożem miażdżycy, rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz możliwościami skutecznej prewencji i leczenia w kontekście uzyskanych wyników. Niewątpliwie najważniejszą obserwacją było stwierdzenie, że jeden z leków przeciwnadciśnieniowych (z grupy inhibitorów konwertazy) – chinapril oprócz działań hipotensyjnych i właściwości poprawiających profil metaboliczny pacjenta może też wykazywać działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe, co daje podstawę do zakwalifikowania go również do grupy „leków wieńcowych”.

Efektem tych działań było wiele doniesień zjazdowych w kraju i za granicą, z których trzy najważniejsze były prezentowane podczas Annual Meeting of the European Council for

Cardiovascular Research (kolejno w latach 2005, 2006 i 2008), a streszczenia ukazały się w renomowanym piśmie Hypertension.

Podczas IV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Komitet Naukowy przyznał nagrodę za moją pracę jako jedną z najlepszych publikacji prezentowanych podczas Zjazdu (*Gibas M, Mądry E, Miszczak-Śmiałek J, Wojciechowska-Martin B, Witmanowski H. Chinapril w profilaktyce wtórnej choroby niedokrwiennej serca u palaczy i pacjentów niepalących. Fam Med 2005; 7(3): 806*).

Do najważniejszych prac pełnych, spójnych tematycznie z tego okresu zaliczam:

- **Gibas M**, Mądry E, Witmanowski H, Mądry R, Adamczak-Ratajczak A. Markers of inflammation in patients with stable angina pectoris. *Fam Med* 2008; 10(3): 411-413;
- **Gibas M**, Miszczak-Śmiałek J, Mądry E, Głuszek J, Witmanowski H, Piotrowski J. Influence of preventive therapy with quinapril on IL-6 level in patients with chronic stable angina. *Pharmacol Rep* 2007; 59(3): 330-338;
- **Gibas M**, Miszczak-Śmiałek J. Inflammatory concepts of atherosclerosis - clinical utility of C-reactive protein measurement. *Wiad Lek* 2006; 59: 242-245.

W tym okresie ukazały się również prace pełne i doniesienia zjazdowe dotyczące różnorodnych zagadnień związanych z fizjologią oraz medycyną rodzinną (16 publikacji).

### **3. Lata 2009-2011; główny obszar zainteresowań: nauczanie problemowe wśród studentów medycyny oraz badania in vitro poszczególnych szczepów bakteryjnych preparatów probiotycznych**

W latach 2009-2011 z racji sytuacji rodzinnej (urodzenie dziecka, urlop macierzyński) nie uczestniczyłam w większych projektach badawczych. Skupiłam się wówczas na doskonaleniu warsztatu pracy dydaktycznej wykorzystując umiejętności nabyte podczas szkolenia w Maastricht University w Holandii (2009) i kontynuując (od 2005) wprowadzanie metody nauczania problemowego dla studentów anglojęzycznych UMP.

Efekty mojej pracy opublikowałam w pracy przeglądowej oraz oryginalnej (**Gibas M, Mądry E. Nauczanie problemowe w fizjologii na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu w ocenie studentów Wydziału Lekarskiego - badanie pilotażowe. Fam Med 2009; 11(3): 314-315** oraz **Gibas M, Mądry E. Wykorzystanie nauczania problemowego w dydaktyce medycznej. Fam Med 2009; 11(3): 601-602**). Owocem mojego zaangażowania we wprowadzanie i ulepszanie metodyki pbl (*problem based learning*) były późniejsze projekty (w tym jeden międzynarodowy) łączące pbl z e-learningiem za które otrzymałam dwie Nagrody Rektora UMP.

Pod koniec 2011 roku zostałam zaproszona do współpracy z naukowcami z Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie (Zakład Alergologii i Zagrożeń Środowiskowych) oraz z Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu (Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności). Badania *in vitro*

obejmowały analizę kinetyki wzrostu bakterii w wybranych preparatach probiotycznych oraz właściwości poszczególnych szczepów bakteryjnych (przeżywalność w niekorzystnych warunkach np. obniżonego pH oraz zdolność adhezji do nabłonka jelitowego). Otrzymane wyniki badań wykazały bezspornie że po inkubacji w środowisku o niskim pH, analogicznym do środowiska soku żołądkowego dochodzi do znacznego zmniejszenia przeżywalności mikroorganizmów znajdujących się w handlowych preparatach probiotyków. Niska przeżywalność bakterii w preparatach handlowych nie zawierających ochronnych kapsułek lub słaba ochrona kapsułek wykonanych w tradycyjnych technologiach mogą być przyczyną słabszej kolonizacji jelita i tłumaczyć obserwowaną czasem małą efektywność działania tradycyjnych preparatów probiotycznych. Spośród sześciu badanych, najbardziej efektywna w ochronie bakterii przed destrukcyjnym działaniem kwasu solnego w czasie 1-godzinnej inkubacji była kapsułka wykonana w technologii MURE (Multi Resistant Encapsulation). Ponadto, największą kinetykę wzrostu kolonii bakteryjnych oraz zdolności adhezyjne wykazywały preparaty zawierające największą różnorodność bakterii, a zwłaszcza te, które dodatkowo zawierały substancje prebiotyczne. Wyniki prac zostały opublikowane w 2012 roku w dwóch pracach badawczych (Piątek J, **Gibas-Dorna M**, Olejnik A, Krauss H, Wierzbicki K, Żukiewicz-Sobczak W, Głowacki M. *The viability and intestinal epithelial cell adhesion of probiotic strain combination-in vitro study. Ann Agric Environ Med* 2012; 19(1): 99-102 oraz Piątek J, **Gibas-Dorna M**. *The kinetics of bacterial growth in selected pro- and synbiotics – recommendations for family practitioners. Fam Med* 2012; 14(4): 566-572).

#### **4. Lata 2012-2017; główny obszar zainteresowań: ocena stężeń greliny, leptyny, insuliny, adiponektyny oraz insulinowrażliwości w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych człowieka**

Lata 2012-2017 to okres krystalizacji moich aktualnych zainteresowań (rola hormonów wpływających na homeostazę energetyczną człowieka w różnych, dotąd niebadanych stanach fizjologicznych i patologicznych) oraz pracy nad przeprowadzeniem eksperymentów wraz z opublikowaniem uzyskanych wyników. W efekcie realizacji zaplanowanych badań ukazało się łącznie 18 publikacji pełnotekstowych (w 10-ciu jestem pierwszym, a w 6-ciu jestem drugim lub ostatnim autorem), pięć z nich włączyłam do cyklu prac składających się na niniejsze osiągnięcie naukowe. Opis prac z cyklu zamieściłam w punkcie V niniejszego autoreferatu. Do najważniejszych prac pełnotekstowych spoza cyklu w tym okresie (lata 2012-2017) zaliczam:

- Adamczak-Ratajczak A, Kupsz J, Owecki M, Zielonka D, Sowińska A, Chęcińska-Maciejewska Z, Krauss H, Michalak S, **Gibas-Dorna M**. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in manifest Huntington's disease and in acute cortical ischemic stroke. *J Physiol Pharmacol* 2017; 68(4): 539-546;

- Szulińska M, **Gibas-Dorna M**, Miller-Kasprzak E, Suliburska J, Miczke A, Walczak-Gałęzewska M, Stelmach-Mardas M, Walkowiak J, Bogdański P. Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017 May; 21(10): 2473-2481;
- Mikrut K, Kupsz J, Koźlik J, Krauss H, Pruszyńska-Oszmałek E, **Gibas-Dorna M**. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce oxidative stress intensity in hyperglycemic conditions in rats independently from bradykinin receptor inhibitors. *Croat Med J* 2016 Aug 31; 57(4): 371-80;
- Żukiewicz-Sobczak W, Król R, Wróblewska P, Piątek J, **Gibas-Dorna M**. Huntington disease - principles and practice of nutritional management. *Neurol Neurochir Pol* 2014; (48) 6: 442-448;
- **Gibas-Dorna M**, Piątek J. Functional constipation in children - evaluation and management. *Prz Gastroenterol* 2014; (9)4: 194-199;
- Piątek J, **Gibas-Dorna M**, Budzyński W, Krauss H, Marzec E, Olszewski J, Żukiewicz-Sobczak W. Urinary tract infection during pregnancy affects the level of leptin, ghrelin and insulin in maternal and placental blood. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Mar; 74(2): 126-31;
- Korek E, Krauss H, **Gibas-Dorna M**, Kupsz J, Piątek M, Piątek J. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. *Prz Gastroenterol*. 2013; 8(6): 383-9;
- Piątek J, **Gibas-Dorna M**, Olejnik A, Krauss H, Wierzbicki K, Żukiewicz-Sobczak W, Głowacki M. The viability and intestinal epithelial cell adhesion of probiotic strain combination - in vitro study. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19(1): 99-102.

## VII. Udział w komisjach konferencji naukowych

W 2016 i 2017 brałam udział w pracach Komisji i pełniłam funkcję **członka Rady Naukowej** podczas Międzynarodowego Kongresu Młodych Naukowców „International Congress of Young Medical Scientists” (Poznań, 19-21 maja 2016 oraz Poznań, 1-3 czerwca 2017).

W 2017 współprzewodniczyłam sesji *Physiology and Pathophysiology of the Gastrointestinal Tract, Pancreas and Liver* podczas XXVII Kongresu Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, który odbył się w dniach 21-23 września 2017 w Białymstoku.

## VIII. Recenzowanie publikacji w czasopiśmie krajowych i zagranicznych oraz recenzowanie prac magisterskich

Wykonałam recenzje czterech prac dla czasopism: *Women&Health* (2017), *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (2017), *Journal of Nutritional Biology* (2016) oraz *European Journal of Applied Physiology* (2008).

W 2016 r byłam recenzentem dwóch prac magisterskich składanych w UMP: Agata Łakomiak „Wpływ greliny, leptyny i hormonu wzrostu na pomiary antropometryczne noworodka” oraz Paulina Smoczyńska „Hormony regulujące łaknienie jako biomarkery otyłości noworodków matek z cukrzycą ciążową”.

W 2017 recenzowałam pracę magisterską René Walecki „Stosowanie religijnych zaleceń żywieniowych u wyznawców religii występujących na terenie Wielkopolski”

### **IX. Opieka naukowa nad studentami**

W 2017r sprawowałam opiekę naukową nad 2 studentami piszącymi swoje pierwsze prace poglądowe, które po otrzymaniu pozytywnych recenzji zostały przyjęte do druku w Journal of Medical Sciences (*Rajczewski A, Gibas-Dorna M. Glucocorticoids and regulation of brown adipose tissue in humans – physiological and pathophysiological considerations. Journal of Medical Science, [S.l.], v. 86, n. 3, oct. 2017. ISSN 2353-9801. Available at: <<http://www.jms.ump.edu.pl/index.php/JMS/article/view/236>> oraz w Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej (*Wiśniewski O, Malinowska M, Gibas-Dorna M. Physiologically-induced adipocyte browning. PHMD 2017, in press*).*

### **X. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego**

Jestem **promotorem pomocniczym** dwóch przewodów doktorskich:

- Piotr Turkowski „Ocena czynników regulujących gospodarkę energetyczną u pacjentów po liposukcji”;
- Marta Jaskuła „Określenie zależności między spożyciem wybranych produktów spożywczych przez matkę, a stanem urodzeniowym noworodka i dalszym rozwojem tych dzieci do drugiego roku życia”;

### **XI. Zgłoszenia patentowe**

W latach 2016-2017 dla firmy Greentechnologic pełniłam rolę konsultanta merytorycznego podczas powstawania wniosku patentowego, którego założenia techniczne oparte są na mechanizmach związanych z termoregulacją i oddychaniem w organizmie ludzkim (**jestem współautorką zgłoszenia patentowego** „Sposób oraz instalacja gospodarowania powietrzem wentylacyjnym dla budynków wielostrefowych”).

### **XII. Udział w projektach badawczych**

2016 - 2017                      **Subinvestigator (współbadacz)** badania „Efficacy and safety of the SQ tree SLIT-tablet in subjects in moderate to severe allergic rhinitis and/or conjunctivitis induced by pollen from the birch group”. Trial ID: TT-04. ALK-Abello;



- 2016 – teraz      **Subinvestigator (współbadacz)** badania „*A multicenter, Open-Label, Safety Extension Study with Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting  $\beta$ 2 Agonist (MELTEMI)*”. Study Code D3250C00037. Astra Zeneca;
- 2006 - 2007      **Kierownik Projektu** „*Ocena stężeń cytokin prozapalnych oraz CRP po zastosowaniu ACEI u pacjentów ze stabilną postacią dusznicy bolesnej*”. Grant UMP;
- 2005 - 2006      **Kierownik Projektu** „*Ocena cytokin prozapalnych oraz CRP po zastosowaniu ACEI u pacjentów z dusznicą bolesną*”. Grant UMP 501-01-1125184-07294;
- 2004 - 2005      **Kierownik Projektu** „*Ocena cytokin prozapalnych oraz CRP po zastosowaniu chinaprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*”. Grant UMP 501-1-0007294;

**Projekty realizowane z funduszy statutowych UMP (502-01-011-25-184-04401):**

- 2016      **Główny Wykonawca** projektu „*Ocena czynników regulujących homeostazę energetyczną i ich korelacje z wykładnikami gospodarki lipidowej u kobiet w okresie menopauzy*”.  
Kierownik Projektu: dr med. hab. Jacek Piątek;
- 2016      **Kierownik Projektu** „*Określenie zależności między spożyciem wybranych produktów spożywczych przez matkę, a stanem urodzeniowym noworodka i dalszym rozwojem tych dzieci do drugiego roku życia*”;
- 2015-2016      **Główny Wykonawca** projektu „*Ocena czynników regulujących gospodarkę energetyczną u pacjentów po liposukcji*”. Kierownik Projektu: dr med. hab. Jacek Piątek;
- 2015 - 2016      **Kierownik Projektu**. „*Ocena wpływu metody karmienia dziecka na wydzielanie hormonów regulujących gospodarkę metaboliczną u matek karmiących*”;
- 2014      **Wykonawca** projektu „*Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptorów kininowych na aktywność procesów oksydacyjnych u szczurów z ostrą hiperglikemią*”. Kierownik Projektu: prof. dr hab. Hanna Krauss;
- 2014      **Główny Wykonawca**. „*Zależność pomiędzy osoczym stężeniem greliny i IL6, a wskaźnikiem BMI oraz ciśnieniem tętniczym u pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem pierwotnym*”. Kierownik Projektu: dr med. hab. Jacek Piątek;

- 2013-2014            **Wykonawca.** „*Udział wybranych hormonów w regulacji masy ciała noworodków urodzonych z niską i wysoką urodzeniową masą ciała*”.  
Kierownik Projektu: prof. dr hab. Hanna Krauss;
- 2011 - 2012            **Główny Wykonawca.** „*Badanie in vitro kinetyki wzrostu oraz adhezyjności bakterii probiotycznych do nabłonka jelitowego ludzkich linii komórkowych*”. Kierownik Projektu: dr med. hab. Jacek Piątek;

### **XIII. Sumaryczne zestawienie dorobku naukowego**

Jestem autorką lub współautorką 78 publikacji (włączając rozprawę doktorską), w tym 45 prac pełnotekstowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach zagranicznych i krajowych, z czego 26 to prace oryginalne. 16 prac mojego autorstwa i współautorstwa zostało opublikowanych w czasopismach posiadających IF (czasopisma z listy JCR).

**Sumaryczny wskaźnik IF mojego dorobku naukowego wynosi 27.473**, a suma punktów **MNiSW** jest równa **505**. Pragnę podkreślić, że mój najbardziej wartościowy dorobek naukowy, który został umieszczony w niniejszym autoreferacie przypada na lata 2015-2017.

Osiągnięcie będące podstawą ubiegania się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych przedstawiono w publikacjach o łącznej wartości współczynnika IF = 9,695 oraz 135 pkt. MNiSW.

Pozostałe osiągnięcia zostały przedstawione w publikacjach o wartości współczynnika IF = 17,778 oraz 370 pkt. MNiSW.

**Sumaryczne zestawienie punktacji mojego dorobku przedstawiają tabele analizy bibliometrycznej dorobku naukowego przygotowane przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu zamieszczone w odrębnym załączniku (Załącznik nr 5).**

#### **Index Hirscha:**

- **według bazy Web of Science wynosi 6, a suma cytowań 77 (bez autocytowań).**

### **XIV. Nagrody i wyróżnienia**

- 2015                    Zespołowa Dydaktyczna Nagroda Rektorska za zorganizowanie i przeprowadzenie nowatorskiego cyklu międzynarodowych zajęć e-learningowych z fizjologii człowieka na platformie OLAT (aktywny e-learning pbl/cbl) we współpracy z zagranicznymi uczelniami medycznymi;
- 2014                    Indywidualna Dydaktyczna Nagroda Rektorska (za zorganizowanie i przeprowadzenie w 2013r nowoczesnego cyklu aktywnych zajęć e-learningowych „Online problem/case based learning”);

2012	Indywidualna Dydaktyczna Nagroda Rektorska; za wybitne osiągnięcia w zakresie nauczania studentów w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu;
2005	Nagroda naukowa przyznana przez Komitet Naukowy IV Zjazdu PTMR za pracę „Chinapril w profilaktyce wtórnej choroby niedokrwiennej serca u palaczy i pacjentów niepalących” jako jedną z najlepszych publikacji prezentowanych podczas Zjazdu;
2003	Zespołowa Dydaktyczna Nagroda Rektorska za organizację IX Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Fizjologicznej „Wielka Synapsa”;
2001	Indywidualna Naukowa Nagroda Rektorska za pracę doktorską pt. „Wpływ bradykininy na wiązanie 125J - insuliny w tkance mięśniowej szczura w hipotermii”.

#### **XV. Towarzystwa Naukowe**

- z-ca Przewodniczącej Poznańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego (PTF);
- członek Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR);
- członek European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).

#### **XVI. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta**

Od początku pracy w Katedrze i Zakładzie Fizjologii angażuję się w projekty i zajęcia dydaktyczne oparte na najnowocześniejszych metodach nauczania. Rokrocznie otrzymuję najwyższą i najważniejszą dla mnie ocenę w ankietach studenckich za profesjonalizm, entuzjazm i zaangażowanie w pracę dydaktyczną. Prowadzę zajęcia dydaktyczne na kierunkach: lekarski, stomatologia, analityka medyczna i farmacja oraz dla studentów anglojęzycznych na kierunkach: Advanced Doctor of Medicine Program (4Y MD Program), Doctor of Medicine Program (6Y MD Program), Doctor of Dental Surgery Program (DDS Program) oraz B.Sc. Physiotherapy Program, dla których realizuję zajęcia podstawowe i fakultatywne.

Jestem pionierem we wprowadzaniu i doskonaleniu nauczania problemowego w Katedrze i Zakładzie Fizjologii UMP.

**W 2017r** przy poparciu władz UMP (J.M. Rektora UMP prof. dr hab. Andrzeja Tykarskiego oraz Dziekan Wydziału Lekarskiego I prof. dr hab. Ewy Wender-Ożegowskiej) współorganizowałam konkurs wiedzy fizjologicznej o zasięgu ogólnopolskim „**Wielka Synapsa**”. Oprócz funkcji **Przewodniczącej Komitetu Organizacyjnego** brałam udział w przygotowaniu studentów UMP do Konkursu jako mentor i promotor ich pierwszych prac

poglądowych. Organizowałam i prowadziłam część konkursową Wielkiej Synapsy wykorzystując platformę edukacyjną OLAT (*Online Learning And Training*) oraz symulatory (fantomy) w Centrum Symulacji Medycznej UMP.

Jestem **współautorem** rozdziału Fizjologia Układu Pokarmowego w **podręczniku** *Dietetyka Kliniczna* pod redakcją prof. dr hab. Mariana Grzymisławskiego. Praca została przyjęta do druku w 2017r.

**Od 2016** roku jestem **członkiem Rady Wydziału Lekarskiego I** Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

**Od 2013** roku jestem **członkiem Rady Katedry Fizjologii**, aktywnie uczestniczę w posiedzeniach Rady dotyczących działalności naukowej i dydaktycznej Katedry.

Jestem zaangażowana w reorganizację działalności dydaktycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W 2017r powierzono mi funkcję koordynowania jednego z bloków zajęć zgodnie z nowymi zaleceniami dotyczącymi nauczania modułowego w UMP.

***Chronologiczne zestawienie działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej:***

- |             |  |
|-------------|--|
| 2017        | <b>Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego</b> Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Fizjologicznej „Wielka Synapsa” (Poznań 23-24.06.2017). Konkurs objęty patronatem Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego oraz J.M. Rektora UMP.  |
| 2017        | <b>Główny Organizator</b> Konferencji Naukowej Doktorantów Katedr Fizjologii Uniwersytetów Medycznych w Polsce (Poznań, 24.06.2017);   |
| 2014-2015   | <b>Pomysłodawca, Koordynator</b> i wykonawca <b>międzynarodowego projektu</b> realizacji zajęć e-learningowych z fizjologii człowieka na platformie OLAT (aktywny e-learning pbl/cbl) we współpracy z zagranicznymi uczelniami medycznymi. Projekt zrealizowano przy współpracy z Centrum Innowacyjnych Technik Kształcenia (CITK).<br><b>Projekt nagrodzony Zespołową Nagrodą Rektora UMP w 2015r.</b>        |
| 2013 - 2014 | <b>Pomysłodawca, Koordynator</b> i wykonawca uczelnianego projektu ‘realizacji zajęć e-learningowych z fizjologii człowieka na platformie OLAT (aktywny e-learning pbl/cbl). Projekt zrealizowano przy współpracy z Centrum Innowacyjnych Technik Kształcenia UMP (CITK UMP) z udziałem studentów anglojęzycznych (kurs 4Y MD Program).<br><b>Projekt nagrodzony Indywidualną Nagrodą Rektora UMP w 2014r.</b> |
| 2013        | Aktywny udział w międzynarodowej Konferencji zorganizowanej przez UMP z okazji 20-lecia Centrum Nauczania w Języku Angielskim UMP (CNJA UMP), wystąpienie pt. „Wykorzystanie technik e-learningu w prowadzeniu zajęć metodą problemową dla studentów Uniwersytetu  |

- Medycznego w Poznaniu*”, prezentacja ustna. Autorzy: Beata Buraczyńska-Andrzejewska, Magdalena Gibas-Dorna;
- 2013 Aktywny udział w Konferencji zorganizowanej przez UMP „Dni Nowoczesnego Wykładowcy”. Temat wystąpienia ustnego: *"Pozwólmy studentom studiować z pasją. Nauczanie problemowe szansą na odpowiedzialny, samodzielny i syntetyczny proces uczenia się"*; autor: Magdalena Gibas-Dorna;
- 2012 – nadal Organizacja (2012) i prowadzenie (2012-nadal) zajęć dydaktycznych metodą problem based learning/case based learning (pbl/cbl) dla studentów Wydziału Lekarskiego I UMP;
- 2009 - 2013 **Koordynator** Kursu Fizjologii dla studentów Centrum Nauczania w Języku Angielskim przy UMP na kierunkach: Advanced Doctor of Medicine Program (4Y MD Program), Doctor of Medicine Program (6Y MD Program), Doctor of Dental Surgery Program (DDS Program) oraz B.Sc. Physiotherapy;
- 2009 Cykl szkoleń dot. metodyki nauczania problemowego w **Maastricht University** z ukończonym kursem nauczania problemowego;
- 2008 Szkolenie w zakresie przygotowywania studentów anglojęzycznych do egzaminów USMLE. Warsztaty zorganizowane przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (prowadzenie - prof. Wiliam H. Harvey);
- 2008 - nadal: Organizacja i prowadzenie nowatorskiej metody nauczania problemowego w medycynie (pbl) dla studentów anglojęzycznych UMP kierunek: Advanced Doctor of Medicine Program (4Y MD Program);
- 2006 - 2009 **Koordynator** Kursu Fizjologii dla studentów Centrum Nauczania w Języku Angielskim UMP, kierunek: Doctor of Dental Surgery Program (DDS Program);
- 2008: Organizacja Nocy Naukowców (w Katedrze i Zakładzie Fizjologii UMP) realizowanego w ramach projektu 7.PR realizowanego przez Regionalny Punkt Kontaktowy Programów Badawczych UE;
- 2006 - 2007: **Wykładowca**. Współpraca z fundacją Medihelp z Ostrowa Wlkp. Cykl wykładów dotyczących prewencji spożywania alkoholu oraz palenia papierosów przez młodzież w wieku szkolnym;
- Od 2004 - nadal: Udział w organizacji oraz prowadzenie zajęć dydaktycznych dla studentów Centrum Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (wydziały 4Y MD, 6Y MD, DDS, Physiotherapy);
- 2003 **Członek Komitetu Organizacyjnego IX Ogólnopolskiego Konkursu**

Wiedzy Fizjologicznej „Wielka Synapsa” (16-17.05.2003), który odbywał się w Poznaniu. Konkurs objęty patronatem Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, J.M. Rektora UMP prof. dr hab. Grzegorza Bręborowicza oraz Prezydenta Miasta Poznania. **Aktywność nagrodzona Zespołową Nagrodą Rektora AM (aktualnie UMP) w 2003r.**

1993 - 94

**Wykładowca.** Cykl wykładów poświęconych tematyce zagrożenia i prewencji zakażeń wirusem HIV (wykłady zorganizowane przez Wojewódzką Stację Sanitarno Epidemiologiczną w Poznaniu).

Magdalena Gibas-Dorna