

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum

Alicja Dudek

**The Impact of Bariatric and Metabolic Surgery on Premature  
Aging Processes in Patients with Obesity**

Wpływ zabiegów bariatrycznych i metabolicznych na procesy  
przedwczesnego starzenia się u pacjentów z otyłością

*Praca doktorska*

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Major

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Barbara Zapała

Pracę wykonano w II Katedrze Chirurgii Uniwersytetu  
Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Michał Pędziwiatr

Kraków, rok 2025

## ***Podziękowania***

*Prof. dr. hab. n. med. Piotrowi Majorowi – za okazane zaufanie,  
możliwość realizacji pracy doktorskiej, innowacyjne podejście oraz  
stały nadzór merytoryczny*

*dr. hab. n. med. Barbarze Zapale – za pomoc w realizacji pracy  
doktorskiej oraz wkład merytoryczny*

## Spis treści

1. Wstęp	5
2. Cel	9
3. Metodyka i materiał	10
4. Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne	14
4.1 Analiza statystyczna	
4.2 Zagadnienia etyczne i zgoda Komisji Bioetycznej	15
5. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	17
5.1 <i>„Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age.”</i>	18
5.2 <i>„What Is the Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study”</i>	28
5.3 <i>„Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss”</i>	43
6. Omówienie cyklu publikacji	51
7. Podsumowanie wyników	57
8. Wnioski	58
9. Streszczenie w języku polskim	59
10. Streszczenie w języku angielskim/ Summary	61
11. Przypisy	63
12. Piśmiennictwo	64
13. Oświadczenie współautorów	67

## Wykaz skrótów

- %BMIL** (*Percentage of BMI loss*) – Procentowa utrata BMI
- %EBMIL** (*Percentage of excessive BMI loss*) – Procentowa utrata nadmiaru BMI
- %EWL** (*Percentage of excessive weight loss*) – Procentowa utrata nadmiaru masy ciała
- %TWL** (*Percentage of total body weight loss*) – Procentowa utrata masy ciała
- 8oxoDG** (*8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine*) – 8-Hydroxy-2'-deoxyguanozyna
- BMI** (*Body Mass Index*) – Wskaźnik masy ciała
- CRP** (*C-reactive protein*) – Białko C-reaktywne
- CTT-1** (*Color Trails Test part 1*) – Kolorowy Test Połączeń część 1
- CTT-2** (*Color Trails Test part 2*) – Kolorowy Test Połączeń część 2
- Ft3** (*Free Triiodothyronine*) – wolna trójiodotyronina
- Ft4** (*Free Thyroxine*) – wolna tyroksyna
- HbA1c** (*Hemoglobin A1c (Glycated Hemoglobin)*) - Hemoglobina glikowana A1c
- HDL** (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*) - Lipoproteina o wysokiej gęstości
- IL-6** (*Interleukin-6*) – Interleukina-6
- LDL** (*Low-Density Lipoprotein*) - Lipoproteina o niskiej gęstości
- LRYB** (*Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*) – Wyłączenie żołądkowe na pętli Roux
- LSG** (*Laparoscopic Sleeve Gastrectomy*) – Laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka
- MBS** (*Metabolic Bariatric Surgery*) – Metaboliczne operacje bariatryczne
- Non-HDL** (*Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol*) - Cholesterol nie-HDL
- PCR** (*Polymerase Chain Reaction*) – Reakcja łańcuchowa polimerazy
- TL** (*Telomere Length*) – Długość telomerów
- TNFalpha** (*Tumor Necrosis Factor Alpha*) – Czynniki martwicy nowotworów alfa
- TSH** (*thyroid-stimulating hormone*) – hormon tyreotropowy
- WCST** (*Wisconsin Card Sorting Test*) – Test Sortowania Kart Wisconsin

## 1. Wstęp

Choroba otyłościowa stanowi jeden z głównych problemów ochrony zdrowia, a częstość występowania otyłości w populacji rośnie w alarmującym tempie. Według danych WHO z 2022 roku odsetek dorosłych z otyłością na całym świecie stanowi 16% i wiąże się z ponad dwukrotnym wzrostem w stosunku do danych z 1990 roku. [1] Częstość występowania otyłości (wg wskaźnika masy ciała do wzrostu [body mass index – BMI]) w Polsce wśród mężczyzn wynosi 31%, a wśród kobiet 26% (raport „NFZ o zdrowiu: otyłość i jej konsekwencje z 2023 roku). [2]

Otyłość wiąże się z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim stopniu nasilenia. Tkanka tłuszczowa trzewna, uważana za organ neuroendokryny, cechuje się wydzielaniem prozapalnych czynników (m.in. interleukiny 6 [IL-6], czynnika martwicy nowotworu alfa [TNF- $\alpha$ ]) i nagromadzeniem komórek immunologicznych produkujących cytokiny upośledzające szklaki metaboliczne. [3] W konsekwencji dochodzi do generowania innych chorób towarzyszących otyłości (np. cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, nowotworów), obniżenia jakości życia, jak również skrócenie oczekiwanej długości życia. [4] Istnieje wiele podobieństw pomiędzy otyłością a starzeniem się. Akumulacja prozapalnych czynników w ramach starzenia, określana jako inflammaging, powoduje uruchamianie procesów degeneracyjnych organizmu, zaburzenie procesów autofagii i procesów immunologicznych oraz prowadzi do rozwoju chorób przewlekłych. [5]

Ze względu na kompleksowość starzenia się wyznaczono szereg markerów wieku biologicznego opisujących natężenie zmian ograniczających funkcje biofizjologiczne na różnych poziomach organizmu. Wyznaczono parametry określające poziom nasilenia molekularnych i komórkowych znaczników starzenia: długość telomerów, poziom uszkodzenia DNA, stresu oksydacyjnego, czy natężenia czynników prozapalnych. [6]

Telomery to wyspecjalizowane, niekodujące struktury składające się z powtarzających się sześci nukleotydowych sekwencji „5'-TTAGGG-3'”, zlokalizowane na końcach nici DNA chromosomów, których funkcją jest ochrona tych końców przed uszkodzeniem. Podczas podziałów komórkowych dochodzi do naturalnego skracania telomerów. Czynniki uszkodzające DNA, generowane stanem zapalnym wolne rodniki, czy stres oksydacyjny prowadzą do ścierania się telomerów i przyspieszonego skracania ich długości. Osiągnięcie krytycznej długości telomerów stanowi sygnał do aktywacji procesów starzenia

komórkowego, czego skutkiem jest zablokowanie podziałów komórkowych i trwałe wycofanie komórki z cyklu komórkowego, co wskazuje na starzenie molekularne. Istnieją systemy naprawy telomerów oraz telomeraza – enzym, który katalizuje dołączanie nukleotydów w sekwencji TTAGGG do końców chromosomów, co umożliwia wydłużanie telomerów. [7-8] Określenie niestabilności genomu spowodowanej uszkodzeniem DNA jest możliwe dzięki oznaczeniu cząsteczki o nazwie 8-okso-2'-deoksyguanozyna (8-oxo-dG), której nagromadzenie wskazuje na postępujące starzenie się komórki. IL-6 jest jednym z najważniejszych regulatorów procesów immunologicznych, wpływającym na wydzielanie białek ostrej fazy oraz rozwój uogólnionej odpowiedzi zapalnej. TNF $\alpha$  natomiast pobudza makrofagi, neutrofile i komórki śródbłonna do produkcji cytokin i chemokin. [9]

Innym markerem wykorzystywanym do oceny poziomu starzenia się jest ocena zdolności neurokognitywnych: funkcji płała czołowego, zdolności psychomotoryczne, uwagi, czasu reakcji, percepcji wzrokowej, funkcji pamięci, inteligencji poznawczej oraz ogólnego funkcjonowania umysłowego. [10] Na poziomie układowym ocenia się także wiek metaboliczny, określany za pomocą algorytmu analizatora składu ciała. [11]

Choroba otyłościowa jest rozważana jako czynnik przyspieszający procesy starzenia się. Niektóre prace wykazują związek otyłości z występowaniem krótszych telomerów, czy genomowych wskaźników uszkodzenia w porównaniu do populacji zdrowych. [12-14]

Rozwój chirurgii metabolicznej i bariatrycznej (metabolic and bariatric surgery – MBS) stał się przełomem w leczeniu pacjentów z otyłością. Do najczęściej wykonywanych MBS należą rękawowa resekcja żołądka (laparoscopic sleeve gastrectomy – LSG) oraz wyłączenie żołądkowe z zespoleniem omijającym (laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass – LRYGB).

LSG polega na usunięciu większej części żołądka wzdłuż krzywizny większej z pozostawieniem wąskiego, tubularnego odcinka żołądka o kształcie przypominającym rękaw. Resekcja obejmuje również obszar dna żołądka, który jest głównym miejscem syntezy greliny – hormonu oreksygenicznego regulującego uczucie głodu.

LRYGB to złożona procedura bariatryczna o działaniu mieszanym – łączącym mechanizmy restrykcyjne i częściowo malabsorptywne. Technicznie zabieg polega na laparoskopowym wydzieleniu niewielkiego, bliższego odcinka żołądka (tzw. pouch) o objętości około 20–30 ml, który następnie zostaje połączony bezpośrednio z pętlą jelita czczego, z pominięciem opuszki dwunastnicy oraz początkowego odcinka jelita cienkiego (ok. 100–150 cm jelita). Powstała pętla pokarmowa transportuje treść pokarmową z pominięciem segmentu odpowiedzialnego za wstępne trawienie i wchłanianie. [15, 16]

Wskazania do operacji bariatrycznej, zgodnie z polskimi rekomendacjami i standardami opieki w zakresie chirurgii bariatrycznej i metabolicznej uwzględniają jako kryterium wartości BMI oraz występowania chorób towarzyszących otyłości. [17] Do operacji bariatrycznej refundowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia kwalifikują się pacjenci z otyłością III stopnia ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) oraz osoby z otyłością II stopnia ( $BMI 35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$ ), u których występują choroby współistniejące, a leczenie chirurgiczne może przyczynić się do ich istotnej poprawy. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi światowego towarzystwa chirurgii metabolicznej z 2022 roku (ASMBS/IFSO 2022) chirurgiczne leczenie otyłości można rozważyć również u chorych z  $BMI 30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$  z cukrzycą w przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych mimo intensywnego leczenia farmakologicznego. [18] Kluczowe w osiągnięciu optymalnych efektów klinicznych po MBS jest kompleksowa opieka okołoperacyjna obejmująca m.in. konsultacje dietetyczne, psychologiczne oraz stały nadzór koordynatora zespołu terapeutycznego zarówno przed, jak i po operacji.

MBS uznawane są obecnie za najskuteczniejszą metodę leczenia otyłości, prowadzącą do trwałej redukcji masy ciała znacznego zmniejszenia ryzyka zgonu i chorób współistniejących, w tym cukrzycy typu 2. [19] Analiza danych od 174 722 uczestników przedstawiona w Lancet w 2021 roku wykazała, że operacje bariatryczne wiązały się z redukcją śmiertelności ogólnej o 59% u osób z cukrzycą typu 2 oraz wydłużeniem mediany oczekiwanej długości życia o 9,3 roku w porównaniu do leczenia zachowawczego. [20]

Długoterminowy efekt operacji na markery starzenia się nie jest w pełni poznany. Niektóre badania pokazują wzrost długości telomerów pod wpływem operacji (w przedziale czasowym od 6 miesięcy do 10 lat), zmniejszenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, jednak inne nie wykazują wpływu leczenia na telomery. [21-22] Tak samo, w literaturze dostępne są prace wykazujące poprawę funkcji kognitywnych po MBS [23], jednak brakuje dowodów na długoterminowe działanie operacji.

Efekt kliniczny MBS ocenia się za pomocą ilościowych wskaźników redukcji masy ciała, takich jak procentowa całkowita utrata masy ciała (%TWL), czy procentowa utrata nadmiernej masy ciała (%EWL). Podkreśla się jednak, że taka ocena jest niepełna i powinna zawierać w sobie ocenę redukcji chorób współistniejących, poprawę parametrów biochemicznych, czy redukcję ryzyka przedwczesnej śmiertelności. [24-25]

Wpływ otyłości na występowanie przedwczesnego starzenia się nie jest w pełni poznany. Istnieje niewiele badań kompleksowo oceniających jakie cechy starzenia się można scharakteryzować w przebiegu otyłości, na jakim etapie są one obserwowane oraz jaki udział w przyspieszaniu starzenia mają choroby towarzyszące otyłości. Pomimo, że w licznych pracach podkreśla się rolę metabolicznych operacji bariatrycznych w skuteczności leczenia otyłości, wciąż brakuje danych jaki jest wpływ operacji na markery wieku biologicznego. W kontekście klinicznym ocena markerów starzenia się może rzucić nowe światło na ocenę efektu operacji.

## **2. Cel**

Głównym celem badania jest ocena wpływu metabolicznych operacji bariatrycznych na procesy przedwczesnego starzenia się u pacjentów z otyłością.

### **Cele szczegółowe**

1. Ocena wpływu otyłości na markery starzenia się, z uwzględnieniem stopnia otyłości, zawartości tkanki tłuszczowej oraz parametrów metabolicznych.
2. Rola chorób współistniejących z otyłością na markery wieku biologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem stanu przedcukrzycowego i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz aterogennej dyslipidemii.
3. Ocena wpływu metabolicznych operacji bariatrycznych na różne aspekty starzenia się.
4. Analiza wpływu redukcji masy ciała na markery wieku biologicznego.

### **Hipotezy badawcze**

1. Otyłość wiąże się z nasileniem biomarkerów przedwczesnego starzenia się na poziomie komórkowym i molekularnym.
2. Wzrost stopnia otyłości koreluje z większym nasileniem biochemicznych cech starzenia się organizmu.
3. Wzrost zawartości tkanki tłuszczowej wiąże się ze skróceniem długości telomerów, nasileniem przewlekłego stanu zapalnego oraz zwiększeniem uszkodzeń DNA.
4. Otyłość wpływa na przyspieszenie procesów starzenia się niezależnie od obecności chorób współistniejących, takich jak stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemia aterogenna.
5. Zastosowanie metabolicznych operacji bariatrycznych prowadzi do redukcji cech starzenia się u pacjentów z otyłością.
6. Zmniejszenie cech starzenia się po operacjach bariatrycznych zachodzi niezależnie od uzyskanego efektu klinicznego operacji defniniowanego jako procentowy spadek masy ciała.

### 3. Metodyka i materiały

Przeprowadzone analizy to badania obserwacyjne: przekrojowe oraz kohortowe prospektywne.

Do badań włączono pacjentów zakwalifikowanych do chirurgicznego leczenia otyłości w Oddziale Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Stanów Nagłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w czasie od lipca 2020 do maja 2021. Każdy pacjent został zakwalifikowany do zabiegu zgodnie z Polskimi rekomendacjami w zakresie chirurgii bariatrycznej i metabolicznej [17]

Kryteria włączenia do badań były następujące:

- wiek > 18rż
- zgoda na udział w badaniu
- wskaźnik BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> lub
- BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> z występowaniem chorób współistniejących

Ponadto w dwóch badaniach analizą objęto grupę zdrowych wolontariuszy, dobranych pod względem płci i wieku, nigdy nie chorujących na otyłość, z BMI pomiędzy 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>.

Kryteriami wykluczenia z badań były:

- aktywny stan zapalny
- przewlekłe choroby zapalne jelit
- depresja
- choroby neurologiczne lub inne stanu zaburzające funkcje poznawcze
- leki wpływające na funkcje kognitywne
- ciąża w ciągu ostatnich 6 miesięcy

40 pacjentów ukończyło 2-letni follow up. Główne powody utraty z obserwacji to ciąża po operacji w przypadku kobiet, przebyte choroby infekcyjnych, inny zabieg operacyjny lub

zmiana miejsca zamieszkania i brak możliwości zgłoszenia się w wyznaczonym czasie na kontrolę.

Efekt kliniczny operacji oceniano na podstawie:

- procentowej całkowitej utraty masy ciała (%TWL – percentage of total weight loss), gdzie  $\geq 20\%$  %TWL uważa się za optymalny efekt operacji, a  $<20\%$  TWL określa suboptymalny efekt operacji

- procentowej utraty nadmiaru masy ciała (%EWL – percentage of excessive weight loss), gdzie  $\geq 50\%$  EWL uważa się za optymalny efekt operacji, a  $<50\%$  EWL traktuje się jako suboptymalny efekt operacji.

W badaniu „Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss.” pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od uzyskanego efektu klinicznego operacji  $\geq 20\%$  TWL i  $<20\%$  TWL.

Zastosowanie jako kryterium  $\geq 50$  i  $<50\%$  EWL dał taki sam podział grup.

Od wszystkich uczestników badania zebrano dane demograficzne oraz antropologiczne, przeprowadzono analizę składu ciała oraz testy psychologiczne oceny funkcji kognitywnych. Ponadto pobrano materiał krew na surowicę oraz EDTA celem oceny markerów wieku biologicznego odpowiednio w jednym lub w dwóch punktach czasowych. Wszystkie pobrane materiały zamrożono w  $-80$  stopniach Celsjusza do czasu analizy. Badania parametrów molekularnych zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

## 1. Długość telomerów

W pierwszej kolejności wyizolowano genomowy DNA za pomocą zestawu NucleoSpin Blood Purification Kit i oznaczony ilościowo przy użyciu fluorometru Qubit. Długość telomerów mierzono metodą cyfrowego PCR, stosując potrójne rozcieńczenia DNA (1 ng/2  $\mu$ L) z wykorzystaniem systemu Qiacuity Digital PCR firmy Qiagen. Zastosowano kontrole bez matrycy oraz referencyjny DNA jako kontrole pozytywne. Sekwencje starterów, zaadaptowane z pracy referencyjnej badaczy Cowton et al., [26] to:

Starter sensowny (forward): 5'-cggtttgtttgggtttgggtttgggtttgggtttgggtt-3'

Starter antysensowny (reverse): 5'-ggcttgccttacccttacccttacccttacccttaccct-3'.

## 2. Uszkodzenie DNA

Próbki pobrane na EDTA poddano obróbce z wykorzystaniem zestawu DNeasy Blood and Tissue Kit. Uszkodzenie DNA oceniano poprzez pomiar poziomu 8-OHdG za pomocą zestawu EpiQuick DNA Damage Kit. Absorbancję odczytywano przy długości fali 450 nm, normalizowano względem ilości DNA wejściowego i obliczano na podstawie krzywej wzorcowej.

## 3. Parametry stanu zapalnego

Materiały surowicy, analizowano pod kątem stężenia IL-6, CRP i TNF- $\alpha$  z wykorzystaniem zestawów ELISA.

## 4. Całkowity status oksydacyjny

TOS oznaczano przy użyciu kolorymetrycznego zestawu testowego firmy Elabscience, kalibrowanego z użyciem nadtlenu wodoru, a wyniki wyrażano jako równoważniki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w  $\mu\text{mol/L}$ .

## 5. Ocena funkcji poznawczych

Do oceny funkcji kognitywnych (obejmujących ocenę zdolności do utrzymania i przełączania uwagi, przetwarzania informacji w sposób sekwencyjny, monitorowania własnego zachowania oraz funkcji wykonawczych) wykorzystano dwa komercyjnie dostępne testy psychologiczne: Kolorowy Test Połączeń (Color Trails Test, CTT) oraz Test Sortowania Kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST).

Test CTT składa się z dwóch części: CTT-1 i CTT-2. Pierwsza część polega na połączeniu ponumerowanych kropek i ocenie zdolności psychomotoryczne. W drugiej części uczestnik ma za zadanie połączenie kropek z uwzględnieniem zmiany koloru, co pozwala ocenić szybkość przerzutności uwagi i czas reakcji. W teście sprawdzono czas (liczony w sekundach) potrzebny na wykonanie testu – im był krótszy, tym lepszy wynik. Przeprowadzono standaryzację testów z udziałem psychologa klinicznego. Wyniki surowe porównywano z

normami uwzględniającymi wiek i poziom wykształcenia, co pozwalało na przypisanie wyników do odpowiednich centyli, tenów oraz przypisanych grup oceny zdolności kognitywnych (1 – głębokie zaburzenia; 2 – umiarkowane/głębokie zaburzenia; 3 – łagodne/umiarkowane zaburzenia; 4 – łagodne zaburzenia; 5 – poniżej przeciętnej; 6 – przeciętne; 7 – powyżej przeciętnej).

Jako drugiego testu użyto testu sortowania kart Wisconsin, który polega na przyporządkowywaniu kart według zmieniającego się wzorca. W teście WCST lepszy wynik oznaczał mniejszą liczbę prób potrzebnych do prawidłowego rozwiązania zadania.

Wyniki pacjentów, u których w czasie wykonywania testu wystąpiły czynniki zakłócające, wyłączono z analizy. [27, 28]

## 6. Wiek metaboliczny

Analizę składu ciała oraz obliczenie wieku metabolicznego bazującej na algorytmie oceny podstawowej przemiany materii przeprowadzono za pomocą pomiaru bioimpedancji elektrycznej z wykorzystaniem analizatora składu ciała Tanita BC-601 (Tokio, Japonia). [29]

## 7. Ocena parametrów metabolicznych

Z krwi pobranej na surowicę na czczo oznaczono stężenia fT3, fT4, TSH, HbA1c, LDL-C, HDL-C, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.

Do oceny chorób współistniejących wykorzystano parametry metaboliczne służące do identyfikacji stanu przedcukrzycowego, cukrzycy oraz dyslipidemii. Wartość HbA1c  $\geq 5,7\%$  uznawano za wskazującą na stan przedcukrzycowy, natomiast wartość HbA1c  $\geq 6,5\%$  lub wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy w wywiadzie medycznym uznawano za kryterium rozpoznania cukrzycy. Wartość parametru non-HDL  $\geq 3,4$  mmol/l lub stosowanie leków hipolipemizujących traktowano jako wskaźnik obecności dyslipidemii. Wywiad medyczny pacjentów był analizowany pod kątem obecności nadciśnienia tętniczego oraz innych chorób współistniejących.

## 4. Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne

### 4.1 Analiza statystyczna

We wszystkich badaniach zmienne ciągłe przedstawione w postaci średniej i odchylenia standardowego dla zmiennych o rozkładzie normalnym lub mediany i rozstępu międzykwartylowego dla zmiennych niemających rozkładu normalnego. W przypadku danych katerycznych rozkład odpowiedzi przedstawiono za pomocą liczby obserwacji w każdej kategorii oraz ich udziału wyrażonego w procentach. Dane poddano analizie pod kątem normalności rozkładu przy użyciu testu Shapiro–Wilka, histogramów, kurtozy oraz skośności oraz jednorodności wariancji za pomocą testu Bartletta. Wartość  $p$  poniżej 0,05 traktowano jako istotną statystycznie.

W badaniu „Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age” zastosowano testy ANOVA do porównania markerów wieku biologicznego między grupami z uwzględnieniem wieku oraz płci. Do analizy różnic w wyodrębnionych subgrupach pacjentów zastosowano testy  $t$  Studenta lub U-Manna Whitneya. Celem wyznaczenia wpływu metabolicznych cech (występowanie otyłości, BMI, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oraz poziom tkanki tłuszczowej trzewnej) na markery wieku biologicznego posłużono się jednoczynnikową wariancją ANOVA, a następnie zastosowano testy post-hoc Tukeya. Dodatkowo związek długości telomerów z laboratoryjnymi parametrami metabolicznymi analizowano za pomocą wieloczynnikowej regresji liniowej, a różnice w markerach wieku biologicznego pomiędzy grupami podzielonymi na kwartyle w zależności od długości telomerów testami ANOVA.

W badaniu „What Is the Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study” porównanie międzygrupowe przeprowadzono przy użyciu testu ANOVA lub Kruskal Wallis w zależności od normalności rozkładu porównywanych zmiennych. Natomiast model regresji liniowej został wykorzystany celem oceny wpływu nadciśnienia, dyslipidemii i stanu przedcukrzycowego/cukrzycy na markery wieku biologicznego. W modelach, w których zmienną zależną był parametr zapalny, jako predyktory (zmienne niezależne) uwzględniono wiek, BMI oraz wcześniej wspomniane składowe zespołu metabolicznego. W modelach dotyczących wyników testów poznawczych zastosowano te same predyktory, co w modelach

zapalnych, z dodatkowym uwzględnieniem CRP, w celu standaryzacji ze względu na możliwe występowanie innych chorób somatycznych mogących wpływać na funkcje poznawcze. Dla każdego modelu obliczono współczynnik inflacji wariancji (VIF), przy czym wartości  $> 10$  wskazują na istotną kolinearność.

Ocena różnic w markerach starzenia się pomiędzy grupą pacjentów z optymalnym efektem klinicznym operacji oraz z suboptymalnym efektem klinicznym operacji w badaniu „Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss” została przeprowadzona przy użyciu testu t Studenta lub testu Wilcoxon w zależności od normalności rozkładu.

## **4.2 Zagadnienia etyczne i finansowanie**

Prace włączone w cykl zaplanowano zgodnie ze standardami etycznymi Kodeksu Etyki Lekarskiej i Deklaracji Helsińskiej wraz z późniejszymi jej poprawkami (Fortaleza).

Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie Nr 1072.6120.201.2019.

Projekt uzyskał finansowanie z Ministerstwa Nauki i Edukacji ze środków przeznaczonych na naukę (2019-2021) w ramach programu „Diamentowy Grant” (No. DI2018013048; 0130/DIA/2019/48).



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

## OPINIA

**nr 1072.6120.201.2019 z dnia 19 września 2019 roku**

Na zebraniu w dniu 19 września 2019 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 30 sierpnia 2019 r. złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. n med. Piotr Major, prof. UJ**  
zatrudnionego **II Katedra Chirurgii Ogólnej UJCM**  
**31 – 501 Kraków, ul. Kopernika 21**

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Wpływ zabiegów bariatrycznych i metabolicznych na procesy przedwczesnego starzenia się u osób z otyłością olbrzymią”.

### Do wniosku dołączono:

1. Protokół badania, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.
2. Informacja dla uczestników badania, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.
3. Formularz zgody uczestnika badania, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.
4. Formularz zgody na wykonanie badań genetycznych, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.
5. Wzór formularza na przetwarzanie danych osobowych, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.
6. Życiorys naukowy Wnioskodawcy, wersja 1 z dnia 28.08.2019 r.
7. Lista piśmiennictwa, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.
8. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM, wersja 1 z dnia 12.08.2019 r.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowość) udziału w danym eksperymencie, zgodnie z obowiązującymi przepisami,

2/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego,

3/ warunek zamieszczenia w formularzu „informacja dla uczestników badania” informacji o możliwości miejscowego powikłania w postaci bolesności, zaczerwienienia lub zasinienia po pobraniu krwi oraz uzyskania akceptacji nowej wersji dokumentu przez Komisję Bioetyczną UJ przed rozpoczęciem badania,

4/ warunek dołączenia do dokumentacji badania planowanych do użycia w badaniu kwestionariuszy.

**Badanie może być prowadzone do dnia 18 września 2020 roku.**

**Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.**

**Lista członków Komisji biorących udział w podjęciu uchwały stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.**

Kraków, dnia 19 września 2019 r.

Przewodniczący  
Komisji Bioetycznej UJ

prof. dr hab. n. med. Piotr Tabor

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ  
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA  
DLA CELÓW STATUTOWYCH  
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

ul. Grzegorzewska 20

PL 31-531 Kraków

tel. + 48 (12) 433 27 39

+ 48 (12) 433 27 43

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

## 5. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Cykl pracy doktorskiej składa się z trzech prac. Ich łączny Impact Factor wynosi 8,25 a łączna punktacja MNiSW 300.

1. *„Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age.”*

**Alicja Dudek**, Barbara Zapała, Ilona Kawa, Piotr Tylec, Karol Ciszek, Katarzyna Cyranka, Michał Wysocki, Piotr Major

Polish Archives of Internal Medicine 024; 134 (10): 16842

doi:10.20452/pamw.16842

Impact Factor ISI: 3,8

Punktacja MNiSW:200

2. *„What Is the Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study”*

**Alicja Dudek**, Barbara Zapała, Aleksandra Gorostowicz, Ilona Kawa, Karol Ciszek, Piotr Tylec, Katarzyna Cyranka, Wojciech Sierocki, Michał Wysocki and Piotr Major  
Medicina 2025, 61, 293.

doi.org/10.3390/medicina61020293

Impact Factor ISI: 2,7

Journal Rank: JCR - Q1 (Medicine, General and Internal) / CiteScore - Q1 (General Medicine)

3. *„Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss”*

**Alicja Dudek**, Barbara Zapała, Ilona Kawa, Karol Ciszek, Piotr Tylec, Katarzyna Cyranka, Michał Wysocki, Piotr Major

Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne

DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946

Impact Factor ISI: 1,75

Punktacja MNiSW: 100

# Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age

Alicja Dudek<sup>1</sup>, Barbara Zapała<sup>2</sup>, Ilona Kawa<sup>1</sup>, Piotr Tylec<sup>1</sup>, Karol Ciszek<sup>1</sup>,  
Katarzyna Cyranka<sup>3,4</sup>, Michał Wysocki<sup>5</sup>, Piotr Major<sup>1</sup>

- 1 Second Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland  
2 Department of Pharmaceutical Microbiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland  
3 Department of Psychiatry, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland  
4 Department of Metabolic Diseases Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland  
5 Department of General Surgery and Surgical Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Hospital in Krakow, Kraków, Poland

## KEY WORDS

aging, biological age  
markers, fat tissue,  
obesity

## ABSTRACT

**INTRODUCTION** Obesity and aging are characterized by chronic low-grade inflammation, which contributes to the onset of degenerative processes.

**OBJECTIVES** Our objective was to comprehensively analyze the prevalence of premature aging in patients with obesity and identify metabolic factors influencing aging.

**PATIENTS AND METHODS** In this prospective cohort study, telomere length, DNA damage, interleukin 6 (IL-6) level, metabolic age, and cognitive functions were evaluated in patients with severe obesity (study group [SG], defined as body mass index [BMI] equal to or above 40 kg/m<sup>2</sup> or equal to or above 35 kg/m<sup>2</sup> with comorbidities; n = 100) and healthy volunteers (control group [CG], defined as BMI 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>; n = 33). The SG was further divided into 2 subgroups, SG1 comprising patients with BMI equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup> and SG2 with BMI below 50 kg/m<sup>2</sup>.

**RESULTS** Our findings showed that individuals in the SG had shorter telomeres, higher levels of inflammation, and more advanced metabolic age than those in the CG. However, no significant differences in DNA damage or cognitive function abilities were observed between the groups. Notably, the SG1 displayed elevated IL-6 levels as compared with the SG2. Furthermore, IL-6 levels decreased significantly with increasing body fat, and the individuals with higher visceral fat levels had longer telomeres.

**CONCLUSIONS** Premature aging manifests in obesity through telomere length, inflammation levels, and metabolic age. Aging in obesity should be considered as a nonlinear process.

**INTRODUCTION** The main mechanism underlying aging is considered to be a chronic, low-grade inflammation that progresses over time, known as inflammaging. It is triggered by accumulation of tissue-damaging proinflammatory factors, impaired autophagy and immune functioning, increased cellular aging, and development of age-related diseases, such as atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, dementia, and cancer.<sup>1</sup> Molecular and cellular hallmarks of aging have been distinguished and characterized, with telomere length, the level of DNA damage, and accumulation of inflammatory markers being the main culprits.<sup>2</sup>

Telomeres, as protective structures located at the ends of chromosome DNA strands, are naturally shortening during each cell division. Factors damaging DNA, inflammation-generated free radicals or cellular stress can lead to telomere attrition and excessive shortening.<sup>3</sup> A molecule called 8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) is a marker of genome instability due to DNA damage, and its accumulation denotes progressive cell senescence.<sup>4,5</sup> Another marker used to assess the level of senescence is deterioration of neurocognitive abilities, such as frontal lobe function, visual perception, memory function, attention, reaction

Correspondence to:  
Alicja Dudek, MD,  
Second Department of General  
Surgery, ul. Jakubowskiego 2,  
50-688 Kraków, Poland,  
phone: +48 12 400 26 01,  
email: aia.dudek@gmail.com  
Received: May 9, 2024.  
Revision accepted:  
September 18, 2024.  
Published online:  
September 18, 2024.  
Pol Arch Intern Med. 2024;  
134 (10): 1684-2  
doi: 10.20452/pam.16842  
Copyright by the Author(s). 2024

## WHAT'S NEW?

Obesity and aging are characterized by a state of chronic low-grade inflammation, leading to development of chronic diseases and degenerative processes. However, the impact of metabolic dysregulation stemming from obesity and fat tissue on different aspects of biological aging remains unexplored. Analyzing a wide range of biological age markers, including telomere length, DNA damage, level of inflammation, metabolic age, and psychological age, the study compares biological age markers in 100 patients with severe obesity and 33 healthy controls. The study demonstrates the features of aging in obesity and delineates the association between metabolic parameters and biological age markers.

time, cognitive intelligence, and general mental functioning.<sup>8</sup> The last factor, metabolic age, can be determined with a body composition analyzer algorithm.<sup>7,8</sup>

There are many similarities in the mechanisms of aging and obesity. Obesity is defined as chronic low-grade inflammation, which also results in development of comorbidities characteristic of aging. Visceral adipose tissue is regarded as a neuroendocrine organ triggering inflammation. The tissue secretes proinflammatory factors (eg, interleukin 6 [IL-6], tumor necrosis factor  $\alpha$ ) and accumulates immune cells, which generate cytokines impairing metabolic pathways.<sup>9,10</sup> IL-6 is one of the most important regulators of immune processes, influencing secretion of acute-phase proteins and development of a generalized inflammatory response. Although the proinflammatory activity of adipose tissue in the pathogenesis of obesity is clear, its actual role is not fully understood. Adipose tissue also plays a protective function by activating inflammatory response or buffering lipid toxicity.<sup>11</sup>

Obesity is considered a factor that accelerates the mechanisms of aging. Some papers linked obesity with more advanced telomere shortening than in healthy individuals.<sup>12,13</sup> However, it has not yet been investigated how obesity-generated metabolic disorders and body fat content affect various aspects of biological age. To fill this gap, we aimed to investigate the impact of severe obesity on different aspects of aging, including telomere length, level of DNA damage, inflammatory markers, cognitive functioning, and metabolic age.

**PATIENTS AND METHODS** **Study design** This prospective cohort study was conducted in the academic, tertiary referral hospital and a specialized private medical center that focuses on fostering healthy lifestyle and longevity, between July 2020 and May 2021.

The study group (SG) included patients qualified for surgical treatment of obesity according to bariatric and metabolic surgery guidelines (with body mass index [BMI]  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with obesity-related comorbidities).<sup>14</sup> A group of volunteer participants who have never suffered from obesity, with BMI from 18.5

to 24.9 kg/m<sup>2</sup> were the control group (CG). The inclusion criteria were age between 18 and 65 years, informed consent to participate in the study, and meeting the eligibility criteria either for SG or CG. The exclusion criteria comprised symptoms of an acute inflammatory reaction, inflammatory bowel disease, depression, neurological or other diseases affecting cognitive function, medications that impair cognitive function, or pregnancy within the last 6 months.

We first analyzed differences in the investigated biological age markers (telomere length, DNA damage, inflammatory parameters, metabolic age, cognitive functions) between the groups. Then, the SG was divided into 2 subgroups: patients with class IV obesity with BMI equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup> (SG1) and patients with below class IV obesity with BMI below 50 kg/m<sup>2</sup> (SG2). The cutoff of 50 kg/m<sup>2</sup> was set due to possible differences in clinical management for this class of obesity.<sup>15,16</sup>

We analyzed the effect of BMI, percentage body fat, and visceral fat levels on individual biological age markers.

With an aim to establish a relationship between obesity-related parameters and telomere length, we developed a regression model assessing the effect of metabolic parameters routinely tested before bariatric surgery on telomere length. These parameters included the levels of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP), free triiodothyronine (ft3), free thyroxine (ft4), and thyroid-stimulating hormone (TSH).

Finally, the SG was divided according to telomere quartile. We examined the variations in additional biomarkers of biological age across telomere length quartiles, with adjustments made for sex and chronological age.

The study was meticulously designed, adhering to all the guidelines outlined in the STROBE checklist for cohort studies.<sup>17</sup>

**End points** The primary end point was to analyze differences in biological age markers between the SG and the CG.

The secondary end point was to investigate differences in biological age between patients with BMI below and equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup>. Furthermore, we checked the relation between the selected metabolic and biochemical parameters and individual markers of aging. Ultimately, we aimed to find the parameters most strongly affecting telomere length in the patients with obesity.

**Biological age markers** Measurements of telomere length, DNA damage, and IL-6 were performed at the university laboratory.

**Telomere length analysis** Blood samples collected from each participant into EDTA tubes were immediately frozen at  $-80$  °C until analysis. Genomic

DNA from the blood samples was extracted using the NucleoSpin blood purification kit (Macherey-Nagel, Duren, Germany) and dissolved in an elution buffer according to the manufacturer's instructions. Concentration of each DNA sample was quantified using the Qubit fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States), and DNA integrity was analyzed with the Agilent 2100 bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, California, United States). To determine absolute telomere length values, a digital polymerase chain reaction (dPCR) technology was used. High-molecular weight DNA was diluted using molecular grade water to receive the concentration of 1 ng/2 µl. One nanogram of DNA was used as input material. All samples were measured in triplicates on the same plate and then averaged. PCR amplifications were performed with Qiagen QiaCuity Digital PCR Machine (Qiagen, Manchester, United Kingdom). The thermal profile of dPCR was adapted based on the quantitative PCR method developed by Cawthon<sup>18</sup> with modifications (details available upon request). Nontemplate controls, in the form of 3 established reference DNA samples, were also run in triplicate on each plate as positive controls. Forward and reverse telomere primer sequences were adapted from Cawthon and were as follows: 5'-cggtttggttgggtt-gggttgggttgggttgggtt-3' and 5'-ggctgccttacccttacccttacccttacccttaccct-3'.<sup>18</sup>

**DNA damage analysis** Peripheral blood was collected into EDTA tubes from all participants. The samples were frozen and stored at -80 °C until 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) analysis. DNA was extracted from blood samples using a DNeasy blood and tissue kit (Qiagen) and quantified with the NanoDrop 1000 spectrophotometer (SelectScience, Thermo Fisher Scientific). The level of 8-oxo-dG was measured using the EpiQuick 8-OHdG DNA damage quantification direct kit (Epigentek, Cambridge Bioscience Ltd, Cambridge, United Kingdom) according to the manufacturer's instructions. The values from each sample were calculated based on calibration sigmoid plots of absorbance (450 nm) of an 8-oxo-dG standard at various concentrations. The results were also presented as relative quantification with a positive control provided by the kit and normalized to the input DNA (pg), using the recommended formula.

**Determination of interleukin 6 level** Blood samples were collected after overnight fast from the cephalic vein of all participants. The samples were centrifuged at 1000 × g for 15 minutes at room temperature, and serum was collected. The serum specimens were stored at -80 °C until further analysis. Serum concentration of IL-6 was measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits (Bio-Techne, Minneapolis, Minnesota, United States). All procedural steps were performed according to the assay's instructions and manufacturers'

recommendations. The concentration of IL-6 was expressed in mmol/l.

**Cognitive function assessment** Cognitive function assessment was performed by a clinical psychologist.

Psychological age testing (assessing the ability to maintain and switch attention, process information in a sequential manner, and monitor one's own behavior, and executive functions) was performed using 2 commercially available psychological tests: the Color Trails Test (CTT) and the Wisconsin Card Sorting Test.

The CTT test consists of 2 parts, CTT-1 and CTT-2. The time taken to solve the test was assessed. The shorter it was, the better the score. Raw results were compared with normalization ranges that took into account age and level of education, and allowed for assigning centiles and tens, as well as with performance level groups (1, acute impairment; 2, moderate / acute impairment; 3, mild / moderate impairment; 4, mild impairment; 5, below average; 6, average; 7, above average) assigned to each respondent.<sup>19,20</sup> In the Wisconsin Card Sorting Test, the fewer attempts the examinee made to solve the test, the better the score. Due to confounding factors that occurred during the cognitive function tests, 4 missing values were removed from the analysis.

**Determination of metabolic age** Body composition analysis and calculation of metabolic age based on basal metabolism were performed by measuring electrical bioimpedance with the Tanita BC-601 body composition analyzer (Tokyo, Japan).<sup>21</sup>

**Assessment of selected metabolic markers** The markers assessed with the Tanita BC-601 body composition analyzer and included in further analysis were BMI, body fat percentage, and visceral fat levels. Serum levels of CRP, fT3, fT4, TSH, HbA<sub>1c</sub>, LDL-C, HDL-C, cholesterol, and triglycerides were determined as markers of metabolic health after overnight fast.

**Statistical analysis** Calculations were conducted using R version 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), PSP (Free Software Foundation, Boston, Massachusetts, United States), and MS Office 2019 packages (Redmond, Washington, United States). A *P* value below 0.05 was treated as significant. Normal distribution of data was assessed using histograms, kurtosis, and skewness. Multivariate analysis of variance (ANOVA) was employed to analyze quantitative variables, according to the group, age, and sex. To assess differences in biological age between the obesity subgroups, the *t* test or the Mann-Whitney test was applied. To assess the impact of metabolic parameters on biological age markers, the ANOVA examined the impact of the group (patients with obesity or healthy volunteers), BMI, body fat, and visceral

**TABLE 1** Characteristics of the patients

Parameter	Total	Patients with obesity	Nonobese controls	P value
Patients, n (%)	133 (100)	100 (75.2)	33 (24.8)	–
Age, y	43 (10.2)	42.17 (10.27)	44.88 (8.2)	0.7
Women, n (%)	87 (65.4)	66 (66)	21 (63.6)	0.8
Weight, kg	109 (43–225.9)	129.38 (84–225.9)	70.68 (43–110)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	36 (21)	44.57 (6.06)	23.06 (3.13)	<0.001
Body fat, %	45.16 (8.41)	47.5 (6.4)	24.3 (7.97)	<0.001
Visceral fat distribution, %	12 (7)	18.83 (8.31)	5.73 (3.14)	<0.001
Type 2 diabetes and prediabetes, n (%)	19 (14.29)	19 (19)	0	<0.001
Hypertension, n (%)	40 (14.29)	40 (40)	0	<0.001
Autoimmune thyroid disease (in regression phase), n (%)	20 (15.04)	16 (16)	4 (36.4)	<0.001
Obstructive sleep apnea, n (%)	10 (7.52)	10 (10)	0	<0.001
Obesity in family, n (%)	67 (50.36)	63 (63)	4 (12.5)	<0.001
Duration of obesity, y	20 (12)	20 (12)	0	<0.001
Smoking, n (%)	34	26 (26)	8 (20)	0.88
Smoking, pack-years	16 (8)	15 (7)	20 (12)	0.96
<b>Education</b>				
Primary, n (%)	1 (0.75)	2 (2)	0	<0.001
Vocational, n (%)	3 (2.26)	5 (5)	0	
Secondary, n (%)	30 (22.56)	47 (47)	0	
Higher, n (%)	62 (46.6)	46 (46)	33 (100)	

Data are presented as mean (SD) or median (interquartile range).

Abbreviations: BMI, body mass index

fat on biological age components. This was followed by the post hoc analysis using the Tukey honestly significant difference. Multivariable linear regression was used to explore the relationship between metabolic parameters and telomere length. The SG was also divided into telomere length quartiles, with additional analyses of variance incorporating age and sex.

**Ethics** All procedures involving human participants were in compliance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University (1072.6120.201.2019).

**RESULTS Characteristics of the participants** Our cohort consisted of 133 participants, with 100 patients (66% women, 34% men; mean [SD] age, 42.17 [10.27] years) meeting the criteria for the SG. The CG comprised 33 volunteers (63.6% women, 36.4% men; mean [SD] age, 44.88 [8.2] years). There were no significant differences in age or sex distribution between the groups. Mean (SD) BMI was 44.57 (6.06) kg/m<sup>2</sup> in the SG, and 23.06 (3.13) kg/m<sup>2</sup> in the CG (TABLE 1).

SG1 comprised 20, a SG2 79 patients. To maintain integrity of the analysis, 1 sample which

significantly deviated from the SG2 was removed. The groups were similar in chronological age and sex distribution.

**Primary end point** Differences in biological age markers between the patients with severe obesity and healthy controls are presented in TABLE 2 and in FIGURE 1. The variance model was significant for telomere length, IL-6, and metabolic age. The only differential variable was group assignment.

Mean (SD) telomere length was shorter in the patients with obesity than in the healthy controls (3957.4 [1115.15] vs 5191.53 [2356.29] bp;  $P = 0.009$ ).

The variance model was not significant for DNA damage.

The mean (SD) level of IL-6 was higher in the SG than in the CG (4.57 [3.17] vs 1.19 [0.33] pg/ml;  $P < 0.001$ ).

The participants from the SG had higher mean (SD) metabolic age than the controls (56.18 [9.85] vs 37.12 [12.8] years;  $P < 0.001$ ).

In terms of cognitive function in the CTT-1 test, the mean (SD) raw speed of the test solving was 43.11 (18.82) seconds in the SG and 35.09 [10.95] seconds in the CG. In the CTT-2 test, the mean (SD) raw speed of the test solving for the patients with obesity was 77.1 (26.25) seconds and for the CG it was 66.35 (16.23) seconds. Considering the education level and age of the patients, median

**TABLE 2** Markers of biological age

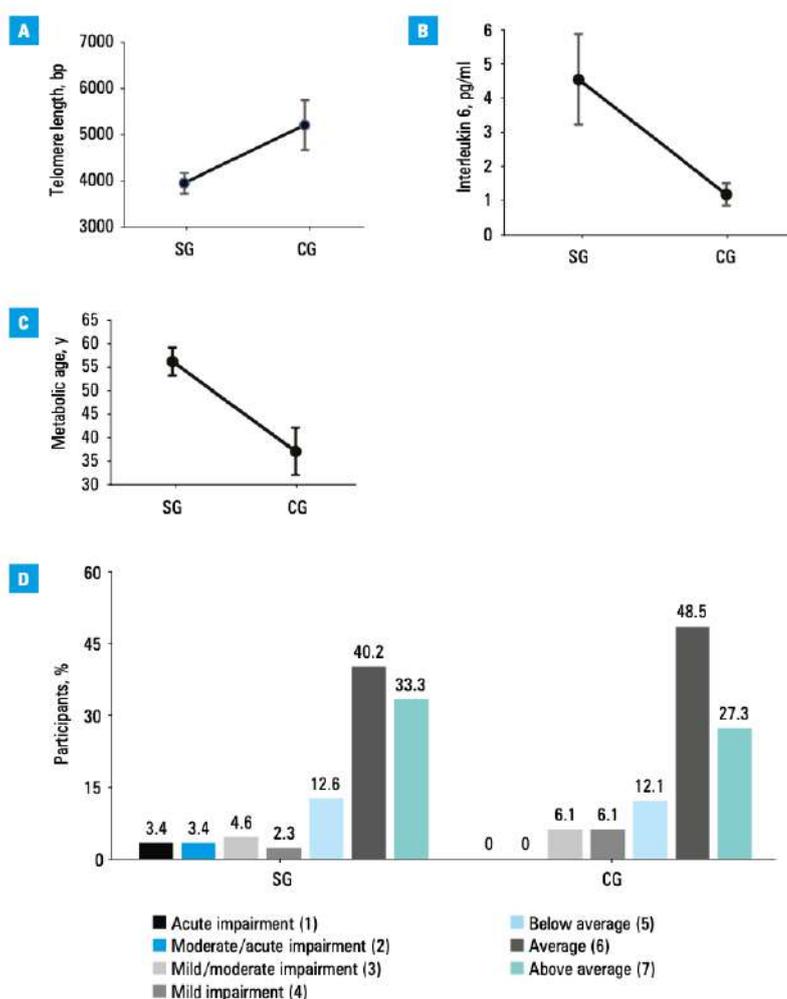
Parameter	Patients with obesity	Nonobese controls	P value
Patients, n	100	33	–
Telomere length, bp	3947.4 (1115.14)	5191.53 (2356.29)	0.009
DNA damage, mmol/l	1500.69 (523.65)	1547.39 (456.17)	0.65
Inflammation level (IL-6), pg/ml	4.57 (3.17)	1.19 (0.33)	<0.001
Metabolic age, y	56.18 (9.85)	37.12 (12.8)	<0.001
<b>Cognitive function assessment*</b>			
Cognitive function CTT-1 raw score, s	43.11 (18.82)	35.09 (10.95)	–
Cognitive function CTT-1, centile	54 (27–69)	46 (30–67)	–
Cognitive function CTT-2, raw score, s	77.10 (25.25)	66.35 (16.23)	–
Cognitive function CTT-2, centile	73 (42–84)	66 (50–79)	–
Performance level group [index], n	2 (2)	2 (1)	0.8
Wisconsin Cart Sorting Test, number of attempts	128 (42)	86 (38)	0.6

Data are presented as mean (SD) or median (interquartile range).

a 4 values were missing in the obesity group

Abbreviations: bp, base pairs, CTT-1, Color Trails Test part 1; CTT-2, Color Trails Test part 2; IL-6, interleukin 6

**FIGURE 1** Mean (SD) telomere length (A), interleukin 6 level (B), metabolic age (C), and performance level (D) for cognitive functions in the study group (SG) and the control group (CG)



**TABLE 3** Biological age markers in patients with body mass index equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup> (study group 1) vs below 50 kg/m<sup>2</sup> (study group 2)

Parameter	SG1	SG2	P value
Patients, n	20	79	–
Calendar age, y	41.72 (7.37)	42.68 (8.28)	0.61
Telomere length, bp	4302.65 (998.97)	3865.92 (1135.62)	0.12
DNA damage, mmol/l	1453.03 (563.48)	1518.82 (516.56)	0.51
Inflammation level (IL-6), pg/ml	4.96 (2.02)	4.48 (3.42)	0.04
Metabolic age, y	62.12 (12.45)	55.18 (9.85)	0.2
<b>Cognitive function assessment<sup>a</sup></b>			
Cognitive function (CTT-1), centile	60 (42–84)	60 (40–88)	0.73

Data are presented as mean (SD) or median (interquartile range).

**a** 4 values were missing in the obesity group

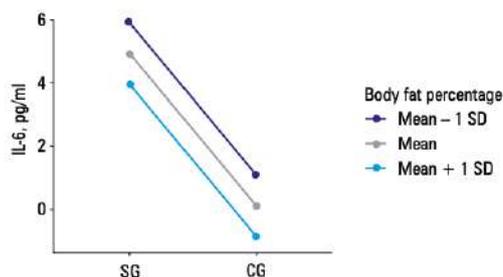
Abbreviations: SG, study group; others, see TABLE 2

**TABLE 4** Significance of tests in multivariate analysis of variance comparing mean values of individual components of biological age (telomere length, DNA damage level, interleukin-6 level, metabolic age), including the effects of group assignment, body mass index, body fat percentage, and visceral fat level

Parameter	Telomere length	DNA damage	Inflammation marker (IL-6)	Metabolic age
Model	<0.001 <sup>c</sup>	0.96	<0.001 <sup>c</sup>	<0.001 <sup>c</sup>
Obesity group assignment	0.009 <sup>a</sup>	0.67	<0.001 <sup>c</sup>	<0.001 <sup>c</sup>
BMI	0.251	0.92	0.67	0.95
Body fat percentage	0.56	0.49	0.04 <sup>a</sup>	0.004 <sup>b</sup>
Visceral fat level	0.01 <sup>a</sup>	0.39	0.055	0.39

**a**  $P < 0.05$ ; **b**  $P < 0.01$ ; **c**  $P < 0.001$

Abbreviations: see TABLE 2



**FIGURE 2** Relation between percentage of body fat and interleukin-6 level in the study group (SG) and the control group (CG)

(IQR) was 54 (27–69) centiles for the SG, and 46 (30–67) centiles for the CG.

In the CTT-2 test, the patients with obesity reached a median (IQR) of 73 (42–84) centiles, and the healthy controls 66 (79–50) centiles. The model for the results assigned to the normalization groups (1 to 7) did not show significance ( $P = 0.8$ ). In the Wisconsin Card Sorting Test, the mean (SD) number of attempts required to solve the test was 128 (42) in the SG and 86 (38) in the CG ( $P = 0.6$ ).

**Secondary end points Divergence in biological age markers between patients with body mass index equal to or above and below 50 kg/m<sup>2</sup>** IL-6 levels were higher in the patients with BMI equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup> than those with BMI below 50 kg/m<sup>2</sup> ( $P = 0.04$ ). However, no significant differences were identified for the other biological age markers between the SG1 and SG2 groups (TABLE 3).

**Influence of metabolic parameters on aging markers** ANOVA models assessed the effects of obesity prevalence, BMI, and body fat levels on the components of biological age (telomere length, DNA damage, IL-6 level, and metabolic age) in different groups.

The ANOVA analyses showed that the models for telomere length, IL-6, and metabolic age were of high quality ( $P < 0.05$ ) (TABLE 4).

The model fit coefficient of R<sup>2</sup> explained 12% of the variation in telomere length. The model for inflammatory marker IL-6 explained 24.5% of the variation in this parameter. The model for metabolic age explained 41% of the variation in metabolic age.

Telomere length, IL-6 level, and metabolic age depended on the obesity group ( $P < 0.001$ ).

BMI alone did not have a significant effect on any parameters of biological age.

Body fat percentage affected the level of the inflammatory marker IL-6 ( $P = 0.04$ ). The regression model showed that when body fat increased by 1%, IL-6 level decreased by 0.08 pg/ml. As the result was surprising, we repeated an independent statistical analysis 2 times with the same outcomes (FIGURE 2).

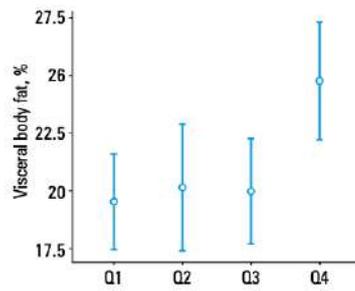
Metabolic age increased with an increase of the body fat content ( $P = 0.004$ ).

Our analysis showed that the visceral fat level was related to telomere length ( $P = 0.01$ ). We performed a more detailed analysis, using post hoc test and division of telomere length into quartiles, and found differences between the first quartile and the fourth quartile ( $P = 0.01$ ) and between the third quartile and the fourth quartile ( $P = 0.04$ ). This indicated that the telomeres were the longest in the patients with the highest levels of visceral fat (FIGURE 3).

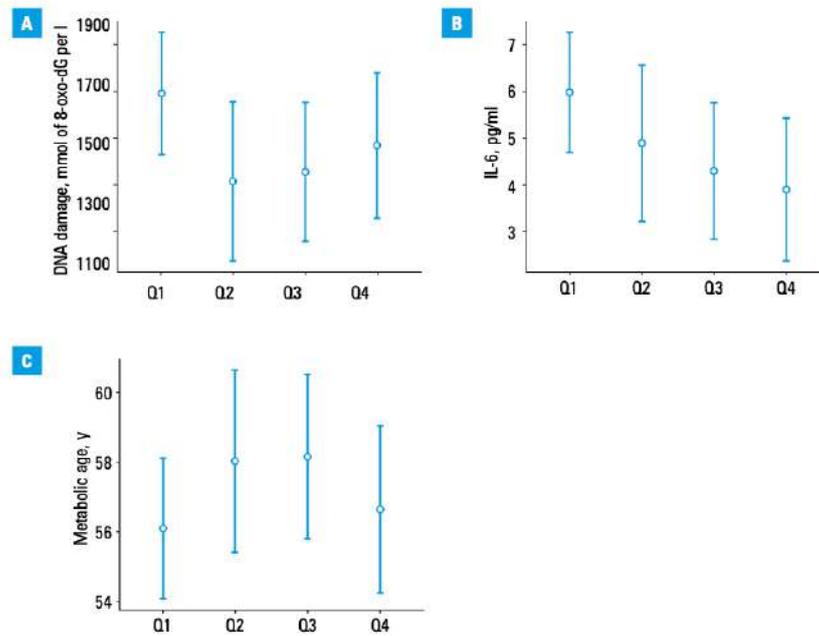
**Influence of metabolic parameters and biological age markers on telomere length** Further analyses assessed the influence of metabolic parameters on telomere length. In a multivariable linear regression model, the levels of CREP, FT3, FT4, TSH, HbA<sub>1c</sub>, LDL-C, HDL-C, cholesterol, and triglycerides were not shown to have a significant effect on telomere length in the patients with obesity.

In ANOVA analyses, we examined how telomere length related to the indicators of biological aging (DNA damage, IL-6 level, metabolic age), considering age and sex, with telomere length divided into quartiles.

The analyses showed no specific differences, indicating that the DNA damage level ( $P = 0.25$ ), IL-6 level ( $P = 0.17$ ), or metabolic age ( $P = 0.49$ )



**FIGURE 3** Mean visceral fat content index with 95% CI in the subgroups divided by telomere length quartile (Q)



**FIGURE 4** Mean (SD) values of biological age markers: DNA damage (A), IL-6 (B), and metabolic age (C) in the telomere length quartile (Q) subgroups

were not differentiated by telomere length in patients with obesity (FIGURE 4). No model showed a significant effect of age or sex on telomere length.

**DISCUSSION** Current research studies are increasingly focused on the intricate interplay between obesity and aging, highlighting complexity of this relationship. This is one of the few studies that comprehensively analyzed the impact of obesity on various aspects of biological age, such as telomere length, levels of DNA damage and inflammation, metabolic age, and psychological age. The value of our study is derived from its thorough examination of various aging parameters, aiming to establish connections between

the markers of biological aging, inflammation, obesity severity, adiposity, and metabolic profiles.

Our results indicate the influence of obesity on some aspects of premature aging. We showed that the patients with obesity had shorter telomeres, higher levels of inflammation (IL-6), and more advanced metabolic age. However, we observed no differences in DNA damage and cognitive function abilities between patients with and without obesity.

We also included a comparative analysis of patients with class IV obesity, in whom we proved higher levels of the inflammatory marker, IL-6, but no differences in telomere length, DNA damage, or cognitive function in comparison with the patients with lower classes of obesity.

By analyzing the models that considered the effect of metabolic parameters on the markers of biological age, we showed that obesity alone affects telomere length, IL-6 levels, and metabolic age. We also demonstrated a correlation between visceral fat levels and telomere length, and between adipose tissue percentage, IL-6 levels, and metabolic age. Surprisingly, the detailed analysis showed that IL-6 levels decreased with increasing body fat and that the telomeres were the longest in the group of patients with obesity and the highest visceral fat levels. Metabolic age alone correlated positively with higher body fat, consistent with the developed algorithm for calculating marker values.

We found no correlations between other metabolic parameters, such as CRP, fT3, fT4, TSH, HbA<sub>1c</sub>, LDL-C, HDL-C, cholesterol, triglycerides, and biological age markers or telomere length.

Our observations of obesity-generated premature aging are supported by several papers. Chen et al<sup>27</sup> investigated the effect of obesity prevalence on telomere length in a population of American Indians, and demonstrated that the group with obesity had significantly shorter telomeres than controls. Valdes et al<sup>28</sup> reported that telomeres in patients with obesity were by 240 bp shorter than in lean participants. Interestingly, these authors pointed out that considering *in vivo* models representing the levels of oxidative and inflammatory damage, telomere length in the obese individuals was indicative of 8.8 additional years of age.

The level of DNA damage did not differ between the SG and the CG. Our results contradict the studies proving a significant increase in 8-oxo-dG levels in both serum and urine in patients with obesity as compared with healthy individuals.<sup>24,25</sup> However, in line with our results, Donmez-Altuntas et al<sup>26</sup> showed lower levels of DNA damage in patients with obesity than in healthy controls, explaining it by potential repair of some of 8-oxo-dG lesions through the base excision repair pathway.<sup>26</sup> A possible explanation for our results is a requirement of preoperative weight loss (5%–10%) through diet and physical activity, which may have resulted in a significant reduction in oxidative stress, free radical activity, and activation of molecular repair pathways. In support of this, Dandona et al<sup>27</sup> described a significant reduction in oxidative stress and reactive oxygen species in patients with obesity without diabetes after a short period of diet and weight loss.

Increased inflammation in obese individuals was reported by Roytblat et al,<sup>28</sup> who investigated 100 obese adults and revealed a significant correlation between IL-6 levels and anthropometric measures, such as body weight and BMI. However, the underlying factors contributing to the heightened levels of inflammatory markers remain elusive.

We noted no differences in cognitive function between the participants with and without obesity. The lower raw results in the cognitive tests

achieved by the patients with obesity were most likely linked to their lower level of education than in the controls, as after assignment to the normalization group, we found no significant differences. Contrary to our results, some papers indicated a general negative effect of obesity on global cognitive functions, as well as specifically on executive functions, motor functions, attention stability, processing speed, and verbal memory, indicating association specifically with vascular cognitive impairment.<sup>29–32</sup> Data collected from reviews on the association of obesity with cognitive aging suggest that obesity in middle-aged adults may be more detrimental to later cognitive decline than obesity developed later in life.<sup>33–34</sup>

We also proved premature aging in obese patients using a metabolic age marker developed from a body composition analyzer algorithm.

Our secondary objective was to identify factors that influence premature aging in patients with obesity.

In the subgroup of patients with BMI equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup>, we showed higher levels of IL-6 than in the patients with BMI below 50 kg/m<sup>2</sup>, although we did not show differences in other biological age markers. Although there are only a few reports in the literature on IL-6 levels in patients with class IV obesity, it is worth mentioning the work of El-Mikkawa et al,<sup>35</sup> who showed a significant correlation between circulating IL-6 levels and BMI in patients with class III obesity. No differences in biological age markers in the group with class IV obesity, as compared with patients with obesity of lower classes, suggested that the mechanisms of premature aging are already activated at the onset of obesity, regardless of its stage, or after damaging factors, such as inflammation or oxidative stress, exceed certain threshold. Perhaps the obesity class is less important than the duration of chronic inflammation or years of obesity.

Furthermore, when analyzing the effects of metabolic parameters on the markers of biological age, we did not show an effect of BMI on aging characteristics. There are papers confirming a negative association between BMI and telomere length<sup>36–39</sup>; however, they are inconclusive and advocate the need for further research on the association of BMI with inflammation and telomere length, rather than BMI itself. Valdes et al<sup>28</sup> concluded that leptin levels, rather than BMI, may have a greater influence on telomere length.

Longer telomeres in the patients with higher percentage of visceral fat, not shorter telomeres in the individuals with class IV obesity, and the negative association between fat percentage and IL-6 levels may suggest the existence of compensatory mechanisms. Fat accumulation leads to hypoxia and aging, causing macrophage infiltration, cytokine secretion, and low-grade inflammation. Inflammation also triggers anti-inflammatory mediators, such as IL-10 and IL-19, whose roles are not well understood. Mice on high-fat diets showed increased IL-10 expression.<sup>40–42</sup> Adipose tissue

activates stress response pathways, such as unfolded protein response and autophagy, to adapt to metabolic demands and oxidative stress.<sup>43-45</sup> While those compensatory mechanisms may provide short-term protection against metabolic disorders, long-term exposure to excessive obesity may overwhelm these mechanisms and contribute to development of chronic diseases.

Our results highlighted the role of obesity in premature aging and raised questions about the mechanisms behind this link and possible compensatory mechanisms that protect the intracellular molecular environment despite increased body fat level. As emphasized by Płaczkiwicz-Jankowska et al.,<sup>46</sup> innovative solutions and concerted efforts are urgently needed to address the obesity pandemic. Understanding the mechanisms of obesity-related premature aging could lead to development of advanced obesity monitoring biomarkers and new pharmacotherapeutic targets.

**Limitations** Our study has a few limitations. Importantly, participant recruitment was limited by the study's funding, which resulted in a relatively small cohort. The SG1 size was small, but it should be acknowledged that individuals with BMI equal to or above 50 kg/m<sup>2</sup> represent extreme cases of obesity with low prevalence in Poland. Moreover, the enrolled patients had a strong motivation, as they sought surgical intervention and were required to demonstrate changes in dietary habits and physical activity, resulting in preoperative weight loss over approximately 8–10 months prior to the study inclusion. The study did not take into account the effect of medication taken for metabolic syndrome diseases. Lastly, reliable medical records regarding the duration of obesity were lacking.

**Conclusions** Our paper demonstrates that patients with severe obesity experience premature aging in terms of telomere length and metabolic age. The level of inflammation is higher in the patients with obesity vs controls, and even higher in those with class IV obesity. The findings suggest that premature aging in individuals with obesity should be considered as progressing in non-linear manner.

#### ARTICLE INFORMATION

**ACKNOWLEDGMENTS** None.

**FUNDING** This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education, Republic of Poland from the science funds (2019–2021), as a research project under the "Diamond Grant" program (No. DI2018013048; 0130/DIA/2019/48, to AD).

**CONTRIBUTION STATEMENT** AD, study design, data collection, data analysis, data interpretation, literature search, generation of figures, writing of the manuscript; BZ, study design, data collection, data analysis, data interpretation, literature search, writing of the manuscript; supervision; IK, data collection, data analysis, literature search, writing of the manuscript; PT, data collection, data analysis, literature search, writing of the manuscript; KC, data collection, data analysis, data interpretation, literature search, writing of the manuscript; MW, data collection, data analysis, literature search, writing of the manuscript; PM, study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the manuscript, supervision

**CONFLICT OF INTEREST** None declared.

**ORIGINAL ARTICLE** Premature aging in severe obesity

**OPEN ACCESS** This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, including commercial purposes, provided the original work is properly cited.

**HOW TO CITE** Dudek A, Zapala B, Kawa I, et al. Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age. *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134: 16842. doi:10.20452/pamw.16842

#### REFERENCES

- Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity may accelerate the aging process. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 266. [↗](#)
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153: 1194-1217. [↗](#)
- Wysockańska B. Maintaining telomere length [in Polish]. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2013; 67: 1319-1330. [↗](#)
- Von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM, Saretzki G. Telomeres, cell senescence and human ageing. *Signal Transduct.* 2005; 5: 103-114. [↗](#)
- Bhayadia R, Schmidt BMW, Melk A, Hörmme M. Senescence-induced oxidative stress causes endothelial dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71: 161-169. [↗](#)
- Kubo A. Evaluating the degree of ageing: current situations and future perspectives [in Japanese]. *Nihon Rinsho.* 2009; 67: 1352-1359.
- Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev.* 2013; 14: 895-905. [↗](#)
- TANITA Corporation. Body composition analyzer BC-601 instructional manual. Tokyo, Japan: 1-23.
- Rega-Kaun G, Kaun C, Wójta J. More than a simple storage organ: adipose tissue as a source of adipokines involved in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 641-650. [↗](#)
- Lee M, Martin H, Firpo MA, Damerath EW. Inverse association between adiposity and telomere length: the Fels Longitudinal Study. *Am J Hum Biol.* 2011; 23: 100-106. [↗](#)
- Kawai T, Autieri MV, Scallie R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021; 320: C375-C391. [↗](#)
- Krichenko TV, Markina YV, Bogatyreva AI, et al. The role of adipokines in inflammatory mechanisms of obesity. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 14982. [↗](#)
- Kim S, Parks CG, DeRoo LA, et al. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 816-820. [↗](#)
- Szełiga J, Wyleźniak M, Major P, et al. Metabolic and bariatric surgery chapter of the association of Polish surgeons. Bariatric and metabolic surgery care standards. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020; 15: 391-394. [↗](#)
- Parikh MS, Shen R, Weiner M, et al. Laparoscopic bariatric surgery in super-obese patients (BMI>50) is safe and effective: a review of 332 patients. *Obes Surg.* 2005; 15: 858-863. [↗](#)
- Bettencourt-Silva R, AMTCO Group, Neves JS, et al. Comparative effectiveness of different bariatric procedures in super morbid obesity. *Obes Surg.* 2019; 29: 3-13. [↗](#)
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370: 1453-1457. [↗](#)
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30: e47. [↗](#)
- D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T. Color Trails Test Professional Manual. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1996.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, et al. Wisconsin Card Sorting Test manual: revised and expanded. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1993.
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 566-572. [↗](#)
- Chen S, Yeh F, Lin J, et al. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Ageing.* 2014; 6: 432-441. [↗](#)
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005; 366: 662-664. [↗](#)
- Morzo-Beltran L, Vazquez-Tarragon A, Cerdà C, et al. One-year follow-up of clinical, metabolic and oxidative stress profile of morbid obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. 8-oxo-dG as a clinical marker. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020; 27: 366-371.
- Mohieldain AH. Serum levels of 8-hydroxy 2-deoxyguanosine as a marker of DNA damage in healthy obese individuals. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020; 27: 366-371.
- Donmez-Altuntas H, Sahin F, Bayram F, et al. Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their

- association with body-mass index in obese subjects. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014; 771: 30-36. [↗](#)
- 27 Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 355-362. [↗](#)
- 28 Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000; 8: 673-675. [↗](#)
- 29 Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, et al. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry.* 2007; 48: 57-61. [↗](#)
- 30 Benito-Leon J, Mitchell AJ, Hernandez-Gallego J, Bermejo-Pareja F. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES). *Eur J Neurol.* 2013; 20: 899-906. [↗](#)
- 31 Al-Kadi A, Al-Sulaim L. Role of bariatric surgery on psychological and social outcomes of patients: a systematic review. *Pol Przegl Chir.* 2022; 95: 1-5. [↗](#)
- 32 Sekula M, Jarczewska-Gerc E, Boniecka I, et al. XXL-TYPE PERSONALITY: Personality traits promoting excess body weight. *Pol Przegl Chir.* 2019; 91: 1-4. [↗](#)
- 33 Bischof GN, Park DC. Obesity and aging: consequences for cognition, brain structure, and brain function. *Psychosom Med.* 2015; 77: 697-709. [↗](#)
- 34 Wolf PA, Beiser A, Elias MF, et al. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4: 111-116. [↗](#)
- 35 El-Mikawy DME, EL-Sadek MA, El-Badawy MA, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2020; 47: 7. [↗](#)
- 36 Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014; 15: 192-201. [↗](#)
- 37 Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, et al. Effect of obesity on telomere length: systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23: 2165-2174. [↗](#)
- 38 Gielen M, Hageman GJ, Antoniou EE, et al. Body mass index is negatively associated with telomere length: a collaborative cross-sectional meta-analysis of 87 observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108: 453. [↗](#)
- 39 Nordfjäll K, Eliasson M, Stegmayr B, et al. Telomere length is associated with obesity parameters but with a gender difference. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16: 2682-2689. [↗](#)
- 40 Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2009; 58: 2574-2582. [↗](#)
- 41 Kowalski GM, Nicholls HT, Risis S, et al. Deficiency of haematopoietic-cell-derived IL-10 does not exacerbate high-fat-diet-induced inflammation or insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2011; 54: 888-899. [↗](#)
- 42 Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome-an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801: 338-349. [↗](#)
- 43 Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006; 444: 847-853. [↗](#)
- 44 Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 658913. [↗](#)
- 45 Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017; 542: 177-185. [↗](#)
- 46 Placzkiewicz-Jankowska E, Czupryniak L, Gajes G, et al. Management of obesity in the times of climate change and COVID-19: an interdisciplinary expert consensus report. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132: 16216. [↗](#)

Article

# What Is the Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study

Alicja Dudek <sup>1,2</sup>, Barbara Zapala <sup>3</sup>, Aleksandra Gorostowicz <sup>4</sup>, Ilona Kawa <sup>1</sup> , Karol Ciszek <sup>1</sup>, Piotr Tylec <sup>1</sup>, Katarzyna Cyranka <sup>4,5</sup>, Wojciech Sierocki <sup>6</sup>, Michał Wysocki <sup>7</sup>  and Piotr Major <sup>1,\*</sup> 

- <sup>1</sup> 2nd Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Cracow, Poland; czerwona.chirurgia@su.krakow.pl (A.D.); ilonakawa.med@gmail.com (I.K.); ciszek.karol2@gmail.com (K.C.); tylec.piotr@gmail.com (P.T.)
- <sup>2</sup> Department of Endocrinology CMKP, Bielanski Hospital in Warsaw, 01-809 Warsaw, Poland
- <sup>3</sup> Department of Medical Education, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Cracow, Poland; barbara.zapala@uj.edu.pl
- <sup>4</sup> Department of Psychiatry, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Cracow, Poland; katarzyna.cyranka@gmail.com (K.C.)
- <sup>5</sup> Department of Metabolic Diseases, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Cracow, Poland
- <sup>6</sup> Department of Continuing Education, University of Oxford, Oxford OX1 2JD, UK; wojciech.sierocki@reuben.ox.ac.uk
- <sup>7</sup> Department of General Surgery and Surgical Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Hospital in Cracow, 31-820 Cracow, Poland
- \* Correspondence: majorpiotr@gmail.com; Tel.: +48-693313948



Academic Editor: Ioannis Ilias

Received: 13 December 2024

Revised: 24 January 2025

Accepted: 6 February 2025

Published: 8 February 2025

**Citation:** Dudek, A.; Zapala, B.; Gorostowicz, A.; Kawa, I.; Ciszek, K.; Tylec, P.; Cyranka, K.; Sierocki, W.; Wysocki, M.; Major, P. What Is the Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. *Medicina* **2025**, *61*, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>

**Copyright:** © 2025 by the authors. Published by MDPI on behalf of the Lithuanian University of Health Sciences. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** *Background and Objectives:* The relationships between aging, chronic diseases, and obesity remain complex and poorly understood. This study aimed to investigate the impact of comorbidities on premature aging in individuals with severe obesity. *Materials and Methods:* This cross-sectional study included 99 bariatric patients with severe obesity (SG) and 30 healthy volunteers (HC). SG was further divided into subgroups based on comorbidity status. Various markers of biological aging, including interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), telomere length (TL), attention speed, executive functions, and metabolic age, were evaluated. *Results:* Both subgroups of patients with obesity presented elevated levels of IL-6 and CRP, shorter TLs, lower outcomes in executive functioning tests, and greater metabolic age than healthy subjects. However, no significant differences were observed between patients with obesity with and without comorbidities. This study highlighted the impact of BMI on increased inflammation and revealed that hypertension and inflammation are associated with cognitive decline. *Conclusions:* These findings suggest that obesity, regardless of comorbidities, contributes to premature aging. The presence of hypertension was linked to cognitive function decline, emphasizing the multifaceted implications of obesity for the aging process.

**Keywords:** obesity; premature aging; biological age markers

## 1. Introduction

Increasing rates of obesity worldwide are challenging health systems. Obesity and its associated comorbidities extend beyond individual health concerns; they represent a pressing public health crisis, affecting the socioeconomic situation due to the worsening health status of young working people [1,2].

Severe obesity and aging present common features, leading to the development of chronic diseases such as atherosclerosis, cardiovascular disease, insulin resistance,

type 2 diabetes, osteoarthritis, and certain types of cancer, which cumulatively lead to disability [3–7]. The primary mechanisms driving the aging process are attributed to a persistent, low-level inflammatory phenomenon known as ‘inflammaging’. This phenomenon is instigated by the gradual build-up of tissue-damaging proinflammatory elements, the activation of aging-promoting transcription factors (such as NF $\kappa$ B), compromised autophagy, impaired immune functionality, and an elevated rate of cellular aging. Underlying obesity is the accumulation of low-level inflammation, leading to the development of oxidative stress and increased ROS formation, which damages the nucleus and promotes telomere shortening and cellular senescence [8,9].

Obesity-generated comorbidities further exacerbate chronic inflammation in the body by activating T lymphocytes, promoting the expression of proinflammatory factors, and increasing apoptosis and tissue fibrosis [10–12]. These processes amplify the already deleterious effects of obesity on biological aging and highlight the need to disentangle the individual contributions of obesity and comorbidities to premature aging. While previous research has demonstrated the association between specific comorbidities (e.g., type 2 diabetes, hypertension) and increased inflammation, oxidative stress, and telomere attrition [13–16], it remains unclear whether the aging-related changes are determined by obesity itself or the cumulative effect of comorbidities.

Given the increasing prevalence of severe obesity, it is essential to evaluate how obesity interacts with comorbidities to accelerate biological aging and to identify whether the presence of comorbidities leads to additive or synergistic effects. Investigating differences between individuals with severe obesity who have comorbidities and those who do not is particularly relevant, as it may clarify whether interventions targeting comorbidities could mitigate aging-related outcomes in populations with severe obesity. Moreover, exploring this distinction may reveal whether the mechanisms of premature aging differ between these subgroups, thereby informing more tailored prevention or treatment strategies.

There are several types of biological age markers from which we can distinguish inflammatory levels, telomere length, cognitive abilities, and metabolic age [17]. Telomere shortening is a natural process that progresses with age, but accumulating inflammatory processes, oxidative stress, and DNA-damaging agents lead to excessive telomere attrition and shortening [18]. Upon aging, a substantial portion of the population experiences cognitive decline, which constitutes the foremost risk factor for the onset of neurodegenerative conditions, such as Alzheimer’s disease (AD). Obesity in mid-life represents a noteworthy risk factor for the emergence of AD and vascular dementia during the later stages of life; however, the factors and mechanisms underlying the deterioration of cognitive function remain unclear [19,20]. Metabolic age is a parameter referring to metabolic efficiency. It is clear that the basal metabolic rate decreases almost linearly with age; however, an increase in body fat and a decrease in muscle mass significantly impact the deterioration of metabolic age.

Given this context, the present study aimed to verify the effects of obesity per se or associated comorbidities on features of premature aging and to investigate correlations between individual obesity-related comorbidities and biological age markers. By comparing patients with severe obesity with and without comorbidities, this study provides a comprehensive assessment of the independent and combined effects of obesity and its associated conditions on biological age markers, offering new insights into the multifaceted implications of severe obesity for the aging process. The novelty of the present study is the simultaneous indication of different aspects of aging through a comprehensive assessment of various markers of biological age.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This prospective cross-sectional study included 129 subjects aged between 18 and 65 years. The participants were recruited from the general surgery department of an academic hospital and a specialized private medical center dedicated to promoting well-being and extending lifespans. The participants were divided into two groups based on BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Individuals with severe obesity were qualified for laparoscopic sleeve gastrectomy in accordance with the guidelines of The Metabolic and Bariatric Surgery Chapter of the Association of Polish Surgeons with a body mass index (BMI)  $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$  or BMI  $\geq 35 \text{ kg}/\text{m}^2$  with comorbidities [21]. The patients with obesity were divided into two subgroups: patients with obesity and comorbidities (O+C) ( $n = 78$ ) and patients without comorbidities (O–C) ( $n = 31$ ). Eligibility for the groups was accomplished based on past medical history, laboratory results, and results of tests routinely conducted before bariatric surgery. The control group ( $n = 30$ ) comprised participants who had never suffered from obesity or comorbidities and maintained a BMI within the range of 18.5 to 24.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Subjects were excluded from the study if they did not participate in the study, exhibited active inflammation, suffered from depression, neurological disorders, or any condition affecting cognitive function, consumed medications impairing cognitive function, or experienced pregnancy within the preceding 6 months.

The medical interviews, body composition, markers of inflammation, interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP), telomere length (TL), cognitive function tests, and metabolic age were assessed in all participants.

First, the differences in the examined parameters were compared among the three groups (O+C, O–C, and HC). Second, the relationships between BMI, comorbidities, inflammatory markers, telomere length, cognitive function, and metabolic age were assessed. The main components of metabolic syndrome—hypertension, dyslipidemia, and prediabetes/diabetes—were selected as comorbidities.

### 2.2. Endpoints of the Study

The primary endpoint was to assess the associations between markers of biological aging (inflammatory markers, telomere length, cognitive function, and metabolic age) and severe obesity, with subgroup analyses based on the presence or absence of obesity-related comorbidities.

The second endpoint explored the relationship between individual obesity-related comorbidities (prediabetes/diabetes, hypertension, and atherogenic dyslipidemia) and markers of biological aging (inflammatory markers, telomere length, cognitive function, and metabolic age).

### 2.3. Biological Age Markers

#### IL-6 and CRP examination

##### Blood sample collection and storage:

Blood samples were collected from the cephalic vein of all study participants after an overnight fast. Then, all the samples were centrifuged at  $1000 \times g$  for 15 min at room temperature, after which the serum was collected. The serum specimens were stored at  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  until further analysis.

##### Quantification of serum IL-6 and CRP

The IL-6 and CRP concentrations in the serum were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Bio-Techne, Dublin, Ireland). All procedural steps were performed according to the manufacturer's instructions and

recommendations. The concentrations of IL-6 and CRP were expressed as pg/mL and mg/L, respectively.

#### Telomere length

##### Extraction of Genomic DNA:

A NucleoSpin Blood Purification Kit (Macherey Nagel, Düren, Germany) was utilized to extract genomic DNA from blood samples following the manufacturer's guidelines. The resulting DNA was dissolved in EB buffer. Subsequently, each DNA sample was quantified for concentration using a Qubit fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), and the integrity of the DNA was assessed using an Agilent 2100 Bioanalyzer.

##### Telomere Length Analysis

Digital PCR technology was employed to determine the absolute telomere length (aTL) values. High-molecular-weight DNA was diluted with molecular-grade water to achieve a concentration of 1 ng/2 µL. For analysis, 1 ng of DNA was used as input material. All samples were measured in triplicate on the same plate and then averaged. PCR amplification was conducted in a Qiagen QIacuity Digital PCR Machine. The thermal profile for digital PCR was adapted based on the qPCR method developed by Cowton with specific modifications (details available upon request) [22]. Each plate included a nontemplate control, and three established reference DNA controls were run in triplicate as positive controls. The forward and reverse telomere primer sequences were adapted from Cowton and are as follows:

Forward: 5'-cggttgtttgggtt-gggttgggttgggttgggtt-3'.

Reverse: 5'-ggcttgcttaccctaccctaccctaccctaccct-3'.

##### Cognitive function assessment

In each patient, cognitive functions were examined. Test interpretation was conducted by a clinical psychologist affiliated with the university hospital.

We used the Color Trails Test (CTT test) to assess the speed of task solving, metastability of attention, and sequential processing (Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warsaw, Poland). The CTT test comprises two components, CTT-1 and CTT-2. In CTT-1, the individual is instructed to sequentially connect numbers within a circular pattern. In CTT-2, an additional challenge is introduced, requiring the numbers to be connected while alternating colors. The completion time of the test was measured, with a faster completion time resulting in a higher score. Standard scores, adjusted for age and educational level of the subjects, were obtained from the raw scores. The results from CTT tests were converted into standard scores and T-scores and the corresponding centile norms, from which a clinical interpretation of performance was obtained. The paper presented standardized TEN values. The higher the TEN score, the better the outcome [23].

Second, we used the Wisconsin test to assess executive functions. With it, the ability to reason abstractly and the ability to change cognitive strategies in response to changing environmental conditions can be assessed. The number of attempts needed to discern the sorting criteria was recorded, with fewer attempts leading to a higher score [24].

##### Metabolic Age

Body composition analysis was performed using a Tanita BC-601 Body Composition Analyzer (Tanita Europe B.V., Amsterdam, The Netherlands) at the surgery department and private preventive medicine center. Metabolic age is determined by comparing a person's basal metabolism with the average metabolic rate of a person of the same chronological age using an algorithm built into the TANITA system [25].

#### 2.4. Assessment of Metabolic Syndrome Components and Comorbidities

As part of routine testing, hemoglobin A1c (HbA1c) levels and lipid profiles were determined. During the assessment of comorbidities, parameters were used to assess the

presence of prediabetes or diabetes and dyslipidemia. An HbA1c  $\geq 5.7\%$  was considered a parameter indicative of prediabetes, and an HbA1c  $\geq 6.5\%$  or a previous medical history of diabetes was considered indicative of diabetes. A value  $\geq 3.4$  mmol/l for the non-HDL parameter or the use of hypolipemic drugs was considered indicative of the presence of dyslipidemia. The patients' medical history was checked for the presence of hypertension and other comorbidities.

### 2.5. Statistical Analysis

$p = 0.05$  was considered to indicate statistical significance. The choice of test (ANOVA vs. Kruskal–Wallis) depended on the conformity of the distribution of the variable in the subgroup to the normal distribution. Conformity to the normal distribution was assessed by analysis of histograms, kurtosis, skewness, and their standard errors. As there was a lack of conformity to the normal distribution in at least one subgroup for each of the quantitative variables analyzed, the nonparametric Kruskal–Wallis test was used for comparisons.

A linear regression method was used to assess the second endpoint. The main components of metabolic syndrome—hypertension, dyslipidemia, and prediabetes/diabetes—were selected as comorbidities.

Seven models were constructed in which parameters of inflammation (CRP or IL-6), telomere length, measures of cognitive function (CTT1-TEN, CTT2-TEN, and number of card-sorting test trials), and metabolic age parameters were used as the dependent variables. In models where the dependent variable was a parameter of inflammation, age, BMI, and the aforementioned components of metabolic syndrome were selected as predictors (independent variables). In the models with cognitive test scores, the same predictors were included as in the inflammation models, with the additional inclusion of CRP. CRP was chosen to standardize for possible additional somatic conditions not included in the model that could run with an increase in CRP and affect cognitive function (cancer, immune diseases, endocrine diseases, inflammation, etc.). Forced entry was chosen as the method for introducing predictors into the model. The following assumptions of the linear model were assessed: (1) linearity (analysis of scatter plots of the dependent variable and predictors) and (2) homoscedasticity, linearity, and normality of residuals (assessed by analyzing histograms of residuals and plots of standardized predicted values vs. standardized residuals). The data were analyzed for outliers and influential observations (by checking standardized residuals, Cook's distance, the Mahalanobis distance, and 'impact' statistics (average leverage)). A variance inflation factor (VIF) was calculated for each model, where values  $> 10$  indicate significant collinearity.

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of the Group

No differences regarding age or sex were observed between the groups. The healthy controls had higher education levels than the patients with obesity. The two obesity subtypes did not differ in terms of obesity duration or BMI (Table 1).

Table 1. Characteristics of the groups.

Parameter	O+C	O–C	HC
Total, n	78	21	30
Mean age, years (M $\pm$ SD)	43.33 $\pm$ 10.49	38.4 $\pm$ 8.51	44.5 $\pm$ 8.55
Sex (female), n (%)	27 (34.6)	7 (33.3)	10 (33.3)
Education			
primary, n (%)	1 (1.3) * $\&$	0 (0)	0 (0)

Table 1. Cont.

Parameter	O+C	O−C	HC
vocational, n (%)	3 (3.84) * <sup>&amp;</sup>	3 (14.3) <sup>&amp;</sup>	0 (0)
secondary, n (%)	35 (44.88) * <sup>&amp;</sup>	4 (19.0) <sup>&amp;</sup>	0 (0)
higher education, n (%)	39 (50) <sup>&amp;</sup>	14 (66.7) <sup>&amp;</sup>	30 (100)
Prediabetes /diabetes, n (%)	47 (60.3)	-	-
Hypertension, n (%)	36 (46.2)	-	-
Atherosclerosis, n (%)	34 (43.6)	-	-
Arthritis, n (%)	5 (6.4)	-	-
Psoriasis, n (%)	5 (6.4)	-	-
PCOS, n (%)	2 (2.6)	-	-
Nonalcoholic fatty liver disease, n (%)	3 (3.8)	-	-
Hypothyroidism, n (%)	13 (16.7)	-	-
Graves-basedov disease, n (%)	3 (3.00)	-	-
Obstructive sleep apnea, n (%)	2 (2.6)	-	-
Asthma, n (%)	5 (6.4)	-	-
COPD, n (%)	1 (1.3)	-	-
Duration of obesity, years (M ± SD)	20.31 ± 11.2	20.31 ± 10.02	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), (M ± SD)	44.98 ± 6.06 <sup>&amp;</sup>	44.34 ± 6.3 <sup>&amp;</sup>	23.06 ± 3.13
Muscle mass, kg (M ± SD)	65.45 ± 14.13 <sup>&amp;</sup>	64.83 ± 11.13 <sup>&amp;</sup>	50.88 ± 12.21
Percentage of body fat, % (M ± SD)	46.15 ± 6.83 <sup>&amp;</sup>	45.6 ± 7.24 <sup>&amp;</sup>	24.3 ± 7.97
Visceral fat index (n), M ± SD	19 ± 8 <sup>&amp;</sup>	18 ± 7 <sup>&amp;</sup>	5 ± 3
Basal metabolic rate (kcal)	2201 ± 328 <sup>&amp;</sup>	2179 ± 481 <sup>&amp;</sup>	1578 ± 362

BMI, body mass index. \* Significantly different from O−C, <sup>&</sup> Significantly different from HC;  $p \leq 0.05$ .

### 3.2. The Impact of Obesity-Related Comorbidities on Premature Aging

Differences in chronological age, inflammatory markers (CRP, IL-6), telomere length, cognitive function (CTT-1 TEN, CTT-2 TEN, number of trials in Wisconsin Card Sorting Test), and metabolic age between a group of patients with obesity and comorbidity, obesity without comorbidity and healthy subjects were tested.

The Kruskal–Wallis nonparametric test was used to assess the statistical significance of the differences presented (Table 2), (Figure 1).

Table 2. The differences in chronological age markers between O+C, O−C, and HC according to the Kruskal–Wallis test.

	Kruskal–Wallis Test Parameters	Pairwise Comparisons <sup>a</sup>
Chronological age	H(2) = 5.88, $p = 0.053$	HC vs. O+C: $p > 0.999$ HC vs. O−C: $p = 0.057$ O+C vs. O−C: $p = 0.124$
CRP	H(2) = 68.11, $p < 0.001$	HC vs. O+C: $p < 0.001$ * HC vs. O−C: $p < 0.001$ * O+C vs. O−C: $p > 0.999$
IL-6	H(2) = 68.25, $p < 0.001$	HC vs. O+C: $p < 0.001$ * HC vs. O−C: $p < 0.001$ * O+C vs. O−C: $p > 0.999$
Telomere length	H(2) = 8.28, $p = 0.016$	HC vs. O+C: $p = 0.028$ * HC vs. O−C: $p = 0.043$ * O+C vs. O−C: $p > 0.999$

Table 2. Cont.

	Kruskal–Wallis Test Parameters	Pairwise Comparisons <sup>a</sup>
CTT1-TEN	H(2) = 1.08, <i>p</i> = 0.584	HC vs. O+C: <i>p</i> > 0.999 HC vs. O–C: <i>p</i> > 0.999 O+C vs. O–C: <i>p</i> > 0.999
CTT2-TEN	H(2) = 2.7, <i>p</i> = 0.260	HC vs. O+C: <i>p</i> = 0.327 HC vs. O–C: <i>p</i> > 0.999 O+C vs. O–C: <i>p</i> > 0.999
Number of trials	H(2) = 15.52, <i>p</i> < 0.001	HC vs. O+C: <i>p</i> = 0.005 * HC vs. O–C: <i>p</i> = 0.001 * O+C vs. O–C: <i>p</i> = 0.369
Metabolic age	H(2) = 42.05, <i>p</i> < 0.001	HC vs. O+C: <i>p</i> < 0.001 * HC vs. O–C: <i>p</i> = 0.001 * O+C vs. O–C: <i>p</i> = 0.525

<sup>a</sup>—Adjusted with Bonferroni correction, CRP—C-reactive protein, CTT1-TEN—TEN results from the Color Trails Test, CTT2-TEN—TEN results from the Color Trails Test 2, HC—healthy controls, IL-6—interleukin-6, O+C—patients with obesity and comorbidities, O–C—patients without comorbidities, number of trials—number of tries in the Wisconsin Card Sorting Test, \* *p* < 0.05.

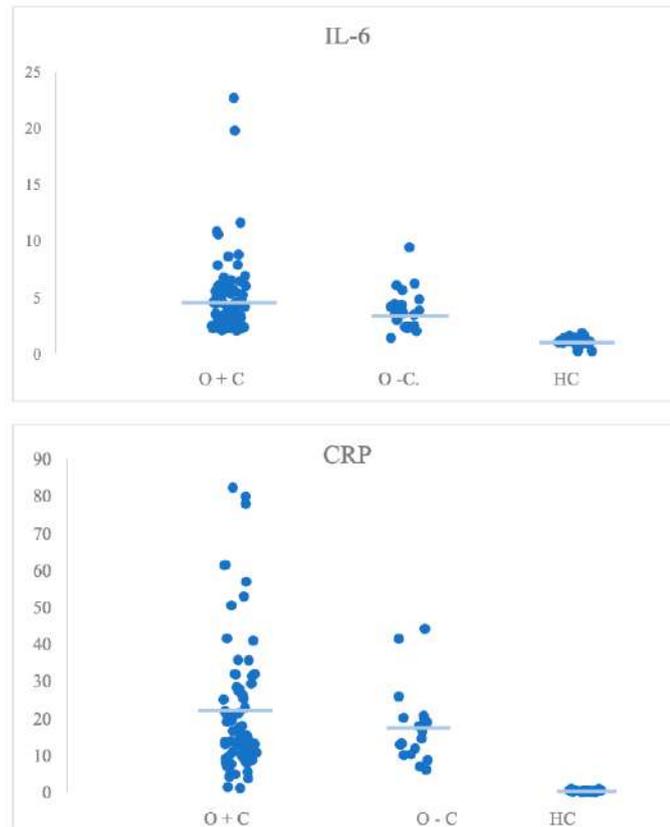


Figure 1. Cont.

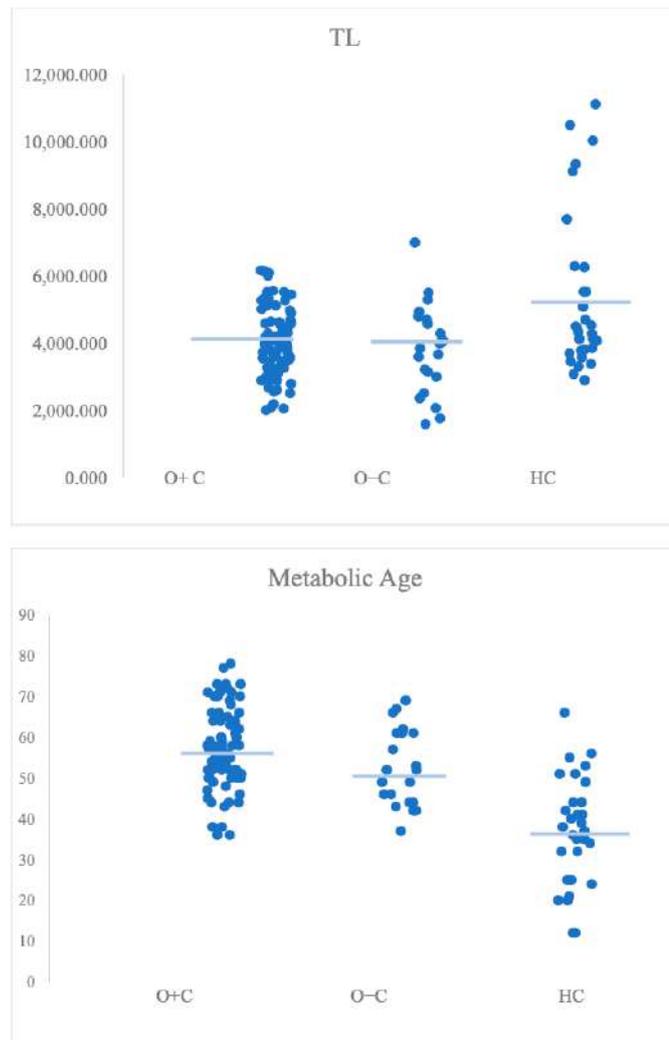
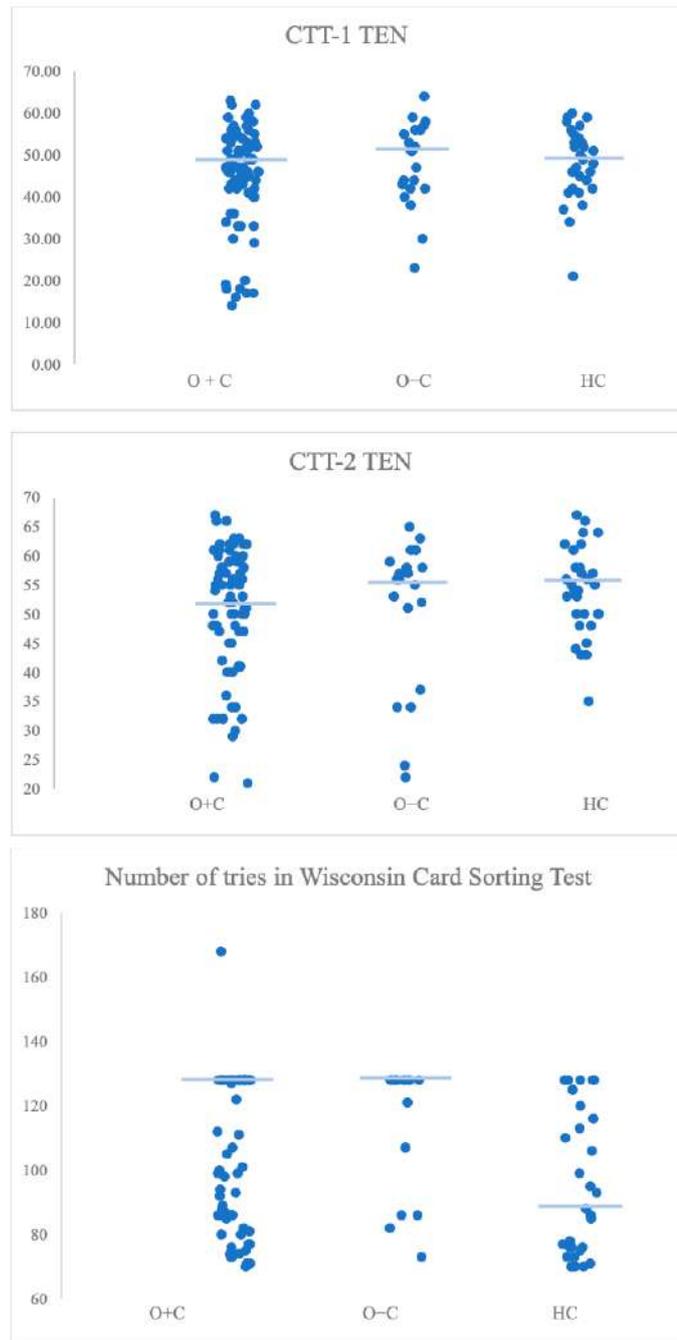


Figure 1. Cont.



**Figure 1.** Dot plots representing the differences in levels of biological age markers between O+C, O-C, and HC. CRP—C-reactive protein, CTT-1 TEN—TEN results from the Color Trails Test, CTT-2

TEN—TEN results from the Color Trails Test 2, HC—healthy controls, IL-6—interleukin-6, O+C—patients with obesity and comorbidities, O–C—patients without comorbidities, TL—telomere length, blue line—median. The figure was created using Microsoft Excel version 16.66.1 (22101101).

Statistically significant differences in CRP levels were detected between the group with obesity and comorbidities ( $M = 15.25$ ,  $IQR = 17.5$ ) and the healthy group ( $M = 0.5$ ,  $IQR = 0.3$ ) ( $p < 0.001$ ) and between the group with obesity without comorbidities ( $M = 15.6$ ,  $IQR = 10.1$ ) and the healthy group ( $M = 0.5$ ,  $IQR = 0.3$ ) ( $p < 0.001$ ). Both groups with obesity had higher CRP levels than the control group. Comorbidities did not affect CRP levels among patients with obesity ( $p > 0.999$ ).

Additionally, in terms of the IL-6 parameter, higher IL-6 levels were detected between the two groups of patients who were obese and the healthy group ( $M = 3.62$ ,  $IQR = 2.9$  vs.  $M = 1.15$ ,  $IQR = 0.23$ ), ( $p < 0.001$ ) and ( $M = 3.81$ ,  $IQR = 2.2$  vs.  $M = 1.15$ ,  $IQR = 0.23$ ), ( $p < 0.001$ ), but no differences were detected between the subgroups of patients with obesity with and without comorbidities ( $p > 0.999$ ).

### 3.3. Telomere Length

Patients with obesity had significantly shorter telomeres than healthy individuals ( $M = 3987$ ,  $IQR = 1456$  vs.  $M = 4392$ ,  $IQR = 2510$ ) ( $p = 0.022$ ). The same difference was observed between patients with obesity without comorbidities and healthy individuals ( $M = 3851$ ,  $IQR = 1996$  vs.  $M = 4392$ ,  $IQR = 2510$ ) ( $p = 0.043$ ). No effect of comorbidities such as obesity on telomere length was observed. ( $p > 0.0999$ ).

### 3.4. Cognitive Function

In terms of the CTT test, neither the CTT-1 ( $M = 47$ ,  $IQR = 12$  vs.  $M = 51$ ,  $IQR = 14$  vs.  $M = 49$ ,  $IQR = 12$ ) ( $p > 0.05$ ) nor the CTT-2 ( $M = 51$ ,  $IQR = 19$  vs.  $M = 56$ ,  $IQR = 23$  vs.  $M = 55$ ,  $IQR = 9$ ) showed statistically significant differences between any of the groups ( $p > 0.999$ ).

In terms of executive function, the Wisconsin Card Sorting Test showed a significantly worse outcome in patients with obesity with comorbidities than in healthy patients ( $M = 127$ ,  $IQR = 42$  vs.  $M = 87$ ,  $IQR = 42$ ), ( $p = 0.004$ ) and patients with obesity without comorbidities than in healthy patients ( $M = 128$ ,  $IQR = 17$  vs.  $M = 87$ ,  $IQR = 42$ ),  $p = 0.001$ . Patients with obesity with or without comorbidities did not differ in the number of attempts to complete the test ( $p = 0.401$ ).

### 3.5. Metabolic Age

Both groups of patients with obesity and without obesity presented significantly greater metabolic age ( $M = 57$ ,  $IQR = 13$  vs.  $M = 38$ ,  $IQR = 20$ ), ( $p < 0.001$ ), ( $M = 52$ ,  $IQR = 17$  vs.  $M = 38$ ,  $IQR = 20$ ), ( $p = 0.001$ ), but comorbidities did not differ between subgroups of patients with obesity ( $p > 0.999$ ).

### 3.6. Effects of Individual Obesity-Related Diseases, Including Prediabetes/Diabetes, Hypertension, and Atherogenic Dyslipidemia, on Biological Age Markers

Linear regression was used to assess the potential relationships between BMI, comorbidities and inflammation, telomere length, cognitive function, or metabolic age. The main components of metabolic syndrome (prediabetes/diabetes, hypertension, atherogenic dyslipidemia) were selected as comorbidities.

Seven models with inflammatory parameters (CRP or IL-6), telomere length, measures of cognitive function (CTT1-TEN, CTT2-TEN, and the number of trials in the Wisconsin Card Sorting Test), and metabolic age as the dependent variables were built.

The detailed results of the regression model are described in the Online Supplementary Materials.

The model for CRP, CTT-1, and metabolic age was statistically significant.

The presence of prediabetes, diabetes, hypertension, or atherogenic dyslipidemia in obese individuals was not shown to significantly affect inflammatory parameters (CRP, IL-6). Only BMI had a significant effect on CRP levels.

The presence of prediabetes, diabetes, hypertension, or dyslipidemia has not been shown to affect telomere length.

In terms of cognitive functioning, a significant effect of the presence of hypertension in obese individuals on the deterioration of the CTT-1 TEN score according to the color-linked test was observed. Other components of metabolic syndrome that cooccur with obesity were not shown to significantly affect the deterioration of cognitive function. However, the effect of CRP on the deterioration of cognitive function was observed.

Additionally, no significant correlation was found between components of metabolic syndrome and metabolic age in patients with obesity. The analysis revealed that the sole determinant influencing the metabolic age parameter was the chronological age of the subjects under study.

#### 4. Discussion

This is one of the few studies investigating the link between obesity-related comorbidities and aging in several aspects by indicators of inflammatory parameters, telomere length, cognitive function, and metabolic age.

An increasing number of studies are attempting to understand aging in individuals with obesity and highlight that obesity and diabetes contribute to accelerated aging, leading to the premature onset of the senescent state and contributing to the emergence of age-related diseases [26,27]. However, the role of comorbidities in obesity-induced aging is unclear. Some research indicates that accumulating metabolic diseases (hypertension, dyslipidemia, diabetes type 2) increase aging rates and cardiovascular incidents (Park et al.) [28]. Comorbidity is associated with increased levels of inflammatory markers [29–31], and it has been repeatedly demonstrated that the simultaneous presence of several diseases influences the premature death of patients hospitalized for various causes [32–34].

Our results, however, suggest that the influence of obesity on premature aging remains a robust factor independent of associated comorbidities.

We detected significant differences in biological age markers (CRP, IL-6, telomere length, metabolic age) between individuals with obesity and healthy controls, but no differences were detected between patients with and without comorbidities. In terms of cognitive function, both groups with obesity showed significant impairments in executive function, abstract reasoning, and adaptability compared to healthy controls, with no differences between the groups with and without comorbidities.

By examining the impact of metabolic syndrome components on premature aging, we found that hypertension in individuals with obesity may impair cognitive function. Additionally, elevated inflammation levels in obese individuals appear to affect cognitive abilities.

In a study by Diego T. Brunelli et al., similar conclusions were drawn, emphasizing the dominant role of obesity, regardless of associated disease, in increased gene expression of markers associated with inflammation and immunosenescence in circulating leukocytes of patients with obesity, with minimal additional impact from the presence of type 2 diabetes [35]. Wang et al. showed that obesity induces accelerated aging of T cells, leading to tumor progression, which is driven, at least in part, by leptin signaling [36]. Our findings also demonstrated that the significant increase in CRP parameters was attributed solely to BMI rather than comorbidities.

Obesity is linked to shorter telomeres, and diseases such as type 2 diabetes and cardiovascular disease further emphasize this effect [37,38]. Our study demonstrated that obesity alone influences shorter telomeres, regardless of other comorbidities, including diabetes, hypertension, or dyslipidemia. Similarly, Grun et al. reported that individuals with obesity, irrespective of comorbidities, had shorter telomeres, greater levels of negative regulators of the shelterin complex, increased lipid peroxidation, and elevated oxidized protein levels [39].

Comorbidities, as evidenced by studies such as Kim et al., are correlated with cognitive decline [31]. O.A. Trubinkov et al. reported that patients with diabetes and poorer metabolic profiles performed worse on neuropsychological tests after coronary artery bypass graft surgery than those without diabetes and who had healthier metabolic profiles [40]. On the other hand, in a study published by Anna M. Herghelegiu et al., selected metabolic parameters (fasting glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels) did not correlate significantly with cognitive function [41]. In our study, we found that individuals with obesity, regardless of comorbidities, performed worse in cognitive tests, particularly in executive functions, and further analysis suggested that hypertension or inflammation accumulation in individuals with obesity might contribute to cognitive decline. Endothelial dysfunction, carotid stiffness, intima-media thickness, and increased inflammation of the microvasculature in individuals with hypertension might play a role in cognitive impairment in adults with obesity [42,43].

Our findings align with those of Gatto et al. [44], who identified hypertension as the only metabolic syndrome risk factor independently associated with lower cognitive function in verbal learning, semantic memory, and global cognition. Cavalieri et al. reported that metabolic syndrome worsens memory and executive function, particularly in men with high CRP levels [45]. The association between hypertension, CRP, and cognitive impairment in individuals with obesity indicates a greater risk of cerebral vascular damage and neurodegeneration in those with generalized atherosclerosis. Elevated inflammatory markers are linked to increased dementia risk, and obesity in youth is associated with dementia after age 65 [46,47].

Based on our findings, it is crucial to prioritize the treatment of obesity itself, independent of managing comorbidity parameters, to mitigate the risk of premature aging. Future research is necessary to determine the specific stage of obesity at which premature aging becomes evident.

#### *Strength and Limits*

The relationships among obesity, comorbidities, and aging remain unclear due to inconsistencies in age markers, methodological variations, demographic differences, and challenges in isolating specific effects of obesity-related conditions. Our study also has several limitations, including a small sample size due to funding constraints and an uneven distribution of participants, with few individuals with obesity without comorbidities. This reflects the rarity of severe obesity without comorbidities.

## 5. Conclusions

In conclusion, severe obesity, regardless of the associated disease, induces increased premature aging. Additionally, the presence of hypertension in individuals with severe obesity and increased inflammatory levels might influence the worsening of cognitive function.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina61020293/s1>. Table S1: Linear regression models on associations between BMI, comorbidities (prediabetes/diabetes, hypertension, and atherogenic dyslipidemia), and biological age markers: inflammatory markers (CRP and IL-6), telomere length,

cognitive function assessment: TEN results of Color Trails Test (CTT-1 and CTT-2 TEN), number of trials in Wisconsin Card Sorting Test, and metabolic age parameter.

**Author Contributions:** A.D., B.Z. and P.M.: conceptualization; A.D., B.Z., I.K., K.C. (Karol Ciszek), P.T., K.C. (Katarzyna Cyranka), M.W. and P.M.: methodology; A.D., B.Z., I.K., K.C. (Karol Ciszek), P.T., K.C. (Katarzyna Cyranka), M.W. and P.M.: data collection, investigation, funding acquisition; A.D., A.G., W.S. and P.M.: software; A.D., B.Z., A.G., W.S. and P.M.: data analysis; A.D., B.Z., A.G., I.K., K.C. (Karol Ciszek), P.T., K.C. (Katarzyna Cyranka), W.S., M.W. and P.M.: writing—original draft preparation; A.D., A.G., W.S. and P.M.: visualization; A.D., B.Z. and P.M.: supervision, project administration. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education, Republic of Poland, from budgetary funds for science (2019–2021) as a research project under the “Diamond Grant” program (No. DI2018 013048; 0130/DIA/2019/48).

**Institutional Review Board Statement:** All procedures performed in studies involving human participants were under the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University (19 September 2019, reference number: 1072.6120.201.2019).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent to participate in the study was obtained from all individual participants included in the study.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are not openly available and are available from the corresponding author upon reasonable request. The administrator of the database is the Jagiellonian University Medical College in Krakow.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

## References

1. World Obesity Federation. *The Economic Impact of Overweight & Obesity in 2020 and 2060*; World Obesity Federation: London, UK, 2022.
2. Bray, G.A.; Heisel, W.E.; Afshin, A.; Jensen, M.D.; Dietz, W.H.; Long, M.; Kushner, R.F.; Daniels, S.R.; Wadden, T.A.; Tsai, A.G.; et al. The science of Obesity management: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* **2018**, *39*, 79–132. [[CrossRef](#)]
3. da Costa, J.P.; Vitorino, R.; Silva, G.M.; Vogel, C.; Duarte, A.C.; Rocha-Santos, T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms, and future prospects. *Aging Res. Rev.* **2016**, *29*, 90–112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kumar, S.; Vijayan, M.; Bhatti, J.S.; Reddy, P.H. MicroRNAs as Peripheral Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2017**, *146*, 47–94.
5. Jura, M.; Kozak, L.P. Obesity and related consequences to aging. *Age* **2016**, *38*, 23. [[CrossRef](#)]
6. Tzanetakou, I.P.; Katsilambros, N.L.; Benetos, A.; Mikhailidis, D.P.; Perrea, D.N. Is obesity linked to aging?: Adipose tissue and the role of telomeres. *Aging Res. Rev.* **2012**, *11*, 220–229. [[CrossRef](#)]
7. Shay, J.W. Telomeres and aging. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2018**, *52*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Rifai, N.; Ridker, P.M. Population Distributions of C-reactive Protein in Apparently Healthy Men and Women in the United States: Implication for Clinical Interpretation. *Clin. Chem.* **2003**, *49*, 666–669. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Imhof, A.; Fröhlich, M.; Loewel, H.; Helbecque, N.; Woodward, M.; Amouyel, P. Distributions of C-reactive Protein Measured by High-Sensitivity Assays in Apparently Healthy Men and Women from Different Populations in Europe. *Clin. Chem.* **2003**, *49*, 669–672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Donath, M.Y.; Shoelson, S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2011**, *11*, 98–107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Kobiyama, K.; Ley, K. Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease with an Autoimmune Component. *Circ. Res.* **2018**, *123*, 1118–1120. [[CrossRef](#)]
12. Beurel, E.; Toups, M.; Nemeroff, C.B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* **2020**, *107*, 234–256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Chaithanya, V.; Kumar, J.; Leela, K.V.; Murugesan, R.; Angelin, M.; Satheesan, A. Impact of telomere attrition on diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Epidemiol. Manag.* **2023**, *12*, 100174. [[CrossRef](#)]
14. Zhao, J.; Miao, K.; Wang, H.; Ding, H.; Wang, D.W. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e79993. [[CrossRef](#)]
15. El Hadri, K.; Smith, R.; Duplus, E.; El Amri, C. Inflammation, Oxidative Stress, Senescence in Atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an Emerging Therapeutic Target. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *23*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Zhang, Z.; Zhao, L.; Zhou, X.; Meng, X.; Zhou, X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 1098725. [[CrossRef](#)]
17. Guerville, F.; De Souto Barreto, P.; Ader, I.; Andrieu, S.; Casteilla, L.; Dray, C.; Fazilleau, N.; Guyonnet, S.; Langin, D.; Liblau, R.; et al. Revisiting the Hallmarks of Aging to Identify Markers of Biological Age. *J. Prev. Alzheimers Dis.* **2020**, *7*, 56–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Zadeh, F.A.; Bokov, D.O.; Yasin, G.; Vahdat, S.; Abbasalizad-Farhangi, M. Central obesity accelerates leukocyte telomere length (LTL) shortening in apparently healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2023**, *63*, 2119–2128. [[CrossRef](#)]
19. Xu, W.L.; Atti, A.R.; Gatz, M.; Pedersen, N.L.; Johansson, B.; Fratiglioni, L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study. *Neurology* **2011**, *76*, 1568–1574. [[CrossRef](#)]
20. Whitmer, R.A.; Gunderson, E.P.; Barrett-Connor, E.; Quesenberry, C.P., Jr.; Yaffe, K. Obesity in middle age and future risk of dementia: A 27 year longitudinal population based study. *BMJ* **2005**, *330*, 1360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Szeliga, J.; Wyleżoń, M.; Major, P.; Budzyński, A.; Binda, A.; Proczko-Stepaniak, M.; Boniecka, I.; Matlok, M.; Sekula, M.; Kaska, L.; et al. Metabolic and bariatric surgery chapter of the association of Polish surgeons. Bariatric and metabolic surgery care standards. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech.* **2020**, *15*, 391–394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Cawthon, R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, e47. [[CrossRef](#)]
23. D'Elia, L.F.; Satz, P.; Uchiyama, C.L.; White, T. *Color Trails Test*; PAR: Odessa, FL, USA, 1996.
24. Ashendorf, L.; McCaffrey, R.J. Exploring age-related decline on the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin. Neuropsychol.* **2008**, *22*, 262–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Lee, Y.C.; Lee, Y.H.; Chuang, P.N.; Kuo, C.S.; Lu, C.W.; Yang, K.C. The utility of visceral fat level measured by bioelectrical impedance analysis in predicting metabolic syndrome. *Obes. Res. Clin. Pract.* **2020**, *14*, 519–523. [[CrossRef](#)]
26. Chen, R.; Zhan, Y.; Pedersen, N.; Fall, K.; Valdimarsdóttir, U.A.; Hägg, S.; Fang, F. Marital status, telomere length and cardiovascular disease risk in a Swedish prospective cohort. *Heart* **2019**, *106*, 267–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Palmer, A.K.; Gustafson, B.; Kirkland, J.L.; Smith, U. Cellular senescence: At the nexus between ageing and diabetes. *Diabetologia* **2019**, *62*, 1835–1841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
28. Park, Y.S.; Ryu, G.W.; Choi, M. Multiple metabolic comorbidities and their consequences among patients with peripheral arterial disease. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0268201. [[CrossRef](#)]
29. Valderas, J.M.; Starfield, B.; Roland, M. Multimorbidity's many challenges: A research priority in the UK. *BMJ* **2007**, *334*, 1128. [[CrossRef](#)]
30. Kao, S.L.; Wang, J.H.; Chen, S.C.; Li, Y.Y.; Yang, Y.L.; Lo, R.Y. Impact of Comorbidity Burden on Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study of Older Adults with Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2021**, *50*, 43–50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Kim, S. Cognitive Function, and Its Relationships with Comorbidities, Physical Activity, and Muscular Strength in Korean Older Adults. *Behav. Sci.* **2023**, *13*, 212. [[CrossRef](#)]
32. Fachri, M.; Hatta, M.; Widowati, E.; Akaputra, R.; Dwiyantri, R.; Syukri, A.; Junita, A.R.; Febrianti, A.; Primaguna, M.R. Correlations between comorbidities, chest X-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. *Ann. Med. Surg.* **2022**, *77*, 103553. [[CrossRef](#)]
33. Eloueyk, A.K.; Alameddine, R.Y.; Osta, B.A.; Awad, D.M. Correlations between serum inflammatory markers and comorbidities in patients with end-stage renal disease. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* **2019**, *14*, 547–552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Viasus, D.; Simonetti, A.F.; Estupiñan-Bohórquez, A.F.; Carratalà, J. Effects of age and comorbidities on serum levels of inflammatory markers in community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest.* **2021**, *51*, e13480. [[CrossRef](#)]
35. Brunelli, D.T.; Boldrini, V.O.; Bonfante, I.L.P.; Duft, R.G.; Mateus, K.; Costa, L.; Chacon-Mikahil, M.P.; Teixeira, A.M.; Farias, A.S.; Cavaglieri, C.R. Obesity Increases Gene Expression of Markers Associated with Immunosenescence in Obese Middle-Aged Individuals. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 806400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Wang, Z.; Aguilar, E.G.; Luna, J.L.; Dunai, C.; Khuat, L.T.; Le, C.T.; Mirsoian, A.; Minnar, C.M.; Stoffel, K.M.; Sturgill, I.R.; et al. Paradoxical Effects of Obesity on T-Cell Function During Tumor Progression and PD-1 Checkpoint Blockade. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 141–151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Palmer, A.K.; Tchkonja, T.; LeBrasseur, N.K.; Chini, E.N.; Xu, M.; Kirkland, J.L. Cellular senescence in type 2 diabetes: A therapeutic opportunity. *Diabetes* **2015**, *64*, 2289–2298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

38. Wong, J.J.; Hong, R.; Teo, L.L.; Tan, R.S.; Koh, A.S. Atherosclerotic cardiovascular disease in aging and the role of advanced cardiovascular imaging. *NPJ Cardiovasc. Health* **2024**, *1*, 11. [\[CrossRef\]](#)
39. Gruna, L.K.; Teixeira, N.R., Jr.; von Mengden, L.; de Bastiani, M.A.; Parisi, M.M.; Bortoline, R.; Lavandoski, P.; Pierdoná, V.; Alves, L.B.; Moreira, J.C.; et al. TRF1 as a major contributor for telomeres' shortening in the context of Obesity. *Free. Radic. Biol. Med.* **2018**, *129*, 286–295. [\[CrossRef\]](#)
40. Trubnikova, O.A.; Mamontova, A.S.; Tarasova, I.V.; Maleva, O.V.; Kuzmina, A.A.; Barbarash, O.L. Association of cognitive impairments with carbohydrate and lipid metabolic parameters in type 2 diabetes mellitus patients undergoing coronary bypass surgery. *Ter. Arkhiv* **2015**, *87*, 69–75. [\[CrossRef\]](#)
41. Herghelegiu, A.M.; Nacu, R.M.; Prada, G.I. Metabolic parameters and cognitive function in a cohort of older diabetic patients. *Aging Clin. Exp. Res.* **2016**, *28*, 1105–1112. [\[CrossRef\]](#)
42. Pall, D.; Kiss, I.; Katona, E. Importance of ambulatory blood pressure monitoring in adolescent hypertension. *Kidney Blood Press. Res.* **2012**, *35*, 129–134. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Settakis, G.; Pall, D.; Molnar, C.; Katona, E.; Bereczki, D.; Fulesdi, B. Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. *Kidney Blood Press. Res.* **2006**, *29*, 306–311. [\[CrossRef\]](#)
44. Gatto, N.M.; Henderson, V.W.; St John, J.A.; McCleary, C.; Hodis, H.N.; Mack, W.J. Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* **2008**, *15*, 627–641. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Cavalieri, M.; Ropele, S.; Petrovic, K.; Pluta-Fuerst, A.; Homayoon, N.; Enzinger, C.; Grazer, A.; Katschnig, P.; Schwingenschuh, P.; Berghold, A.; et al. Metabolic syndrome, brain magnetic resonance imaging, and cognition. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 2489–2495. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Yaffe, K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: Is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **2007**, *21*, 167–171. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Tang, X.; Zhao, W.; Lu, M.; Zhang, X.; Zhang, P.; Xin, Z.; Sun, R.; Tian, W.; Cardoso, M.A.; Yang, J.; et al. Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2021**, *130*, 301–313. [\[CrossRef\]](#)

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## ORIGINAL PAPER

# Impact of metabolic bariatric surgery on reducing aging markers in patients with obesity, independently of achieving optimal total weight loss

Alicja Dudek<sup>1,7</sup>, Barbara Zapala<sup>2,6</sup>, Ilona Kawa<sup>1</sup>, Karol Ciszek<sup>1</sup>, Piotr Tylec<sup>1</sup>, Katarzyna Cyranka<sup>4,5</sup>, Michał Wysocki<sup>3</sup>, Piotr Major<sup>1</sup>

1 Second Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

2 Department of Pharmaceutical Microbiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

3 Department of General Surgery and Surgical Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Hospital in Krakow, Kraków, Poland

4 Department of Psychiatry, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

5 Department of Metabolic Diseases Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

6 University Hospital, Kraków, Poland

7 Endocrinology Department, Centre of Postgraduate Medical Education, Bielański Hospital, Warszawa, Poland

### KEY WORDS

aging, bariatric clinical effects, biological age markers, obesity

### ABSTRACT

**INTRODUCTION** Obesity, a chronic disease linked to premature aging, is increasingly managed through metabolic bariatric surgery (MBS).

**AIM** This study aimed to evaluate whether changes in biological age markers depended on the optimal weight loss rates resulting from MBS.

**MATERIALS AND METHODS** In this prospective, observational study, 100 patients with obesity scheduled for MBS from July 2020 to May 2021 underwent a 24-month postoperative follow-up. The telomere length (TL) was assessed using quantitative polymerase chain reaction. We also evaluated DNA damage, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels, total oxidant status (TOS), and the metabolic age. We checked whether the percentage of total body weight loss (%TWL) and the percentage excess weight loss (%EWL) correlated with the changes in aging markers postsurgery.

**RESULTS** Forty patients completed follow-up, with 22 achieving optimal (%TWL  $\geq 20\%$ ; %EWL  $\geq 50\%$ ) and 18 suboptimal (%TWL  $< 20\%$ ; %EWL  $< 50\%$ ) surgical outcomes. Both groups showed a significant TL increase and a reduction of DNA damage, CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels, TOS, and the metabolic age. A greater change, however, was only observed for the metabolic age in the optimal outcome group. The  $\Delta$  of change in the other aging markers did not differ between the groups.

**CONCLUSIONS** Improvements in aging markers, such as TL, DNA damage, inflammatory parameters, and TOS occur independently of weight loss rates after MBS, suggesting that weight loss indices alone

**INTRODUCTION** The rising prevalence of obesity is generating significant public concern due to its association with an increased incidence of severe cardiovascular events, diabetes, cancers, and other systemic diseases.<sup>1</sup> Obesity is a chronic, recurrent disease characterized by a state of low-grade inflammation that causes premature aging.<sup>2,3</sup> It has been shown that patients with obesity have

shorter telomeres, genome instability, increased inflammation, and elevated oxidative stress, all of them being known markers of aging.<sup>4,5</sup>

Metabolic bariatric surgery (MBS) is currently the most effective intervention for achieving substantial and sustained weight loss, as well as significantly improving or even inducing remission of associated comorbidities. Studies<sup>6-8</sup>

Correspondence to:  
Alicja Dudek, MD, Second  
Department of General Surgery,  
Jagiellonian University Medical  
College, ul. Jakubowskiego 2,  
30-688 Kraków, Poland.  
phone: +48 12 400 26 01,  
email: aia.dudek@gmail.com  
Received: February 6, 2025.  
Revision accepted: March 17, 2025.  
Published online: April 17, 2025.  
Włoszczył Inne Tech Maloinwazyjne.  
2025; XX: XXX  
doi:10.20452/witim.2025.17946  
Copyright by the Authors. 2025

ORIGINAL PAPER Evaluating weight loss and aging biomarkers post-MBS

1

demonstrated that in patients who underwent bariatric surgery, a 29% reduction in all-cause mortality was observed, as compared with non-surgical patients, over a long follow-up period. Emerging evidence<sup>9</sup> indicates that MBS not only significantly reduces all-cause mortality, but also potentially enhances overall survival and longevity. This effect may be mediated through improvements in biomarkers of biological aging and alterations in molecular pathways implicated in the aging process.<sup>10,11</sup>

Numerous studies<sup>12,13</sup> have documented the therapeutic success of MBS, typically using numerical weight loss metrics to quantify outcomes. However, those metrics often fail to capture changes in comorbidities, improvements in other objective health parameters, or reductions in mortality rates. A growing body of evidence<sup>14,15</sup> emphasizes the need to use multivariable mixed models as more accurate methods of assessing clinical effect, instead of the percentage of excess weight loss (%EWL) or the percentage of excess body mass index loss. In addition, it is unclear whether the improvement in aging parameters under MBS is directly related to weight loss, or whether there are other mechanisms that promote antiaging effects of the surgery. Other works<sup>16,17</sup> also support the hypothesis that metabolic surgery has other weight-independent beneficial effects.

**AIM** The aim of our study was to evaluate whether the change in biological age markers depended on bariatric surgery success, as assessed by weight loss rates.

**MATERIALS AND METHODS** In this prospective, observational study, a cohort of 100 patients with obesity scheduled for MBS at an academic bariatric surgery center between July 2020 and June 2021 was enrolled. A 24-month postoperative follow-up was established. All participants engaged in an extensive postoperative care program which encompassed dietary and psychological support, including a standard balanced diet.<sup>18,19</sup>

Inclusion criteria comprised body mass index (BMI) above 40 kg/m<sup>2</sup> or above 35 kg/m<sup>2</sup> with obesity-related complications, and age ranging from 18 to 60 years. Exclusion criteria were reversal bariatric surgery or previous bariatric surgery, pregnancy during the follow-up period, uncontrolled thyroid disorders, kidney diseases, pancreatitis, cancer, depression, neurological disorders, acute inflammatory symptoms or autoimmune disorders based on medical interview and medical history, any condition affecting cognitive function, or taking medications impairing cognitive function.

Medical history, anthropometric parameters, and body composition were assessed in all patients. Biological age markers, including telomere length (TL), DNA damage, levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), total oxidant status (TOS), and

the metabolic age were evaluated before and 24 months after surgery.

The patients who completed follow-up and met the inclusion criteria were assessed for the clinical effects of MBS, using standard metrics of clinical evaluation, such as the percentage of total weight loss (%TWL) calculated as (baseline weight – follow-up weight)/baseline weight] and %EWL determined as [(preoperative weight – weight on follow-up)/(preoperative weight – ideal body weight)]  $\times$  100. Weight at BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> was considered ideal.

Patients were divided into 2 groups based on whether they achieved optimal (%TWL  $\geq$ 20%; %EWL  $\geq$ 50%) or suboptimal (%TWL <20%; %EWL <50%) outcomes.<sup>20</sup> Both groups were examined for a significant reduction of aging hallmarks following MBS. Finally, a statistical analysis was performed to determine whether the  $\Delta$  of change in biological age markers differed between the groups.

#### Biological age markers

**Telomere length** Genomic DNA was extracted from blood samples using the NucleoSpin Blood Purification Kit (Macherey-Nagel, Düren, Germany) according to the manufacturer's protocol. The extracted DNA was subsequently dissolved in an EB buffer. DNA concentration was determined using a Qubit fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States), and DNA integrity was evaluated using an Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, California, United States).

Absolute TL values were determined using digital polymerase chain reaction (PCR) technology. High-molecular-weight DNA was diluted with molecular-grade water to a concentration of 1 ng/2  $\mu$ l, and 1 ng of DNA was used as the input for analysis. All samples were measured in triplicate on the same plate and then averaged. PCR amplifications were performed using the Qiagen Qiacuity Digital PCR Machine (Qiagen, Manchester, United Kingdom), following a thermal profile adapted from the quantitative PCR method developed by Cawthon,<sup>18</sup> with specific modifications (details available upon request).<sup>21</sup> Each plate included a nontemplate control, along with 3 established reference DNA controls run in triplicate as positive controls.

The forward and reverse telomere primer sequences were adapted from Cawthon<sup>18</sup> and were as follows: forward: 5'-cggttgttgggtt-gggttgggttgggttgggtt-3' and reverse: 5'-ggc ttgcctaccctaccctaccctaccctaccct-3'.

**DNA damage** Peripheral blood samples were collected from all study participants into ethylenediaminetetraacetic acid tubes and subsequently frozen at -80 °C until the 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) analysis was performed. DNA was extracted using the DNeasy Blood and Tissue Kit (Qiagen) and quantified with a NanoDrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific). The 8-OHdG

**TABLE 1** Changes in weight loss rates after surgery in the patients who completed the follow-up

Variable	All patients (n = 40)	
ΔWeight, kg	Median	-28.1 (-44.08 to -17.35)
	IQR	-75.5 to -8.7
ΔBMI, kg/m <sup>2</sup>	Mean (SD)	-11.01 (5.7)
%TWL	Mean (SD)	24.08 (12.04)
	Range	54.2–5.8
%EWL	Median	52.65 (78.99–30.67)
	IQR	164.14–11.28

Abbreviations: BMI, body mass index; %EWL, percentage of excess weight loss; IQR, interquartile range; %TWL, percentage of total weight loss

**TABLE 2** Characteristics of the study groups

Variable	Group 1, %TWL <20% (n = 18)	Group 2, %TWL ≥20% (n = 22)	P value
Age before surgery, y, median (IQR)	42.5 (39.2–52.5)	43 (35.25–49)	0.67
Sex, n (%)	Men	6 (33.3)	>0.99
	Women	12 (66.67)	
Initial weight, kg, median (IQR)	126.35 (121.75–140.75)	121.5 (110.5–146.5)	0.29
Initial BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	46.35 (5.01)	44.13 (6.25)	0.46
Body fat mass, kg, median (IQR)	62.25 (53.76–73.08)	56.3 (50.15–67.22)	0.51
Metabolic syndrome, n (%)	Yes	9 (50)	0.8
	No	9 (50)	
Current smoker, n (%)	Yes	3 (16.67)	0.68
	No	15 (83.3)	
Type of procedure, n (%)	LSG	17 (94.44)	>0.99
	LRYGB	1 (5.56)	

P value <0.05 was considered significant.

Abbreviations: LRYGB, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass; LSG, laparoscopic sleeve gastrectomy; others, see TABLE 1

levels were assessed using the EpiQuick 8-OHdG DNA Damage Quantification Direct Kit (Epigenetek, Cambridge Bioscience Ltd., Cambridge, United Kingdom), adhering to the manufacturer's instructions. Absorbance at 450 nm was measured, and values for each sample were calculated based on calibration sigmoid plots with 8-OHdG standards at varying concentrations. The results were presented as a relative quantification against a positive control provided with the kit, and normalized to the input DNA (pg) using the specified formula.

**Inflammatory parameters: interleukin 6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor α** In all participants, blood samples were drawn from the cephalic vein following an overnight fast. The samples were centrifuged at 3000 revolutions per minute for 15 minutes to separate the serum, which was then stored at -80 °C. Prior to the analysis, the serum samples were further centrifuged

at 10 000 × g for 10 minutes at 4 °C to eliminate any insoluble material.

The concentrations of IL-6 and CRP in serum were quantified using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Bio-Techne, McKinley, Minneapolis, United States). All the procedures were conducted in accordance with the assay protocols and manufacturer's guidelines. The IL-6 and CRP levels were reported in pg/ml and mg/l, respectively. The serum levels of TNF-α were determined using the Human TNF-α ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., Houston, Texas, United States), following the manufacturer's instructions. After completing all procedural steps, the mean (SD) absorbance of triplicate samples was calculated. Data analysis was performed using GraphPad Prism version 7.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, California, United States) to determine TNF-α serum concentrations. The results were obtained by reading the plate at 450 nm, and calculated based on the standard curve.

**Total oxidant status** The procedure followed the instructions included in the TOS Colorimetric Assay Kit (Elabscience). Each sample was analyzed in triplicate. The serum TOS was assessed by measuring the conversion of ferrous ions to ferric ions in the presence of various oxidative substances under acidic conditions. Xylenol orange served as an indicator to detect the rise in ferric ions, indicating the TOS. Calibration of the assay was performed using a hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) standard. TOS results were reported in μmol/l of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equivalent.

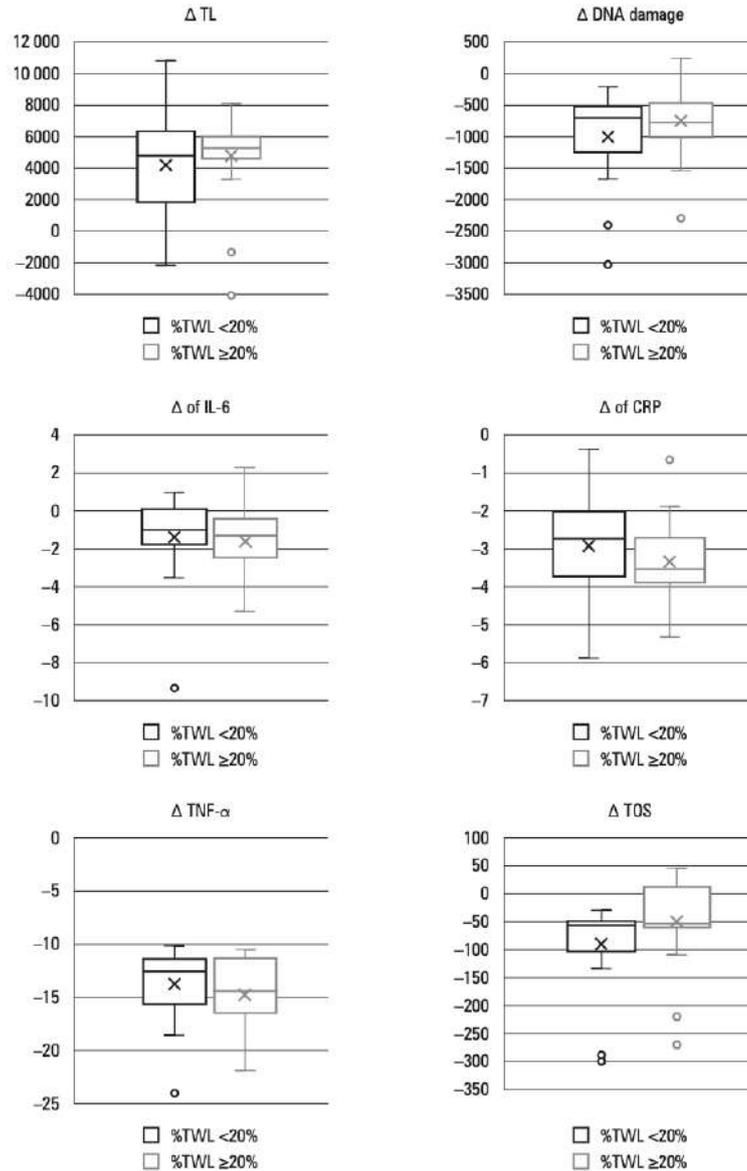
**Metabolic age** Metabolic age was calculated by comparing an individual's basal metabolism to the average metabolic rate expected for someone of the same age, using the Tanita BC-601 Body Composition Analyzer (Tanita Corp., Tokyo, Japan) which incorporates a specific algorithm for this purpose.<sup>22</sup>

**Statistical analysis** Continuous variables were summarized using the number of patients, mean with SD, or median with interquartile range. In the case of categorical data, the frequency distribution of individual responses was presented using the counts of each category and their distribution expressed as percentages. Data were tested for normal distribution with the Shapiro-Wilk test, and for the homogeneity of variances using the Bartlett test. In order to compare selected variables by time point, depending on the assumptions, the paired *t* tests (parametric tests) or Wilcoxon tests were performed. A *P* value below 0.05 was considered significant, but significant results were also indicated for *P* = 0.01 and *P* = 0.001.

**Ethics** All the procedures presented in the study involving human participants were performed under the ethical standards of the institutional and national research committee and in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and

**FIGURE 1** Box plot showing the  $\Delta$  of change of biological age markers for patients with %TWL below 20% and %TWL equal to or greater than 20%

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; TL, telomere length; TOS, total oxidant status; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ; others: see TABLE 1



its amendments, or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University (1072.6120.201.2019). Written informed consent was obtained from all the study participants.

**RESULTS** A total of 40 patients met the inclusion criteria and completed the follow-up. Loss to follow-up occurred due to various reasons, including nonattendance at scheduled appointments, pregnancy during the postoperative period, and the need for reoperation or other surgical interventions within the 24-month follow-up period.

TABLE 1 shows the achieved weight reduction effects following MBS for all patients during follow-up.

Out of the 40 patients, 18 (group 1) were described as suboptimal clinical responders, having achieved less than 20% of %TWL and 50% of %EWL. The remaining 22 participants (group 2) were classified as having achieved an optimal clinical effect, reaching a %TWL of 20% or more and a %EWL of 50% or more.

Demographic characteristics of the study groups are summarized in TABLE 2. The average initial BMI values were similar in both groups and the initial body weights were comparable. The sex distribution was also similar in both groups.

**TABLE 3** Changes in biological age markers before and 24 months after metabolic bariatric surgery in the study groups

Variable	Group 1, %TWL <20% (n = 18)			Group 2, %TWL ≥20% (n = 22)		
	Before surgery	24 months after surgery	P value	Before surgery	24 months after surgery	P value
TL, bp, median (IQR)	4084 (3702.25–4285.75)	9300 (7146–9969)	<0.001	4069 (3209–4443.75)	9384 (8853–10773)	<0.001
DNA damage, pg, median (IQR)	1376.9 (1126.64–1636.22)	611.2 (522.28–707.26)	<0.001	1518.15 (1198.23–1983.64)	804.61 (634.68–1028.67)	<0.001
IL-6, pg/ml, median (IQR)	3.49 (2.45–4.52)	2.94 (2.2–3.71)	0.0288	4.45 (3.14–5.74)	3.18 (2.42–4.08)	0.007
CRP, mg/dl, median (IQR)	5.64 (5.2–6.15)	3 (2.47–3.56)	<0.001	6.09 (5.59–6.49)	2.83 (2.3–3.28)	<0.001
TNF-α, pg/ml, median (IQR)	23.17 (21.39–25.18)	10.26 (9.75–10.8)	0.0288	24.96 (22.97–26.55)	10.79 (9.75–11.72)	<0.001
TOS, umol/l, median (IQR)	246.5 (189–280.5)	179.5 (145–209.5)	<0.001	199 (193.75–249.75)	203 (144.75–221)	<0.001
Metabolic age, y, mean (SD)	85.25 (16.84)	73.59 (18.02)	<0.001	85.55 (17.04)	62 (17.77)	<0.001

P value <0.05 was considered significant.

Abbreviations: see TABLE 1 and FIGURE 1

**TABLE 4** Intergroup comparisons of Δ of change in biological age markers

Variable		All patients (n = 40)	Group 1 <20% (n = 18)	Group 2 ≥20% (n = 22)	Test	P value
ΔTL	n	40	18	22	Mann-Whitney	0.51
	Median (IQR)	5094.5 (4049.75–6053.75)	4901.5 (2816.25–6308)	5310.5 (4784.75–5942.5)		
ΔDNA damage	n	36	16	20	Mann-Whitney	0.84
	Median (IQR)	-710.4 (-1032.9 to -539.18)	-683.65 (-1055 to -539.18)	-759.07 (-1011.49 to -467.46)		
ΔIL-6	n	36	16	20	Mann-Whitney	0.29
	Median (IQR)	-1.03 (-1.68–0.01)	-0.74 (-1.13–0.07)	-1.1 (-1.99 to -0.39)		
ΔCRP	n	36	16	20	t test	0.1
	Mean (SD)	-2.93 (0.99)	-2.62 (1.02)	-3.17 (0.92)		
ΔTNFα	n	36	16	20	t test	0.23
	Mean (SD)	-13.75 (2.53)	-13.19 (2.12)	-14.2 (2.79)		
ΔTOS	n	36	16	20	Mann-Whitney	0.19
	Median (IQR)	-54 (-54 to -33.25)	-54 (-61.75 to -49)	-54 (-54–13.5)		
Metabolic age, y	n	40	18	22	t test	0.01
	Mean (SD)	-18.19 (15.91)	-11.65 (11.09)	-23.55 (17.44)		

P value <0.05 was considered significant.

Abbreviations: see FIGURE 1 and TABLE 1

First, the changes in biological age markers resulting from the surgery were checked in group 1 and group 2. In both groups, the surgical intervention significantly reduced all the measured markers of aging. TABLE 3 shows the change in biological age parameters following the surgery.

Subsequently, we compared whether the achieved Δ of change in the biological age markers following MBS differed between the groups. The results are visualized in FIGURE 1.

The only significant difference in the Δ of change in the aging markers was recorded for the metabolic age (TABLE 4). As expected, patients with %TWL greater than or equal to 20% achieved

a greater reduction in the metabolic age than those with %TWL below 20% (-23.55 years vs -11.65 years;  $P = 0.013$ ). None of the other parameters (TL, DNA damage, CRP, IL-6, and TNF-α levels, and TOS) differed between the groups. TABLE 5 outlines detailed changes in the aging markers of the groups.

**DISCUSSION** The role of MBS in weight reduction, improving metabolic parameters, and reducing comorbidities is well established.<sup>23,24</sup> However, the definition of optimal surgical outcomes remains debatable. Recently, there has been a shift from focusing solely on weight reduction

TABLE 5

Variable	Group 1, %TWL <20% (n = 18)				Group 2, %TWL ≥20% (n = 22)						
		Before surgery (n = 22)	24 months after surgery (n = 22)	Difference	Test	P value	Before surgery (n = 18)	24 months after surgery (n = 18)	Difference	Test	P value
TL	n	22	22	22	Wilcoxon	<0.001	18	18	18	Wilcoxon	<0.001
	Mean (SD)	4055.36 (1217.65)	8871.82 (2755.88)	4816.45 (2743.21)			3984.28 (718.84)	8187.33 (3743.67)	4203.06 (3750.86)		
	Median (IQR)	4069 (3209–4443.75)	9384 (8853–10773)	5310.5 (4784.75–5942.5)			4084 (3702.25–4285.75)	9300 (7146–9969)	4901.5 (2816.25–6308)		
DNA damage	n	20	20	20	Wilcoxon	<0.001	16	16	16	Wilcoxon	<0.001
	Mean (SD)	1589.83 (560.33)	833.7 (240.59)	–756.13 (598.73)			1471.62 (524.9)	627.77 (225.59)	–843.85 (521.83)		
	Median (IQR)	1518.15 (1198.23–1983.64)	804.61 (634.68–1028.67)	–759.07 (–1011.49 to –67.46)			1376.9 (1126.64–1636.22)	611.2 (522.28–707.26)	–683.65 (–1055 to –539.18)		
IL-6	n	20	20	20	Wilcoxon	0.0073	16	16	16	Wilcoxon	0.029
	Mean (SD)	4.67 (2.02)	3.37 (1.08)	–1.29 (1.87)			4.06 (2.4)	3 (1.02)	–1.06 (2.41)		
	Median (IQR)	4.45 (3.14–5.74)	3.18 (2.42–4.08)	–1.1 (–1.99 to –0.39)			3.49 (2.45–4.52)	2.94 (2.2–3.71)	–0.74 (–1.13–0.07)		
CRP	n	20	20	20	Wilcoxon	<0.001	16	16	16	Wilcoxon	<0.001
	Mean (SD)	6.07 (0.64)	2.89 (0.72)	–3.17 (0.92)			5.74 (0.63)	3.12 (0.94)	–2.62 (1.02)		
	Median (IQR)	6.09 (5.59–6.49)	2.83 (2.3–3.28)	–3.44 (–3.76 to –2.71)			5.64 (5.2–6.15)	3 (2.47–3.56)	–2.65 (–3.35 to –2.01)		
TNFα	n	20	20	20	Wilcoxon	<0.001	16	16	16	Wilcoxon	<0.001
	Mean (SD)	24.86 (2.57)	10.67 (1.55)	–14.2 (2.79)			23.54 (2.5)	10.35 (0.92)	–13.19 (2.12)		
	Median (IQR)	24.96 (22.97–26.55)	10.79 (9.75–11.72)	–14.55 (–15.41 to –11.65)			23.17 (21.39–25.18)	10.26 (9.75–10.8)	–12.77 (–14.17 to –11.81)		
TOS	n	20	20	20	Wilcoxon	0.0064	16	16	16	Wilcoxon	<0.001
	Mean (SD)	218.25 (38.75)	187.8 (43.73)	–30.45 (46.75)			241.69 (44.13)	179.25 (42.57)	–62.44 (29.32)		
	Median (IQR)	199 (193.75–249.75)	203 (144.75–221)	–54 (–54 to 13.5)			246.5 (189–280.5)	179.5 (145–209.5)	–54 (–61.75 to –49)		
Metabolic age, y	n	22	22	22	t test	<0.001	18	18	18	t test	<0.001
	Mean (SD)	85.55 (17.04)	62 (17.77)	–23.55 (17.44)			85.25 (16.84)	73.59 (18.02)	–11.65 (11.09)		
	Median (IQR)	83.5 (73.5–94.5)	59.5 (48.25–68.25)	–20.5 (–33 to –9.75)			83 (75.5–95.35)	73.5 (61.25–86.17)	–12 (–15.58 to –4.5)		

P value <0.05 was considered significant.

Abbreviations: see TABLE 1 and FIGURE 1

to considering weight-independent effects.<sup>25,26</sup> This study aimed to investigate whether reductions in the aging markers following MBS differed based on established definitions of bariatric success.

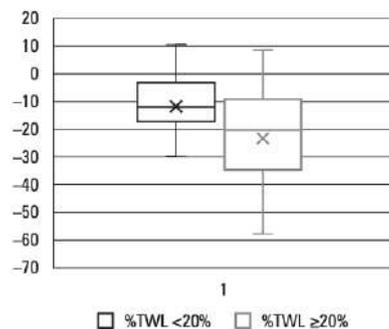
We demonstrated that patients achieving both %TWL greater than or equal to 20% and %TWL below 20% showed significant reductions in the aging markers, with no difference in the Δ of change between the groups. This indicates that

the reduction in the aging markers following MBS occurs independently of weight loss. Additionally, we assessed various aging markers, including TL, DNA damage, inflammatory parameters, and TOS. Only the metabolic age marker correlated with %TWL, as expected due to its direct dependence on body weight.

There are a few studies<sup>27,29</sup> evaluating the effect of weight loss on the reduction of the aging markers following surgery, but they describe

**FIGURE 2** Box plot showing the  $\Delta$  of significant change of the metabolic age for patients with %TWL below 20% and %TWL equal to or greater than 20%

Abbreviations: see TABLE 1



weight-loss-independent effects on other mechanisms. The almost immediate effect of surgery on the mechanism of glycemic control in patients with type 2 diabetes points to gut hormones and neuroendocrine changes that occur rapidly after surgery, regardless of BMI.

The effect of MBS on TL remains controversial, but long-term TL increase has been noted. Our study showed significant TL extension 2 years post-MBS, regardless of whether %EWL of 50% was achieved. In contrast, Rolles et al<sup>10</sup> found TL elongation in lymphocytes only in patients with a BMI loss greater than or equal to 10 kg/m<sup>2</sup> over a shorter mean (SD) follow-up of 5.5 (3.9) months, which possibly explains the differing results. Consistent with our findings, a 10-year follow-up study on bariatric surgery patients, performed by Laimer et al<sup>30</sup> on patients demonstrated a TL increase without a correlation with BMI or %EWL. The authors underscore the significance of baseline cholesterol and triglyceride levels on telomere length. Another study<sup>31</sup> indicated that leptin level changes significantly impact TL.

Weight loss has been shown to reduce genomic damage; however, this effect is not linearly related to weight loss, but may also depend on the reduction of oxidative stress or inflammation, and may be related to the maintenance of a longer plateau period after weight reduction.<sup>32</sup> A study by Ferik et al<sup>33</sup> on alterations in gene stability after surgery showed changes in the DNA repair system already in the first month after the procedure, with only a slight increase in subsequent months. This change dynamics indicates that it is not weight loss alone that affects the repair system.

It is hypothesized<sup>30</sup> that reduced inflammatory marker levels resulting from weight loss lead to TL extension and improved gene stability. Our results show similar reductions in CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels in the patients with both optimal and suboptimal surgical outcomes. BMI alone does not reflect changes in body composition, such as visceral and subcutaneous fat or muscle tissue. Visceral adipose tissue generates pro-inflammatory cytokines, while subcutaneous adipose tissue transplant has been shown in animal models to have a positive effect on glucose control and insulin sensitivity.<sup>11</sup> Furthermore,

maintaining muscle mass may enhance the production of myokines, counteracting adipokines and reducing insulin resistance.<sup>34,35</sup> Despite highlighting the differences in the %TWL obtained, changes in the patients' body composition may have been more important.

There is only a handful of studies evaluating changes in pro-oxidant/antioxidant homeostasis. Although a study by Chromañska et al<sup>16</sup> demonstrated a significant reduction in plasma TOS following surgery, the first significant change occurred as early as 1 month postoperatively, and the effect remained at a similar level in the following months, irrespective of further weight loss. These findings align with our observations that TOS reduction also occurs independently of weight loss.

Although numerous studies<sup>24,30</sup> have shown that surgery can reduce aging markers, the underlying mechanisms are still not fully understood. Weight loss alone is not an accurate parameter to assess the effect of surgery. Aminian et al<sup>37</sup> showed that a reduction in cardiovascular events occurred in nonsurgical patients at a 20% weight loss, while in surgical patients, at a 10% weight loss. Research focusing on changes in body composition, such as fat distribution and muscle mass, could shed some light on how the reduction of aging hallmarks occurs. In the evaluation of surgical effects, it is worth considering the reduction of aging markers as a positive treatment outcome.

Our study has certain notable limitations. Although we carefully selected a follow-up group receiving aftercare from a dietitian and psychologist, we cannot rule out the impact of medication and supplements on the aging markers measured. Additionally, the small size of the compared groups and follow-up challenges affected our analysis. However, we did make efforts to determine precise exclusion criteria and conduct long-term follow-up. Including an assessment of postoperative physical activity would have further substantiated the study.

**CONCLUSIONS** MBS leads to improvements in aging-related markers, including TL, a reduction in DNA damage, lower levels of inflammatory parameters, and a decrease in TOS. Notably, these benefits occur independently of achieving optimal weight loss.

#### ARTICLE INFORMATION

**ACKNOWLEDGMENTS** None.

**FUNDING** This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education, Republic of Poland, through budgetary funds for science (2019–2021) as a research project under the "Diamond Grant" program (No. D/2018/013048; 0130/DIA/2019/48).

**CONTRIBUTION STATEMENT** AD designed the study, collected, analyzed, and interpreted the data, performed the literature search, generated the figures, and wrote the manuscript. BZ designed the study, collected, analyzed and interpreted the data, performed the literature search, wrote the manuscript, and supervised the process. IK collected and analyzed the data, performed the literature search, and wrote the manuscript. KCiszek collected and analyzed the data, performed the literature search, and wrote the manuscript. PT collected and analyzed the data, performed the literature search, and wrote the manuscript. KCyrancka collected, analyzed, and

interpreted the data, performed the literature search, and wrote the manuscript. MW collected and analyzed the data, performed the literature search, and wrote the manuscript. PM designed the study, collected, analyzed, and interpreted the data, wrote the manuscript, and supervised the process.

**CONFLICT OF INTEREST** None declared.

**OPEN ACCESS** This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only.

**HOW TO CITE** Dudek A, Zapala B, Kawa I, et al. Impact of metabolic bariatric surgery on reducing aging markers in patients with obesity, independently of achieving optimal total weight loss. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2025; 20: xxx. doi:10.20452/wiitm.2025.17945

## JOURNAL INFORMATION

*Videosurgery and Other Minimally Invasive Techniques* is an official journal of the Videosurgery Foundation.

## REFERENCES

- Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2011; 31: 219-230.
- Milano W, Carizzone F, Foia M, et al. Obesity and its multiple clinical implications between inflammatory states and gut microbiotic alterations. *Diseases*. 2022; 11: 7.
- Pérez LM, Pareja-Galeano H, Sanchez-Gomar F, et al. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to dysfunctional adipose tissue. *J Physiol*. 2016; 594: 3187-3207.
- Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity may accelerate the aging process. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 266.
- Khanna D, Khanna S, Khanna P, et al. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*. 2022; 14: 26329.
- Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, et al. Recent advances in bariatric surgery: a narrative review of weight loss procedures. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023; 85: 6091-6104.
- Lopes EC, Heineck I, Athaydes G, et al. Is bariatric surgery effective in reducing comorbidities and drug costs? A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2015; 25: 1741-1749.
- Dowgiallo-Gornowicz N, Jaworski P, Waledzki M, et al. Predictors of complete remission of hypertension in patients over 65 years of age after bariatric surgery – a multicenter study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2024; 19: 76-82.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357: 741-752.
- Rolles B, Ferreira MSV, Viiri M, et al. Telomere length dynamics measured by flow-FISH in patients with obesity undergoing bariatric surgery. *Sci Rep*. 2023; 13: 304.
- Fark F, Mišák M, Ernst B, et al. Impact of bariatric surgery on the stability of the genetic material, oxidation, and repair of DNA and telomere lengths. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12: 760.
- Magro DO, Ueno M, Coelho-Neto JS, et al. Long-term weight loss outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass: a prospective 10-year follow-up study. *Surg Obes Relat Dis*. 2018; 14: 910-917.
- Diriz MF, Passos VM, Barreto SM, et al. Different criteria for assessment of Roux-en-Y gastric bypass success: does only weight matter? *Obes Surg*. 2009; 19: 1384-1392.
- Dallal RM, Quebbemann BB, Hunt LH, et al. Analysis of weight loss after bariatric surgery using mixed-effects linear modeling. *Obes Surg*. 2009; 19: 732-737.
- Thobie A, Menahem B, Pouchuq C, et al. Comparison between total weight loss and other metrics after bariatric surgery using a multilevel mixed-effects linear regression model. *Surg Endosc*. 2024; 38: 3684-3690.
- Abu-Gazala S, Horwitz E, Ben-Haroush Schyr R, et al. Sleeve gastrectomy improves glycemia independent of weight loss by restoring hepatic insulin sensitivity. *Diabetes*. 2018; 67: 1079-1085.
- Al-Kadi A, Al-Sulaim L. Psychological and social outcomes of patients following bariatric surgery: a systematic review. *Pol Przegl Chir*. 2024; 96: 53-59.
- Świercz MJ, Majdak K, Budzinski A, et al. Adoption of the Polish Bariatric and Metabolic Surgery Care Standards: a nationwide survey. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2024; 19: 442-453.
- Janik MR, Sroczynski P, Majer P. Bariatric surgery in Poland, 2023: growth, trends, and impact of the KOS-BAR program. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2024; 19: 454-459.
- Roth AE, Thornley CJ, Blackstone RP. Outcomes in bariatric and metabolic surgery: an updated 5-year review. *Curr Obes Rep*. 2020; 9: 380-389.
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002; 30: e47.
- Nadal A, Quesada I, Tuduri E, et al. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 536-546.
- Artarburn DE, Telem DA, Kushner RF, et al. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA*. 2020; 324: 879-887.
- Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. The effect of bariatric surgery on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2021; 134: 214-223.
- Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 465-477.
- Brethauer SA, Kim J, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2020; 30: 4895-4906.
- Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012; 55: 1890-1901.
- Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and body weight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 152-164.
- Wityk M, Bobowicz M, Pryt M, et al. Early results of laparoscopic single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy: a case series from a single Polish bariatric center. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2024; 19: 460-464.
- Laimer M, Melmer A, Lamina C, et al. Telomere length increase after weight loss induced by bariatric surgery: results from a 10-year prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40: 773-778.
- Li J, Yang C, Zhang Y, et al. Study of association of leptin with leukocyte telomere length in a Chinese rural population. *Lipids Health Dis*. 2024; 23: 103.
- Bankoglu EE, Gerber J, Kodandaraman G, et al. Influence of bariatric surgery induced weight loss on oxidative DNA damage. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2020; 853: 503194.
- Kim S, Cho B, Lee H, et al. Distribution of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and metabolic syndrome in a Korean population. *Diabetes Care*. 2011; 34: 504-506.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 457-465.
- Kim K, Park SM. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2018; 8: 2703.
- Chromańska B, Myśliwiec P, Luba M, et al. A longitudinal study of the antioxidant barrier and oxidative stress in morbidly obese patients after bariatric surgery. *J Clin Med*. 2020; 9: 976.
- Aminian A, Zajichek A, Tu C, et al. How much weight loss is required for cardiovascular benefits? *Ann Surg*. 2020; 272: 539-545.

## 6. Omówienie cyklu publikacji

Rozprawa doktorska zatytułowana „*The Impact of Bariatric and Metabolic Surgery on Premature Aging Processes in Patients with Obesity.*” składa się z cyklu prac poświęconych przedwczesnemu starzeniu się w otyłości oraz zmianom w markerach wieku biologicznego pod wpływem metabolicznych i bariatrycznych operacji chirurgicznych.

### 1. „*Are patients with severe obesity aging faster? Impact of severe obesity on different aspects of biological age*”

**Alicja Dudek**, Barbara Zapała, Ilona Kawa, Piotr Tylec, Karol Ciszek, Katarzyna Cyranka, Michał Wysocki, Piotr Major

Pierwszą pracę cyklu stanowiło badanie przekrojowe kompleksowo oceniające występowanie cech przedwczesnego starzenia się u pacjentów zakwalifikowanych do metabolicznych operacji bariatrycznych w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych nigdy niechorujących na otyłość. Celem pracy było porównanie markerów wieku biologicznego pomiędzy grupą badawczą a kontrolą. Jako cel szczegółowy obrano analizę wpływu stopnia otyłości ( $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>) na cechy przedwczesnego starzenia oraz analizę powiązania poszczególnych markerów wieku biologicznego między sobą.

Do badania zakwalifikowana 100 pacjentów z BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> z występowaniem chorób przewlekłych (grupa badawcza) oraz 33 ochotników dobranych wiekowo z BMI w przedziale 18 – 25 kg/m<sup>2</sup> bez wywiadu otyłości (grupa kontrolna). Dodatkowo wyodrębniono 2 podgrupy: pacjentów z IV stopniem otyłości z BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> i pacjentów z BMI  $< 50$  kg/m<sup>2</sup>. Odcięcie na poziomie BMI 50 kg/m<sup>2</sup> zostało zastosowane ze względu na możliwe różnice w podejściu klinicznym do pacjentów z wyższym stopniem otyłości.

U wszystkich uczestników oceniono: długość telomerów, poziom uszkodzenia DNA, wiek metaboliczny i funkcje kognitywne, a także zebrano szczegółowy wywiad i wyniki badań laboratoryjnych HbA1c, lipidogramu i poziomu hormonów tarczycy (TSH, ft3, ft4).

Wykazano krótszą średnią długość telomerów, wyższy poziom IL-6, wyższy wiek metaboliczny w grupie pacjentów bariatrycznych. Nie wykazano różnic w zakresie poziomu uszkodzenia DNA oraz funkcji kognitywnych pomiędzy grupami.

Porównanie markerów wieku biologicznego pomiędzy chorymi z BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> i  $<50$  kg/m<sup>2</sup> wykazało różnicę jedynie w IL-6, jednak nie zaobserwowano różnic w zakresie innych markerów wieku biologicznego.

W przeprowadzonej analizie statystycznej wykazano, że otyłość miała wpływ na zmiany w markerach wieku biologicznego, lecz samo BMI nie. Uzyskano zaskakujące wyniki, że wraz ze wzrostem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej o 1%, poziom IL-6 spadał o 0,08 pg/ml. Ponadto analiza kwartyli długości telomerów wśród pacjentów bariatrycznych wykazała, że najdłuższe telomery obserwowano u tych pacjentów, którzy cechowali się najwyższym poziomem tkanki tłuszczowej trzewnej.

Nie wykazano, by wiek, płeć, poziom parametrów zapalnych, uszkodzenie DNA, wiek metaboliczny, czy hemoglobina glikowana, lipidogram, poziom hormonów tarczycy wpływały na długość telomerów.

Ograniczeniem badania była niewielka próba badawcza, co wynikało z ograniczonego budżetu grantu, oraz brak uwzględnienia długości trwania otyłości, chorób współistniejących i przyjmowanych leków przez pacjentów bariatrycznych. Pomimo tych ograniczeń, uzyskane wyniki stały się podstawą pierwszej pracy sugerującej związek pomiędzy otyłością a zmianami w markerach wieku biologicznego. Co więcej, wykazano, że przedwczesne starzenie się w przebiegu otyłości nie przebiega w sposób linearny — możliwe, że w zaawansowanych stadiach choroby aktywują się mechanizmy molekularne chroniące komórki przed dalszym uszkodzeniem. Dalsze badania nad mechanizmami odpowiedzialnymi za skracanie telomerów w otyłości są niezbędne. Z klinicznego punktu widzenia, lepsze zrozumienie procesów przedwczesnego starzenia może przyczynić się do identyfikacji nowych markerów monitorowania przebiegu choroby oraz do wyznaczenia potencjalnych celów terapeutycznych.

## 2. *„What Is the Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study”*

**Alicja Dudek**, Barbara Zapała, Aleksandra Gorostowicz, Ilona Kawa, Karol Ciszek, Piotr Tylec, Katarzyna Cyranka, Wojciech Sierocki, Michał Wysocki and Piotr Major

Chociaż w pierwszej pracy wykazaliśmy wpływ otyłości występującej u pacjentów bariatrycznych na przedwczesne starzenie się, nie jest wciąż jasne, czy to sama otyłość, czy choroby współistniejące powodują zmiany w markerach wieku biologicznego. [30]

W drugiej pracy cyklu przeanalizowano wyniki markerów starzenia się (długość telomerów, IL-6, CRP, poznawcze funkcje psychomotoryczne, funkcje wykonawcze, wiek metaboliczny) w grupie 78 pacjentów z chorobami współistniejącymi z otyłością zakwalifikowanych do metabolicznych operacji bariatrycznych (O + C), 21 pacjentów bariatrycznych bez chorób współistniejących (O – C) oraz 30 uczestników grupy kontrolnej osób zdrowych nigdy niechorujących na otyłość (HC). Kryteria umieszczenia w poszczególnych grupach zostały sprawdzone na podstawie wywiadu lekarskiego, wyników badań laboratoryjnych oraz testów wykonywanych rutynowo przed operacjami bariatrycznymi.

Ponadto zbadano wpływ poszczególnych komponentów zespołu metabolicznego (stanu przedcukrzycowego i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz aterogennej dyslipidemii na cechy starzenia.

Warto podkreślić, że z uwagi na charakter choroby otyłościowej i rozwój powikłań - wyodrębnienie grupy pacjentów z zaawansowaną otyłością bez chorób współistniejących stanowi cenny materiał badawczy.

Subpopulacje pacjentów z chorobą otyłościową nie różniły się pod kątem wieku chronologicznego, płci, BMI, czy długości trwania otyłości. Zaobserwowano, że zarówno pacjenci z otyłością i chorobami współistniejącymi, jak i pacjenci z otyłością bez chorób współistniejących różnili się od grupy kontrolnej w zakresie poziomu parametrów zapalnych (IL-6, CRP), długość telomerów, funkcji wykonawczych oraz wieku metabolicznego. Jednak występowanie chorób współistniejących nie różnicowało grup z otyłością. Nie zaobserwowano różnic wśród analizowanych grup w zakresie funkcji psychomotorycznych.

Szczegółowa analiza wpływu poszczególnych komponentów zespołu metabolicznego wykazała, że stan przedcukrzycowy i cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, czy aterogenna

dyslipidemia nie wpływały na poziom IL-6, CRP, długość telomerów, wiek metaboliczny. Wykazano wpływ nadciśnienia na pogorszenie wyników funkcji psychomotorycznych na podstawie pierwszej części Kolorowego Testu Połączeń (CTT-1) oraz powiązanie poziomu CRP na pogorszenie funkcji kognitywnych.

Omawiane badanie wykazało, że to sama otyłość jest czynnikiem wpływającym na markery wieku biologicznego. Nasze obserwacje przekładają się na wartość kliniczną, podkreślając konieczność planowania terapii otyłości niezależnie od występowania chorób współistniejących celem redukcji ryzyka przedwczesnego starzenia się. Konieczne są dalsze badania nad rolą leczenia otyłości niezależnie od redukcji chorób współistniejących.

3. *„Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss”*

Alicja Dudek, Barbara Zapała, Ilona Kawa, Karol Ciszek, Piotr Tylec, Katarzyna Cyranka, Michał Wysocki, Piotr Major

Metaboliczne operacje bariatryczne metodą LSG oraz LRYGB stanowią najbardziej efektywną metodę leczenia otyłości wyższych stopni (> II stopnia otyłości). Badania pokazują, że pacjenci, którzy przeszli leczenie za pomocą operacji bariatrycznych mieli zredukowane ryzyko śmiertelności o 30% w grupie z BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> oraz około 20% w grupie z BMI 35 – 40 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu do pacjentów nieleczonych operacyjnie. [31] Optymalny efekt kliniczny operacji ocenia się jako procentową utratę całkowitej masy ciała (%TWL) na poziomie  $\geq 20\%$ . [32]

Trzecia praca cyklu to kohortowe badanie prospektywne oceniające zmiany markerów starzenia się w zależności od osiągniętego efektu klinicznego operacji.

Do badania włączono 100 pacjentów zakwalifikowanych do operacyjnego leczenia otyłości metodą LSG lub LRYGB w ośrodku akademickim pomiędzy lipcem 2020 a czerwcem 2021. Wyznaczono 24-miesięczny okres obserwacji, który został wybrany na podstawie dowodów wskazujących, że markery związane ze starzeniem ulegają mierzalnym zmianom w tym przedziale czasowym, podczas gdy pooperacyjne poprawy metaboliczne i kliniczne są zazwyczaj ustabilizowane i utrzymują się w tym okresie. [33,34]

. Wszyscy uczestnicy badania uczestniczyli w pooperacyjnym programie opieki koordynowanej KOSBAR, dzięki któremu pacjenci otrzymali takie same zalecenia dietetyczne oraz objęci byli wsparciem psychologicznym. U wszystkich uczestników oceniono długość telomerów, poziom uszkodzenia DNA, IL-6, CRP, TNF $\alpha$ , TOS, wieku metabolicznego przed i 24 miesiące po operacji.

Ze względu na zastosowanie restrykcyjnych kryteriów wyłączenia (rozwiniecie choroby zapalnej, konieczność reoperacji, ciąża w okresie pooperacyjnym, zgłoszenie się na wizyty kontrolne) 40 pacjentów ukończyło follow-up. Mediana utraty masy ciała wynosiła -28,1 kg, a średnia %TWL to 24,08%.

Wyodrębniono dwie grupy – 22 pacjentów, którzy osiągnęli optymalny efekt operacji %TWL  $\geq 20\%$  i 18 pacjentów, którzy charakteryzowali się suboptymalnym efektem operacji %TWL < 20%.

W obydwu grupach wykazano istotne zmiany w markerach biologicznych pod wpływem operacji. Obydwie grupy charakteryzowało istotne wydłużenie długości telomerów (parametry sięgające dwukrotności długości wyjściowej), znaczącą redukcję poziomu uszkodzenia DNA, IL-6, CRP, TNFalpha, TOS i wieku metabolicznego. Różnica zmian w markerach starzenia się nie różniła się istotnie pomiędzy grupą pacjentów z optymalnym i suboptymalnym efektem leczenia bariatrycznego.

Badanie nie jest pozbawione ograniczeń. Mimo zastosowania rygorystycznych kryteriów wyłączenia w grupie obserwacyjnej oraz zapewnienia jednakowego programu opieki pooperacyjnej dla wszystkich uczestników, nie można całkowicie wykluczyć wpływu stosowanych leków, suplementów diety czy zróżnicowanej aktywności fizycznej na poziom markerów starzenia się. Dodatkowo analizowana kohorta charakteryzowała się ograniczoną liczebnością, co również może wpływać na interpretację wyników.

Nasze obserwacje sugerują, że operacje bariatryczne i metaboliczne przyczyniają się do zmniejszenia nasilenia przedwczesnego starzenia się. Efekt ten zachodzi niezależnie od uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego. Wartość kliniczna tych wyników podkreśla istotną rolę chirurgicznego leczenia otyłości nie tylko w redukcji masy ciała, ale także w modyfikacji procesów starzenia się. Może to również otwierać nowe perspektywy w poszukiwaniu biomarkerów służących ocenie skuteczności interwencji chirurgicznych.

## 7. Podsumowanie wyników

Ze względu na rosnącą w alarmującym tempie częstość występowania otyłości, co raz częściej podkreśla się negatywne skutki choroby w pogorszeniu jakości życia i umieralności. Mechanizmy stojące u podstawy tych zmian nie są w pełni poznane.

To jedna z nielicznych prac kompleksowo analizująca markery starzenia się w różnych aspektach w otyłości oraz ich zmiany pod wpływem chirurgicznego leczenia.

W przedstawionych badaniach zaobserwowano występowanie krótszych telomerów, wyższego poziomu stanu zapalnego oraz wieku metabolicznego w chorobie otyłościowej. U chorych z  $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$  zaobserwowano różnicę w występowaniu wyższego stanu zapalnego niż w grupie z  $BMI < 50 \text{ kg/m}^2$ , jednak nie zaobserwowano różnic w innych markerach wieku biologicznego. Wykazano, że wśród pacjentów z otyłością, u tych u których procentowa zawartość tkanki tłuszczowej była największa, występowały najdłuższe telomery. Przeprowadzono analizę identyfikacji czynników mogących odpowiadać za skracanie telomerów w otyłości – nie wykazano wpływu hemoglobiny glikowanej, lipidogramu, poziomu stanu zapalnego, czy parametrów osi tarczycy na długość telomerów.

Pomimo dowodów na wpływ otyłości na przedwczesne starzenie się wciąż nie jest jasne co odpowiada za te zmiany. Podkreśla się rolę chorób współistniejących. Nasza badania wykazały, że to sama otyłość, niezależnie od chorób współistniejących, wpływa na cechy przedwczesnego starzenia się.

Zaobserwowano istotne zmiany w wydłużeniu telomerów oraz redukcji stanu zapalnego, poziomu uszkodzenia DNA, stresu oksydacyjnego oraz wieku metabolicznego pod wpływem operacyjnego leczenia otyłości. Redukcja markerów wieku biologicznego pod wpływem MBS zachodzi niezależnie od uzyskanego efektu klinicznego utraty masy ciała.

## 8. Wnioski

Rozwijając ogólne cele cyklu prowadzonych badań, wykazano, że:

Choroba otyłościowa wpływa na pogorszenie markerów wieku biologicznego, czym potwierdzono pierwszą hipotezę badania.

Proces przedwczesnego starzenia się nie przebiega w sposób liniowy. Uzyskane wyniki pozostają w sprzeczności z założeniami drugiej hipotezy badawczej, wskazując, że mimo obserwowanego wzrostu poziomu markerów zapalnych wraz ze stopniem otyłości, pozostałe wskaźniki biologicznego starzenia się nie wykazują jednoznacznej zależności od stopnia nasilenia otyłości.

W zaawansowanych stopniach otyłości mogą istnieć mechanizmy kompensacyjne zapobiegające nadmiernemu gromadzeniu się cech starzenia. Częściowo potwierdzono hipotezę trzecią, że wraz ze wzrostem tkanki tłuszczowej dochodzi do nasilenia stanu zapalnego, jednak nie potwierdzono hipotezy dla korelującego skrócenia długości telomerów i zwiększenia uszkodzenia DNA.

Otyłość, niezależnie od obecności chorób współistniejących, wiąże się z pogorszeniem parametrów wskazujących na przyspieszone starzenie biologiczne, co potwierdza czwartą hipotezę badawczą.

Metaboliczne operacje bariatryczne wpływają na poprawę markerów starzenia się, co stanowi potwierdzenie hipotezy piątej.

Niezależnie od uzyskanego efektu klinicznego metabolicznych operacji bariatrycznych dochodzi do redukcji markerów wieku biologicznego, co wspiera szóstą hipotezę badawczą.

## 9. Streszczenie w języku polskim

### Wstęp

Choroba otyłościowa stanowi narastający problem zdrowia publicznego i jest jednym z głównych czynników ryzyka przedwczesnej śmierci, chorób przewlekłych i obniżonej jakości życia. Występująca w otyłości tkanka tłuszczowa, postrzegana obecnie jako narząd neuroendokryny, przyczynia się do generowania stanu zapalnego o niskiej intensywności i destrukcyjnych zmian molekularnych. Nagromadzenie stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, czy uszkodzenia DNA prowadzą do degeneracji i rozwoju chorób przewlekłych, co stanowi wspólne cechy dla otyłości i starzenia się.

Ocenę cech starzenia się umożliwiają markery wieku biologicznego, wśród których wyróżnia się: długość telomerów, poziom uszkodzenia DNA, markery zapalne, wiek metaboliczny oraz funkcje neurokognitywne. Dotychczas brakuje jednak badań kompleksowo analizujących wpływ otyłości oraz operacyjnego leczenia bariatrycznego na te wskaźniki.

### Cele badania

Głównym celem rozprawy było określenie wpływu metabolicznych operacji bariatrycznych na procesy przedwczesnego starzenia się u pacjentów z otyłością. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Analizę wpływu otyłości na markery wieku biologicznego z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby i parametrów metabolicznych.
2. Ocenę roli chorób współistniejących (cukrzycy, nadciśnienia, dyslipidemii) w nasileniu procesów starzenia.
3. Ocenę efektu metabolicznych operacji bariatrycznych (LSG i RYGB) na markery starzenia się po 24 miesiącach obserwacji.
4. Porównanie wpływu operacji w zależności od uzyskanego efektu klinicznego operacji.

### Metody i materiały

W skład cyklu badań wchodziły analizy przekrojowe oraz prospektywne kohortowe z udziałem łącznie ponad 100 pacjentów kwalifikowanych do operacji bariatrycznych. Kryteriami włączenia były BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> lub  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> z chorobami współistniejącymi. W badaniach analizowano także grupę 33 zdrowych, nigdy niechorujących na otyłość, wolontariuszy jako kontrolę. Oceny dokonano w dwóch punktach czasowych – przed

operacją oraz po 24 miesiącach. 40 pacjentów ukończyło follow up. Badania obejmowały pomiary: długości telomerów (PCR cyfrowy), poziomu uszkodzenia DNA (8-OHdG), markerów zapalnych (IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ ), statusu oksydacyjnego (TOS), funkcji poznawczych (testy CTT i WCST), wieku metabolicznego (analiza BIA) oraz parametrów biochemicznych. Analizy statystyczne uwzględniały testy ANOVA, testy t-Studenta, regresję liniową i korelacje Spearmana.

## **Wyniki**

W badaniach wykazano, że pacjenci z otyłością mieli krótsze telomery, wyższe stężenia IL-6, wyższy wiek metaboliczny oraz pogorszone funkcje wykonawcze w porównaniu do zdrowej populacji. Zaobserwowano, że pacjenci z wyższym stopniem otyłości wykazywali jedynie wyższy poziom markerów zapalnych, jednak nie różnili się pod kątem markerów wieku biologicznego od pozostałych pacjentów z chorobą otyłościową. Wykazano, że wśród pacjentów z otyłością cechujących się najwyższym poziomie tkanki tłuszczowej trzewnej poziom IL-6 był wyższy, a długość telomerów była najdłuższa. Co istotne, sama otyłość – niezależnie od współistniejących schorzeń – wpływała na pogorszenie markerów wieku biologicznego. Operacje bariatryczne prowadziły do istotnych zmian: wydłużenia telomerów, obniżenia poziomu cytokin zapalnych, zmniejszenia uszkodzenia DNA oraz poprawy wieku metabolicznego. Zmiany te były obserwowane zarówno u pacjentów z optymalnym ( $\geq 20\%$  TWL), jak i suboptymalnym ( $< 20\%$  TWL) efektem klinicznym operacji. Nie odnotowano wpływu poziomu HbA1c, lipidogramu, czy hormonów tarczycy na długość telomerów.

## **Wnioski**

Badania wykazały, że choroba otyłościowa istotnie przyspiesza procesy biologicznego starzenia się. Proces ten nie przebiega linearnie – w zaawansowanych stadiach otyłości mogą występować mechanizmy kompensacyjne chroniące komórki przed dalszym uszkodzeniem. Starzenie się w otyłości występuje niezależnie od chorób współistniejących. Operacje bariatryczne i metaboliczne skutecznie redukują markery wieku biologicznego, niezależnie od uzyskanego efektu spadku masy ciała. Wyniki te potwierdzają wartość kliniczną leczenia operacyjnego nie tylko w kontekście redukcji masy ciała, ale także jako strategii przeciwdziałania przedwczesnemu starzeniu się organizmu. Ocena markerów biologicznego starzenia może stanowić nowe narzędzie monitorowania skuteczności interwencji terapeutycznych u pacjentów z otyłością.

## **10. Streszczenie w języku angielskim / Summary**

### **Introduction**

Obesity is an escalating public health problem and one of the main risk factors for premature death, chronic diseases, and reduced quality of life. Adipose tissue present in obesity, now considered a neuroendocrine organ, contributes to the generation of low-grade inflammation and destructive molecular changes. The accumulation of inflammation, oxidative stress, and DNA damage leads to degeneration and the development of chronic diseases, which are common features of both obesity and aging.

Biological age markers allow for the evaluation of aging characteristics. These include telomere length, DNA damage levels, inflammatory markers, metabolic age, and neurocognitive function. However, there is still a lack of comprehensive studies assessing the impact of obesity and bariatric surgery on these indicators.

### **Study Aims**

The main objective of this dissertation was to determine the effect of metabolic bariatric surgery on premature aging processes in patients with obesity. The specific aims included:

1. Analyzing the impact of obesity on biological age markers, with respect to disease severity and metabolic parameters.
2. Evaluating the role of comorbidities (diabetes, hypertension, dyslipidemia) in accelerating aging processes.
3. Assessing the effect of metabolic bariatric procedures (LSG and RYGB) on aging markers after 24 months of follow-up.
4. Comparing the effect of surgery depending on the clinical outcome.

### **Methods and Materials**

The research consisted of both cross-sectional and prospective cohort studies involving over 100 patients qualified for bariatric surgery. Inclusion criteria were BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with obesity-related comorbidities. Healthy, never-obese volunteers were included as a control group. Assessments were conducted at two time points: before surgery and 24 months afterward.

Measurements included telomere length (digital PCR), DNA damage (8-OHdG), inflammatory markers (IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ ), oxidative stress status (TOS), cognitive function (CTT and WCST tests), metabolic age (BIA analysis), and biochemical parameters. Statistical analyses included ANOVA, Student's t-tests, linear regression, and Spearman correlations.

## **Results**

The study showed that patients with obesity had shorter telomeres, higher IL-6 levels, higher metabolic age, and impaired executive functions compared to the healthy population. It was observed that patients with a higher degree of obesity exhibited only elevated levels of inflammatory markers, but did not differ in biological aging markers compared to other patients with obesity. Among patients with the highest levels of visceral fat, IL-6 levels were elevated, but telomere length was the longest. Importantly, obesity itself—regardless of comorbid conditions—was associated with the deterioration of biological age markers. Bariatric surgery led to significant changes: telomere elongation, reduced levels of inflammatory cytokines, decreased DNA damage, and improved metabolic age. These changes were observed in both patients with optimal ( $\geq 20\%$  TWL) and suboptimal ( $< 20\%$  TWL) clinical outcomes of the surgery. No effect of HbA1c, lipid profile, or thyroid hormones on telomere length was found.

## **Conclusions**

The study demonstrated that obesity significantly accelerates biological aging processes. This process is not linear—in advanced stages of obesity, compensatory mechanisms may protect cells from further damage. Aging in obesity occurs independently of comorbidities. Bariatric and metabolic surgeries effectively reduce markers of biological age, regardless of the achieved weight loss outcome. These findings confirm the clinical value of surgical treatment not only in the context of weight reduction but also as a strategy to counteract premature aging of the body. Assessing markers of biological aging may serve as a new tool for monitoring the effectiveness of therapeutic interventions in patients with obesity.

## 11.Przypisy

W listopadzie 2024 roku złożono do czasopisma Surgery of Obesity and Related Diseases manuskrypt zatytułowany „*The Impact of Metabolic Bariatric Surgery on Biological Markers of Aging: A 2-Year Prospective Observational Study*”, który na moment składania niniejszej rozprawy znajduje się w drugim cyklu recenzji.

Do badania włączono 100 pacjentów zakwalifikowanych do operacyjnego leczenia otyłości metodą LSG lub LRYGB zgodnie z polskimi rekomendacjami (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> lub  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> z chorobami współistniejącymi). Po 24 miesiącach od zabiegu oceniono długość telomerów, uszkodzenie DNA, poziom IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ , TOS oraz funkcje poznawcze u 40 pacjentów, którzy ukończyli pełny okres obserwacji. Wykazano istotną statystycznie poprawę we wszystkich analizowanych markerach wieku biologicznego – średnio u 81,3% badanych zaobserwowano korzystne zmiany.

Dodatkowo przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi (m.in. masa ciała, %TWL, %EWL, BMI, %BMIL, %EBMIL, zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej i trzewnej) a markerami wieku biologicznego, nie wykazując istotnych powiązań.

Uzyskane wyniki wskazują, że metaboliczne operacje bariatryczne korzystnie wpływają na procesy starzenia się, niezależnie od stopnia redukcji masy ciała. Konieczne są dalsze badania w celu identyfikacji mechanizmów odpowiedzialnych za te obserwowane zmiany.

## 12. Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2022.
2. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu: Otyłość i jej konsekwencje. Warszawa: 2023.
3. Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity May Accelerate the Aging Process. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:266.
4. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to aging. *Age (Dordr)*. 2016;38(1):23.
5. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging - Theories, mechanisms, and future prospects. *Aging Res Rev*. 2016;29:90-112.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217.
7. Wysoczańska B. Maintaining telomere length. *Postepy Hyg Med Dosw (Online)*. 2013;67:1319-1330.
8. Von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM, Saretzki G. Telomeres, cell senescence and human ageing. *Signal Transduct*. 2005;5:103-114.
9. Mohieldein AH. Serum levels of 8-hydroxy 2-deoxyguanosine as a marker of DNA damage in healthy obese individuals. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2020;27(4):366-371.
10. Dye L, Boyle NB, Champ C, Lawton C, McClelland J, Wainwright M. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):443-454. doi:10.1017/S0029665117002014.
11. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:566-572.
12. Chen S, Yeh F, Lin J, et al. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Ageing*. 2014;6:432-441.
13. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366:662-664.
14. Donmez-Altuntas H, Sahin F, Bayram F, et al. Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014;771:30-36.

15. Lee WJ, Pok EH, Almulaifi A, Tsou JJ, Ser KH, Lee YC. Medium-Term Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Matched Comparison with Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2015;25(8):1431-1438. doi:10.1007/s11695-015-1582-1. PMID: 25648253.
16. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. IFSO Worldwide Survey 2020–2021: Current Trends for Bariatric and Metabolic Procedures. *Obes Surg.* 2024;34(4):1075-1085. doi:10.1007/s11695-024-07118-3. PMID: 38438667.
17. Szeliga J, Wyleżoł M, Major P, et al. Metabolic and Bariatric Surgery Chapter of the Association of Polish Surgeons. Bariatric and metabolic surgery care standards. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15:391-394.
18. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 ASMBS and IFSO Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18:1345-1356.
19. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2024;331(8):654-664. doi:10.1001/jama.2024.0318. PMID: 38411644.
20. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet.* 2021;397(10287):1830-1841. doi:10.1016/S0140-6736(21)00591-2. PMID: 33965067.
21. Laimer M, Melmer A, Lamina C, et al. Telomere length increase after weight loss induced by bariatric surgery: results from a 10-year prospective study. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(5):773-778. doi:10.1038/ijo.2015.238.
22. Ferk F, Mišik M, Ernst B, et al. Impact of bariatric surgery on the stability of the genetic material, oxidation, and repair of DNA and telomere lengths. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3):760. doi:10.3390/antiox12030760. PMID: 36979008.
23. Vreeken D, Seidel F, Custers EM, et al. Factors associated with cognitive improvement after bariatric surgery among patients with severe obesity in the Netherlands. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2315936. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.15936. PMID: 37252738.
24. Dallal RM, Quebbemann BB, Hunt LH, et al. Analysis of weight loss after bariatric surgery using mixed-effects linear modeling. *Obes Surg.* 2009;19:732-737.
25. Thobie A, Menahem B, Pouchucq C, et al. Comparison between total weight loss and other metrics after bariatric surgery using a multilevel mixed-effects linear regression model. *Surg Endosc.* 2024. Epub ahead of print.

26. Cawthon RM. Telomere measurement by qPCR. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(10):e47.
27. D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T. *Color Trails Test*. Odessa, FL: PAR; 1996.
28. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, et al. *Wisconsin Card Sorting Test manual*: Revised and expanded. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1993.
29. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:566-572.
30. Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, et al. Is obesity linked to aging?: Adipose tissue and the role of telomeres. *Aging Res Rev.* 2012;11(2):220-229.
31. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2007;357(8):753–761. doi:10.1056/NEJMoa066254. PMID: 17715409.
32. Thobie A, Menahem B, Pouchucq C, et al. Comparison between total weight loss and other metrics after bariatric surgery using a multilevel mixed-effects linear regression model. *Surg Endosc.* 2024. Epub ahead of print.
33. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018;153(5):427–434. doi:10.1001/jamasurg.2017.5025.
34. Boustani P, Sheidaei A, Mokhber S, et al. Assessment of weight change patterns following Roux en Y gastric bypass, one anastomosis gastric bypass and sleeve gastrectomy using change-point analysis. *Sci Rep.* 2024;14:17416. doi:10.1038/s41598-024-68480-x.

## 13. Oświadczenie współautorów

Miejscowość, dnia 23.05.2025r.

Dr hab. n. med. Barbara Zapala  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Zakład Edukacji Medycznej

Jagiellonian University Medical College, Faculty of Medicine,  
Department of Medical Education, Poland

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- opracowaniu koncepcji badania
- wykonaniu analizy parametrów biochemicznych
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy



.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26.05.2025

mgr Ilona Kawa  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- zebraniu materiału do badania w postaci próbek krwi
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy

*Ilona Kawa*  
(podpis współautora)

Kraków, dnia 27.05.25

lek Piotr Tylec  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiału do badania w postaci próbek krwi
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy

  
.....  
(podpis współautora)

Kraków, dnia 26.05.2025r.

lek Karol Ciszek  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Lekarski, II Katedra Chirurgii

#### OŚWIADCZENIE

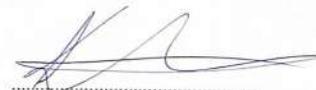
Jako współautor pracy: „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiału do badania w postaci próbek krwi
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy



(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Kraków, 27.05.2025

Dr hab. n. med. Katarzyna Cyranka  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra Psychiatrii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- zebraniu materiału do badania w postaci danych z testów psychologicznych
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Katarzyna Cyranka  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26.05.2025

Dr. n. med. Michał Wysocki  
Oddział Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej  
Szpitala Ludwika Rydygiera w Krakowie

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiału do badania w postaci danych medycznych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy

  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 27.05.2025  
Kielce

Prof. dr hab. n. med. Piotr Major  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii

### OŚWIADCZENIE

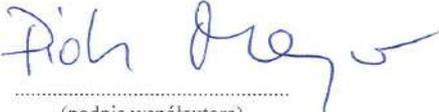
Jako współautor pracy: „*Are patients with severe obesity aging faster? The impact of severe obesity on different aspects of biological age*” *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134 (10): 16842 doi:10.20452/pamw.16842 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- zebraniu materiału do badania w postaci danych medycznych
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu
- nadzorowaniu projektu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu środków finansowania na badania
- zbieraniu materiałów od pacjentów w postaci danych medycznych oraz materiałów biologicznych
- analizie statystycznej
- analizie i interpretacji danych
- zebraniu literatury do badania
- przygotowaniu tabeli i rycin
- przygotowaniu manuskryptu pracy

  
.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 23.05.2025r.

Dr hab. n. med. Barbara Zapala  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Zakład Edukacji Medycznej

### OŚWIADCZENIE

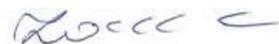
Jako współautor pracy\*: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- opracowaniu koncepcji badania
- zebraniu danych medycznych i pomiarach materiałów biochemicznych
- nadzorowaniu projektu
- udziale w części administracyjnej projektu
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy



.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26.05.2025 r.

Aleksandra Gorostowicz  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra Psychiatrii

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań

oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

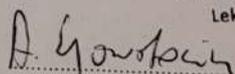
- zebraniu danych medycznych w postaci danych medycznych
- przygotowaniu analizy statystycznej
- pisanii i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

dr n. med. Aleksandra Gorostowicz  
Lek. Specjalista psychiatrii  
3246862

  
.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26. 05. 2025r

mgr Ilona Kawa  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w

przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- opracowaniu koncepcji badania
- zebraniu danych medycznych w postaci próbek krwi
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

Ilona Kawa

(podpis współautora)

Kraków, 26.05.2025r.

lek. Karol Cizek  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Lekarski, II Katedra Chirurgii Ogólnej

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych (antropometrycznych oraz materiałów biologicznych)
- opracowaniu metodologii
- przygotowaniu analizy statystycznej
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek. Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

(podpis współautora)

Kraków, dnia 27.05.25

lek Piotr Tylec  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii Ogólnej

#### OŚWIADCZENIE

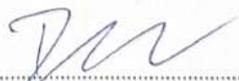
Jako współautor pracy\*.: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych (antropometrycznych oraz materiałów biologicznych)
- opracowaniu metodologii
- przygotowaniu analizy statystycznej
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

  
.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia..Kraśnik, 27.05.2025

Dr hab. n. med. Katarzyna Cyranka  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra Psychiatrii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań

oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych (testów psychologicznych)
- opracowaniu metodologii
- przygotowaniu analizy danych
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

*Katarzyna Cyranka*

(podpis współautora)

Warszawa, 28.05.2025

lek Wojciech Sierocki  
Nuffield School of Primary Care Sciences  
Department of Continuing Education  
University of Oxford, Oxford OX1 2JD, UK

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych
- przygotowaniu analizy statystycznej
- przygotowaniu rycin
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

Wojciech Sierocki

(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26.05.2025

Dr. n. med. Michał Wysocki  
Oddział Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej  
Szpitala Ludwika Rydygiera w Krakowie

### OŚWIADCZENIE

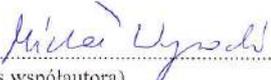
Jako współautor pracy\*: *Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- analizie danych medycznych
- interpretacji danych
- przygotowaniu analizy statystycznej
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 29.05.2025  
Kielce

Prof. dr hab. n. med. Piotr Major

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii Ogólnej

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy *:Impact of Obesity-Related Comorbidities on the Risk of Premature Aging in Patients with Severe Obesity?: A Cross-Sectional Study. Medicina 2025, 61, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina61020293>* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu metodologii
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- nadzorowaniu projektu
- udziale w części administracyjnej projektu
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 23.05.2025r.

Dr hab. n. med. Barbara Zapala  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Zakład Edukacji Medycznej

### OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy\*.: „*Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss*” *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu metodologii
- zebraniu danych medycznych i pomiarach materiałów biochemicznych
- analizie i interpretacji danych
- nadzorowaniu projektu
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy



.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26.05.2025

mgr Ilona Kawa  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: „*Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss*” *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*  
DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań

oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na\*\*:

- opracowaniu koncepcji badania
- zebraniu danych medycznych w postaci próbek krwi
- przygotowaniu literatury
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na\*\*:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

Ilona Kawa

(podpis współautora)

Kraków, dnia 26.05.2025r.

Lek. Karol Ciszek  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Lekarski, II Katedra Chirurgii Ogólnej

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy „*Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss*” *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*  
DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych (antropometrycznych oraz materiałów biologicznych)
- analizie danych
- przygotowaniu literatury
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek. Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielnie i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

  
(podpis współautora)

Kraków, dnia... 27.05.25

lek Piotr Tylec  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii Ogólnej

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy\*: *Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss* "Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne"  
DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań

oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych (antropometrycznych oraz materiałów biologicznych)
- analizie danych
- przygotowaniu literatury
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

.....  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Kraków, 27.05.2025

Dr hab. n. med. Katarzyna Cyranka  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra Psychiatrii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy „*Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss*” *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*  
DOI: 10.20452/witm.2025.17946

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań

oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu materiałów w postaci danych medycznych (testów psychologicznych)
- opracowaniu metodologii
- przygotowaniu analizy danych
- przygotowaniu literatury
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

Katarzyna Cyranka  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 26.05.2025

Dr. n. med. Michał Wysocki  
Oddział Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej  
Szpitala Ludwika Rydygiera w Krakowie

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy *Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss* "Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne  
DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań

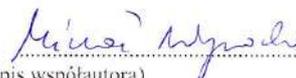
oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebranych danych medycznych
- analizie danych medycznych
- przygotowaniu literatury
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicję Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

  
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 29.05.2015  
Kulów

Prof. dr hab. n. med. Piotr Major

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Wydział Medyczny, II Katedra Chirurgii Ogólnej

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy „*Metabolic bariatric surgery reduces markers of aging in patients with obesity, independent of achieving optimal total weight loss*” *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*  
DOI: 10.20452/wiitm.2025.17946

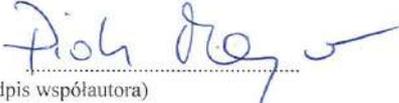
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu metodologii
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- nadzorowaniu projektu
- udziale w części administracyjnej projektu
- pisaniu i recenzowaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez mgr/lek Alicji Dudek jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Alicji Dudek polegający na:

- opracowaniu pomysłu i koncepcji badania
- stworzeniu hipotezy badawczej
- zebraniu danych medycznych i materiałów biologicznych
- kierowaniu projektem
- pozyskaniu środków na badanie
- nadzorowaniu części administracyjnej projektu
- analizie statystycznej i interpretacji pozyskanych danych (dane demograficzne, parametry antropometryczne, markery metaboliczne, markery starzenia się)
- napisaniu manuskryptu pracy

  
(podpis współautora)