

## STRESZCZENIE

Otyłość nazywana jest cichą plagą XXI wieku. Dotyczy milionów osób na świecie (a nadwaga miliardów), jest podstawową składową zespołu metabolicznego i pociąga za sobą szereg kolejnych schorzeń. Jest bardzo istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju całego spektrum chorób układu sercowo-naczyniowego i zwiększa częstość występowania nowotworów, przyczyniając się tym samym do zwiększania liczby zgonów wśród osób dorosłych w krajach rozwiniętych. Wpływ na rozwój otyłości mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Znanych jest szereg genów, których różne warianty, na przykład określone polimorfizmy pojedynczych nukleotydów, związane są z rozwojem otyłości. Geny te mogą być odpowiedzialne na przykład za regulację uczucia głodu i sytości, a osoby z pewnymi wariantami polimorficznymi tych genów mają wyższy wskaźnik BMI czy spożywają więcej kilokalorii na dobę niż osoby z innymi, korzystniejszymi wariantami genetycznymi. Innym czynnikiem modyfikującym powikłania otyłości i zespołu metabolicznego, są czynniki środowiskowe, a w szczególności narażenie na arsen, ołów i kadm. Arsen jest znanym czynnikiem wpływającym na powstawanie insulinooporności i cukrzycy typu 2, kadm powoduje uszkodzenie naczyń i działa aterogennie, a stężenie ołowiu jest na przykład związane ze stężeniem trójglicerydów. Liczne badania pokazują z jednej strony wpływ arsenu, ołowiu i kadmu na rozwój składowych zespołu metabolicznego, z drugiej natomiast - wpływ polimorfizmu genów na rozwój otyłości. Brakuje jednak badań łączących te elementy. Celem badań było oszacowanie związku pomiędzy stężeniem niektórych metali ciężkich i arsenu z określonymi konstelacjami polimorficznymi, uczestniczącymi w rozwoju cukrzycy i innych elementów składowych zespołu metabolicznego (otyłości, insulinooporności) oraz metabolizmie arsenu. W pierwszej pracy poszukiwaliśmy związku pomiędzy polimorfizmami

genów, odpowiedzialnych za rozwój otyłości, a stężeniami arsenu, ołowiu i kadmu. Wykazaliśmy liczne zależności pomiędzy wszystkimi badanymi metalami a genami wpływającymi na rozwój otyłości. W drugiej pracy wykazaliśmy natomiast związek pomiędzy stężeniem arsenu a polimorfizmami genów, odpowiedzialnych za produkcję enzymów uczestniczących w jego metabolizmie. Uzyskane zależności wskazują, że polimorfizmy badanych genów mogą mieć znaczenie prognostyczne nie tylko w kontekście rozwoju otyłości, ale także przy niekorzystnym działaniu metali. Trzecia praca podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat narażenia na arsen, ołów i kadm oraz wskazuje potencjalne dalsze kierunki badań.

Uzyskane wyniki pozwalają zidentyfikować osoby szczególnie narażone na rozwój otyłości i zespołu metabolicznego oraz w większym stopniu absorbujące arsen, ołów i kadm ze środowiska. Szczególnie niedogodną sytuacją jest istnienie szeregu niekorzystnych wariantów polimorficznych u jednej osoby. U takich osób z jednej strony zwiększa się ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego i jego powikłań związane z istnieniem niesprzyjających form genów, a z drugiej strony wyższe stężenia biologiczne metali mogą te powikłania nasilać i przyspieszać. W chwili obecnej polimorfizmy genetyczne i ekspozycja na ksenobiotyki nie są uwzględniane w żadnej stratyfikacji oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Zidentyfikowanie osób predysponowanych genetycznie do powstania zespołu metabolicznego pozwoli na objęcie ich szczególną opieką i zintensyfikowanie działań mających na celu obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno poprzez edukację, postępowanie nefarmakologiczne, jak i wcześniejszą interwencję farmakologiczną. Umożliwi także, w przypadku osób zawodowo narażonych na arsen, ołów i kadm, racjonalne planowanie i organizację stanowiska pracy i skuteczniejszą profilaktykę za pomocą dedykowanych środków ochrony osobistej. Niniejsza praca pokazuje również, iż analiza wyników badań toksykologicznych i genetycznych

w oparciu o wzajemne zależności daje możliwość lepszej i wielokierunkowej identyfikacji czynników ryzyka, a to z kolei niesie szansę na zmniejszenie śmiertelności wśród osób szczególnie narażonych na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

## SUMMARY

Obesity is called a silent plague of 21st century. It affects millions of people (and billions are overweight) and it is a basic compound of metabolic syndrome, leading to further illnesses. Obesity is a major risk factor of cardiovascular diseases and increases risk of many tumors, therefore contributing to an increase in deaths in developed societies. Both genetic and environmental factors affect development of obesity. Numerous variants of genes are known to contribute to obesity, including single nucleotide polymorphisms of certain loci. These genes are responsible for instance for hunger – satiety regulation or individuals with certain polymorphic variants have higher BMI or consume more kilocalories than others, with more profitable variants. Other factors modifying complications from obesity and metabolic syndrome are environmental factors, especially exposure to arsenic, lead and cadmium. Arsenic is known to induce insulin resistance and type 2 diabetes; cadmium causes damage to arteries and leads to faster atherosclerosis and lead is for example correlated with higher triglycerides. There are numerous studies showing how arsenic, cadmium and lead contribute to metabolic syndrome and other studies that show relations between single nucleotide polymorphism and obesity. There are though very few studies that combine these two factors. The purpose of this study was to assess relationships between arsenic, cadmium and lead concentration and polymorphic variants of genes that take part in development of obesity, metabolic syndrome and arsenic metabolism. In our first study we were looking for relationships between polymorphisms of genes affecting development of obesity and arsenic, cadmium and lead concentration. As in previous work, we were able to detect many correlations between studied metals and genetic variations. In our second study we were able to show relationship between arsenic concentration and polymorphisms of genes responsible for its metabolism. It demonstrates that harmful exposure effect may depend on individual's

genetic variations. It shows that polymorphisms of these genes may have prognostic value not only concerning obesity, but also toxic effect of metals. Third study summarizes our knowledge about arsenic, cadmium and lead exposure and shows eventual directions for further studies.

Obtained results allow us to identify individuals particularly at risk of development of obesity with metabolic syndrome and individuals that absorb more arsenic, lead and cadmium from environment. Especially unfavorable situation takes place when one individual has numerous detrimental genetic variations. Those persons have increased cardiovascular risk due to genetic variants responsible for development of obesity and, on the other hand, greater exposure to metals will increase this risk even more. Currently, genetic polymorphisms and exposure to xenobiotics are not considered in current typical cardiovascular risk assessment. Identifying individuals genetically predisposed to metabolic syndrome will let us provide them with extensive care to lower their cardiovascular risk. It could be done by education, non-pharmacological treatment, and earlier pharmacological intervention. It enables, in persons occupationally exposed to arsenic, cadmium and lead, to rationally plan and organize their workplace and provide them with personalized protective equipment. This work shows that analysis of both toxicological and genetic parameters based on mutual dependencies gives us a possibility to identify cardiovascular risk better and in a more multidirectional way, therefore giving us a chance to lower mortality amongst individuals particularly at risk of development of cardiovascular diseases.