

STRESZCZENIE

Otyłość jest jednym z najpoważniejszych problemów cywilizacyjnych XXI wieku, dotyczącym ludzi na całym świecie. Choroba ta rozwija się, gdy równowaga pomiędzy spożywanymi kaloriami a wydatkiem energetycznym organizmu jest zachwiana, co prowadzi do gromadzenia nadmiaru składników odżywczych i przyrostu masy ciała. Rozrost tkanki tłuszczowej wiąże się z licznymi niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi, wśród których można wymienić przewlekły stan zapalny, zaburzenie sygnalizacji insulinowej i homeostazy glukozy, ekotopową akumulację lipidów i lipotoksyczność. Wraz z otyłością nierzadko występuje zespół metaboliczny, cukrzyca typu II, choroby układu krążenia, problemy z oddychaniem, zaburzenie funkcji poznawczych oraz różne typy nowotworów. Jeżeli otyłości, w której wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) przekracza 35 kg/m^2 , towarzyszą choroby współistniejące, nazywa się ją otyłością olbrzymią (MO, ang. *morbid obesity*) i należy ją leczyć. Chirurgia bariatryczna jest najskuteczniejszą formą leczenia otyłości, która jednocześnie niweluje niekorzystne skutki zdrowotne otyłości np. prowadząc do remisji cukrzycy. Nieodłączną cechą MO są zaburzenia lipidowe, jednak mimo postępów w analityce, wiele badań wciąż ogranicza się do zmian w lipidogramie (podstawowym profilu lipidów we krwi), pomijając biologicznie istotne zaburzenia profili kwasów tłuszczowych (FA, ang. *fatty acid*). Celem prezentowanej rozprawy doktorskiej jest opisanie zmian w profilach FA, a w szczególności bioaktywnych grup rozgałęzionych FA (BCFA, ang. *branched chain fatty acids*), nieparzystych FA (OCFA, ang. *odd-chain fatty acids*) oraz wielonienasyconych FA (PUFA, ang. *polyunsaturated fatty acids*) jakie wywołuje leczenie MO za pomocą laparoskopowej operacji pętlowego wyłączenia żołądkowo-jelitowego (OAGB, ang. *one anastomosis gastric bypass*).

Całkowite profile FA w surowicy i tkankach pacjentów bariatrycznych analizowano techniką chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS, ang. *gas chromatography-mass spectrometry*). Pacjenci z MO charakteryzowali się znacznie niższą zawartością BCFA, która wzrastała po OAGB. Według najnowszych badań, w organizmie ludzkim zachodzi synteza BCFA z rozgałęzionych aminokwasów (BCAA, ang. *branched chain amino acids*), co sugeruje możliwy udział tego procesu w obniżeniu zawartości BCFA u pacjentów z MO. Wyniki przeprowadzonych we współpracy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym oznaczeń stężeń BCAA i ekspresji enzymów katalizujących ich przemiany były zgodne z tą wyjściową hipotezą.

Analiza krążących FA po OAGB pozwoliła na wykrycie wielu zmian o potencjalnym znaczeniu klinicznym. Dwa tygodnie po OAGB poziom BCFA, OCFA i niezbędnych PUFA ulegał znacznemu obniżeniu. Te grupy FA są związane z szeregiem efektów pożądaných w leczeniu MO tj. ustąpieniem stanu zapalnego (PUFA), poprawą wrażliwości na insulinę (BCFA) czy niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym (OCFA). Uzyskane wyniki sugerują zatem, że interwencje zwiększające poziom tych FA w organizmie, suplementacja lub modyfikacje diety, mogą być korzystne dla pacjentów leczonych OAGB. Stosując analizę głównych składowych (PCA, ang. *principal component analysis*) wykazano, że po 6-9 miesiącach od OAGB profile FA, w przeciwieństwie do profili aminokwasów, nie normalizują się. Pomimo poprawy w zawartości OCFA i BCFA, nadal obserwowano obniżone poziomy PUFA. Niektóre ze zidentyfikowanych zmian mogą być korzystne np. niska zawartość silnie prozapalnego kwasu arachidonowego.

Zagadnienie udziału PUFA w regulację stanu zapalnego po OAGB zostało rozwinięte o analizę ich metabolitów – oksylipin. W tym celu zoptymalizowano metodę analityczną tandemowej spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową i przygotowaniem próbki metodą ekstrakcji do fazy stałej (SPE-LC-MS/MS, ang. *solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry*). W surowicy pacjentów z MO oznaczono ilościowo panel oksylipin i określono różnice w ich stężeniach przed i po operacji OAGB.

Ostatnim aspektem pracy było zastosowanie mysiego modelu otyłości do uzyskania wglądu w zmiany FA w tkance serca i mózgu. Badania umotywowane były związkiem MO z większym ryzykiem, odpowiednio, chorób sercowo naczyniowych i zaburzeń funkcji kognitywnych. Zastosowano technikę SPE w celu uzyskania oddzielnych frakcji związanych z błonami komórkowymi lipidów polarnych i obojętnych lipidów, których główną funkcją jest magazynowanie energii. W mózgu zidentyfikowano znacznie niższy poziom, ważnego w utrzymaniu jego prawidłowej funkcji, kwasu eikozapentaenowego. Z kolei zaburzeniom funkcji serca towarzyszyła akumulacja PUFA w lipidach błonowych.

Wyniki prezentowanych badań dostarczają cennych informacji na temat zmian biologicznie aktywnej grupy metabolitów – FA, zachodzących w MO i po OAGB. Umożliwiają zrozumienie zmian fizjologicznych zachodzących w wyniku niedostatecznie poznanego zabiegu bariatrycznego jakim jest OAGB. Uzyskane wyniki mogą mieć również znaczenie kliniczne, bowiem zidentyfikowane zmiany FA w dużej części dotyczą niezbędnych, pochodzących z diety grup, których uzupełnienie może usprawnić leczenie bariatryczne.