



Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii  
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Dr n. med. Katarzyna Maliszewska**

**„Poszukiwanie nowych czynników wpływających na aktywność  
brunatnej tkanki tłuszczowej”**

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Adam Krętowski**

Białystok, 2023r.

Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego z dnia 04 września 2023 r.

### **Autoreferat**

1. **Imię i nazwisko:** Katarzyna Maliszewska

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

**2007 r.** – lekarz; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii; Akademia Medyczna w Białymstoku

**2015 r.** – dyplom specjalisty w dziedzinie: choroby wewnętrzne

**2019 r.** – dyplom specjalisty w dziedzinie: endokrynologia

**2020 r.** – doktor nauk medycznych; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; tytuł rozprawy doktorskiej: *„Poszukiwanie czynników związanych z rozwojem cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą i otyłością w 5-letniej obserwacji prospektywnej”*.

### **3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**

- **2007 r. – 2008 r.** – lekarz stażysta

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

- **2008 r. – 2013 r.** – rezydent w dziedzinie chorób wewnętrznych

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- **2013 r.** – obecnie – asystent, starszy asystent

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- **02.04.2013 r. – 31.03.2022 r.** – asystent – badawczo-dydaktyczny

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- **01.04.2022 r.** – obecnie – adiunkt badawczo – dydaktyczny

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

Tytuł osiągnięcia naukowego składającego się z cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora:

#### „Poszukiwanie nowych czynników wpływających na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej”

Na cykl artykułów składają się następujące 4 oryginalne prace naukowe oraz 1 praca poglądowa:

1. **Katarzyna Maliszewska**, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Mojsak Małgorzata, Kretowski Adam  
*PET/MRI-evaluated brown adipose tissue activity may be related to dietary MUFA and omega-6 fatty acids intake.*  
Scientific Reports 2022 Mar 8;12(1):4112. doi: 10.1038/s41598-022-08125-z.  
Impact Factor: 4,6; punktacja MEiN: 140

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu badań czynnościowych i laboratoryjnych, ocena kliniczna pacjentów, utworzenie bazy danych, opracowanie wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70%).  
Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 8 do wniosku.

2. **Katarzyna Maliszewska**, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Buczyńska Angelika, Mojsak Małgorzata, Kretowski  
*Different protein sources enhance 18FDG-PET/MR uptake of brown adipocytes in male subjects.*  
Nutrients 2022 Aug 19;14(16):3411. doi: 10.3390/nu14163411.  
Impact Factor: 5,9; punktacja MEiN: 140

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu badań czynnościowych i laboratoryjnych, ocena kliniczna pacjentów, utworzenie bazy danych, opracowanie wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70%).  
Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 8 do wniosku.

3. Katarzyna Miniewska, **Katarzyna Maliszewska**, Pietrowska Karolina, Godzień Joanna, Łabianiec Łukasz, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał Ciborowski  
*PET/MRI-evaluated activation of brown adipose tissue via cold exposure impacts lipid metabolism.*  
Metabolites 2022 May 19;12(5):456. doi: 10.3390/metabo12050456.  
Impact Factor: 4,1; punktacja MEiN: 100



Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zebranie i analiza piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 40%).  
Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 8 do wniosku.

- 4. Katarzyna Maliszewska, Katarzyna Miniewska, Adrian Godlewski, Wioleta Gosk, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał Ciborowski**  
*Changes in plasma endocannabinoids concentrations correlate with 18F-FDG PET/M uptake in brown adipocytes in humans*  
Frontiers in Molecular Biosciences 2023: 10, 13 pp, Article ID 1073683  
Impact Factor 5,0 MEiN: 140

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zebranie i analiza piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 60%).  
Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 8 do wniosku.

- 5. Katarzyna Maliszewska, Adam Krętowski**  
*Brown Adipose Tissue and Its Role in Insulin and Glucose Homeostasis*  
International Journal of Molecular Science 2021 Feb 3;22(4):1530.  
doi:10.3390/ijms22041530.  
Impact Factor: 6,208; punktacja MEiN: 140

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zebranie i analiza piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 95%).  
Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 8 do wniosku.

**Wszystkie wymienione prace zostały zrealizowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.**

**Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 25,808 .**

**Sumaryczna punktacja MEiN powyższych prac wynosi 660 punktów.**

#### 4.1. Omówienie celu i uzyskanych wyników prac naukowych

Brunatna tkanka tłuszczowa (z ang. brown adipose tissue, BAT), wraz z białą tkanką tłuszczową (z ang. white adipose tissue, WAT) stanowią główne składowe tkanki tłuszczowej ludzkiego organizmu. Dotychczas uważano, że BAT w związku z pełnioną przez nią funkcją, występuje głównie u noworodków, małych dzieci i gryzoni. Jej główną rolą jest aktywne generowanie ciepła na drodze termogenezy bezdrzeniowej (z ang. non-shivering thermogenesis). Poprzez ten mechanizm BAT chroni przed niską temperaturą ważne i wyeksponowane na utratę energii cieplnej organy i tkanki.

Ilość brunatnej tkanki tłuszczowej spada stopniowo wraz z dojrzewaniem dziecka, praktycznie do XX wieku zakładano, iż nie występuje ona u dorosłych.

Pierwsze obserwacje potwierdzające jej obecność u dorosłych osób pochodzą z obrazów radiologicznych wykonanych przy pomocy pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z komputerową tomografią (PET/CT) lub rezonansem magnetycznym (PET/MR). Badania te ujawniły tkankę tłuszczową o wysokiej aktywności metabolicznej u pacjentów poddanych badaniom obrazowym z powodów onkologicznych. Ostatecznie w 2009 roku aktywna brunatna tkanka tłuszczowa została potwierdzona po wykonaniu dedykowanych badań PET/CT po ekspozycji na zimno. Aktualne wyniki meta-analiz podają, że częstość występowania BAT u dorosłych wynosi ok. 6,97%. U ludzi BAT występuje głównie w okolicy nadobojczykowej, wzdłuż naczyń szyi i kręgosłupa, w okolicy międzyłopatkowej, w dołach pachowych i okolicy okołonerkowej. Adipocyty BAT różnią się od komórek WAT nie tylko miejscem występowania, ale także pełnioną funkcją, strukturą oraz pochodzeniem.

Brunatne adipocyty wywodzą się z komórki prekursorowej wspólnej dla nich oraz dla komórek mięśni szkieletowych (Rycina 1). W obecności czynników transkrypcyjnych: PRDM-16, PPAR $\gamma$ , PGC-1a, BMP7, IL-6 i FGF-21 mezodermalna komórka macierzysta Myf5+ (z ang. mesodermal stem cell Myf5+) przekształca się w komórkę tłuszczową brunatną, natomiast w przypadku ich nieobecności — w komórkę mięśniową. Natomiast białe adipocyty wywodzą się z komórek macierzystych Myf5- (z ang. mesodermal stem cell Myf5-), ich charakterystyczną cechą jest gromadzenie triglicerydów (TG) w pojedynczym

pęcherzyku, który powiększając się wraz z ich akumulacją, spycha inne struktury komórki bliżej błony komórkowej. Dodatkowo mitochondria w WAT są nieliczne, małej wielkości o podłużnym kształcie. Natomiast w komórkach BAT triglicerydy gromadzone są w wielu pęcherzykach, a pozostałe struktury komórkowe są nieprzemieszczone.

Zasadniczym elementem różnicującym komórki tłuszczowe brunatne od białych są mitochondria, które w BAT są liczne, duże i mają kształt sferyczny. Dodatkowo w ich wewnętrznej błonie usytuowane jest charakterystyczne białko zwane białkiem rozprzegającym — termogenina (z ang. uncouple protein 1, UCP1). W WAT nie stwierdzono obecności UCP1.

W porównaniu do WAT brunatna tkanka tłuszczowa jest bogato unaczyniona i unerwiona. Dzięki zakończeniom nerwowym zlokalizowanym bezpośrednio na adipocytach możliwe jest szybkie pobudzenie ich przez noradrenalinę wydzielaną z zakończeń nerwowych po połączeniu z receptorem  $\beta 3$ .

Zasadniczą funkcją WAT jest magazynowanie energii, ochrona organów wewnętrznych przed urazami, izolacja termiczna, magazynowanie i produkcja hormonów, białek i cytokin. Jednak we współczesnym świecie, przy łatwym dostępnosci do żywności i małej aktywności fizycznej, nadmiar WAT prowadzi do rozwoju otyłości i jej licznych powikłań.

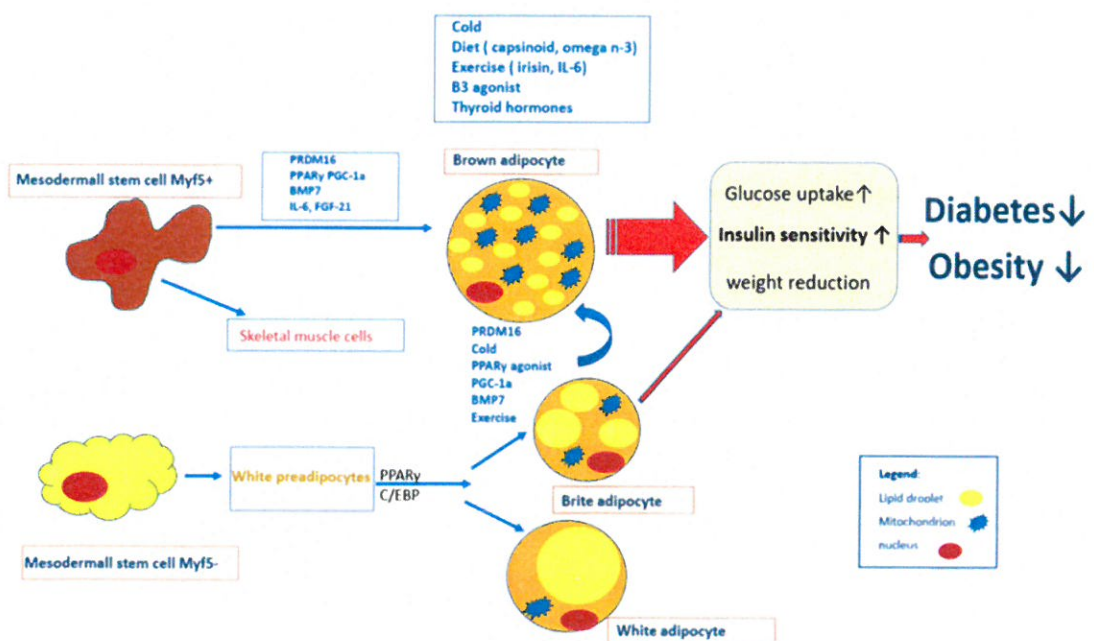
Natomiast BAT, dzięki obecności unikatowego białka UCP-1 w wewnętrznej błonie mitochondrium, bierze aktywny udział w termogenezie, zwiększając tym samym przemianę materii. Białko UCP-1 jest kanałem jonowym przepuszczalnym dla jonów wodorowych. Termogenina wykorzystuje gradient protonowy, ten sam co syntaza ATP. Przejście protonów przez ten kanał nie powoduje jednak powstania ATP, jak w procesie fosforylacji oksydacyjnej, lecz wytworzenie energii cieplnej.

W procesie bezdrzeniowej termogenezy brunatne adipocyty utylizują na początku kwasy tłuszczowe, a w dalszej kolejności glukozę, prowadząc do zwiększenia przemiany materii. Szacuje się, że u osób dorosłych BAT występuje w ilości ok. 50-70g, prowadząc do wzrostu wydatkowania energii o około 170 kcal/dobę. Generalnie przyjmuje się, że brunatne adipocyty poprzez pobudzaną zimnem bezdrzeniową termogenezą (z ang. cold induced thermogenesis, CIT) przyczyniają się do wzrostu podstawowej przemiany materii o 2-5%. Potencjalne korzyści płynące z obecności brunatnej tkanki tłuszczowej są istotne z punktu widzenia nowych możliwości leczenia otyłości, poprawy insulinowrażliwości, a w konsekwencji zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2.

z punktu widzenia nowych możliwości leczenia otyłości, poprawy insulinowrażliwości, a w konsekwencji zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2.

Kolejnym ważnym aspektem w kontekście brunatnej tkanki tłuszczowej jest pozyskiwanie nowych aktywnych brunatnych adipocytów. Szansę upatruje się w beżowych adipocytach (z ang. brite adipocytes) w których potwierdzono obecność UCP-1. Dane literaturowe wskazują, że beżowe adipocyty pod wpływem wielu czynników molekularnych, zimna, aktywności fizycznej czy diety mogą się przekształcić w dojrzałe komórki brunatnej tkanki tłuszczowej. Beżowe adipocyty wywodzą się z tej samej komórki macierzystej (Myf5-) co białe komórki tłuszczowe. U dorosłych ludzi są one rozproszone pomiędzy komórkami białej tkanki tłuszczowej. Posiadają pewne cechy wspólne zarówno dla WAT, jak i BAT. Mają wielopęcherzykową strukturę, podobnie jak brunatne adipocyty, ponadto więcej mitochondriów niż WAT, na których widoczna jest ekspresja białka UCP-1.

Korzyści wynikające z możliwości przekształcania się beżowych adipocytów w brunatne wiążą się z niezmiernie ważnymi implikacjami klinicznymi u ludzi. Poznanie dokładnych mechanizmów tych przekształceń oraz odkrycie bezpiecznych metod zwiększania liczby brunatnych adipocytów kosztem komórek WAT, pozwalałoby na uzyskanie ważnych narzędzi do zwalczania otyłości oraz insulinooporności.



Rekrutacja nowych komórek brunatnej tkanki tłuszczowej jest ważnym elementem ochronnym przed rozwojem cukrzycy typu 2, ale istotniejszym elementem wydaje się być poszukiwanie nowych czynników wpływających na jej aktywację. Dane literaturowe wskazują, że nie sama obecność BAT, a właśnie jej pobudzenie wydaje się kluczowym elementem, aby komórki te mogły spełnić swoją funkcję. Do dotychczas poznanych głównych czynników wpływających na jej pobudzenie należą: ekspozycja na niskie temperatury, pobudzenie receptorów  $\beta_3$ , kapsaicyna, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega n-3 oraz iryzyna uwalniana podczas wysiłku fizycznego. Obniżenie temperatury otoczenia  $< 16^{\circ}\text{C}$  jest odbierane przez receptory skórne, które przekazują sygnał przez włókna nerwowe do podwzgórza jako kluczowego regulatora temperatury ciała, następnie poprzez rdzeń kręgowy i obwodowy współczulny układ nerwowy (SNS) bodźce docierają do BAT. Noradrenalina uwolniona z zakończeń nerwowych, po związaniu się z receptorem  $\beta_3$ , inicjuje proces lipolizy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zmagazynowanych w brunatnych adipocytach. Zmniejszona ilość triglicerydów utlenionych przez UCP-1 zostaje przywrócona głównie poprzez wychwyt glukozy.

Wyniki badań PET/CT z 18-fluorodeoksyglukozą (z ang. 18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG) wykonanych w celach diagnostycznych z różnych przyczyn medycznych, wykazały, że BAT znacznie częściej widoczna jest w skanach PET/CT wykonanych w miesiącach jesienno-zimowych niż latem. Dodatkowo, wychwyt 18-FDG przez BAT obserwowany na obrazach PET/CT był wyższy po ostrej ekspozycji na zimno niż w wyższych temperaturach. Dowody z badań epidemiologicznych potwierdzają korzystny wpływ zimna na obecność i aktywację BAT, za czym przemawia dodatkowo fakt, że BAT częściej występuje u pracowników fizycznych pracujących w warunkach zewnętrznych.

Badanie z wykorzystaniem agonisty  $\beta_3$  receptora (mirabegronu), którego głównym wskazaniem jest terapia zespołu pęcherza nadreaktywnego, wykazało, iż w grupie 14 kobiet otrzymującej przez 4 tygodnie 100mg mirabegronu w badaniu PET/CT obserwowano zwiększony wychwyt 18-FDG przez BAT, ponadto stwierdzono wzrost wydatkowania energii, poprawę profilu lipidowego i insulinowrażliwości oraz zwiększone stężenie adiponektyny.

Ekspozycja na niskie temperatury czy terapia agonistą receptora  $\beta_3$  wiąże się z ograniczeniami i niesie ze sobą pewne działania niepożądane. Jednak biorąc pod uwagę korzyści metaboliczne wynikające z obecności BAT zrozumiałe jest poszukiwanie czynników mogących pobudzać brunatne adipocyty.



Głównym celem cyklu pięciu prac, w tym 4 prac oryginalnych oraz 1 pracy pogładowej, było poszukiwanie zależności pomiędzy składnikami diety czy też profilem krążących metabolitów a aktywnością BAT, która przyczynia się do poprawy insulinowrażliwości i redukcji otyłości, co w konsekwencji może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2.

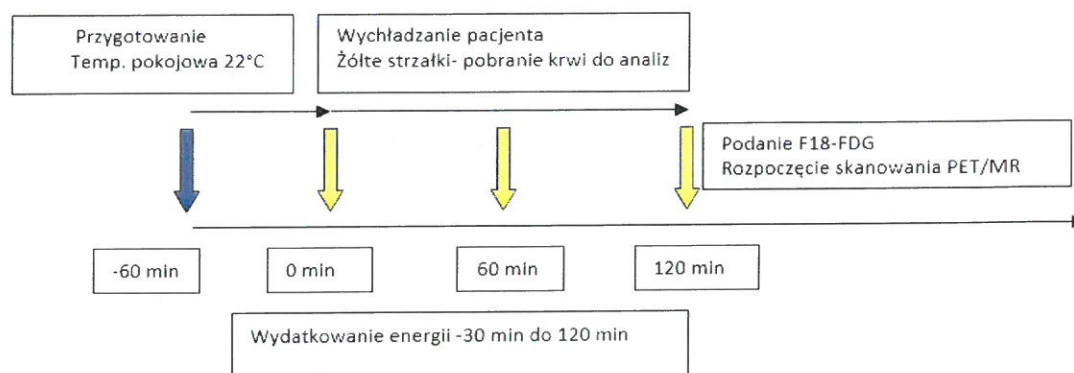
Częścią składową mojego cyklu prac ukierunkowanych na poszukiwania nowych czynników powiązanych z pobudzeniem komórek tkanki tłuszczowej są dwie prace poświęcone analizie czynników dietetycznych, makroskładników diety i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w diecie badanych uczestników projektu oraz kolejne dwie prace analizujące metabolity, m.in. endokannabinoidy, oznaczone w osoczu pacjentów przed i podczas 2h wychłodzenia. Metabolity oraz endokannabinoidy zostały ocenione przy użyciu chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrią mas (LC-MS).

W projekcie naukowym przebadano łącznie 37 zdrowych ochotników, każdy uczestnik badania był poddany 2h ekspozycji na zimno (pacjent był okryty wodnym kocem, którego temperaturę obniżano do momentu uzyskania drżenia ciała pacjenta), a następnie podano znacznik 18-FDG (fluorodeoksyglukoza, 4 MBq/kg masy ciała) oraz wykonano badanie PET/MR (Biograph mMR 3T, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) (Rycina 2). Na podstawie uzyskanych wyników badań potwierdzających bądź wykluczających obecności BAT pacjentów podzielono na dwie grupy. Grupę BAT(+) stanowili mężczyźni, u których uwidoczniło się BAT w badaniu 18-FDG PET/MR po 2 h wychłodzeniu. Natomiast grupę BAT(-) tworzyli mężczyźni, u których nie stwierdzono BAT w badaniu 18-FDG PET/MR po 2h wychłodzeniu. Ostatecznie do badania włączono 28 zdrowych mężczyzn w wieku 21-42 lat.

W grupie BAT(+) średnia aktywności brunatnej tkanki tłuszczowej wynosiła  $19.1 \mu\text{mol} \times (100 \text{ g}^{-1}) \times \text{min}^{-1}$ , a średnia objętość  $26\,355 \text{ mm}^3$ .

Badanie zostało wykonane w okresie jesienno-zimowym, w celu wykluczenia wpływu temperatury na obecność BAT. Kryteria wykluczenia obejmowały między innymi: obecność innych chorób współistniejących, przyjmowanie leków bądź suplementów diety, nieprawidłowości w krzywej cukrowej, przebyte operacje lub odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych.

Metodyka prac uwzględniała analizę obrazów uzyskanych w badaniu PET/MR po podaniu znacznika 18-FDG oraz po 2 godzinnym wychłodzeniu pacjentów. Uzyskane obrazy radiologiczne były analizowane pod kątem oceny aktywności i objętości BAT z wykorzystaniem dedykowanego programu Carimas, który powstał w Turku PET Center, gdzie przebywałam na stażu naukowym celem zapoznania się z procedurą przeprowadzania procesu wychładzania oraz badań PET/MR. Dodatkowo każdemu pacjentowi przed rozpoczęciem ekspozycji na zimno oraz w trakcie wychładzania w odstępach godzinnych pobierano krew w celu oceny parametrów biochemicznych m.in.: metabolitów, endokannabinoidów, glukozy, insuliny, leptyny, TNF- $\alpha$  (z ang. tumor necrosis factor  $\alpha$ ), FGF21 (z ang. fibroblast growth factor 21), FABP4 (z ang. fatty acid binding protein 4), ANP (z ang. A-type natriuretic peptide), BNP (z ang. B-type natriuretic peptide), eIF4E (z ang. eukaryotic translation initiation factor 4E), PRDM16 (z ang. PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16), IL-6 (z ang. interleukin-6). Ponadto, każdy z uczestników badania został poproszony o uzupełnienie 3 dniowego kwestionariusza żywieniowego, który został przeanalizowany przy użyciu programu Dieta 6 (Narodowy Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, Polska). U każdego z uczestników badania przeprowadzono badanie określające szacunkowe wydatkowanie energii metodą kalorymetrii pośredniej za pomocą ergospirometru stacjonarnego (Viasys HealthCare, Yorba Linda, CA, USA) oraz wykonano analizę składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (InBody 720, Biospace, Seul, Korea Południowa) oraz DXA (absorpcjometria promieniowania X o dwóch energiach, dual-energy X-ray absorptiometry (enCORE™, iDXA Lunar GE Healthcare, and InBody 720, Biospace Korea)).



Rycina 2 Schematyczny plan wizyty uwzględniający wykonanie 18-FDG PET/MR po 2h wychłodzeniu.

Ad 1. **Katarzyna Maliszewska**, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Mojsak Małgorzata, Kretowski Adam

*PET/MRI-evaluated brown adipose tissue activity may be related to dietary MUFA and omega-6 fatty acids intake.*

Scientific Reports 2022 Mar 8;12(1):4112. doi: 10.1038/s41598-022-08125-z.

Impact Factor: 4,6; punktacja MEiN: 140

Pierwsza praca w cyklu publikacji dotyczyła oceny wzajemnych zależności między dietą a aktywnością brunatnej tkanki tłuszczowej. Celem pracy było poszukiwanie nowych czynników dietetycznych, z uwzględnieniem wielonienasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz ich wpływu na obecność i aktywność BAT. Do badania zostało włączonych 28 zdrowych niepalących mężczyzn w wieku 21-42 lat. Ochotnicy badania mieli wykonaną krzywą cukrową po spożyciu 75g glukozy, analizę składu ciała metodą DXA oraz 18-FDG PET/MR po 2h wychłodzeniu. BAT uwidoczniło u N=18 ochotników, którzy utworzyli grupę BAT (+). Uczestnicy, u których nie stwierdzono BAT, stanowili grupę BAT (-) N=10. Pacjenci z potwierdzoną aktywnością BAT charakteryzowali się niższym wskaźnikiem BMI (67% z nich miała prawidłową masę ciała, a 33% nadwagę/otyłość) oraz niższą zawartością wisceralnej tkanki tłuszczowej po korekcie na wiek, dziennym spożyciem kalorii i ilością beztłuszczowej masy ciała. Wyniki uzyskane w badaniu są spójne z doniesieniami z innych prac, potwierdzającymi fakt, że BAT częściej występuje u osób młodszych i z prawidłowym wskaźnikiem BMI. Ochotnicy badania uzupełnili 3 dniowy wywiad żywieniowy, na podstawie którego określono dzienne spożycie makroskładników, w tym wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, iż osoby z grupy BAT (+) charakteryzowały się mniejszym spożyciem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega n-6 (z ang. polyunsaturated fatty acids omega n-6, PUFA) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (z ang. monounsaturated fatty acids, MUFA), natomiast nie obserwowano różnic w spożyciu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega n-3 między ocenianymi grupami. Ponadto, obecność brunatnych adipocytów pozytywnie korelowała ze stężeniem IL-6 oznaczonej w trakcie 2h wychładzania, a wpływ na objętość BAT związany był ze spożyciem większych ilości kwasów omega n-3 i niższym wskaźnikiem omega n-6/omega n-3.



## **Wnioski i potencjalne wykorzystanie wyników**

Wnioski płynące z przedstawionej pracy wskazują, że pacjenci, u których uwidoczono brunatne adipocyty charakteryzowali się mniejszą masą i objętością wisceralnej tkanki tłuszczowej, co potwierdza ochronną rolę BAT w rozwoju otyłości i jej powikłań metabolicznych. Ponadto, wyniki pracy sugerują, że spożycie kwasów MUFA, omega n-3 i n-6 może wpływać na aktywność i objętość brunatnych adipocytów. Potencjalny korzystny wpływ mniejszej zawartości kwasów omega n-6 w diecie pacjentów na aktywność brunatnej tkanki tłuszczowej może wynikać z konkurencji o dostępność do tych samych enzymów między omega n-3 a omega n-6.

Ad 2 **Katarzyna Maliszewska**, Adamska-Patruno Edyta, Miniewska Katarzyna, Bauer Witold, Buczyńska Angelika, Mojsak Małgorzata, Kretowski Adam

*Different protein sources enhance 18FDG-PET/MR uptake of brown adipocytes in male subjects.*

Nutrients 2022 Aug 19;14(16):3411. doi: 10.3390/nu14163411.

Impact Factor: 5,9; punktacja MEiN: 140

Powyższa publikacja stanowi uzupełnienie badań dotyczących wzajemnych zależności między składnikami diety a aktywnością i objętością brunatnej tkanki tłuszczowej. Badania przeprowadzono na tej samej grupie pacjentów co w wyżej wymienionej publikacji nr 1. Dane analizowane w tej publikacji pochodziły z 3-dniowego wywiadu żywieniowego, oceny składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej i DXA oraz wyników pomiarów stężenia czynników natriuretycznych (ANP, BNP), PRDM16 (z ang. homologous domain containing 16) oraz eIF4E (z ang. eukaryotic translation initiation factor 4E) zmierzonych w próbach surowicy pobranych przed wychłodzeniem oraz po 60 i 120 minucie ekspozycji na zimno. Uczestnicy badania u których potwierdzono obecność BAT byli młodsi (24,7 vs. 30,3 lat), szczuplejsi (BMI 25kg/m<sup>2</sup> vs. 28kg/m<sup>2</sup>) oraz mieli procentowo większą masę mięśniową w porównaniu do grupy BAT(-). Po przeanalizowaniu wyników stwierdzono, iż pacjenci z grupy BAT(+) charakteryzowali się większym procentowym spożyciem białka i tłuszczu w diecie, ponadto wśród tych uczestników, obecność brunatnych adipocytów pozytywnie korelowała z większą masą mięśniową. Dodatkowo aktywność BAT pozytywnie korelowała ze spożyciem białka pochodzenia zwierzęcego a negatywnie z białkiem roślinnym. Z pośród oznaczonych parametrów biochemicznych, obecność brunatnej tkanki tłuszczowej była negatywnie związana jedynie ze stężeniem BNP w 120 minucie wychładzania.

## Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

Powyższa praca wskazuje na możliwość potencjalnego związku pomiędzy makroskładnikami diety a aktywnością brązowej tkanki tłuszczowej. Korzyści wynikające z pobudzenia BAT, pod postacią zwiększenia wydatkowania energii, stwarzają znaczące implikacje zdrowotne, pozwalające uznać brązową tkankę tłuszczową jako potencjalne narzędzie do walki z otyłością.

Ad 3 Katarzyna Miniewska, **Katarzyna Maliszewska**, Pietrowska Karolina, Godzień Joanna, Łabianiec Łukasz, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał Ciborowski  
*PET/MRI-evaluated activation of brown adipose tissue via cold exposure impacts lipid metabolism.*

Metabolites 2022 May 19;12(5):456. doi: 10.3390/metabo12050456.

Impact Factor: 4,1; punktacja MEiN: 100

Kolejna praca dotyczyła wzajemnych zależności między metabolitami a aktywnością brązowej tkanki tłuszczowej. Grupę badaną (BAT(+), N=17) stanowili pacjenci z potwierdzoną obecnością BAT w PET/MR po 2h ekspozycji na zimno. Grupę tę porównano z dopasowaną pod względem wieku, BMI, składu ciała i prawidłowych stężeń glikemii w OGTT75g (z ang. oral glucose tolerance test 75 g) grupą osób bez uwidocznionej w badaniach obrazowych BAT (Grupa BAT(-), N=8). W trakcie badania (przed wychłodzeniem, po 1h oraz po 2h wychłodzenia) pobrano krew w celu późniejszej analizy metabolomu osocza oraz pomiaru następujących parametrów biochemicznych: glukozy, insuliny, leptyny, TNF- $\alpha$ , FGF21 i FABP4. Niecelowane analizy metabolomiczne zostały wykonane z użyciem ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas, zaś identyfikacji metabolitów dokonano w oparciu o widma masowe MS/MS lub analizę standardów związków chemicznych. Celem pracy była ocena różnic w poziomie metabolitów w obu grupach w trakcie wychładzania.

W uzyskanych wynikach, w trakcie ekspozycji na zimno stwierdzono w grupie BAT(+) wzrost poziomu następujących metabolitów: LPC(17:0) (lizofosfatydylocholina 17:0), LPE(20:4) (lizofosfatydyloetanolamina 20:4), LPE(22:4) (lizofosfatydyloetanolamina 22:4), LPE(22:6) (lizofosfatydyloetanolamina 22:6), DHA (kwas dokozaheksaenowy), kwasu linowego i kwasu oleinowego, podczas gdy poziom fosforanu sfingozyny oraz sfingozyno-1-fosforanu były obniżone. Poziomy LPE(O-18:0) (lizofosfatydyloetanolamina O-18:0), 9-HpODE i kwasu oleinowego były podwyższone, podczas gdy poziom LPE(20:5) (lizofosfatydyloetanolamina 20:5) był obniżony w grupie BAT(+) w porównaniu do pacjentów BAT(-). Wartości pola pod krzywą zmiany poziomu danego metabolitu w czasie ekspozycji na zimno dla LPC(18:2),

LPC(O-18:2)/LPC(P-18:1) i SM(32:2) (sfingomielinina 32:2) negatywnie korelowały z aktywnością BAT. Ponadto, jedynie w grupie pacjentów BAT(+), stężenie FABP4 podczas wychładzania obniżyło się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości wyjściowych. W obu grupach, zarówno BAT(+) i BAT(-) zaobserwowano spadek poziomu insuliny i stężenia leptyny w 60 i 120 min wychładzania, w porównaniu do wartości wyjściowych.

### **Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników**

Przeprowadzone badanie wskazuje, że metabolom pacjentów podczas wychłodzenia ulega przemianom, jednak przemiany te są różne w zależności od obecności i aktywności BAT. Wykazano, że sfingolipidy są ujemnie związane z aktywnością i objętością BAT. Ponadto spadek FABP4 w trakcie wychładzania został zaobserwowany tylko w grupie pacjentów z potwierdzoną obecnością brunatnych adipocytów. Zaobserwowane zmiany w poziomie metabolitów u osób z BAT mogą przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmów korzystnego działania BAT w zakresie zapobiegania rozwojowi otyłości i cukrzycy typu 2.

Ad. 4 **Katarzyna Maliszewska**, Katarzyna Miniewska, Adrian Godlewski, Wioleta Gosk, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał Ciborowski

*Changes in plasma endocannabinoids concentrations correlate with 18F-FDG PET/M uptake in brown adipocytes in humans*

Frontiers in Molecular Biosciences 2023

Impact Factor 5,0 MEiN: 140

Kolejna praca stanowi dalszy etap badań nad brunatną tkanką tłuszczową w kontekście poszukiwań znajdujących się w osoczu związków drobnocząsteczkowych, które mogą być powiązane z jej obecnością i aktywnością. Celem pracy była ocena zależności między stężeniami endokannabinoidów w osoczu pacjentów a BAT. Endokannabinoidy są pochodnymi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, pełnią funkcję endogennych agonistów receptorów endokannabinoidowych, stanowią jeden z elementów układu endokannabinoidowego, na który składają się m.in. receptory CB1 i CB2 oraz enzymy regulujące syntezę i degradację endogennych ligandów tego układu. Układ endokannabinoidowy przez wpływ na OUN, m.in. przez podwzgórze, reguluje łaknienie; a poprzez adipocyty, hepatocyty, komórki mięśniowe i wysp trzustkowych kontroluje wydatkowanie energii oraz metabolizm węglowodanów i tłuszczów. Badania przeprowadzono w tej samej grupie osób co niecelowane badania metabolomiczne, a oznaczenia endokannabinoidów wykonano w próbkach pobranych w tych samych punktach czasowych, tj.

przed wychłodzeniem oraz w 60 i 120 min ekspozycji na zimno. W 60. minucie wychładzania zaobserwowano, zarówno w grupie BAT(+), jak i BAT(-), spadek stężenia tych samych endokannabinoidów: AEA (arachidonoiloetanolamid, anandamid), EPEA (eikozapentaenoiloetanolamid) and OEA (oleoiloetanolamid) jednakże w 120 min obniżenie stężeń tych endokannabinoidów utrzymywało się jedynie w grupie z potwierdzoną obecnością brunatnej tkanki tłuszczowej, podczas gdy w grupie BAT(-) stężenia endokannabinoidów w 120 min powróciły do wartości wyjściowych. Dodatkowo, jedynie w grupie BAT(+) stwierdzono obniżenie stężenia PEA (palmitoiloetanolamid) oraz SEA (stearoiloetanolamid) w 60 i 120 min wychładzania. Natomiast w grupie BAT(-) w 60 min zauważono wzrost stężenia GP-AEA (glicerofosfo-N-arachidonoiloetanolamina), a w obu grupach stwierdzono wzrost GP-EPEA (glicerofosfo-N-eikozapentaenoiloetanolamina) pod koniec wychładzania.

### **Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników**

Otrzymane wyniki wskazują na związek między stężeniem endokannabinoidów a BAT. Aktywacja brunatnych adipocytów wiązała się z istotnym statystycznie spadkiem stężenia niektórych endokannabinoidów. Biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe wskazujące na zależność między wysokimi stężeniami endokannabinoidów a otyłością, spadek ich stężeń w trakcie aktywacji BAT potencjalnie mógłby zostać wykorzystany w celu zainicjowania korzystnych metabolicznie procesów pozwalających zapobiegać powstawaniu otyłości. Otrzymane wyniki wskazują na nowe perspektywy badań ukierunkowanych na poszukiwanie związków egzogennych, które poprzez wpływ na układ endokannabinoidowy mogą regulować aktywność BAT.

Ad. 5 **Katarzyna Maliszewska**, Adam Krętowski

*Brown Adipose Tissue and Its Role in Insulin and Glucose Homeostasis*

International Journal of Molecular Science 2021

Feb3;22(4):1530. Doi:10.3390/ijms22041530.

Impact Factor: 6,208; punktacja MEiN: 140

Poszerzeniem zagadnień związanych z brunatną tkanką tłuszczową jest praca poglądowa dotycząca wpływu tej tkanki na homeostazę energii, metabolizm glukozy, insulinowrażliwość oraz ryzyko rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2.

Celem tej pracy było zgromadzenie oraz analiza i weryfikacja dostępnych informacji dotyczących potencjalnego korzystnego wpływu brunatnych adipocytów na redukcję masy ciała, a tym samym prewencji rozwoju cukrzycy typu 2. Wyniki badań wskazują, iż aktywność BAT jest większa u osób z prawidłowym BMI lub nadwagą niż z otyłością, ponadto częściej występuje w młodszych grupach wiekowych, a także u kobiet, i ujemnie koreluje ze stężeniem glikemii na czczo. Dodatkowo masa BAT była niższa u pacjentów z cukrzycą typu 2 i otyłością centralną. Ujemna korelacja aktywności BAT z nadmiarem wisceralnej tkanki tłuszczowej jest szczególnie istotna z punktu widzenia rozwoju insulinooporności i powikłań metabolicznych z tym związanych. Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że pozbawienie małych gryzoni BAT, czy receptora adrenergicznego  $\beta_3$  lub UCP1 prowadzi do wzrostu masy ciała i insulinooporności. W warunkach hiperlipidemii, triglicerydy są odkładane w WAT, a następnie ektopowo w mięśniach i wątrobie, powodując zmniejszoną insulinooporność prowadząc do rozwoju cukrzycy typu 2. Brunatne adipocyty wychwytyują z surowicy triglicerydy, które następnie wykorzystują do bezdrzeniowej termogenezy. Badania wykazały, że u myszy po transplantacji BAT, pomimo stosowania diety bogato tłuszczowej, obserwowano istotny statystycznie spadek masy ciała, ilości tkanki tłuszczowej, poprawę w zakresie insulinooporności i tolerancji glukozy. Obserwowane wraz z wiekiem spadek aktywności i obecności BAT sprzyjają odkładaniu tkanki tłuszczowej. Tłumaczy się to pogorszeniem funkcji mitochondriów, zmniejszeniem ekspresji białka UCP-1, osłabieniem działania układu współczulnego oraz zanikiem komórek macierzystych.

Związek między masą ciała a obecnością BAT potwierdzają wyniki badań interwencyjnych: pacjenci, u których obserwowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej, zarówno po operacjach bariatrycznych ale i również zastosowaniu diet redukcyjnych, charakteryzowali się poprawą w zakresie aktywności BAT. Obecność brunatnych adipocytów u osób w wieku powyżej 60 roku życia z chorobami sercowo-naczyniowymi wiązała się z mniejszym obwodem brzucha, korzystniejszym profilem lipidowym i niskim ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2. Chorzy z potwierdzoną cukrzycą typu 2 poddani 10 dniowej ekspozycji na niskie temperatury (14-15°C) uzyskali przyrost masy i aktywności BAT, co przełożyło się na wzrost insulinooporności o około 43%. Wyniki tych badań wskazują na istotną rolę brunatnej tkanki tłuszczowej w zapobieganiu i leczeniu cukrzycy typu 2.

Otyłości towarzyszy przewlekły stan zapalny o niskim stopniu aktywności, który charakteryzuje się obecnością licznych komórek prozapalnych powodujących sekrecję wielu cytokin i chemokin, ostatecznie prowadząc do nasilenia insulinooporności. Natomiast BAT

charakteryzuje się mniejszą infiltracją makrofagów, stanowiąc około 5% wszystkich komórek oraz korzystniejszym ich profilem (makrofagi M2:makrofagi M1 - 4:1) w porównaniu do WAT. Podsumowując, brunatne adipocyty, m.in. poprzez obecność M2, posiadają właściwości modulujące układ immunologiczny i przyczyniające się do łagodzenia procesu zapalnego.

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

**5.1**

A. Dane bibliometryczne

Poza przedstawionym powyżej cyklem publikacji, stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje liczne prace oryginalne i pogładowe opublikowane w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Jestem autorem lub współautorem :

- 26 publikacji naukowych: o 21 oryginalnych prac twórczych (w tym 5 prac stanowiących cykl będący podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego),
- 1 współautorstwa rozdziału w podręczniku o zasięgu krajowym,
- 41 komunikatów zjazdowych (w tym 19 ze zjazdów międzynarodowych).

Łączna punktacja całości dorobku:

Impact Factor: 91,357

Punktacja MNiSW/MEiN (zgodna z obowiązującym w danym roku/okresie wykazem ministerialnym czasopism) – artykuły: 2374

Punktacja MNiSW/MEiN (zgodna z obowiązującym w danym roku/okresie wykazem ministerialnym wydawnictw) – monografie, rozdziały i redakcje: 4

Liczba cytowań wg Web of Science:

Core Collection - 217 (179 bez autocytowań) h-index – 9

All Databases - 713 (664 bez autocytowań) h-index – 11

Liczba cytowań wg SCOPUS: 724 h-index – 11



## **B. Tematyka badawcza**

Po ukończeniu stażu podyplomowego, od 2007 r. moja działalność naukowa i kliniczna jest związana z Kliniką Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, kierowaną obecnie przez Prof. dr hab. Adam Krętowskiego. W Klinice w latach 2008 – 2013 odbywałam rezydenturę w dziedzinie chorób wewnętrznych, wówczas kierownikiem Kliniki była Prof. dr hab. Maria Górka. W 2013 r. podjęłam pracę na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, początkowo jako asystent, a od 2020 r. jako adiunkt badawczo-dydaktyczny.

Od okresu studiów, początkowo w ramach studenckiego koła naukowego, następnie jako lekarz stażysta oraz rezydent, interesowałam się endokrynologią i diabetologią, w szczególności zagadnieniami dotyczącymi otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2.

Z uwagi z szybko narastającą na świecie liczbę nowych przypadków otyłości oraz wynikających z niej licznych powikłań metabolicznych, istotne jest poszukiwanie nowych narzędzi do zapobiegania jej rozwojowi. W związku z codzienną praktyką kliniczną w Klinice Endokrynologii, mogłam zrozumieć jak istotnym następstwem otyłości jest cukrzyca typu 2. Biorąc pod uwagę istotę problemu, potrzebę wdrożenia nowych czynników prewencyjnych rozwoju cukrzycy typu 2 a tym samym zastosowania działań profilaktycznych zainteresowałam się tematem otyłości m.in. pod kątem poszukiwań nowych sposobów zwiększenia wydatkowania energii.

Cukrzyca typu 2 jest nierozzerwalnie związana z zagadnieniem otyłości. Dane z literatury wskazują na dwa główne czynniki patofizjologiczne prowadzące do jej rozwoju czyli insulinooporność i zaburzenia sekrecji insuliny, jednak nadal aktualnym tematem jest poszukiwanie nowych przyczyn zwiększających ryzyko jej występowania, jak i metod jej zapobiegania.

Na samym początku swojej pracy naukowej, już podczas rezydentury w 2009r uczestniczyłam w projekcie naukowych pt.: „Analiza genetycznych uwarunkowań odpowiedzi metabolicznej na dietę o różnej zawartości węglowodanów, białek i tłuszczu. Poszukiwanie genetycznych markerów do indywidualizacji żywienia pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2”. Badanie było realizowane w Klinice w latach 2009r - 2015, zostało do niego włączonych 1160 osób (średni wiek 44 lat, 583 kobiet, 568 mężczyzn). Następnie po 5 latach od pierwszej wizyty przeprowadziliśmy ponowną ocenę uczestników w ramach projektu pt.: „Rola czynników behawioralnych, antropometrycznych i molekularnych w rozwoju cukrzycy typu 2 u pacjentów



z nadwagą i otyłością -projekt 1000PLUS”. Na obu wizytach pacjenci mieli wykony szereg badań w tym m.in.: OGTT75g, analizę składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej i DXA, ponadto pobrano i zabezpieczono krew w kierunku badań genetycznych i molekularnych, dodatkowo chorzy wypełnili 3 dniowy kwestionariusz żywieniowy. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie interesujących wniosków które zostały zwarte w mojej pracy doktorskiej pt.: „Poszukiwanie czynników związanych z rozwojem cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą i otyłością w 5 –letniej obserwacji prospektywnej”.

Rozprawa powstała na podstawie cyklu dwóch publikacji: pracy oryginalnej: „*The role of muscle decline in type 2 diabetes development: A 5-year prospective observational cohort study*”. Maliszewska Katarzyna, Adamska-Patruno Edyta, Gościk Joanna, Lipińska Danuta, Citko Anna, Krahel Aleksandra, Miniewska Katarzyna, Fiedorczuk Joanna, Moroz Monika, Górska Maria, Krętowski Adam. *Nutrients*: 2019 Apr 12;11(4):834 oraz pracy poglądowej “*The interplay between muscle mass decline, obesity and type 2 diabetes*”. Maliszewska Katarzyna, Adamska-Patruno Edyta, Krętowski Adam. *Polish Archives of Internal Medicine*: 2019 Nov 29;129(11): 809-816

Wyniki przedstawione w pracy doktorskiej wskazały iż podczas 5-letniej obserwacji prospektywnej, najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 był wiek ochotników, a procentowa redukcja masy mięśniowej, niezależnie od zmiany HOMA-IR wiązała się z istotnym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2.

Tytuł doktora nauk medycznych otrzymałam w dniu 16 lipca 2020r, promotorem pracy był Prof. dr hab. Adam Krętowski.

Wnioski uzyskane z realizacji tych dwóch projektów umożliwiły nie tylko powstanie rozprawy doktorskiej ale również powstanie szeregu publikacji o zasięgu krajowym i zagranicznym:

1. Patrycja Mojsak, **Katarzyna Maliszewska**, Paulina Klimaszewska<sup>1</sup>, Katarzyna Miniewska, Joanna Godzien, Julia Sieminska, Adam Kretowski and Michal Ciborowski *Optimization of a GC-MS method for the profiling of microbiota-dependent metabolites in blood samples: An application to type 2 diabetes and prediabetes* *Frontiers in molecular Biosciences* 2022 Sep 23;9:982672. doi:10.3389/fmolb.2022.982672. eCollection 2022.

2. Edyta Adamska-Patruno, Witold Bauer, Dorota Bielska, Joanna Fiedorczuk, Monika Moroz, Urszula Krasowska, Przemyslaw Czajkowski, Marta Wielogorska, **Katarzyna Maliszewska**, Sylwia Puckowska, Lukasz Szczerbinski, Danuta Lipinska, Maria Gorska and

Adam Kretowski *Association between Diet and MC4R Genetic Polymorphism, in Relation to Obesity and Metabolic Parameters-A Cross Sectional Population-Based Study*  
International Journal of Molecular Sciences 2021 Nov 7;22(21):12044. doi:  
10.3390/ijms222112044.

3. Magdalena Paczkowska-Abdulsalam, Magdalena Niemira , Agnieszka Bielska , Anna Szalkowska, Beata Anna Raczowska, Sini Junttila, Attila Gyenesei, Edyta Adamska-Patruno, **Katarzyna Maliszewska**, Anna Citko, Lukasz Szczerbinski and Adam Kretowski  
*Evaluation of Transcriptomic Regulations behind Metabolic Syndrome in Obese and Lean Subjects*

International Journal of Molecular Sciences 2020 : 21, 4, 15 pp., Article ID 1455

4. Iwona Sidorkiewicz, Magdalena Niemira , Katarzyna Maliszewska, Anna Erol , Agnieszka Bielska, Anna Szalkowska, Edyta Adamska-Patruno , Lukasz Szczerbinski , Maria Gorska and Adam Kretowski

*Circulating miRNAs as a predictive biomarker of the progression from prediabetes to diabetes: outcomes of a 5-year prospective observational study.*

Journal of Clinical Medicine 2020 : 9, 7, 20 pp., Article ID 2184

5. Adamska-Patruno Edyta, Gościk Joanna, Czajkowski Przemysław, **Maliszewska Katarzyna**, Ciborowski Michał, Golonko Anna, Wawrusiewicz-Kurylonek Natalia, Citko Anna, Waszczeniuk Magdalena, Krętowski Adam, Górska Maria. *The MC4R genetic variants are associated with lower visceral fat accumulation and higher postprandial relative increase in carbohydrate utilization in humans.* European Journal of Nutrition:2019, 13 pp. IF: 4.449 MNiSW: 100.000 DOI: 10.1007/s00394-019-01955-0

6. Adamska Edyta, Krętowski Adam, Gościk Joanna, Citko Anna, Bauer Witold, Waszczeniuk Magdalena, **Maliszewska Katarzyna**, Paczkowska-Abdulsalam M., Niemira Magdalena, Szczerbiński Lukasz, Ciborowski Michał, Górska Maria. *The type 2 diabetes susceptibility TCF7L2 gene variants affect postprandial glucose and fat utilization in non-diabetic subjects.* Diabetes & Metabolism: 2018 : 44, 4, s. 379-382

7. Krętowski Adam, Adamska Edyta, **Maliszewska Katarzyna**, Wawrusiewicz-Kurylonek Natalia, Citko Anna, Gościk Joanna, Bauer Witold, Wilk Juliusz, Golonko Anna, Waszczeniuk Magdalena, Lipińska Danuta, Hryniewicka Justyna, Niemira Magdalena, Paczkowska Magdalena, Ciborowski Michał, Górska Maria. *The rs340874 PROXI type 2 diabetes mellitus risk variant is associated with visceral fat accumulation and alterations in postprandial glucose and lipid metabolism.* Genes and Nutrition: 2015: 10, 2, Article 4, 7 pp.

8. Adamska Edyta, Waszczeniuk Magdalena, Gościk Joanna, Golonko Anna, Wilk J[uliusz], Pliszka [S.D.] Justyna, **Maliszewska Katarzyna**, Lipińska Danuta, Milewski Robert, Wasilewska Anna, Citko Anna, Nikolajuk Agnieszka, Ostrowska Lucyna, Krętowski Adam, Górska Maria. *The usefulness of glycated hemoglobin A1c (HbA1c) for identifying dysglycemic states in individuals without previously diagnosed diabetes.* Advances in Medical Sciences 2012 : 57, 2, s. 296-301

2017r podczas których uczestniczyłam w badaniach nad brunatną tkanką tłuszczową, miałam możliwość poznania zasad przeprowadzania oceny aktywności BAT po ekspozycji na zimno w PET/MR oraz analizowania aktywności brunatnej tkanki tłuszczowej przy użyciu specjalnie dedykowanemu ku temu programu Carimas. Podczas odbywania staży nawiązałam współpracę z Turku PET Centre oraz zdobyłam wiedzę niezbędną do przeprowadzenia projektu dotyczącego brunatnej tkanki tłuszczowej. Badanie naukowe pt.: „Poszukiwanie nowych mechanizmów wpływających na pobudzenie brunatnej tkanki tłuszczowej - projekt BioActBat”, którego zostałam kierownikiem, było przeprowadzone w Klinice Endokrynologii Diabetologii i Chorób Wewnętrznych oraz w Laboratorium Obrazowania Molekularnego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Projekt ten był realizowany w ramach Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego w latach 2017 -2019 w okresie jesienno-zimowym. Uzyskane wyniki umożliwiły napisanie publikacji które zostały ujęte w cyklu artykułów wchodzących w szczególne osiągnięcie naukowe we wniosku habilitacyjnym.

## **5.2. Pozostałe osiągnięcia naukowe**

### **5.2.1 Współpraca z Zakładem Medycyny Nuklearnej UMB**

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, z którą jestem związana od początku swojej pracy zawodowej, w 2016r rozszerzyła swój profil działalności o leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym I-131 w zróżnicowanym raku tarczycy. Wraz z poszerzaniem kwalifikacji zawodowych i zdobywaniem nowych doświadczeń w terapii z pacjentami z nowotworami złośliwymi gruczołu tarczowego, uczestniczyłam w projekcie naukowym pt.: „Poszukiwanie molekularnych sygnatur wczesnej diagnostyki i skutecznej terapii raka brodawkowatego tarczycy przy zastosowaniu badań genomowych i oceny transkryptomu” wyniki uzyskane w projekcie badawczym zostały zawarte w licznych publikacjach których jestem współautorem:

1. Mariusz Rogucki, Iwona Sidorkiewicz, Magdalena Niemira, Janusz Bogdan Dzieciół, Angelika Buczyńska, Agnieszka Adamska, Katarzyna Siewko, Maria Kościuszko, **Katarzyna Maliszewska**, Anna Wójcicka, Jakub Supronik, Małgorzata Szelachowska, Joanna Reszeć, Adam Jacek Krętowski, Anna Popławska-Kita

*Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer*

*Cancers* 2022 May 28;14(11):2679. doi: 10.3390/cancers14112679.

2. Piotr Szumowski, SaeidAbdelrazek, Dorota Iwanicka, Małgorzata Mojsak, Monika Sykała, Łukasz Żukowski, Katarzyna Siewko, Agnieszka Adamska, **Katarzyna Maliszewska**, Anna Popławska-Kita, Małgorzata Szelachowska, Adam Krętowski, Janusz Myśliwiec

*Dosimetry during adjuvant <sup>131</sup>I therapy in patients with differentiated thyroid cancer-clinical implications*

*Scientific reports* 2021 Jul 6;11(1):13930. doi: 10.1038/s41598-021-93431-1.

9. Adamska Edyta, Ostrowska Lucyna, Adamska Ewelina, **Maliszewska Katarzyna**, Citko Anna, Waszczeniuk [S.D.] Magdalena, Przystupa Wojciech, Majewski Radosław, Wasilewska Anna, Milewski Robert, Krętowski Adam, Górka Maria.

*Różnice w nawykach i preferencjach żywieniowych osób dorosłych w zależności od wieku.*  
*Differences in dietary habits and food preferences of adults depending on the age.*

Roczniki Państwowego Zakładu Higieny 2012 : 63, 1, s. 73-81

Ponadto otrzymane wyniki prezentowałam na Zjazdach Naukowych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w kraju (Wrocław 2013, Kielce 2016, Poznań 2017, Katowice 2018) i zagranicą (EASD Barcelona 2013, EASD Monachium 2016).

Razem z Prof. dr hab. Adamem Krętowskim jestem współautorem rozdziału pt.: „Cukrzyca. Obraz kliniczny, epidemiologia i patogeneza cukrzycy typu. Patogeneza cukrzycy typu 1”. w podręczniku Endokrynologia Polska. Praca zbiorowa pod redakcją Andrzeja Milewicz, Tom 2, Wrocław 2012r.

W trakcie pracy zawodowej w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, równoległe do pracy naukowej, zdobywałam nowe umiejętności w codziennej praktyce lekarskiej. W 2015r zdałam egzamin z chorób wewnętrznych z oceną bardzo dobrą. W 2016r uczestniczyłam w kursie: „Usg tarczycy, przytarczyc, węzłów chłonnych szyi z uwzględnieniem elastografii i uzyskałam certyfikat potwierdzający nabycie umiejętności. Czynnie uczestniczyłam w wykonywaniu usg tarczycy i biopsji w Pracowni Chorób Tarczycy przy Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych. W 2018r uczestniczyłam w Szkole Pompowej przy Polskim Towarzystwie Diabetologicznym i uzyskałam certyfikat potwierdzający umiejętności w zakresie leczenia przy pomocy osobistych pomp insulinowych. W 2019r pomyślnie zdałam egzamin specjalizacyjny i otrzymałam tytuł specjalisty endokrynologii.

W dalszym etapie mojej pracy naukowej, ukierunkowanej na poszukiwania nowych czynników rozwoju i zapobiegania otyłości i cukrzycy typu 2, moją uwagę skupiłam na brunatnej tkance tłuszczowej (BAT brown adipose tissue) i jej roli w zwiększeniu przemiany materii.

Wątpliwości co do obecności brunatnych adipocytów u osób dorosłych zostały ostatecznie potwierdzone przez Prof. Nuutila Pirjo i jej zespół w University of Turku, Finlandia i Turku PET Centre w 2009r. W tym że ośrodku odbyłam trzykrotnie szkolenia w latach 2015,2016,

3. Angelika Buczyńska, Iwona Sidorkiewicz, Mariusz Rogucki, Katarzyna Siewko, Agnieszka Adamska, Maria Kościuszko, **Katarzyna Maliszewska**, Gabriela Kozłowska, Piotr Szumowski, Janusz Myśliwiec, Janusz Dziecioł, Adam Krętowski, Anna Popławska-Kita  
*Oxidative stress and radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer*  
Scientific reports 2021 Aug 24;11(1):17126. doi: 10.1038/s41598-021-96637-5.

**5.2.2** Ponadto w związku ze współpracą z Zakładem Medycyny Nuklearnej UMB w zakresie diagnostyki i terapii choroby Graves-Basedow i wola guzkowego, oprócz wspólnego zaangażowania w leczenie pacjentów powstały również wspólne publikacje:

1. Szumowski Piotr, Abdelrazek Saeid, Żukowski Łukasz, Mojsak Małgorzata, Sykała Monika, Siewko Katarzyna, **Maliszewska Katarzyna**, Popławska-Kita Anna, Myśliwiec Janusz. Efficacy of <sup>99m</sup>Tc-DTPA SPECT/CT in diagnosing Orbitopathy in graves' disease. BMC Endocrine Disorders: 2019, 6 pp.
2. Szumowski Piotr, Abdelrazek Saeid, Sykała Monika, Mojsak Małgorzata, Żukowski Łukasz, Siewko Katarzyna, **Maliszewska Katarzyna**, Adamska Agnieszka, Popławska-Kita Anna, Krętowski Adam, Myśliwiec Janusz. Enhancing the efficacy of <sup>131</sup>I therapy in non-toxic multinodular goitre with appropriate use of methimazole: an analysis of randomized controlled study. Endocrine: 2019, 7pp

### **5.2.3 Współpraca z Wydziałem Fizyki, Uniwersytetu w Białymstoku**

Współpracowałam naukowo z dr Łukaszem Łabianiec z Wydziału Fizyki, Uniwersytet w Białymstoku w zakresie analizy danych z 18-FDG PET/MR w projekcie dotyczącym brunatnej tkanki tłuszczowej. W ramach współpracy naukowej powstała następująca publikacja:

1. Katarzyna Miniewska, **Katarzyna Maliszewska**, Pietrowska Karolina, Godzień Joanna, Łabianiec Łukasz, Małgorzata Mojsak, Adam Krętowski, Michał Ciborowski  
*PET/MRI-evaluated activation of brown adipose tissue via cold exposure impacts lipid metabolism.*  
Metabolites 2022 May 19;12(5):456. doi: 10.3390/metabo12050456.

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę**

Od 2013 roku prowadzę zajęcia praktyczne oraz teoretyczne oraz wykłady z zakresu endokrynologii, diabetologii i chorób wewnętrznych dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych III, IV, V i VI roku Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim.



**6.1** Byłam zapraszana jako wykładowca na krajowych konferencjach:

- w roku 2018 na konferencji Polskiego Towarzystwa Radiologicznego, w Rajdrodzie wykład pt.: „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy wg rekomendacji z 2018r”
- w 2022 na Podlaskich Dniach Endokrynologiczno-Diabetologicznych wykład pt.: „Akromegalia- leczenie analogami somatostatyny”.


**6.2** Pięciokrotnie otrzymałam nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową:

- 2016 r. (nagroda za 2015) nagroda naukowa III stopnia
- 2018 r. (nagroda za 2017) nagroda naukowa III stopnia
- 2020 r. (nagroda za 2019) nagroda naukowa I stopnia
- 2021r. ( nagroda za 2020) nagroda I stopnia
- 2022r ( nagroda za 2021) nagroda II stopnia

**6.3** Należałam do Klubu Młodych Endokrynologów – Klub 30. Na pierwszej konferencji, *1st Central European Symposium of Young Endocrinologists Club 30*, Wrocław, 10th May 2013, zorganizowanej w ramach działalności tego Klubu miałam ustną prezentację pt.: „PROX 1 type 2 diabetes predisposing genetic variant is associated with visceral fat accumulation”.

**6.4** Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologiczne, Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego (EASD).

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

  
.....  
(podpis wnioskodawcy)