



Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

mgr Paula Szczesniewska

Rozprawa doktorska

## **Ocena związku funkcji neuropsychicznych z otyłością dziecięcą**

Promotor:

Prof. UAM dr hab. Tomasz Hanć

Poznań, 2023 rok



Adam Mickiewicz University, Poznan

Paula Szczesniewska

PhD Thesis

**Assessment of the association between neurocognitive functions  
and childhood obesity**

Supervisor:

Prof. UAM dr hab. Tomasz Hanć

Poznan, 2023

## Spis treści

Streszczenie.....	4
Abstract.....	5
Wykaz publikacji będący podstawą rozprawy doktorskiej.....	6
Wykaz skrótów stosowanych w autoreferacie.....	7
Wprowadzenie.....	8
<i>Wstęp</i> .....	8
<i>Cele i hipotezy</i> .....	14
<i>Metody badawcze</i> .....	14
<i>Wyniki</i> .....	20
<i>Podsumowanie</i> .....	24
<i>Literatura</i> .....	26
Prace wchodzące w skład cyklu publikacji.....	32
<i>The association of the executive functions with overweight and obesity indicators in children and adolescents: A literature review</i> .....	33
Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej .....	34
Oświadczenie współautora opublikowanej pracy naukowej .....	35
<i>Do Hot Executive Functions Relate to BMI and Body Composition in School Age Children?</i> .....	36
Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej .....	37
Oświadczenia współautorów opublikowanej pracy naukowej .....	38
<i>Cool executive functions and their association with body mass &amp; fatness and the FTO gene in school-aged children</i> .....	45
Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej .....	46
Oświadczenie współautorów opublikowanej pracy naukowej .....	47

## Streszczenie

Otyłość jest chorobą przewlekłą coraz powszechniej występującą u osób dorosłych, dzieci i młodzieży. Celem badań wchodzących w skład pracy doktorskiej było ustalenie związku funkcji neuropoznawczych z otyłością dziecięcą. Badaniami zostało objętych 540 dzieci w wieku od 6 do 12 roku życia. Za funkcje neuropoznawcze przyjęto „zimne” i „gorące” funkcje wykonawcze (EF, ang. *executive functions*), to jest procesy umysłowe kontrolujące zachowania zorientowane na cel. Do oceny zimnych EF, aktywujących się podczas rozwiązywania nowych problemów angażujących krytyczne myślenie, zastosowano: Test Ciągłego Wykonywania, Test Interferencji Stroopa, Test Łączenia Punktów. Do oceny gorących EF, aktywujących się w warunkach wzbudzonych emocji i podwyższonej motywacji, zastosowano Zadanie Głodnego Osiołka oraz Zadanie Odroczonej Gratyfikacji. W celu oceny stanu odżywienia dzieci wykonano pomiary masy i wysokości ciała, a także analizę składu ciała przy pomocy metody bioimpedancji elektrycznej (TANITA MC-780 P MA). Nadwagę i otyłość diagnozowano na podstawie BMI przy użyciu kryteriów International Obesity Task Force (IOTF). Nadmierne otłuszczenie ciała diagnozowano w oparciu o wskaźnik otłuszczenia ciała (FMI) na podstawie kryteriów McCarthy’ego. Ocenie podlegały także status socjoekonomiczny rodziny oraz genetyczne uwarunkowania otyłości dzieci w postaci polimorfizmu pojedynczego nukleotydu rs9936909 genu FTO. Analizy uwzględniające zmienne kontrolowane nie potwierdziły związku między gorącymi EF a otyłością dziecięcą. Nie wykazano również związku między zimnymi EF a otyłością dzieci, z wyjątkiem związku interferencji błędów, będącej wskaźnikiem kontroli interferencji, z nadmiernym otłuszczeniem ciała dzieci. Nie wykazano związku polimorfizmu rs9936909 z podlegającymi ocenie poszczególnymi wskaźnikami zimnych EF, choć dzieci z allelem ryzyka otyłości charakteryzowało wyższe ryzyko uzyskania niższych całościowych wyników zimnych EF. Nie wykazano jednak istotnego udziału badanego polimorfizmu w kształtowaniu związku zimnych EF z otyłością dziecięcą. Największe znaczenie w kontekście dziecięcej otyłości miało środowisko rodzinne dzieci, w szczególności wykształcenie matek.

**Słowa klucze:** otyłość, otłuszczenie ciała, BMI, funkcje neuropoznawcze, funkcje wykonawcze

## **Abstract**

Obesity is a chronic disease, increasingly prevalent in adults, children and adolescents. The aim of the present doctoral project was to assess the association between neurocognitive functions and childhood obesity. The study included 540 children aged 6 to 12. The neurocognitive functions were defined as "cold" and "hot" executive functions (EF), that are mental processes controlling goal-oriented behaviors. The Continuous Performance Task, the Stroop Color-Word Interference Test, the Trail Making Test A and B were applied to assess cold EF, which are activated when critical thinking is involved in solving new problems. The Hungry Donkey Task and the Delayed Gratification Task were used to assess hot EF, which are activated in states characterized by emotional arousal and increased motivation. To assess children's nutritional status, their body weight and height were measured, and body composition was analyzed using the bioelectrical impedance analysis (TANITA-MC 780 P MA). Overweight and obesity were diagnosed on the basis of BMI using International Obesity Task Force (IOTF) criteria. Excessive body fatness was diagnosed on the basis of Fat Mass Index (FMI) using the McCarthy criteria. Additionally, family socioeconomic status and genetic determinants of childhood obesity, in the form of the single nucleotide rs9936909 polymorphism of the FTO gene were assessed. The study did not confirm the association between hot EF and childhood obesity in adjusted analyses. Furthermore, there has been found no association between cool EF and childhood obesity, except for the association of error interference, which is the indicator of inhibitory control, with excessive body fatness in children. There was no association of the rs9936909 polymorphism with the assessable cool EF, although children with the obesity risk allele were characterized by higher risk of lower overall cool EF scores. However, the studied polymorphism has not been revealed to be significantly involved in determining the association between cool EF and child obesity. The children's family environment, particularly the mothers' education, turned out to be the most relevant in the context of children obesity.

**Key words:** obesity, body fat, BMI, neurocognitive functions, executive functions

## Wykaz publikacji będący podstawą rozprawy doktorskiej

1. Mamrot, P., & Hanć, T. (2019). The association of the executive functions with overweight and obesity indicators in children and adolescents: A literature review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *107*, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.021>

Punktacja MNiSW - 200 pkt; Impact Factor - 8.830

2. Szcześniewska, P., Hanć, T., Bryl, E., Dutkiewicz, A., Borkowska, A. R., Paszyńska, E., Słopeń, A., & Dmitrzak-Węglarz, M. (2021). Do Hot Executive Functions Relate to BMI and Body Composition in School Age Children? *Brain Sciences*, *11*(6), 780. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060780>

Punktacja MNiSW – 100 pkt; Impact Factor – 3.333

3. Szcześniewska, P., Bryl, E., Dutkiewicz, A., Borkowska, A. R., Bilska, K., Paszyńska, E., Słopeń, A., Dmitrzak-Węglarz, M., Hanć, T. (2023). Cool executive functions and their association with body mass & fatness and the FTO gene in school-aged children. *Scientific Reports*, *13*(1), 12148. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38808-0>

Punktacja MNiSW – 140 pkt; Impact Factor – 4.600

## **Wykaz skrótów stosowanych w autoreferacie**

**ACC** - przednia kora zakrętu obręczy (ang. *anterior cingulate cortex*)

**BIA** – bioimpedancja elektryczna (ang. *bioelectrical impedance analysis*)

**BMI** – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)

**CPT** – Test Ciągłego Wykonywania (ang. *the Continuous Performance Test*)

**DGT** – Zadanie Odroczonej Gratyfikacji (ang. *the Delay Gratification Task*)

**EF** – funkcje wykonawcze (ang. *executive functions*)

**FMI** – wskaźnik otłuszczenia ciała (ang. *Fat Mass Index*)

**HDT** – Zadanie Głodnego Osiołka (ang. *the Hungry Donkey Task*)

**LBMI** – wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (ang. *Lean Body Mass Index*)

**PFC** – kora przedczołowa (ang. *prefrontal cortex*)

**SCWT** – Zadanie Interferencji Stroopa (ang. *the Stroop Color Word Interference Task*)

**TMT** – Test Łączenia Punktów (ang. *the Trail Making Test*)

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

## **Wprowadzenie**

Niniejszą rozprawę doktorską stanowi cykl publikacji pod wspólnym tytułem: „Ocena związku funkcji neuropoznawczych z otyłością dziecięcą”, na który składają się trzy publikacje w czasopismach uwzględnionych w ministerialnym wykazie punktowanych czasopism naukowych. Wszystkie prace zostały przygotowane w oparciu o dane zgromadzone w ramach projektu naukowego OPUS nr 2016/21/B/NZ5/00492, sfinansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, realizowanego przez konsorcjum Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (prof. dr hab. Monika Dmitrzak – kierownik projektu) i Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (prof. UAM dr hab. Tomasz Hanć – koordynator badań ze strony UAM) w latach 2017-2022.

### **Wstęp**

Nadmierna masa ciała wśród dzieci i młodzieży w ostatnich latach stała się jednym z największych światowych wyzwań zdrowotnych (WHO, 2021). Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organisation*, WHO) definiuje otyłość jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej powodujące negatywne konsekwencje zdrowotne. Stan otyłości wiąże się ze zwiększeniem liczby (hiperplazja) i rozmiarów (hipertrofia) adipocytów – komórek tłuszczowych (Jo i wsp., 2009). Badania wykazały, że liczba adipocytów kształtuje się w okresie dzieciństwa i pozostaje niezmienna w dorosłym życiu, nawet po procesie redukcji masy ciała (Spalding i wsp., 2008). To jeden z biologicznych czynników, które mogą odpowiadać za to, że nadwaga i otyłość na wczesnych etapach ontogenezy stanowią istotny predyktor nadwagi i otyłości w dorosłości. Uważa się, że ponad 30% dzieci z otyłością w wieku przedszkolnym i prawie 80% otyłych nastolatków w wieku 15-17 lat pozostanie otyłymi w dorosłości (August i wsp., 2007). Do zdrowotnych konsekwencji otyłości należą między innymi: zwiększone ryzyko zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, niektóre rodzaje nowotworów, choroby zwyrodnieniowe stawów, obturacyjny bezdech senny (Safaei i wsp., 2021). U dzieci z otyłością częściej odnotowuje się hiperinsulinizm, zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz wapniowo-fosforanowej, a także szybszy niż u ich rówieśników proces dojrzewania płciowego, a w przypadku już dojrzewających dziewcząt - częstsze zaburzenia miesiączkowania (Maślanek i wsp., 2003). W ostatnich latach wykazano także związek otyłości ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i zaburzenia lękowe (Fulton i wsp., 2022). U dzieci i młodzieży z otyłością obserwuje się obniżoną samoocenę, negatywny stosunek



emocjonalny do siebie i trudności z akceptacją w grupie rówieśniczej, czemu często towarzyszy doświadczenie stygmatyzacji społecznej (Pietrzak, 2020).

W Polsce problem nadwagi i otyłości dotyczy 18,4% dzieci w wieku 1-3 lat (PITNUTS, 2016), co trzeciego 8-latka (COSI, 2016) oraz 29,7% chłopców i 14,3% dziewcząt w wieku 11-14 lat (HBSC, 2018). Łącznie na świecie liczba otyłych dzieci powyżej 5. roku życia wzrosła z 11 milionów w roku 1975 do aż 124 milionów w roku 2016 (NCD-RisC, 2017). Wiedza na temat czynników zwiększających ryzyko nadmiernej masy ciała może pomóc w opracowaniu skutecznych metod prewencji otyłości i przyczynić się do zatrzymania trendu wzrostowego jej występowania.

Etiologia otyłości jest bardzo złożona. Wśród czynników mających wpływ na jej rozwój wymienia się między innymi: czynniki biologiczne, w tym podłoże genetyczne (m.in. gen leptyny [LEP] i receptora leptyny [LEPR], gen receptora melanokortyny 4 [MC4R], gen podatności na otyłość [FTO]) (Bouchard, 2021), zaburzenia neuroendokrynologiczne (m.in. uszkodzenie podwzgórza, zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy) (Kadouh i wsp., 2017), zaburzenia osi mózgowo-jelitowej (m.in. modulujące działanie osi mózgowo-jelitowej na hormony regulujące apetyt, takie jak leptyna, grelina, glukagonopodobny peptyd 1) (Asadi i wsp., 2022) czy uwarunkowania prenatalne (m.in. nadmierny przyrost masy ciała matki w ciąży, cukrzyca ciążowa) (Kadouh i wsp., 2017) i działanie niektórych rodzajów leków (m.in. leki przeciwpsychotyczne, antydepresanty, leki przeciwpadaczkowe) (Singh i wsp., 2021); czynniki psychologiczne, w tym zaburzenia mechanizmów samoregulacji emocji i radzenia sobie ze stresem (Bąk-Sosnowska, 2009); czynniki społeczne, w tym status socjoekonomiczny z uwzględnieniem poziomu wykształcenia, wykonywanego zawodu czy miejsca zamieszkania (McLaren, 2007). Bezpośrednią przyczynę otyłości wydaje się jednak stanowić nadmiar przyswajanej wraz z pożywieniem energii w stosunku do wydatków energetycznych organizmu, co najczęściej wiąże się ze zbyt niskim poziomem aktywności fizycznej, w tym tak zwanej spontanicznej aktywności fizycznej niezwiązanej z treningiem (*non-exercise activity thermogenesis*, NEAT) (von Loeffholz i Birkenfeld, 2022) oraz spożywaniem żywności wysokoprzetworzonej i wysokoenergetycznej (Pagliai i wsp., 2020). Kluczowe wydaje się pytanie, dlaczego niektóre osoby są bardziej niż inne predysponowane do obesogenego trybu życia, a tym samym do rozwoju otyłości. .

Jednym z rozpatrywanych w ostatnich latach możliwych uwarunkowań nadmiernej masy ciała są deficyty funkcji neuropoznawczych. Procesy poznawcze w ogólnym ujęciu stanowią wyższe procesy umysłowe związane z przetwarzaniem informacji (Maruszewski,

2017). Terminy „funkcje poznawcze” oraz „funkcje neuropoznawcze” to pojęcia zbliżone, jednak badacze posługujący się określeniem „neuropoznawcze” podkreślają działanie procesów poznawczych w kontekście ich podstaw neuronalnych, w tym aktywności poszczególnych struktur mózgu. Procesy poznawcze są organizowane oraz integrowane dzięki działaniu tzw. funkcji wykonawczych (*executive functions*, EF). Konstrukc EF jest pojęciem złożonym i wieloaspektowym. Zasadniczo jest to termin na określenie procesów umysłowych wyższego rzędu, związanych z samoregulacją oraz zachowaniami zorientowanymi na osiągnięcie celu (Miyake, 2000). Zgodnie z systematyką zaproponowaną przez A. Diamond (2013), do głównych podfunkcji EF należą: kontrola interferencji (*inhibitory control*), pamięć robocza (*working memory*) oraz elastyczność poznawcza (*cognitive flexibility*). Te podstawowe umiejętności umożliwiają działanie EF wyższego rzędu, które obejmują takie zdolności jak: rozumowanie, planowanie i rozwiązywanie problemów. Prawidłowe funkcjonowanie wykonawcze pozwala zatem na odpowiednie planowanie codziennych działań, rozwiązywanie złożonych problemów oraz elastyczną zmianę reakcji w zależności od zmieniającego się otoczenia (Jodzio, 2008). Takie umiejętności mogą być też istotne w kontekście utrzymania prawidłowej masy ciała, między innymi poprzez umiejętność zaprzestania jedzenia w sytuacji sytości, umiejętność wyhamowania automatycznego impulsu do spożycia wysokokalorycznego pokarmu o wysokim poziomie smakowości czy elastyczność w zachowaniach żywieniowych, pozwalającą na stosowanie różnorodnej diety dostosowanej do potrzeb organizmu.

Funkcje EF są silnie uzależnione od rozwoju układu nerwowego. Rozwój systemów neuronalnych wspierających EF jest długotrwały, nieharmonijny i podatny na zmiany w czasie. Modele opisujące neuronalne korelaty EF u osób dorosłych często opierają się na poszukiwaniu związków między poszczególnymi rodzajami EF a konkretną strukturą anatomiczną mózgu odpowiedzialną za ich prawidłową pracę (Hunter, Hinkle i Edidin, 2012). Choć możliwość wskazania anatomicznych korelatów EF w dużej mierze zależy jest od przyjętej podstawy teoretycznej/ definicji EF, za strukturę najsilniej związaną z funkcjami wykonawczymi uważa się korę przedczołową (*prefrontal cortex*, PFC) (Jodzio, 2008). U dorosłych szczególnie podkreśla się rolę grzbietowo-bocznej PFC (*dorsolateral prefrontal cortex*, dlPFC) i brzuszno-bocznej PFC (*ventrolateral prefrontal cortex*, vlPFC). W przypadku dzieci, ze względu na trwające procesy dojrzewania strukturalnego i funkcjonalnego układu nerwowego, badania neurobiologicznych uwarunkowań EF skoncentrowane są na tym, w jaki sposób mózg jako całość organizuje połączenia neuronalne, tak by możliwe były procesy

kontrolowania i planowania zachowania (Hunter, Hinkle i Edidin, 2012). Dzieciństwo jest okresem intensywnego rozwoju mózgu, który obejmuje tworzenie i przycinanie połączeń synaptycznych między komórkami nerwowymi oraz mielinizację włókien nerwowych. W okresie od 5. do 12. roku życia bardziej wydajna staje się komunikacja między korą mózgową a obwodami czołowymi, limbicznymi i przednią korą zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*, ACC), co wspiera zdolności uczenia się w tym okresie rozwojowym (*ibidem*). Zwiększona mielinizacja w obrębie PFC oraz innych rejonów podkorowych, a także lepsza koordynacja między ACC, obszarami limbicznymi i czołowymi stanowią wsparcie w rozwoju EF. PFC dojrzewa powoli i stopniowo. Niektóre jej części nadal rozwijają się w okresie dorosłości (Gilbert i Burgess, 2008; za: Cristofori i wsp., 2019). Podobnie EF rozwijają się stopniowo, stanowiąc funkcje umysłowe, które osiągają dojrzałość jako jedne z ostatnich. Poszczególne podfunkcje EF mają swoje okresy zwiększonej plastyczności rozwojowej w różnym wieku, na przykład umiejętności takie jak planowanie i przerzutność uwagi zaczynają pojawiać się w wieku około 3 lat, ze znaczną poprawą w okolicy 7 roku życia. Z kolei największy rozwój umiejętności kontroli poznawczej następuje między 6 a 10 rokiem życia (Hunter, Hinkle i Edidin, 2012).

Dotychczasowe badania wskazują na dwukierunkowe zależności pomiędzy EF a nadwagą i otyłością u osób dorosłych. Deficyty EF, w codziennym funkcjonowaniu przejawiające się m.in. utrudnieniami w samoregulacji oraz wyższą impulsywnością, mogą stanowić czynnik ryzyka dla rozwoju nadmiernej masy ciała (Favieri i wsp., 2019). Jednocześnie sam stan otyłości i nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie może negatywnie wpływać na procesy poznawcze, w tym wybrane EF (Yang i wsp., 2018). Bada się także związek dysfunkcji EF z zachowaniami żywieniowymi (Dohle i wsp., 2018). W przypadku dzieci związki te nie są jednak jednoznaczne. Dotychczasowe badania z udziałem dzieci dostarczają sprzecznych rezultatów, w zależności od badanych funkcji oraz okresu rozwojowego dzieci. Istnieje również luka badawcza w obszarze czynników mogących regulować potencjalny związek między EF a masą ciała u dzieci. Nie jest jasna rola dysfunkcji EF w kształtowaniu ryzyka nadmiernej masy ciała u dzieci w kontekście środowiska rodzinnego i genetycznych uwarunkowań otyłości. Poprzez eksplorowanie tych kwestii, badacze mogą pogłębić rozumienie związku EF - otyłość, a w konsekwencji przyczynić się do opracowania lepszych strategii prewencji nadmiernej masy ciała.

Jak wspomniano wcześniej, modele teoretyczne EF są złożone i wieloaspektowe. W badaniach własnych, poza wyżej wspomnianą systematyzacją Diamond (2013), przyjęto

podział EF na tak zwane zimne (*cool*) i gorące (*hot*) EF (Zelazo i Müller, 2002). Podział EF na gorące i zimne oparty jest zarówno na rodzaju aktywowanych procesów umysłowych, jak też na podstawach neuroanatomicznych. Za neurologiczne podłoże zimnych EF uważa się grzbietowo-boczną PFC, natomiast podłoże gorących EF związane jest z aktywacją brzuszno-środkowej PFC (Zelazo i Müller, 2002). Zimne EF związane są z rozwiązywaniem problemów abstrakcyjnych, logicznych, mających dla jednostki neutralny kontekst emocjonalny. Aktywowane są również podczas rozwiązywania nowych, trudnych problemów (Zelazo i Müller, 2002). Z kolei gorące EF związane są z zadaniami o komponentie afektywnym i motywacyjnym. Aktywowane są podczas sytuacji związanych z perspektywą otrzymania nagrody bądź kary (Zelazo i Müller, 2002). Oba rodzaje EF mogą być związane z otyłością, jednak mechanizm tego potencjalnego związku może różnić się, w zależności od rodzaju EF. Mechanizmy te nie zostały w pełni zbadane i poznane. Przypuszcza się, że niższy poziom zimnych EF może być związany z trudnościami w podejmowaniu zdrowych decyzji żywieniowych i długoterminowym planowaniem swojej diety oraz częstszymi trudnościami w kontrolowaniu chęci spożycia jedzenia o wysokim poziomie smakowitości (Dohle i wsp., 2017). Deficyty w zakresie gorących EF, m.in. w odracaniu gratyfikacji, mogą być zaś związane z większą podatnością na jedzenie w odpowiedzi na emocje i subiektywnie doświadczany stres (Russell i Russell, 2020). Ponieważ badania nad związkiem zimnych i gorących EF z otyłością stanowią rozwijający się obszar nauki, zagadnienia te wymagają dalszej eksploracji badawczej. Biorąc pod uwagę wymienione różnice między zimnymi i gorącymi EF, zdecydowano o zastosowaniu tego modelu teoretycznego EF na cele niniejszej pracy doktorskiej.

Warto zaznaczyć, że rozwój EF cechuje się dużymi różnicami indywidualnymi i zależy jest od czynników genetycznych oraz środowiskowych. Wśród czynników genetycznych związanych z poziomem EF wyróżnia się między innymi gen receptora serotoniny (5-HT), gen katecholo-o-aminotransferazy (COMT), gen apolipoproteiny E (ApoE) oraz gen neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) (Cristofori i wsp., 2019). Przedmiotem zainteresowania niniejszej rozprawy doktorskiej jest natomiast mniej oczywisty w kontekście funkcjonowania neuropoznawczego gen podatności na otyłość (*Fat Mass and Obesity Associated Gene*, FTO). FTO, zlokalizowany na chromosomie 16 (16q12.2), to jeden z genów wpływających na ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie, a tym samym także na wielkość wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index*, BMI) (Goodarzi, 2018). Proponuje się różne mechanizmy wyjaśniające związek między genem FTO a otyłością.

Akcentowana jest między innymi rola tego genu w regulacji homeostazy energetycznej i apetytu (Speakman, 2015). Jednym z interesujących możliwych wyjaśnień zwiększonego ryzyka otyłości u osób z niekorzystnym wariantem genu FTO jest jego związek z zachowaniami obesogennymi, takimi jak wysokie spożycie pokarmu i niska aktywność fizyczna (Speakman, 2008; Cecil, 2008; Ranzenhofer, 2019). Jednym z najczęściej badanych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) genu FTO w kontekście ryzyka otyłości jest SNP rs9936909. Istnieją dwa warianty alleliczne polimorfizmu rs9936909: A oraz T. Wcześniejsze badania sugerują, że bycie nosicielem allelu A związane jest z wyższym BMI, wyższym ryzykiem otyłości oraz wyższym ryzykiem nadmiernego otłuszczenia ciała (Zhao i wsp., 2014). Związek ten widoczny jest nie tylko u dorosłych, ale również u dzieci i młodzieży (Frayling i wsp., 2007), choć polimorfizm ten nie wpływa na masę urodzeniową ani metabolizm spoczynkowy (Speakman, 2015). Polimorfizm rs9936909 może wpływać na funkcje genu FTO poprzez zmiany w jego ekspresji lub aktywności, jednak dokładny mechanizm wpływu polimorfizmu na ekspresję genu FTO nie został jeszcze w pełni poznany. Wiadomym jest, że gen FTO koduje enzym demetylazę 2-oxoglutaranową. Enzym ten obecny jest w wielu tkankach, w szczególności w rejonie podwzgórza – strukturą anatomiczną silnie związaną z kontrolą łaknienia. Ekspresję genu FTO hamują pośrednie metabolity cyklu Krebsa, w szczególności fumaran (Gerken i wsp., 2007). Ekspresja genu FTO w podwzgórzu, mózdzku i korze mózgowej sugeruje, że gen ten może być związany z fenotypem behawioralnym predysponującym do otyłości poprzez impulsywne zachowanie i deficyty w procesach samokontroli (Velders, 2014). Ze względu na duży udział EF w procesach samokontroli, interesującą perspektywą badawczą wydaje się być możliwość oceny związku genu FTO z funkcjami neuropoznawczymi. Jak dotąd tylko kilka publikacji badało związek FTO z funkcjami poznawczymi lub układem nerwowym (Ho i wsp., 2010; Keller i wsp., 2011; Reitz i wsp., 2012; Bressler i wsp., 2013; Zarza-Rebollo i wsp., 2021). Publikacje te zasadniczo koncentrowały się na osobach starszych, chorobie Alzheimera i depresji. Ze względu na wspomniany wyżej dobrze udokumentowany związek polimorfizmu rs9936909 z otyłością i jednocześnie, hipotetyczny, mało poznany związek z układem nerwowym i funkcjami poznawczymi, polimorfizm ten rs9936909 został wybrany do niniejszego projektu badawczego. Badanie potencjalnego zaangażowania polimorfizmu rs9936906 genu FTO w związek między EF a otyłością dziecięcą stanowi nowatorski element pracy doktorskiej.

## **Cele i hipotezy**

Jak wykazano wyżej, związek między funkcjami neuropoznawczymi a nadmiernym otluszczeniem wymaga dalszych badań. W związku z tym głównym celem projektu doktorskiego była ocena związku wybranych funkcji neuropoznawczych z dziecięcą otyłością. Szczegółowe cele projektu obejmowały natomiast:

- ocenę związku gorących funkcji wykonawczych, w tym odraczania gratyfikacji i podejmowania decyzji, ze wskaźnikami stanu odżywienia dzieci oraz z ryzykiem nadmiernej masy ciała;
- ocenę związku zimnych funkcji wykonawczych, w tym kontroli interferencji, elastyczności poznawczej i funkcji uwagowych, ze wskaźnikami stanu odżywienia dzieci oraz z ryzykiem nadmiernej masy ciała;
- ocenę związku polimorfizmu rs9936909 genu FTO z zimnymi funkcjami wykonawczymi dzieci w kontekście ryzyka otyłości i nadmiernego otluszczenia ciała.

Mając na uwadze cele pracy doktorskiej, postawiono następujące hipotezy badawcze:

1. Deficyty gorących funkcji wykonawczych są związane ze zwiększonymi wartościami BMI i FMI. Dzieci z trudnościami w odraczaniu gratyfikacji charakteryzuje większe ryzyko nadwagi i otyłości.
2. Deficyty zimnych funkcji wykonawczych są związane ze zwiększonymi wartościami BMI i FMI. Dzieci z deficytami kontroli interferencji, elastyczności poznawczej i uwagi charakteryzuje większe ryzyko nadmiernej masy i otluszczenia ciała.
3. Polimorfizm rs9936909 genu FTO jest związany z otyłością i zimnymi funkcjami wykonawczymi. Dzieci z allelem ryzyka (AA/AT) genu FTO charakteryzuje zwiększone ryzyko deficytów wykonawczych w stosunku do dzieci niebędących nosicielami allelu ryzyka otyłości (TT).

## **Metody badawcze**

### ***Organizacja badań i procedura rekrutacji***

Badania zostały przeprowadzone na terenie 11. szkół podstawowych zlokalizowanych głównie w Poznaniu. Kryterium włączenia do badania był wiek od 6. do 12. roku życia oraz brak formalnej diagnozy zaburzeń psychicznych i neurorozwojowych, deklarowany przez rodziców. W celu uniknięcia potencjalnego wpływu dodatkowych czynników biologicznych i zdrowotnych na funkcje neuropoznawcze i masę ciała zastosowano ponadto następujące

kryteria wykluczenia: organiczne dysfunkcje ośrodkowego układu nerwowego (np. padaczka), choroby endokrynologiczne (np. zespół Cushinga, niedobór hormonu wzrostu, niedoczynność tarczycy), aktualna farmakoterapia. Dzieci oraz ich rodzice/opiekunowie prawni zostali poinformowani o procedurach badawczych. Opiekunowie prawni wyrazili pisemną zgodę na udział dzieci w badaniu. Wszystkie badania prowadzone były w godzinach 8:00-12:00 na terenie szkół.

Badania zostały przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (zgoda nr 542/14).

### ***Pomiary antropometryczne***

Pomiary masy ciała oraz analiza składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (BIA) zostały wykonane przy pomocy wieloczęstotliwościowego, segmentowego analizatora składu ciała TANITA MC-780 P MA. Metoda BIA polega na przepuszczeniu przez organizm prądu o niskim, bezpiecznym natężeniu (<1mA) oraz o różnym poziomie częstotliwości – 5kHz/50kHz/250kHz, przy pomocy 8 elektrod. Do oceny parametrów składu ciała, takich jak tkanka tłuszczowa, woda, masa mięśniowa, analizator wykorzystuje zjawisko całkowitego oporu elektrycznego ciała, zwanego impedancją. Osoba badana w trakcie pomiaru staje na platformie pomiarowej w taki sposób, by jej stopy i dłonie dotykały metalowych elektrod (4 w kontakcie ze stopami, 4 w kontakcie z dłońmi). Podczas przechodzenia przez tkanki organizmu prąd elektryczny napotyka zróżnicowany opór, stanowiący wypadkową rezystancji (opór bierny) i reaktancji (opór czynny). Na podstawie wartości rezystancji i reaktancji analizator oblicza zawartość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Do analizy wyników osób badanych wykorzystano oprogramowanie GMON MDD (Medizin & Service GmbH). Wysokość ciała zmierzono przy pomocy wzrostomierza Seca 213, z dokładnością pomiaru ± 1 mm.

Na podstawie pomiarów wysokości i masy ciała obliczono BMI zgodnie ze wzorem:

$$BMI = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{\text{wysokość ciała (m}^2\text{)}}$$

BMI standaryzowano następnie w oparciu o normy WHO przy pomocy oprogramowania WHO AnthroPlus (WHO, 2009). Niedowagę, zdrową masę ciała, nadwagę i otyłość diagnozowano na podstawie BMI dzieci przy użyciu kryteriów International Obesity Task Force (IOTF) (Cole, 2000; Cole, 2007). Wyniki procentowej zawartości tkanki tłuszczowej

zostały wystandaryzowane w oparciu o średnie i odchylenia standardowe danych empirycznych w próbie, w rocznych kategoriach wieku, osobno dla dziewcząt i chłopców.

Na podstawie pomiarów analizy składu ciała obliczono wskaźnik otłuszczenia ciała (*Fat Mass Index*, FMI), zgodnie ze wzorem:

$$FMI = \frac{\text{masa tkanki tłuszczowej (kg)}}{\text{wysokość ciała (m}^2\text{)}}$$

Do diagnozy zbyt niskiego poziomu otłuszczenia ciała (*underfat*), zdrowego poziomu otłuszczenia ciała (*healthy fat*), nadmiernego otłuszczenia ciała (*overfat*) oraz otyłości (*obese*) wykorzystano siatki centylowe McCarthy'ego dla tkanki tłuszczowej (McCarthy i wsp., 2006). Punkty odcięcia zostały za autorem wyznaczone następująco:  $\leq 2$  centyl – zbyt niski poziom tkanki tłuszczowej;  $\geq 85$  centyl – nadmierne otłuszczenie;  $\geq 95$  centyl- otyłość.

### ***Ocena funkcji neuropsychologicznych***

W badaniu ocenie podlegały zimne (kontrola interferencji, elastyczność poznawcza i przerzutność uwagi, zdolność do długotrwałej koncentracji uwagi) i gorące (odraczanie gratyfikacji, podejmowanie decyzji w warunkach niepewności) funkcje wykonawcze. Do oceny zimnych EF u dzieci zastosowano następujące narzędzia neuropsychologiczne: Test Ciągłego Wykonywania (*the Continuous Performance Task*, CPT), Test Interferencji Stroopa (*the Stroop Color-Word Interference Test*, SCWT), Test Łączenia Punktów A i B (*the Trail Making Test*, TMT). Wszystkie wyniki testów neuropsychologicznych zostały wystandaryzowane na średnie i odchylenia standardowe obliczone dla dziewcząt i chłopców w próbie, osobno w kolejnych, rocznych kategoriach wieku. Do oceny gorących EF zastosowano: Zadanie Głodnego Osiołka (*the Hungry Donkey Task*, HDT) oraz Zadanie Odroczonej Gratyfikacji (*the Delay Gratification Task*, DGT).

#### *Test Ciągłego Wykonywania (CPT) (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome, Beck, 1956)*

Test Ciągłego Wykonywania jest komputerową metodą oceniającą zdolność do długotrwałej koncentracji uwagi (ang. *sustained attention*). Zadaniem osoby badanej jest wykonanie reakcji motorycznej (np. naciśnięcie klawisza myszy lub klawiatury komputera) w odpowiedzi na bodziec krytyczny. W pozostałych sytuacjach (brak bodźca krytycznego) osoba badana musi powstrzymać się od reakcji motorycznej. Pierwsza wersja testu została skonstruowana przez Rosvolda i współpracowników w 1956 roku. W wykorzystanej wersji testu (Borkowska, 2008) zadaniem dziecka było naciśnięcie kursora myszy w odpowiedzi na pojawiającą się sekwencję liter: litera X po literze A. W przypadku każdej innej sekwencji liter dziecko było proszone o



powstrzymanie się od reakcji. W zadaniu tym możliwe jest popełnienie dwóch rodzajów błędów: błędy typu pominięcia (niewciśnięcie przycisku w momencie pojawienia się bodźca), będące wskaźnikiem trudności z podtrzymaniem uwagi, oraz reakcje nadmiarowe (wciśnięcie myszki mimo braku bodźca), będące wskaźnikiem trudności z kontrolą interferencji. Czas trwania całego zadania wynosił 15 minut.

#### *Zadanie Interferencji Stroopa (SCWT) (Stroop, 1935)*

Zadanie Interferencji Stroopa jest jedną z metod służących do oceny kontroli interferencji (ang. *interference control*). Wersja testu, którą zastosowano, składała się z następujących 3 części:

##### 1) Nazywanie kolorów

Na białej kartce A4 w pięciu kolumnach i dwudziestu rzędach umieszczono ciągi litery „X” wydrukowane w trzech losowych kolorach: czerwonym, zielonym i niebieskim. Zadaniem osoby badanej było nazwanie wszystkich kolorów w jak najszybszym czasie.

##### 2) Czytanie nazw kolorów

Na białej kartce A4 wydrukowano pięć kolumn i dwadzieścia rzędów losowo wybranych słów - nazw trzech kolorów: czerwonego, zielonego, niebieskiego. Kolory były wydrukowane czarnym tuszem.

##### 3) Zadanie interferencji

Na białej kartce A4 znajdowało się pięć kolumn i dwadzieścia rzędów słów, które były nazwami kolorów: czerwonego, zielonego, niebieskiego. Słowa były napisane kolorowym tuszem, innym niż nazwa koloru, na przykład słowo "czerwony" było wydrukowane tuszem zielonym. Zadanie polegało na nazywaniu kolorów w sytuacji niezgodności między znaczeniem słowa a kolorem użytej czcionki. Rolą osoby badanej było nazwanie koloru czcionki, a nie odczytanie słów.

Do interpretacji wyników badania wykorzystano dwa wskaźniki interferencji:

- 1) *interferencja czasu* - różnica między czasem wykonania zadania interferencyjnego a czasem wykonania zadania nazywania kolorów;
- 2) *interferencja błędów* - różnica między liczbą błędów w zadaniu interferencyjnym a liczbą błędów w zadaniu nazywania kolorów.

#### *Test Łączenia Punktów (TMT) (Reitan, 1985)*

Test Łączenia Punktów jest neuropsychologicznym narzędziem do oceny elastyczności poznawczej (ang. *cognitive flexibility*) i przerzutności uwagi (ang. *set-shifting*). Test składa się z dwóch następujących części: Część A - polega na łączeniu w jednej linii kółek z liczbami od 1 do 25, rozrzuconych nieregularnie na kartce A4. Ta część zadania mierzy głównie zdolność do koncentracji uwagi i szybkość psychomotoryczną. Część B - polega na łączeniu w jednej linii nieregularnie rozrzuconych na kartce A4 kółek zawierających liczby od 1 do 13 oraz litery od A do L. Kółka zawierające liczby należy łączyć na przemian z kółkami zawierającymi litery w kolejności rosnącej. Ta część zadania służy do oceny elastyczności poznawczej i przerzutności uwagi. Miarą przerzutności i elastyczności poznawczej w tym zadaniu był stosunek wyników czasowych części B do wyników czasowych części A.

#### *Zadanie Głodnego Osiołka (HDT) (Crone i van der Molen, 2004)*

Zadanie Głodnego Osiołka to komputerowe narzędzie neuropsychologiczne, będące odpowiednikiem zadania hazardowego Iowa Gambling Task (IGT) dla dorosłych (Bechara, 1994). Zadanie mierzy zdolność do podejmowania decyzji w warunkach niepewności. Zadaniem dziecka jest zebranie jak największej liczby jabłek dla „głodnego osiołka” poprzez naciskanie jednego z czterech możliwych klawiszy (a, s, k, l), z których każdy otwiera jedne drzwi (A, B, C, D) na ekranie komputera. Drzwi prezentowane są w poziomym rzędzie. Po otwarciu wybranych drzwi na ekranie komputera wyświetlany jest wynik z liczbą zdobytych i/lub straconych jabłek.

Zadanie zostało skonstruowane tak, by liczba wygranych jabłek była wyższa przy drzwiach A i B, a niższa przy drzwiach C i D. Jednocześnie wybór drzwi A i B skutkował największymi liczbowo stratami jabłek, dlatego wybór tych drzwi jest bardziej ryzykowny i przy większej liczbie wyborów niekorzystny. Częstość kar (utruty jabłek) była natomiast wyższa przy drzwiach A i C, a niższa przy drzwiach B i D.

Standardowa wersja gry składa się ze 100 prób, jednak w kilku badaniach nad Zadaniem Głodnego Osiołka wykazano, że wersja z liczbą 200 prób lepiej różnicuje wyniki wśród osób badanych ze względu na większą możliwość nauczenia się i ujawnienia stabilnej strategii gry. Z tego względu w badaniach własnych zastosowano wersję z 200 próbami. Główny wynik - wskaźnik afektywnego podejmowania decyzji, tzw. *net score*, obliczano na podstawie różnicy między wyborami drzwi korzystnych i niekorzystnych  $[(C + D) - (A + B)]$  wyrażoną w proporcji wyborów. Za niekorzystny wynik gry przyjęto wynik *net score* mniejszy bądź równy 0 ( $\leq 0,0$ ). Kolejnym wykorzystanym wskaźnikiem był wskaźnik uczenia się. Za

pozytywny wskaźnik uczenia się przyjęto poprawę wyników w próbach 101-200 w stosunku do prób 1-100. Oceniano ponadto występowanie preferencji wyboru drzwi. Silną preferencję dziecka do wyboru danej pary drzwi uznawano, jeżeli procent odpowiedzi osoby badanej dla tych drzwi wynosił co najmniej 50% a preferencja tych drzwi była o 25% większa niż dla innych drzwi.

#### *Zadanie Odroczonej Gratyfikacji (DGT) (Mischel i Ebbesen, 1970)*

Zadanie Odroczonej Gratyfikacji, zwane również Testem Marshmallow, służy do oceny umiejętności samoregulacji, rozumianej poprzez zdolność do odroczenia przez dziecko nagrody w czasie. Oryginalne zadanie zostało opracowane przez Mischela i Ebbesena w latach 70. XX wieku (Mischel i Ebbesen, 1970). Na cele niniejszego badania za nagrodę przyjęto „jajko-niespodziankę”: czekoladowe jajko z małą zabawką w środku. Podczas badania eksperymentator dawał dziecku wybór pomiędzy otrzymaniem mniejszej nagrody (jedno „jajko-niespodzianka”) natychmiast a większą nagrodą (dwa „jajka-niespodzianki”) w późniejszym czasie. Eksperymentator następnie opuszczał pomieszczenie, zostawiając dziecko z nagrodą, i obserwował dziecko przez kamerę. Czas trwania zadania wynosił 7 minut. Głównym wskaźnikiem odroczenia gratyfikacji było powstrzymanie się przez osobę badaną od rozpakowania nagrody zanim wrócił eksperymentator.

#### ***Genotypowanie***

W celu zbadania SNP rs9936909 (A>T) genu FTO, wyekstrahowano genomowe DNA dzieci z pobranych od nich próbek śliny przy użyciu zestawu Oragene®-DNA. Polimorfizm genotypowano z wykorzystaniem sondy TaqMan. Analizy wykonano w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

#### ***Zmienne kontrolowane***

##### *Status socjoekonomiczny*

Ze względu na dobrze udokumentowane związki statusu socjoekonomicznego rodziny (SES) z otyłością (McLaren, 2007) i rozwojem poznawczym dzieci (Schibli i wsp., 2017), zmienna ta była kontrolowana w niniejszym badaniu. W celu oceny statusu społeczno-ekonomicznego uczestników badania opiekunowie prawni dzieci wypełniali kwestionariusz zawierający pytania o miejsce zamieszkania rodziców, subiektywną ocenę rodziców dotyczącą sytuacji społeczno-ekonomicznej rodziny oraz poziom wykształcenia rodziców - zarówno matek, jak i ojców. Miejsce zamieszkania zostało skategoryzowane na podstawie liczby mieszkańców.

Sytuację społeczno-ekonomiczną rodzice oceniali na subiektywnej skali od „bardzo zła” do „bardzo dobra”.

### *BMI matek*

Ponieważ wielkość BMI matek może być związana z wielkością BMI ich dzieci (Neslehurst i wsp., 2019), matki badanych dzieci zostały poproszone o wypełnienie kwestionariusza na swój temat z podstawowymi danymi antropometrycznymi: aktualną masą ciała i wysokością ciała. Na tej podstawie obliczono BMI matek oraz sklasyfikowano ich masę ciała według norm WHO: niedowaga (BMI < 18,5), zdrowa masa ciała (BMI 18,5-24,99), nadwaga (BMI 25,0-29,99) i otyłość (BMI ≥ 30).

## **Wyniki**

### ***Publikacja 1***

Podjmując tematykę związku funkcji wykonawczych z nadmierną masą ciała i otłuszczeniem ciała u dzieci, pierwszym krokiem było usystematyzowanie dotychczasowego stanu wiedzy w tym obszarze badawczym. W tym celu przygotowałam pracę przeglądową, zatytułowaną: *The association of the executive functions with overweight and obesity indicators in children and adolescents: A literature review*, która została opublikowana w czasopiśmie *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. W omawianym artykule dokonałam kategoryzacji testowanych przez naukowców funkcji wykonawczych w oparciu o systematykę A. Diamond (2013). Na podstawie analizy 27 publikacji spełniających kryteria włączenia, wyciągnęłam wnioski na temat istnienia związku deficytów funkcji wykonawczych z nadmierną masą ciała oraz BMI u dzieci i młodzieży. Synteza wyników wcześniejszych prac wskazuje na szczególne znaczenie w tym kontekście kontroli interferencji (*inhibitory control*). Masa ciała była związana z co najmniej jedną funkcją wykonawczą w ponad 81% z 11 badań porównawczych, 70% z 10 badań przekrojowych oraz w każdym z 5 badań podłużnych, gdzie testowano funkcje wykonawcze jako predyktor masy ciała w późniejszych latach życia. Ponadto w 1 badaniu stwierdzono istotny wpływ poprawy funkcjonowania wykonawczego na redukcję masy ciała u osób otyłych. Związek kontroli interferencji z nadwagą i/lub otyłością, bądź wyższymi wartościami BMI udokumentowano w ponad 70% analizowanych artykułów. Mechanizmy leżące u podstaw tych związków nie zostały jednak w pełni wyjaśnione.

W artykule przedstawiono trzy potencjalne hipotezy wyjaśniające zależność EF – otyłość:

(1) Deficyty poznawcze prowadzą do otyłości: Dzieci z trudnościami w samokontroli mogą charakteryzować się obesogennymi wzorcami zachowania, obejmującymi większą skłonność

do siedzącego trybu życia, spożywanie produktów wysokotłuszczowych i wysokocukrowych, oraz obniżoną kontrolę ilości spożywanego jedzenia.

(2) Otyłość oraz nadmierne otluszczenie ciała prowadzą do dysregulacji poznawczej: Duża ilość tkanki tłuszczowej oraz dieta wysokotłuszczowa mogą mieć negatywny wpływ na funkcje poznawcze oraz procesy neurodegeneracji poprzez oddziaływanie podwyższonego poziomu triglicerydów, adipokin prozapalnych i wolnych kwasów tłuszczowych na ośrodkowy układ nerwowy. Wskazano także na możliwość udziału w tej relacji osi mózgowo-jelitowej: negatywny wpływ przetworzonej diety na mikrobiotę może powodować również zmiany w funkcjonowaniu układu neuroendokrynnego, co z kolei może powodować deregulację funkcji wykonawczych.

(3) Deficyty EF i otyłość mają wspólne podłoże genetyczne, czego efektem jest tendencja do współwystępowania otyłości oraz deficytów EF.

Podsumowując, w oparciu o analizę dotychczasowych badań, sformułowano wnioski, że kierunek potencjalnego związku EF – otyłość nie jest jasny; nie są również w pełni poznane czynniki pośredniczące między tymi zmiennymi. Ponadto, co ważne z punktu widzenia metodologii badań opisanych w dwóch kolejnych artykułach stanowiących omawiane osiągnięcie naukowe, przegląd wyników badań wykazał, że jedynie w niewielkiej części prac do analizy związku EF – otyłość wykorzystano inne niż BMI wskaźniki otyłości, jak na przykład poziom otluszczenia ciała. Lepsze zrozumienie związku EF z masą ciała może mieć istotne znaczenie w prewencji otyłości, dlatego też uzasadnione są dalsze badania nad związkiem EF z nadwagą i otyłością u dzieci i młodzieży, z uwzględnieniem bardziej kompleksowej oceny ryzyka nieprawidłowego otluszczenia organizmu.

### **Publikacja 2**

W celu weryfikacji hipotezy dotyczącej związku gorących EF ze wskaźnikami antropometrycznymi, w artykule: *Do Hot Executive Functions Relate to BMI and Body Composition in School Age Children?*, opublikowanym w czasopiśmie *Brain Sciences*, podjęłam się analizy związku między BMI i FMI oraz nadwagą i otyłością u dzieci w wieku szkolnym a zdolnością odraczenia gratyfikacji na podstawie DGT oraz afektywnego podejmowania decyzji na podstawie HDT. Dodatkowy wskaźnik wykorzystany w analizach stanowił wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (LBMI, *lean body mass index*). Była to pierwsza opublikowana praca obejmująca analizy związku EF ze wskaźnikami FMI i LBMI. Wykorzystanie powyższych wskaźników pozwoliło na wieloaspektową ocenę związku EF –

otyłość, z uwzględnieniem proporcji otłuszczenia ciała oraz beztłuszczowej masy ciała do wysokości ciała.

Wyniki analiz nieuwzględniających zmiennych kontrolowanych sugerowały, że dzieci z trudnościami w odroczeniu gratyfikacji były ponad dwukrotnie bardziej zagrożone nadmierną masą ciała diagnozowaną zgodnie z kryteriami IOTF. Związek ten jednak stracił istotność statystyczną po korekcie analiz uwzględniającej wpływ statusu socjoekonomicznego rodziny oraz BMI matki na wyniki. Ponadto nie udokumentowano istotnych różnic BMI, FMI i LBMI pomiędzy dziećmi, które odroczyły gratyfikację i dziećmi, które nie odroczyły gratyfikacji.

Ocena związku afektywnego podejmowania decyzji z wartościami wskaźników antropometrycznych dzieci uwzględniała kompleksową analizę HDT. W analizach pod uwagę wzięto nie tylko ogólny wynik gry (*net score*), ale również strategię podejmowaną przez osoby badane w trakcie wykonywania zadania. Strategia ta była możliwa do oceny dzięki wykorzystaniu wskaźnika preferencji drzwi oraz analizie wyników gry w kolejnych, 10 następujących po sobie blokach. Wbrew większości doniesień literaturowych, w niniejszym badaniu nie uzyskano jednak potwierdzenia istotnych zależności między wskaźnikami funkcji neuropoznawczych a wskaźnikami antropometrycznymi. Wyższe wyniki w kolejnych blokach gry zaobserwowano u wszystkich uczestników, niezależnie od statusu masy ciała i wysokości BMI bądź FMI. W analizach nieuwzględniających zmiennych kontrolowanych, dzieci z wyższym wynikiem *net score* cechowały się nieco wyższymi wynikami BMI i FMI, jednak siła efektu oceniana przy pomocy *d* Cohena była mała lub bardzo mała. Ponadto związek wyniku *net score* z BMI stracił istotność statystyczną po korekcie analiz na efekty statusu socjoekonomicznego rodziny oraz BMI matki.

Podsumowując, po uwzględnieniu zmiennych kontrolowanych niniejsze badanie nie potwierdziło związku gorących EF z otyłością u typowo rozwiniętych (bez zdiagnozowanych zaburzeń psychicznych i neurorozwojowych) dzieci w wieku 6-12 lat. W omawianym artykule sformułowano wniosek, iż w tym okresie ontogenezy potencjalny związek gorących EF z masą ciała może być maskowany przez inne czynniki - genetyczne i środowiskowe, o silnie udokumentowanym wpływie. Ponadto uznano, że dalsze badania nad relacją EF – otyłość powinny uwzględnić bardziej szczegółową analizę roli czynników genetycznych i środowiskowych.

### **Publikacja 3**

W pracy: *Cool executive functions and their association with body mass & fatness and the FTO gene in school-aged children*, opublikowanej w czasopiśmie *Scientific Reports*, dokonałam ze współautorami oceny związku zimnych EF z masą i otluszczeniem ciała u dzieci. Ważnym elementem analiz zaprezentowanych w artykule była ocena związku genotypów AA, AT, TT polimorfizmu rs9936906 FTO oraz czynników powiązanych z SES (wykształcenie rodziców, miejsce zamieszkania, subiektywna ocena SES przez rodziców) z zimnymi EF w kontekście ryzyka otyłości i nadmiernego otluszczenia ciała. Wskaźnikami otyłości w pracy były BMI, FMI oraz procentowa zawartość tkanki tłuszczowej organizmu. Wskaźniki zimnych EF stanowiły wyniki testów CPT (liczba błędów: reakcji nadmiarowych i pominięć; czas poprawnej reakcji), TMT (wskaźnik interferencji, liczba błędów części A i części B) oraz SCWT (interferencja błędów, interferencja czasu). Ze względu na wielość wskaźników EF, dodatkowo w oparciu o wyniki testów neuropsychologicznych wykonano analizę skupień, co pozwoliło na wyróżnienie dwóch grup dzieci – o niskim i wysokim poziomie zimnych EF, a tym samym na bardziej holistyczną ocenę funkcjonowania wykonawczego dzieci. Diagnoza otyłości, poza powszechnymi kryteriami IOTF, obejmowała również klasyfikację w oparciu o wielkość otluszczenia ciała na podstawie kryteriów McCarthy’ego (McCarthy i wsp., 2009). Uwzględnienie genotypów FTO w analizach EF-otyłość stanowiło nowatorski element publikacji i projektu doktorskiego.

W niniejszym badaniu wykazano istotny związek między efektem interferencji błędów w SCWT, będącym jednym ze wskaźników kontroli interferencji, a otluszczeniem ciała u dzieci. W analizach regresji logistycznej wyższy poziom interferencji błędów w SCWT związany był z wyższym ryzykiem nadmiernego otluszczenia i otyłości diagnozowanej w oparciu o wyżej wspomniane kryteria McCarthy’ego. Wykazano również istotne korelacje pomiędzy ilościowymi wynikami interferencji błędów w SCWT oraz FMI u dzieci. Ponadto, w przeprowadzonych analizach, uwzględniających zmienne kontrolowane, wykazano związek całościowo niższych wyników EF (na podstawie analizy skupień) z allelem A genu FTO. Jednocześnie jednak nie wykazano związku między genotypem FTO z żadnym z poszczególnych wskaźników neuropoznawczych, z wyjątkiem związku genotypu AA ze wskaźnikiem liczby błędów w TMT-B. Prezentowane analizy nie wykazały ponadto istotnego udziału genotypu FTO w kształtowaniu związku zimnych EF z nadmierną masą/nadmiernym otluszczeniem ciała u dzieci.

Istotne związki zaobserwowano natomiast pomiędzy nadwagą i otyłością a czynnikami środowiskowymi, takimi jak SES rodziny oraz wykształcenie rodziców. Najwyższym ryzykiem otyłości charakteryzowały się dzieci matek nieposiadających wyższego wykształcenia. Niskie wykształcenie matki pozostawało w statystycznie istotnym związku z wyższym ryzykiem otyłości i nadmiernego otluszczenia dzieci w analizach uwzględniających zmienne EF oraz genotyp FTO jako zmienne kontrolowane.

Na podstawie powyższych wyników sformułowano wnioski o możliwym związku trudności w kontroli interferencji i zwiększonego ryzyka nadmiernego otluszczenia u dzieci w wieku szkolnym oraz decydującej roli czynników środowiskowych, ze szczególnym uwzględnieniem wykształcenia rodziców, w kształtowaniu ryzyka otyłości u dzieci.

### **Podsumowanie**

Celem niniejszego projektu doktorskiego była ocena związku wybranych funkcji neuropoznawczych - zimnych i gorących EF - z ryzykiem otyłości dziecięcej. Badaniami objęto łącznie 540 dzieci w wieku od 6. do 12. roku życia. Projekt badawczy uwzględniał: wykonanie pomiarów antropometrycznych dzieci, w tym analizy ich składu ciała; przeprowadzenie indywidualnych testów neuropsychologicznych do oceny gorących i zimnych EF; oraz genotypowanie polimorfizmu rs9936909 FTO.

W badaniach założono, że deficyty gorących i zimnych EF są związane z wyższym ryzykiem nadwagi i otyłości oraz nadmiernego otluszczenia ciała. Sformułowano ponadto hipotezę o znaczeniu allelu A polimorfizmu rs9936909 genu FTO w kształtowaniu związku funkcjonowania neuropoznawczego z ryzykiem otyłości.

Główne wyniki badań można podsumować następująco:

- Po uwzględnieniu kontroli takich czynników jak SES rodziny i BMI matki nie wykazano związku gorących EF (odraczania gratyfikacji i podejmowania decyzji) ze zwiększonymi wartościami BMI i FMI oraz z wyższym ryzykiem nadwagi i otyłości dziecięcej.
- Nieistotne okazały się związki między zimnymi EF: elastycznością poznawczą, przerzutnością uwagi i długotrwałą koncentracją uwagi z BMI i FMI oraz z ryzykiem nadwagi i otyłości dziecięcej. Wykazano natomiast możliwy związek kontroli interferencji z otluszczeniem ciała. Dzieci z gorszymi wynikami interferencji błędów w SCWT, będącą jednym ze wskaźników kontroli interferencji, charakteryzowały się wyższym ryzykiem nadmiernego otluszczenia ciała.



- Nie wykazano związku polimorfizmu rs9936909 genu FTO z żadnym z podlegających ocenie wskaźników masy i otłuszczenia ciała i zimnych EF. Jednakże dzieci z genotypami AA i AT, a więc z allelem ryzyka otyłości, charakteryzowało wyższe ryzyko uzyskania niższych całościowych wyników EF w stosunku do dzieci niebędących nosicielami allelu ryzyka otyłości (genotyp TT). Nie wykazano natomiast istotnego udziału ocenianego polimorfizmu w kształtowaniu związku zimnych EF z otyłością dziecięcą.
- Niskie wykształcenie rodziców znacząco zwiększało ryzyko otyłości dziecięcej, nawet przy uwzględnieniu uwarunkowań genetycznych (FTO) i neuropoznawczych dzieci.

Powyższe wyniki otwierają pole do dyskusji na temat czynników warunkujących rozwój otyłości dziecięcej. Zakładałam, że prowadzone przeze mnie badania wykażą istotne zależności między funkcjami wykonawczymi a otłuszczeniem ciała i nadmierną masą ciała u dzieci. Jednakże, jak wspomniano wyżej, związek gorących EF ze wskaźnikami otyłości tracił na znaczeniu po uwzględnieniu SES rodziny i BMI matki, podczas gdy wśród zimnych EF wyłącznie kontrola interferencji okazała się być związana z nadmiernym otłuszczeniem ciała - ale już nie z nadwagą i otyłością. Mimo, iż EF nie działają całkowicie niezależnie od siebie, to właśnie funkcję kontroli interferencji uważa się za szczególnie istotną w procesach samokontroli i samoregulacji (Diamond, 2013). Według niektórych badaczy (Dohle i wsp., 2017) kontrola interferencji może być związana z masą ciała moderująco, poprzez swój wpływ na poznawcze postawy wobec jedzenia oraz umiejętności zatrzymywania niepożądanych, zautomatyzowanych zachowań żywieniowych na ich wczesnym etapie. Niemniej, biorąc pod uwagę wieloaspektowe analizy z całości publikacji, to środowisko rodzinne wydaje się mieć największy wpływ na rozwój otyłości dziecięcej. Ryzyko otyłości u dzieci znacząco wzrastało, gdy rodzice badanych dzieci nie mieli wykształcenia wyższego. Związek wykształcenia matki z masą ciała dzieci pozostawał istotny nawet w analizach, które obejmowały zimne EF i genetyczne (polimorfizm FTO) predyspozycje do otyłości. Wyniki te można tłumaczyć potencjalnie większą wiedzą żywieniową lepiej wykształconych rodziców i ich świadomością potrzeby kształtowania prawidłowych nawyków żywieniowych u dzieci (Muthuri i wsp., 2016; Zarnowiecki i wsp., 2012). Wyższe wykształcenie rodziców może zatem stanowić ważny czynnik buforujący ryzyko rozwoju otyłości dziecięcej.

Wyniki powyższej pracy doktorskiej mają istotne implikacje praktyczne. Biorąc pod uwagę znaczenie środowiska rodzinnego w kształtowaniu otyłości dziecięcej, można przypuszczać, że programy profilaktyki otyłości u dzieci powinny być kierowane przede

wszystkim do ich rodziców. Wspieranie świadomości żywieniowej rodziców oraz kształtowanie prozdrowotnych zachowań całego systemu rodzinnego prawdopodobnie korzystnie wpłynie na modelowanie pożądanych zachowań żywieniowych dzieci, tym samym zmniejszając u nich ryzyko nieprawidłowej masy ciała i nadmiernego otluszczenia organizmu.

## Literatura

1. Asadi, A., Shadab Mehr, N., Mohamadi, M. H., Shokri, F., Heidary, M., Sadeghifard, N., & Khoshnood, S. (2022). Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(5). <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
2. August, G. P., Caprio, S., Fennoy, I., Freemark, M., Kaufman, F. R., Lustig, R. H., Silverstein, J. H., Speiser, P. W., Styne, D. M., Montori, V. M., & Endocrine Society (2008). Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(12), 4576–4599. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2458>
3. Bąk-Sosnowska, M. (2009). Między ciałem a umysłem. Otyłość i odchudzanie w ujęciu integracyjnym. Kraków, Oficyna Wydawnicza „Impuls”
4. Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
5. Bressler, J., Fornage, M., Demerath, E. W., Knopman, D. S., Monda, K. L., North, K. E., Penman, A., Mosley, T. H., & Boerwinkle, E. (2013). Fat mass and obesity gene and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*, 80(1), 92–99. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182768910>
6. Borkowska, A.R. (2008). Procesy uwagi i hamowania reakcji u dzieci z ADHD z perspektywy rozwojowej neuropsychologii klinicznej. Lublin, Wydawnictwo UMCS. ISBN 978-83-227-2801-7
7. Bouchard C. (2021). Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(5), 802–820. <https://doi.org/10.1002/oby.23116>
8. Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M., & Palmer, C. N. (2008). An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *The New England Journal of Medicine*, 359(24), 2558–2566. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803839>
9. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 320(7244), 1240–1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
10. Cole, T. J., Flegal, K. M., Nicholls, D., & Jackson, A. A. (2007). Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 335(7612), 194. <https://doi.org/10.1136/bmj.39238.399444.55>

11. Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. W: Handbook of Clinical Neurology (T. 163, s. 197-219). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>
12. Crone, E. A., & van der Molen, M. W. (2004). Developmental changes in real life decision making: performance on a gambling task previously shown to depend on the ventromedial prefrontal cortex. *Developmental Neuropsychology*, 25(3), 251–279. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2503\\_2](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2503_2)
13. Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
14. Dohle, S., Diel, K., & Hofmann, W. (2018). Executive functions and the self-regulation of eating behavior: A review. *Appetite*, 124, 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.05.041>
15. Favieri, F., Forte, G., & Casagrande, M. (2019). The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Frontiers in Psychology*, 10, 2126. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02126>
16. Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 33(1), 18–35. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>
17. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A. M., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
18. Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. C., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., Yeo, G. S., McDonough, M. A., Cunliffe, S., McNeill, L. A., Galvanovskis, J., Rorsman, P., Robins, P., Prieur, X., Coll, A. P., Ma, M., Jovanovic, Z., Farooqi, I. S., Sedgwick, B., Barroso, I., ... Schofield, C. J. (2007). The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5855), 1469–1472. <https://doi.org/10.1126/science.1151710>
19. Goodarzi M. O. (2018). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(3), 223–236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
20. Heslehurst, N., Vieira, R., Akhter, Z., Bailey, H., Slack, E., Ngongalah, L., Pemu, A., & Rankin, J. (2019). The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 16(6), e1002817. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002817>

21. Ho, A. J., Stein, J. L., Hua, X., Lee, S., Hibar, D. P., Leow, A. D., Dinov, I. D., Toga, A. W., Saykin, A. J., Shen, L., Foroud, T., Pankratz, N., Huentelman, M. J., Craig, D. W., Gerber, J. D., Allen, A. N., Corneveaux, J. J., Stephan, D. A., DeCarli, C. S., DeChairo, B. M., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(18), 8404–8409. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910878107>
22. Hunter, S., Hinkle, C., & Edidin, J. (2012). The neurobiology of executive functions. In S. Hunter & E. Sparrow (Eds.), *Executive Function and Dysfunction: Identification, Assessment and Treatment* (pp. 37-64). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977954.005>
23. Jo, J., Gavrilova, O., Pack, S., Jou, W., Mullen, S., Sumner, A. E., Cushman, S. W., & Periwé, V. (2009). Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Computational Biology*, 5(3), e1000324. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000324>
24. Jodzio, K. (2008). Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcji funkcji wykonawczych. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR
25. Kadouh, H. C., & Acosta, A. (2017). Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 19(1), 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2016.12.001>
26. Keller, L., Xu, W., Wang, H. X., Winblad, B., Fratiglioni, L., & Graff, C. (2011). The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 23(3), 461–469. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101068>
27. Maruszewski, T. (2017). Psychologia poznania. Umysł i świat. Gdańsk, Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne,
28. Maślanek, A., Pieszko, M., & Małgorzewicz, S. (2013). Causes of obesity in children and adolescents. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 4(1), 29-36
29. Mazur, J. (2018). Polskie badania populacyjne u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych: HBSC – Health Behaviour in School-age Children – 11,13,15-latki. Konferencja „Czy to już epidemia otyłości w Polsce? Dynamika nadwagi i otyłości w cyklu życia – wyniki polskich badań populacyjnych u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych”. Warszawa, Instytut Matki i Dziecka i Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego
30. McCarthy, H. D., Cole, T. J., Fry, T., Jebb, S. A., & Prentice, A. M. (2006). Body fat reference curves for children. *International Journal of Obesity* (2005), 30(4), 598–602. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803232>
31. McLaren L. (2007). Socioeconomic status and obesity. *Epidemiologic Reviews*, 29, 29–48. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm001>

32. Mischel, W., & Ebbesen, E. B. (1970). Attention in delay of gratification. *Journal of Personality and Social Psychology*, *16*(2), 329–337. <https://doi.org/10.1037/h0029815>
33. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
34. Muthuri, S. K., Onywera, V. O., Tremblay, M. S., Broyles, S. T., Chaput, J. P., Fogelholm, M., Hu, G., Kuriyan, R., Kurpad, A., Lambert, E. V., Maher, C., Maia, J., Matsudo, V., Olds, T., Sarmiento, O. L., Standage, M., Tudor-Locke, C., Zhao, P., Church, T. S., Katzmarzyk, P. T., ... ISCOLE Research Group (2016). Relationships between Parental Education and Overweight with Childhood Overweight and Physical Activity in 9-11 Year Old Children: Results from a 12-Country Study. *PloS ONE* *11*(8), e0147746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147746>
35. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*, *390*(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
36. Pietrzak A. (2020). Childhood Obesity from a Psychosocial Perspective. The Role of Nutrition Education. *Elementary Education in Theory and Practice*, *15*, 4(58), 23-36. <https://doi.org/10.35765/eetp.2020.1558.02>
37. Pagliai, G., Dinu, M., Madarena, M. P., Bonaccio, M., Iacoviello, L., & Sofi, F. (2021). Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, *125*(3), 308–318. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002688>
38. Ranzenhofer, L. M., Mayer, L. E. S., Davis, H. A., Mielke-Maday, H. K., McInerney, H., Korn, R., Gupta, N., Brown, A. J., Schebendach, J., Tanofsky-Kraff, M., Thaker, V., Chung, W. K., Leibel, R. L., Walsh, B. T., & Rosenbaum, M. (2019). The FTO Gene and Measured Food Intake in 5- to 10-Year-Old Children Without Obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *27*(6), 1023–1029. <https://doi.org/10.1002/oby.22464>
39. Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
40. Reitz, C., Tosto, G., Mayeux, R., Luchsinger, J. A., NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Genetic variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) gene and risk of Alzheimer's disease. *PloS one*, *7*(12), e50354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050354>
41. Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D. & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* **20**, 343–350

42. Russell, C. G., & Russell, A. (2020). "Food" and "non-food" self-regulation in childhood: a review and reciprocal analysis. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 17(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-00928-5>
43. Safaei, M., Sundararajan, E. A., Driss, M., Boulila, W., & Shapi'i, A. (2021). A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in Biology and Medicine*, 136, 104754. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104754>
44. Schibli, K., Wong, K., Hedayati, N., & D'Angiulli, A. (2017). Attending, learning, and socioeconomic disadvantage: developmental cognitive and social neuroscience of resilience and vulnerability. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1396(1), 19–38. <https://doi.org/10.1111/nyas.13369>
45. Singh, S., Ricardo-Silgado, M. L., Bielinski, S. J., & Acosta, A. (2021). Pharmacogenomics of Medication-Induced Weight Gain and Antiobesity Medications. *Obesity*, 29(2), 265–273. <https://doi.org/10.1002/oby.23068>
46. Stalmach M. (2018). Polskie badania populacyjne u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych: COSI – Childhood Obesity Surveillance Initiative – 8-latki w badaniu WHO. Konferencja „Czy to już epidemia otyłości w Polsce? Dynamika nadwagi i otyłości w cyklu życia – wyniki polskich badań populacyjnych u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych”. Warszawa, Instytut Matki i Dziecka i Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego
47. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
48. Speakman J. R. (2015). The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Current Obesity Reports*, 4(1), 73–91. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0143-1>
49. Speakman, J. R., Rance, K. A., & Johnstone, A. M. (2008). Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(8), 1961–1965. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.318>
50. Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Näslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Rydén, M., Frisén, J., & Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 453(7196), 783–787. <https://doi.org/10.1038/nature06902>
51. Velders, F. P., De Wit, J. E., Jansen, P. W., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2012). FTO at rs9939609, food responsiveness, emotional control and symptoms of ADHD in preschool children. *PloS ONE*, 7(11), e49131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049131>



52. von Loeffelholz, C., & Birkenfeld, A. L. (2022). Non-Exercise Activity Thermogenesis in Human Energy Homeostasis. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
53. Weker, H. (2015). Polskie badania populacyjne u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych: PITNUTS – dzieci od 5-36 miesiąca życia. Konferencja „Czy to już epidemia otyłości w Polsce? Dynamika nadwagi i otyłości w cyklu życia – wyniki polskich badań populacyjnych u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych”. Warszawa, Instytut Matki i Dziecka i Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego
54. WHO. (2021). Obesity and overweight. W: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, dostęp: czerwiec 2023
55. WHO. *AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents*; WHO: Geneva, Switzerland, 2009; Dostępny on-line: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (dostęp: luty 2020).
56. Yang, Y., Shields, G. S., Guo, C., & Liu, Y. (2018). Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84, 225–244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.020>
57. Zarnowiecki, D., Sinn, N., Petkov, J., & Dollman, J. (2012). Parental nutrition knowledge and attitudes as predictors of 5-6-year-old children's healthy food knowledge. *Public Health Nutrition*, 15(7), 1284–1290. <https://doi.org/10.1017/S1368980011003259>
58. Zarza-Rebollo, J. A., Molina, E., & Rivera, M. (2021). The role of the FTO gene in the relationship between depression and obesity. A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 127, 630–637. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.013>
59. Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.), *Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development* (pp. 445–469). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1002/9780470996652.ch20>
60. Zhao, X., Yang, Y., Sun, B. F., Zhao, Y. L., & Yang, Y. G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current Diabetes Reports*, 14(5), 486. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0486-0>

## **Prace wchodzące w skład cyklu publikacji**



*The association of the executive functions with overweight and obesity indicators in children and adolescents: A literature review*

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.021>

## **Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej**

## **Oświadczenie współautora opublikowanej pracy naukowej**

***Do Hot Executive Functions Relate to BMI and Body Composition in School Age Children?***

<https://doi.org/10.3390/brainsci11060780>

## **Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej**

## **Oświadczenia współautorów opublikowanej pracy naukowej**















*Cool executive functions and their association with body mass & fatness and the FTO gene in school-aged children*

<https://doi.org/10.1038/s41598-023-38808-0>

## **Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej**

## **Oświadczenie współautorów opublikowanej pracy naukowej**

















