

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

Edyta Balejko

**Długotrwałe efekty stosowania diety odchudzającej
w autorskiej modyfikacji u pacjentów po zabiegu
wprowadzenia balonu żołądkowego**

Szczecin 2019

Recenzenci
KATARZYNA PRZYBYŁOWICZ
WALDEMAR DĄBROWSKI

Opracowanie redakcyjne
ELŻBIETA PRZERWA

Wydano za zgodą
REKTORA ZACHODNIOPOMORSKIEGO UNIwersYTETU TECHNOLOGICZNEGO W SZCZECINIE

ISBN 978-83-7663-277-3

Wydawnictwo Uczelniane Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie, al. Piastów 48
70-311 Szczecin, tel. 91 449 47 60, e-mail: wydawnictwo@zut.edu.pl
Druk PPH "Zapól" Dmochowski, Sobczyk Sp.j., 71-062 Szczecin, al. Piastów 42, tel. 91 434 1021

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	6
WSTĘP	11
1. PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA	15
1.1. Wpływ uwarunkowań genetycznych na otyłość	15
1.2. Dysbioza jako jedna z przyczyn otyłości	16
1.3. Prozapalna aktywność tkanki tłuszczowej	18
1.4. Wydzielnicza aktywność tkanki tłuszczowej	22
1.5. Leczenie otyłych metodą BIB	27
1.6. Skuteczność zabiegów bariatrycznych	30
1.7. Potencjalne niedobory pokarmowe	31
1.8. Standardowe zalecenia dietetyczne po zabiegach bariatrycznych	33
2. CEL PRACY	36
3. MATERIAŁ BADAWCZY ORAZ METODY BADAŃ	37
3.1. Grupa badana.....	37
3.2. Badania antropometryczne	38
3.3. Zabieg BIB	38
3.4. Pomiar ciśnienia krwi	38
3.5. Pobranie krwi	38
3.6. Ocena żywotności bakterii	39
3.7. Postępowanie z pacjentem i autorska dieta	39
3.8. Ocena wartości odżywczej diet autorskich	44
3.9. Ocena sensoryczna olejów.....	45
3.10. Ocena właściwości przeciwutleniających	46
3.10.1. Pojemność przeciwutleniająca	46

3.10.2. Oznaczenie zdolności redukujących.....	46
3.10.3. Oznaczenie zawartości polifenoli ogółem	47
3.11. Badania biochemiczne wykonane u pacjentów	47
3.12. Analiza statystyczna	47
3.13. Oznaczenia hormonów tkankowych	47
3.13.1. Oznaczenie stężenia prostacykliny	47
3.13.2. Oznaczenie stężenia adiponektyny	48
3.13.3. Oznaczenie stężenia 8-izoprostanu i rezolwiny D1	49
3.14. Oznaczenie zawartości enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach	49
3.14.1. Oznaczenie aktywności erytrocytarnej dysmutazy nadmanganowej	50
3.14.2. Oznaczenie aktywności erytrocytarnej katalazy	50
3.14.3. Oznaczenie aktywności erytrocytarnej peroksydazy glutationowej	51
3.14.4. Oznaczenie stężenia dialdehydu malonowego	52
3.15. Oznaczenie stężenia cytokin	52
3.16. Ankieta efektów długoterminowych	54
4. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE	56
4.1. Ocena wartości diet	56
4.2. Ocena pojemności przeciwutleniającej i zawartości polifenoli	60
4.3. Ocena masy ciała i niektórych parametrów antropometrycznych	61
4.4. Ocena wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego	67
4.5. Ocena stężenia glukozy w surowicy krwi	69
4.6. Ocena profilu lipidowego	70
4.7. Ocena parametrów biochemicznych oraz stężeń niektórych biopierwiastków i witamin.....	73
4.8. Stężenia TNF- α , TGF- β 1, IL-1 β , IL-10, IL-6 w surowicy pacjentów	75

4.9. Wyniki stężenia izoprostanu	78
4.10. Wyniki stężenia prostacykliny	79
4.11. Wyniki stężenia adiponektyny	81
4.12. Wyniki stężenia rezolwiny	82
4.13. Wyniki aktywności enzymów przeciwutleniających oraz markera peroksydacji lipidów MDA	84
4.14. Wyniki ankiety efektów długoterminowych	86
5. DYSKUSJA	88
6. WNIOSKI	129
PIŚMIENNICTWO	130
STRESZCZENIE	170
ABSTRACT	171

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

AA (arachidonic acid) – kwas arachidonowy

AAM (alternatively activated macrophages) – alternatywnie aktywowane makrofagi

ACC (acetyl-CoA carboxylase) – karboksylaza acylo-CoA

AChE – acetylocholinesteraza

AdipoR1, AdipoR2 (membrane receptor isoforms for adiponectin) – izoformy receptorów błonowych dla adiponektyny

ADP (adenosine-diphosphate) – dwufosforan adenozyiny

ADS (antioxidant defense system) – antyoksydacyjny układ ochronny

ALA (alpha-linolenic acid) – kwas alfa-linolenowy

ALAT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa

ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) – stwardnienie zanikowe boczne

AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) – kinaza białkowa aktywowana monofosforanem adenozyiny

AOAC (Association of Official Agricultural Chemists) – Stowarzyszenie Oficjalnych Chemików Rolnych

APM₁ (aminopeptidase M1) – aminopeptydaza M1

ATM (adipose tissue macrophages) – makrofagi tkanki tłuszczowej

ATP (adenosine triphosphate) – adenozyino-trifosforan

BAT (brown adipose tissue) – brunatna tkanka tłuszczowa

BIA (bioelectric impedancje analysis) – analiza impedancji bioelektrycznej

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała

BIB (bioenterics inragastric balloon) – balon żołądkowy

cAMP (cyclic adenosine monophosphate) – cykliczny adenozyino-monofosforan

CAT (catalase) – katalaza

CCAAT (enhancer-binding proteins) – wzmacniacz wiązania białek

CD (cluster of differentiaton) – antygen różnicowania komórek

CD8+ (cluster of differentiation) – glikoproteina cząsteczki limfocytu T cytotoksycznego

CD4 – glikoproteina na powierzchni limfocytów T, monocytów, makrofagów, komórek dendrytycznych

C/EBP – wzmacniacz ekspresji genów dla granulocytów

cGPx – cytozolowa peroksydaza glutationowa

CoQ10H₂ – zredukowana forma koenzymu Q10

COX (cyclooxygenase) – cyklooksygenaza

CPLA₂ – fosfolipaza 2

CRP – C (reactive protein) – białko ostrej fazy C reaktywne

CTGF (connective tissue growth factor) – czynnik wzrostu tkanki łącznej

- Cu-Zn SOD,SOD1** – cynkowo-miedziowa dysmutaza ponadtlenkowa
- CYP2E1** (isoenzyme cytochrome 450) – izoenzym cytochromu 450
- CLS** (crown-like structures) – struktury przypominające korony
- DHA** (docosapentaenoic acid) – kwas dokozapentaenowy
- DNA** (deoxyribonucleic acid) – kwas dezoksyrybonukleinowy
- EBMIL** (Percent Excess Body Mass Index Loss) – odsetek utraty nadmiaru wskaźnika masy ciała BMI
- ECLIA** (electrochemiluminescence metod) – metoda elektrochemiluminescencji
- ELISA** (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) – test immunoenzymatyczny
- EPA** (eicosapentaenoic acid) – kwas eikozapentaenowy
- EWL** (excess weight lost) – utracony nadmiar masy ciała
- FAO** (Food and Agriculture Organization) – Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa
- FAS** (fatty acids synthase) – syntaza kwasów tłuszczowych
- FOS** – fruktooligosacharydy
- FRAP** (Ferric Reducing Antioxidant Power Assay) – metoda pomiaru redukcji jonów żelaza
- FTO** (fat mass and obesity associated) – wariant genu otyłości
- FXR** (farnesoid X receptor) – receptor jądrowy
- GFSI** (Global Food Security Index) – Światowy Indeks Bezpieczeństwa Żywnościowego
- GGT** – glutamylotransferaza
- GLA** (gamma-linolenic acid) – kwas γ -linolenowy
- GLUT** (glucose-independent insulin transporter) – transporter glukozy niezależnej od insuliny
- GLUT4** (insulin-dependent glucose transporter) – transporter glukozy zależnej od insuliny
- GPCR** (protein-coupled receptor) – receptory sprzężone z białkiem G
- GPDH** (glycerol-3-phosphate dehydrogenase) – dehydrogenaza glicerolo-3-fosforanowa
- GPOX-2** – żołądkowo-jelitowa peroksydaza glutationowa
- GPX** (glutathione peroxidase) – peroksydaza glutationowa
- GSGG** (disulfid glutationu) – glutation dwusiarczkowy
- GSH** (glutathione) – glutation
- GSH-Px** (glutathione peroxidase) – peroksydaza glutationowa
- Hb** (hemoglobin) – hemoglobina
- HbA** (hemoglobin alpha) – hemoglobina glikowana
- 17-HDHA** (17-hydroxy Docosahexaenoic Acid) – kwas 17-hydroksydokozaheksaenowy
- HDL** (high density lipoprotein) – lipoproteina o wysokiej gęstości
- HNF-4 α** (hepatocyte nuclear factor-4 α) – czynnik jądrowy hepatocytów-4 α
- HOMA IR** (Homeostatic Model Assesment – Insulin Resistance) – Ocena Modelu Homeostatycznego – oporność na insulinę

HPLC (High Performance Liquid Chromatographic Method) – metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej

HRP (horseradish peroxidase) – peroksydaza chrzanowa

IgA – immunoglobulina klasy A

IgG – immunoglobulina klasy G

IgM – immunoglobulina klasy M

IL-1 β (interleukin β 1) – interleukina β 1

IL-5 (interleukin 5) – interleukina 5

IL-6 (interleukin 6) – interleukina 6

IL-8 (interleukin 8) – interleukina 8

IL-10 (interleukin 10) – interleukina 10

IL-12 (interleukin 12) – interleukina 12

IL-13 (interleukin 13) – interleukina 13

IL-17 (interleukin 17) – interleukina 17

IL-23 (interleukin 23) – interleukina 23

IL-RA – antagonista receptora IL - 1

8-iso-PGF2 α – 8-izofорма izoprostanu, obiektywny wskaźnik całkowitego stresu oksydacyjnego

IUGR (Intrauterine growth retardation) – zespół wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu

JAMs (junctional adhesion molecules) – cząsteczki adhezyjne połączeń

6-keto-PGF1- α (stable fraction PGI₂) – stabilna frakcja PGI₂

komórki NK (natural killer T cell) – limfocyty NK

KOH (potassium hydroxide) – wodorotlenek potasu

KT (fatty acids) – kwasy tłuszczowe

LA (linoleic acid) – kwas linolowy

L.A. – liczba anizydynowa

LB5 i LB4 (leukotrienes) – leukotrieny

LDL (low density lipoprotein) – lipoproteina o niskiej gęstości

Limfocyt Th1 (helper) – limfocyt T pomocniczy

L.N. – liczba nadtlenkowa

5-LO, 65, 66 12-LO, 15-LO (lipoxygenases) – lipooksygenazy

LOX (lipoxygenases) – lipooksygenazy

LPS (lipopolysaccharides) – lipopolisacharyd

LTB (leukotrienes) – leukotrieny

LXR (liver X receptor) – czynnik transkrypcyjny receptorów jądrowych

LXA, LXB (lipoxins) – lipoksyny

M1 – makrofagi aktywowane klasycznie, prozapalne

M2 – makrofagi aktywowane alternatywnie, przeciwzapalne

- MAPK** (mitogen-activated protein kinases) – kinaza białkowa aktywowana mioginem
- MaR1** (maresin) – marezyna
- MCP-1** (monocyte chemoattractant protein-1) – białko chemotaktyczne dla monocytów
- MDA** (malonyl dialdehyde) – aldehyd dimalonowy
- MFW** (International Monetary Fund) – Międzynarodowy Fundusz Walutowy
- MHC I** (Major Histocompatibility Complex) – główny układ zgodności tkankowej
- MIP-1 α** (macrophage inflammatory protein 1 α) – białko zapalne makrofagów 1 α
- Mn SOD, SOD2** – manganowa dysmutaza ponadtlenkowa
- MRS** (de Man Rogosa Sharpe Agar) – podłoże hodowlane wg. Mana Rogosa i Sharpea
- MUFA** (monounsaturated fatty acids) – jednonienasycone kwasy tłuszczowe
- NaCl** (sodium chloride) – chlorek sodu
- NADPH** (nicotinamide adenine dinucleotide) – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
- NASH** (Non-alcoholic steatohepatitis) – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
- NF- κ B** (nuclear factor κ B) – czynnik jądrowy κ B
- NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NNKT** (Essential Fatty Acids – EFA) – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe
- NO** (nitric oxide) – tlenek azotu
- NPD1/PD1** (neuroprotectins/ protectin) – neuroprotektyny/protektyny
- NSAIDs** (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- OIL** (District Medical Board) – Okręgowa Izba Lekarska
- ONZ** (United Nations) – Organizacja Narodów Zjednoczonych
- ORAC** (Oxygen Radical Absorbance Capacity) – zdolność pochłaniania reaktywnych form tlenu
- P-450(CYP)** (cytochrome P-450) – cytochrom P-450
- PAI-1** (type 1 plasminogen) – plazminogen typu 1
- PGE** (prostaglandins) – prostaglandyny
- PGI2** (prostacyclin) – prostacyklina
- pGPx** – plazmatyczna peroksydaza glutationowa
- PHA** (phytohaemagglutinin) – fitohemaglutynina
- phGPX** – peroksydaza glutationowa wodoronadtlenków lipidów
- PKB** – Produkt Krajowy Brutto
- PPAR** (peroxisome proliferator activated receptor) – receptor aktywowany proliferatorem peroksysomów
- PWE** – płyn wieloelektrolitowy
- 17R-AT-RvD** – rezolwiny serii D syntetyzowane przy udziale aspiryny w reakcji katalizowanej epimerem cyklooksygenazy AT-COX-2
- RFT /ROS** (reactive oxygen species) – reaktywne formy tlenu
- RvE1, RvE2** (resolvins EPA) – rezolwiny pochodne EPA

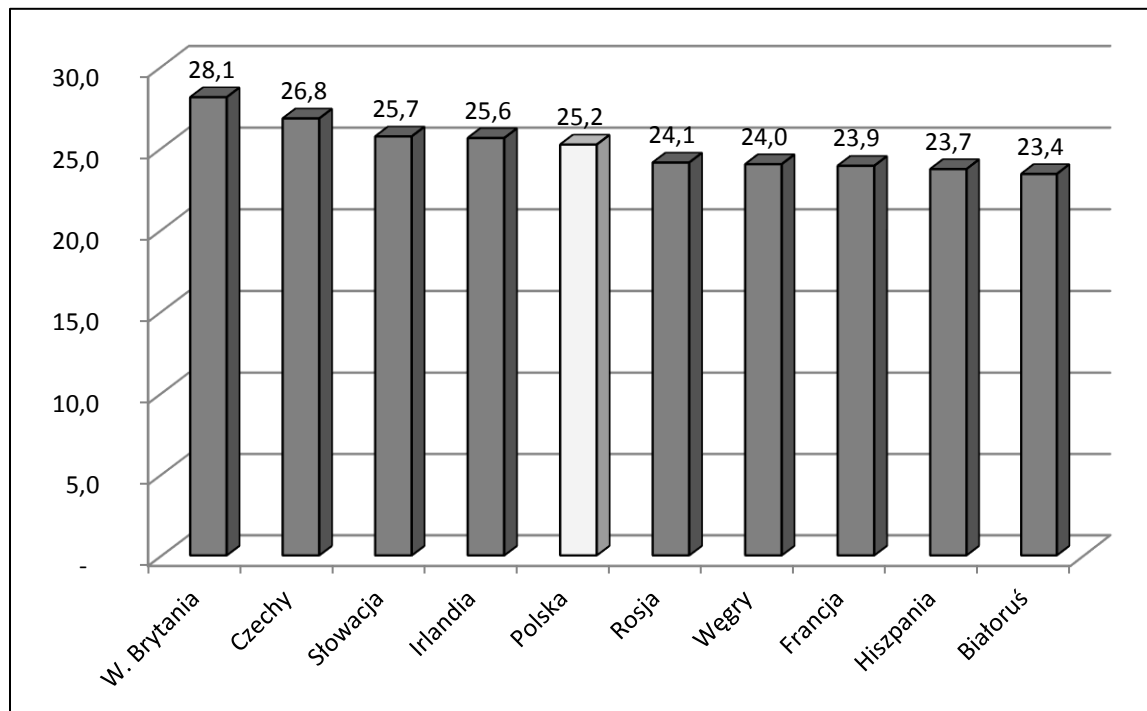
- RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6** (resolvins DHA) – rezolwiny pochodne DHA
- RYGB** (Roux-en-Y Gastric Bypass) – ominięcie żołądkowo-jelitowe z pętlą Roux-en-Y
- SAT** (subcutaneous adipose tissues) – tkanka tłuszczowa umiejscowiona podskórnice
- SCFA** (short chain fatty acids) – krótkołańcuchowe wolne kwasy tłuszczowe
- SD** – odchylenie standardowe
- SFA** (saturated fatty acids) – nasycone kwasy tłuszczowe
- SNP** (single nucleotide polymorphism) – polimorfizm pojedynczego nukleotydu
- SOD** (superoxide dismutase enzymes) – dysmutaza ponadtlenkowa
- SOD3** – wewnątrzkomórkowa oraz zewnątrzkomórkowa izoforma SOD
- spGPx** – jądrowa peroksydaza glutationowa
- SPM** (specialized proresolving mediators) – wyspecjalizowane mediatory lipidowe
- SREBP** (sterol regulatory element-binding protein) – białko wiążące element odpowiedzi na sterole
- TBA** (thiobarbituric acid) – kwas tiobarbiturowy
- TCA** (trichloroacetic acid) – kwas trójchlorooctowy
- TE** (Trolox Equivalent) – równoważniki troloxu
- TEAC** (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) – pojemność antyoksydacyjna równoważnika troloxu
- TEER** (trans epithelial electric resistance) – pomiar potencjału oporności przezbłonowej
- TG** – trójglicerydy
- TGF- β** (transforming growth factor) – transformujący czynnik wzrostu
- TJ** (tight junctions) – ścisłe połączenia
- TLRs** (Toll-like receptors) – receptory Toll-podobne
- TMB** (tetramethylbenzidine) – tetrametylobenzydyna
- TNF- α** (tumor necrosis factor) – czynnik martwicy nowotworu
- Totox** – wskaźnik oksydacji tłuszczu
- TPTZ** – tripyridylotriazyna
- Treg** – limfocyty T regulatorowe
- TXA** (tromboxans) – tromboksany
- WAT** (white adipose tissue) – biała tkanka tłuszczowa
- WHO** (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia
- WHR** (waist to hip ratio) – stosunek obwodu talii do bioder
- WNKT/PUFA** (polyunsaturated fatty acids) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe
- VAT** (visceral adipose tissue) – trzewna tkanka tłuszczowa
- VCAM-1** (vascular cell adhesion molecule 1) – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń
- VLDL** (very low density lipoprotein) – lipoproteina o bardzo niskiej gęstości

WSTĘP

Według WHO, otyłość jest stanem charakteryzującym się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn powyżej 25%, u kobiet powyżej 30% masy ciała), spowodowany hipertrofią i/lub hiperplazją adipocytów (WHO 2005). Zagroza zdrowiu, a czasem nawet życiu człowieka. Według WHO otyłość osiąga rozmiary epidemii głównie w krajach rozwiniętych, a także coraz częściej w krajach, które zaczynają się rozwijać. Z obserwacji wiadomo, że nadmiernej masie ciała sprzyja tendencja do gromadzenia, magazynowania i kupowania żywności na zapas. Reklamy umiejętnie wykorzystują sugestywne, podprogowe przekazy, dzięki czemu sprzedaż żywności sukcesywnie rośnie. Dostępność do żywności wzrosła, ponieważ przemysł spożywczy uległ ogromnym zmianom, zasypując rynek tanimi, dostępnymi produktami. Światowy Indeks Bezpieczeństwa Żywnościowego (GFSI) w 113 krajach na bieżąco bada osiągalność cenową, dostęp do żywności oraz jej jakość i bezpieczeństwo, wykorzystując dane m.in. ONZ, Międzynarodowego Funduszu Walutowego (MFW), FAO, Światowej Organizacji Zdrowia WHO oraz Banku Światowego. Największy odsetek otyłych żyje w krajach zamożnych. W 2017 roku opublikowano ranking (GFSI) dotyczący zakresu bezpieczeństwa żywności, które obejmuje 113 krajów. Polska zajęła 27. w świecie, a w Europie jest na 17. pozycji. Od 2014 roku w Polsce utrzymuje się trend wzrostowy, a punktacja w 2017 roku wyniosła 74,1 pkt. na 100 możliwych. Obecnie nasz kraj znajduje się pomiędzy Kuwejtem i Omanem, tuż za Czechami i przed Grecją. Polska została wysoko oceniona w trzech obszarach: w dostępie finansowania dla rolników, w obecności systemów zabezpieczenia żywnościowego i standardach żywieniowych (100 pkt.), (GFSI). Błędnie pojmowany dobrobyt – łatwy dostęp do taniej i przetworzonej żywności, mógł być jedną z przyczyn wzrostu odsetka ludzi z nadmiarem masy ciała. W Polsce wciąż wzrasta liczba otyłych. Według Raportu Głównego Urzędu Statystycznego z 2011 roku (Główny Urząd Statystyczny 2012) nadwaga lub otyłość występowała u 54% ogółu Polaków, a w tej grupie aż 64% to byli mężczyźni. Zgodnie z raportem opublikowanym przez Eurostat (spośród 19 przebadanych krajów w latach 2008–2009), Polska znalazła się w pierwszej dziesiątce pod względem odsetka osób otyłych. Polki zajęły dziewiąte miejsce, natomiast Polacy szóste (Główny Urząd Statystyczny 2012). Problem otyłości coraz częściej dotyczył populacji dziecięcej. Nawyki żywieniowe zdobyte w młodym wieku przekładały się na późniejszy stan zdrowia. Obecnie Polska zajmuje niechlubną piątą pozycję wśród 10 państw pod względem odsetka dorosłych osób otyłych (25,2%) (GFSI 2017).

Dla porównania – państwa ościennie: w Rosji otyłość występuje u 24,1% społeczeństwa, na Białorusi (23,4%). W Niemczech i na Ukrainie mieszka po 20,1% osób otyłych. Od Polaków bardziej otyli są tylko Czesi (26,8%) i Słowacy (25,7%).

W grupie krajów europejskich, otyłość jest największym problemem w Wielkiej Brytanii, gdzie cierpi na nią aż 28,1 % (rys.1) ogółu ludności.



Rys. 1. Odsetki otyłych dorosłych w różnych krajach europejskich w 2017 roku (GFSI 2017)

W skali globalnej najczęściej otyłych zamieszkuje państwa Rady Współpracy Zatoki Perskiej – 36,7% populacji (Katar, Kuwejt, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Bahrajn, Arabia Saudyjska, Oman). Problem nadmiernej masy ciała mieszkańców dotyczy Stanów Zjednoczonych (33,7%), Jordanii (30,5%) i Turcji (29,5%). W Danii otyłych osób jest 19,3%, w Szwajcarii 19,4%, a w Austrii 18,4%. Najniższy odsetek osób otyłych, wśród krajów rozwiniętych gospodarczo, mieszka w Japonii (3,3%) (GFSI 2017).

Istotny wydaje się także problem ekonomiczny. W Europie 1,5 mln pacjentów otyłych chorych co roku trafia do placówek opieki zdrowotnej w celu hospitalizacji. W Polsce, choroby i powikłania związane z otyłością są przyczyną 25% hospitalizacji. Leczenie pacjentów otyłych pochłania jedną piątą całego budżetu ochrony zdrowia. Ogółem koszty opieki zdrowotnej osób

z nadmierną masą ciała są o 44% większe w porównaniu do osób z prawidłową wartością BMI. Na opiekę nad osobami otyłymi w Europie wydaje się średnio ok. 2,8% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia. W Polsce to ok. 5% całkowitych wydatków NFZ. Podobnie kształtują się wydatki w Stanach Zjednoczonych – 5,7%, a jest to aż 200 mld dolarów rocznie. Obserwuje się niższą efektywność pracy. Rosną koszty pracodawców i firm ubezpieczających z powodu zwiększonej absencji pracowników. W Europie, z powodu chorób towarzyszących otyłości, pacjenci dodatkowo opuszczają od 10 do 50 dni pracy. Skutki ekonomiczne posiadania nadmiernej masy ciała oszacowano w Polsce na 2,8% PKB z przeznaczeniem na leczenie, koszty wynikające z ograniczenia lub całkowitej utraty zdolności do pracy i inne świadczenia socjalne. Już 10 lat temu niemiecka gospodarka rocznie traciła 600 mln euro z powodu utraty zdolności do pracy otyłej części społeczeństwa i przedwczesnego przejścia na emeryturę. W Stanach Zjednoczonych konieczność wprowadzenia rozwiązań identycznego problemu pochłania ponad 7 mld dolarów rocznie. Ponadto, rosąca liczba pacjentów otyłych wymaga większego zaangażowania szerszego grona specjalistów: lekarzy, dietetyków, psychologów, psychiatrów i fizjoterapeutów. Niezbędne stało się też dostosowanie transportu i infrastruktury. Nie sposób pominąć faktu skrócenia spodziewanego okresu życia otyłych o 10–15 lat w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała.

Otyłość uznaje się za problem zdrowotny, dotyczący nie tylko dorosłych, lecz także dzieci i młodzieży (Karami i wsp. 2018). Niekiedy otyłość rozpoczyna się już w życiu płodowym. Dieta kobiety ciężarnej wpływa bezpośrednio na rozwój tkanki tłuszczowej płodu. W pierwszych 6. miesiącach życia pozapłodowego zwiększa się jedynie objętość adipocytów, a w późniejszym okresie życia także ich liczba. Niepokojące obserwacje wzrastającego zjawiska otyłości wśród dzieci były przesłaniem wieloletnich badań epidemiologicznych, a uzyskane wyniki pozwoliły WHO zdefiniować w 2001 roku zespół chorobowy zwany wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu (IUGR – intrauterine growth reterdation). IUGR występuje u dzieci z niską masą urodzeniową, określoną w odniesieniu do wieku ciążowego oraz płci. W trzecim trymestrze tempo wzrostu płodu z syndromem IUGR spada z 200 do ok. 100 g/tydzień. Skutkuje to zmianami anatomicznymi i fizjologicznymi płodu. W konsekwencji IUGR noworodki rodzą się szybciej o ok. dwa tygodnie przed planowanym terminem, z niższą masą urodzeniową i mniejszą masą łożyska. Ponadto są one w złym stanie ogólnym, uzyskując niższe wartości punktacji w skali Apgar. Dzieci urodzone z IUGR, częściej narażone są na rozwój otyłości. Ponadto 3–4 krotnie częściej diagnozuje się u nich w okresie

dzieciństwa i młodości choroby metaboliczne takie jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię czy choroby układu sercowo-naczyniowego. Syndrom IUGR może wynikać (obok innych czynników) z nieodpowiedniej, bogatoenergetycznej diety matki, z nadmiaru tłuszczu i cukru, jednocześnie z niską podażą białka (Holemans i wsp. 2003; Salonen i in. 2009). To wyjątkowe oddziaływanie diety matki na potomstwo określono mianem piętna pokarmowego (nutritional imprinting).

U pacjentów otyłych istnieje wyższe (48,9%) ryzyko wystąpienia schorzeń przewodu pokarmowego. Najczęściej wśród chorób towarzyszących diagnozowano: cukrzycę typu 2, chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze, choroby zwyrodnieniowe stawów. Obserwuje się trzykrotnie częstsze występowanie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, z jednoczesnym dwukrotnie szybszym powikłaniem w postaci marskości wątroby lub kamicy dróg żółciowych z współistniejącymi stanami ostrego zapalenia trzustki o ciężkim przebiegu. Pacjenci otyli częściej chorują na refluks żołądkowo-przełykowy i dwukrotnie częściej występuje u nich zapalenie przełyku. Otyłości często towarzyszy obturacyjny bezdech senny, miażdżyca naczyń krwionośnych, zaburzenia hormonalne, udar mózgu (Bray i wsp. 2017). Odnotowano współzależność pomiędzy otyłością a niektórymi nowotworami (Sobczuk i wsp. 2007). Obserwowano wzrost ryzyka występowania nowotworów wątroby o 30–50%, raka pęcherzyka żółciowego i trzustki o 30–85%, raka przełyku i jelita grubego o 200%, polipów jelita grubego o 100% (Nguyen i El-Serag 2009). Szacuje się, że ok. 20% dorosłej populacji na świecie cierpi z powodu zespołu metabolicznego. Pojawienie się zespołu metabolicznego koreluje dodatnio z otyłością oraz dwukrotnie częściej zagraża przedwczesną śmiercią z powodu wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (Manu i wsp. 2017). Problemy psychologiczne mogą obniżać jakość życia powodując zaburzenia w relacjach społecznych i rodzinnych (Kłosiewicz-Latoszek 2010).

Zachowawcze metody dietetyczne zalecane są otyłym, których wartości BMI nie przekraczają 35 kg/m². Obejmują zmianę stylu życia, na co składa się ograniczenie energetyczne diety, odmienny udział procentowy makroskładników diety oraz zwiększona aktywność fizyczna. Często u osób otyłych z wartościami BMI ≥ 35 kg/m², w wyniku podejmowanych wielokrotnych, nieefektywnych prób redukcji masy ciała metodami zachowawczymi, rozwiązaniem problemu są zabiegi bariatryczne. Uznano je za najefektywniejszy sposób walki z tym schorzeniem (Fernandez i wsp. 2004; Sjostrom i wsp. 2007). Zabiegi te prowadzą do stałej redukcji masy ciała, wyleczenia lub zmniejszenia objawów chorób towarzyszących, co przekłada się na poprawę jakości życia, ustępowanie depresji

i zaburzeń psychicznych, a w efekcie do zmniejszenia śmiertelności (Song i Fernstorm 2008; Sierżantowicz i in. 2012). Biorąc pod uwagę operacje i zabiegi chirurgii bariatrycznej, oblicza się, że koszt leczenia chirurgicznego u otyłych oraz postępowania okołoperacyjnego zwraca się po 4 latach dzięki oszczędnościom związanym z brakiem schorzeń współistniejących i konieczności ich leczenia. W Polsce nie ma pełnych danych, lecz należy się spodziewać, że są to znaczne sumy.

1. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

1.1. Wpływ uwarunkowań genetycznych na otyłość

Wiadomo, że obok wpływów środowiska otyłość może być kodowana w genomie. Jest to najczęściej choroba wielogenowa, chociaż znane są pojedyncze mutacje genów. Otyłość może zależeć od SNP-ów w pojedynczych genach, polimorfizmu wielogenowego, genetycznych zmian rozwojowych. Geny mogą warunkować pobieranie pokarmu, wchłanianie, powstawanie przewlekłego stanu zapalnego, lecz możliwe jest również działanie przeciwstawne. Geny mogą decydować zarówno o nadmiernej, jak i zbyt małej masie ciała. W 2007 roku zidentyfikowano pierwsze warianty genów powiązanych z otyłością, tzw. FTO zlokalizowany na chromosomie 16 (Dina i wsp. 2007; Frayling i wsp. 2007). Zmiany genetyczne i epigenetyczne są prawdopodobnie odpowiedzialne za rozprzestrzenianie się otyłości na całym świecie. Do tej pory zidentyfikowano ponad 30 genów zlokalizowanych głównie na 12 chromosomie, które można powiązać z podwyższonymi wartościami BMI (O’Rahilly 2009, Speliotes i wsp. 2010, Heid i wsp. 2010; Walley i wsp. 2009). Lepsze zrozumienie roli genomu w interakcji z otyłością, zwłaszcza wyjaśnienie i poznanie przyczyn otyłości, aktualnie jest możliwe poprzez oznaczenie polimorfizmów genów otyłości. Takie informacje przydatne mogą być w skuteczniejszym programie i strategii zapobiegania oraz leczenia otyłości. Wiadomo, że posiadanie alleli genów nie zawsze determinuje rozwój otyłości. Pomimo, że obecność odmiany genu predysponuje do otyłości, to wpływy środowiska, mogą zmieniać jego ekspresję (Veerman 2011). Istotną rolę odgrywa nutrigenetyka, dzięki której można określić zależność między sposobem odżywiania a genetycznymi predyspozycjami. Oznaczenie profili genetycznych daje możliwość doboru składu i proporcji produktów spożywczych, które mogą być najbardziej korzystne dla danego organizmu (Garcia-Calzon i wsp. 2015; Galbete i wsp. 2013).

1.2. Dysbioza jako jedna z przyczyn otyłości

Wyniki badań z ostatnich lat wykazały, że w procesach przyswajania pożywienia w regulacji zmian energetycznych istotną rolę odgrywa mikroflora jelitowa. Mikrobiota jest najliczniejszym skupiskiem komórek bakteryjnych w organizmie człowieka o najwyższym stopniu zróżnicowania oraz aktywności. Florę jelitową tworzy od 500–1000 gatunków należących do 45 rodzajów i 17 rodzin drobnoustrojów. Liczba genów bakteryjnych (metagenomu) 100-krotnie przekracza liczbę genów organizmu człowieka. Pomimo, że skład mikroflory każdego żywego organizmu jest indywidualny i zależy m.in. od genotypu, wieku, płci, diety, stresu, warunków środowiskowych (De Filippo i wsp. 2010, Fallani i wsp. 2011, Vael i wsp. 2011; Burcelin i wsp. 2011), zaobserwowano powtarzalność występowania niektórych szczepów. Światło przewodu pokarmowego zasiedlane jest przez bakterie beztlenowe i względnie beztlenowe, takie jak: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacterium*, ziarniaki Gram-dodatnie: *Enterococcus* i *Enterobacteriaceae*. Zmienny, zależny od środowiska skład mikroflory zapewnia w organizmie stan równowagi. Istotą zdrowia jest eliminacja przypadkowej, nielicznej flory patogennej. W pozbywaniu się flory patogennej niebagatelną rolę odgrywają pałeczki kwasu mlekowego. Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* wchodzi w skład naturalnej mikroflory człowieka. Fizjologicznie występują w obrębie przewodu pokarmowego oraz w pochwie kobiet. Adherując do nabłonka, wykazują działanie antagonistyczne wobec patogennych mikroorganizmów. Wykazano, że pałeczki kwasu mlekowego hamują wzrost pałeczek Gram-ujemnych takich jak *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, niektórych szczepów *Escherichia coli* (Acuricio i wsp. 2017, Tebyanian i wsp. 2017), *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* (Saint-Cyr i wsp. 2017, Goderska i wsp. 2018), ziarniaków Gram-dodatnich np. *Staphylococcus aureus*, laseczek Gram-dodatnich, np. *Clostridium difficile* oraz grzybów, np. *Candida albicans* (Abdulsalami i wsp. 2017). Pałeczki kwasu mlekowego zapobiegają kolonizacji przewodu pokarmowego chorobotwórczymi bakteriami dzięki produkcji kwasu mlekowego, mrówkowego, octowego. Wytwarzają nadtlenek wodoru (H₂O₂), bakteriocyny – substancje antybiotykopodobne o charakterze białek i peptydów (laktacyna, acidolina, laktobina). Dodatkowo wykazują współzawodnictwo o miejsca receptorowe na powierzchni komórek gospodarza i o składniki odżywcze. Działają immunomodulująco oraz uszczelniają nabłonek przez zwiększenie produkcji śluzu. Wykazano, że fizjologiczna flora bakteryjna uczestniczy w trawieniu makroskładników diety, wchłanianiu mikroelementów, fermentacji składników balastowych diety, obniża stężenie trójglicerydów, poprzez dostarczane enzymy uczestniczy w hydrolizie

cholesterolu, zapobiega otyłości, stłuszczeniu wątroby i cukrzycy typu 2 (Tehrani i wsp. 2012; Tilg i Kaser 2009). Korzystne działanie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* polega na poprawie funkcjonowania organizmu, wynikającej z redukcji jednego lub kilku czynników ryzyka rozwoju choroby.

Dysbioza jest brakiem równowagi pod względem jakości, ilości i funkcji mikrobioty. Przyczyną takiego stanu może być nieodpowiednia dieta, stres, hormony, zakażenia przewodu pokarmowego, nadużywanie niektórych leków, w tym antybiotyków. Późne zasiedlenie przewodu pokarmowego dziecka fizjologiczną florą pochodzącą od matki, może być powodem nieprawidłowego rozwoju odporności, alergii, a również być przyczyną nadmiernej masy ciała. Huh i wsp. wykazali zależność pomiędzy występowaniem otyłości a rodzajem porodu. Dzieci, które przyszły na świat w wyniku cesarskiego cięcia, były obciążone dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia otyłości w wieku przedszkolnym (Huh i wsp. 2012). Nieodpowiednia dieta niskobłonnikowa, wysokoenergetyczna z nadmiarem tłuszczu i cukru oraz bogatobiałkowa mogła być również przyczyną zaburzeń składu i funkcjonowania mikroflory jelit. Efektem tego jest mniejszy odsetek bakterii Gram-dodatnich jak *Bifidobakterii* i *Lactobacilli* oraz z gatunku *Clostridium leptum* we florze jelita grubego (Tilg i wsp. 2009). U osób z nadwagą stwierdza się zaburzenia proporcji *Bacteroidetes/Firmicutes* (Zhang i wsp. 2009). Jak wykazał Schwartz, dieta bogato białkowa i ubogowęglowodanowa może prowadzić do niedoboru drobnoustrojów z rodzaju *Bifidobacterium* (Schwartz i wsp. 2010). U osób otyłych w układzie pokarmowym zaczyna dominować rodzaj bakterii Gram-dodatnich – *Mollicutes*, należących do typu *Firmicutes*, które pozyskują energię z niestrawionych resztek pokarmowych znajdujących się w jelicie, przyczyniając się do gromadzenia tkanki tłuszczowej. Ponadto, antygeny bakteryjne mogą pokonać barierę jelitową, przeniknąć do krwioobiegu, doprowadzając do przewlekłego stanu zapalnego, obserwowanego w otyłości (Zhang i wsp. 2009). Zmiana złych nawyków żywieniowych, to znaczy rezygnacja z wysokotłuszczowej diety doprowadza do odzyskania równowagi pomiędzy *Bacteroidetes/Firmicutes* (Ley i wsp. 2006). Obserwowano więc efektywniejsze wykorzystanie energii z pożywienia oraz zwiększenie stężenia krótkołańcuchowych wolnych kwasów tłuszczowych (SCFA), powstałych z hydrolizy węglowodanów (Turnbaugh i wsp. 2006). Ukazały się także odmienne wyniki badań, podważające korelacje pomiędzy proporcjami *Bacteroidetes/Firmicutes* i składnikami diety oraz wartościami BMI (Arumugam i wsp. 2011). Wymagają one jednak potwierdzenia wiarygodności.

Powstała dysbioza może prowadzić do endotoksemii spowodowanej przenikaniem antygenów bakterii (głównie LPS) pałeczek Gram-ujemnych przez uszkodzony nabłonek jelit. Aktywacja elementów układu immunologicznego oraz tkanki tłuszczowej trzewnej może wywołać przewlekły stan zapalny i insulinooporność. Nadmiar cytokin prozapalnych uwalnianych przez adipocyty i komórki żerne może zmniejszać syntezę adiponektyny oraz nasilać wydzielanie prozapalnej leptyny i rezystyny (Tilg i Kaser 2009; Park i Scherer 2011).

Dysbioza może zaburzać metabolizm lipidów. Prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2, niealkoholowego stłuszczenia wątroby i otyłości. Z tego powodu regulacja składu mikroflory jelit, zwłaszcza u osób z nieprawidłową masą ciała oraz towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi powinna być istotnym elementem terapii (Marlicz 2013).

1.3. Prozapalna aktywność tkanki tłuszczowej

Otyłość jest łagodnym stanem zapalnym. Komórkami budującymi tkankę tłuszczową są sferyczne adipocyty. Powstają one z niezróżnicowanych komórek macierzystych przekształcanych w komórki mezenchymalne, a następnie fibroblasty i preadipocyty w procesie adipogenezy. Tkankę tłuszczową tworzą adipocyty, pomiędzy którymi znajduje się substancja podstawowa tkanki łącznej oraz różne komórki: fibroblasty, makrofagi, limfocyty, preadipocyty. Występują w niej również naczynia krwionośne, limfatyczne, włókna nerwowe układu sympatycznego i parasympatycznego (adrenergiczne i cholinergiczne). Pierwotnie z mezenchymalnych komórek pnia, powstaje tzw. pre-adipocyt, później – dojrzała komórka, która stopniowo wypełnia się w 99% triacyloglicerydami. Tkanka tłuszczowa jest heterogenna pod względem morfologicznym oraz pełnionych funkcji. Poza magazynowaniem energii oraz zapewnienia termostabilności, warunkującej przetrwanie, ochrania ona i stabilizuje narządy, uwalnia hormony i cytokiny. W chwili narodzin organizm człowieka zawiera ok. 13% tkanki tłuszczowej, a po upływie roku ją podwaja. Wraz z rozwojem i wzrostem zwiększa się udział procentowy adipocytów. Organizm dorosłego mężczyzny zawiera ok. 9–18%, a kobiety od 14–28% tkanki tłuszczowej, co stanowi ok. 30 milionów adipocytów. U osób otyłych tkanka tłuszczowa to po skórze drugi co do wielkości narząd. Wartość graniczną stanowi 25% tłuszczu u mężczyzn i 35% u kobiet. Przeciętnie w skład ciała otyłej osoby wchodzi 50% tłuszczu (Kamel i wsp. 2004).

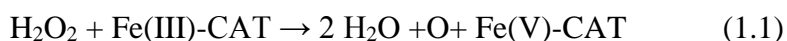
W organizmie człowieka występuje biała (WAT) oraz brunatna (BAT) tkanka tłuszczowa. Różowa tkanka tłuszczowa powstaje u kobiet ciężarnych oraz w okresie karmienia

piersią, jej rolą jest udział w wytwarzaniu mleka. Beżowa tkanka uważana jest za postać pośrednią między komórkami białej i brązowej tkanki tłuszczowej. Adipocyty ze wszystkich rodzajów tkanki tłuszczowej, pochodzą z różnych linii komórkowych i odgrywają odmienną rolę w regulacji równowagi energetycznej organizmu. Biała tkanka tłuszczowa magazynuje energię, a brunatna zużywa ją do utrzymania ciepłoty, regulując wydatki energii, chroni przed występowaniem otyłości. Ponadto, biała tkanka tłuszczowa uwalnia bioaktywne związki – adipokiny, mające udział w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów. Zróżnicowanymi metabolicznie jest tkanka tłuszczowa umiejscowiona podskórną (SAT) oraz tkanka trzewna (VAT). Stwierdza się istotne różnice pod względem struktury, funkcji i aktywności wydzielniczej. W tkance trzewnej obserwuje się wyższe stężenie IL-6, TNF- α , adiponektyny, wisfatyny oraz większą ilość receptorów dla glikokortykosteroidów, androgenów oraz β_3 -adrenergicznych. Hormony uwalniane przez tkankę tłuszczową takie jak: estron, estradiol, testosteron i hormon wzrostu zwiększają ryzyko chorób metabolicznych, ponieważ trafiają bezpośrednio przez żyłę wrotną do wątroby, zaburzając jej funkcje (Helibronn i wsp. 2004; Skowrońska i wsp. 2005). Dodatkowo, tętniczki odżywiające tętnice wieńcowe, transportują oprócz elementów odżywczych, związki bioaktywne promujące stan zapalny w blaszkach miażdżycowych (Kaartinen i wsp. 1996; Mazurek 2009). Tkanka tłuszczowa podskórna, jest mniej aktywna metabolicznie niż trzewna, jednakże stwierdza się również wyższe stężenia leptyny i adiponektyny (Lyon i wsp. 2003). Lokalizacja tkanki wpływa na funkcjonowanie narządów i tkanek (Manu i wsp. 2017). Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej może być odpowiedzią na hormony. Otyłość wisceralna, androidalna, z tendencją odkładania tłuszczu w okolicach brzucha, charakterystyczna dla płci męskiej, powiązana jest z częstszym zespołem metabolicznym. U kobiet tłuszcz odkładany jest najczęściej w okolicach bioder i ud, ten typ sylwetki zwany jest ginooidalnym (Billon i Dani 2012). Wysoka korelacja pomiędzy otyłością a częstością występowania zespołu metabolicznego wynika z endokrynnej funkcji tkanki tłuszczowej – wydzielania adipokin. Większość adipokin wykazuje działanie prozapalne. Im wyższy stopień otyłości, tym bardziej zaawansowany jest przewlekły stan zapalny z towarzyszącymi zaburzeniami parametrów metabolicznych np. profilu lipidowego, stężenia glukozy we krwi, czy enzymów wątrobowych oraz insulinooporności (Manu i wsp. 2017). Patofizjologia chorób metabolicznych, wywołanych otyłością, jest związana z dysfunkcją wisceralnej tkanki tłuszczowej. Bierze w niej udział kilka mechanizmów takich jak: przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, niedotlenienie, dysfunkcja mitochondrialna (Alcala i wsp. 2017).

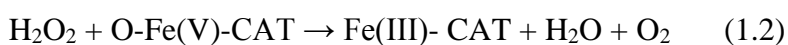
Zwiększony stres oksydacyjny związany z nadmiarem tkanki tłuszczowej jest ważnym patogenetycznym mechanizmem zespołu metabolicznego (Tauman i wsp. 2018, Varghese i wsp. 2018). W stanie zdrowia występuje równowaga pomiędzy wolnymi rodnikami tlenowymi a antyoksydantami. Przeciwutleniacze należące do antyoksydacyjnego układu ochronnego ADS wykazują zdolność wygaszania, zmniejszania natężenia oksydacji cząsteczek. W otyłości stwierdza się nasilenie procesów, w których wzmożone wytwarzanie ROS, przekracza wydolność ADS. Stan taki określa się stresem oksydacyjnym i wiąże się on ze wzrostem produktów pośrednich, takich jak anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, wodoronadtlenkowy, nadtlenkowy, alkoksylowy, które mogą prowadzić do peroksydacji lipidów i białek w konsekwencji do uszkodzenia struktury komórek.

W skład ADS wchodzi zmiatacze wolnych rodników, enzymy antyoksydacyjne oraz antyoksydanty prewencyjne. Dzięki ich działaniu produkcja wolnych rodników zostaje znacznie ograniczona, a powstałe już wolne rodniki zamieniane są na formy nieaktywne. Usuwanie wolnych rodników odbywa się poprzez dwa układy: białkowo-enzymatyczny i antyoksydanty niskocząsteczkowe (Birben i wsp. 2012). Biorąc pod uwagę reaktywność przeciwutleniaczy, można wyróżnić ich działanie na pierwszej, drugiej, trzeciej, a nawet czwartej linii obrony. Rola i skuteczność przeciwutleniaczy pierwszej linii, które obejmują dysmutazę ponadtlenkową (SOD), katalazę (CAT) i peroksydazę glutationową (GPX), jest ważna i niezbędna, zwłaszcza w odniesieniu do anionorodnika ponadtlenkowego (O_2^-), który jest generowany w sposób ciągły w łańcuchu oddechowym w mitochondriach (Ighodaro i Akinloye 2017).

Katalaza CAT jest hemoproteiną zlokalizowaną w peroksysomach komórkowych. Enzym wykorzystuje żelazo, albo mangan jako kofaktor i katalizuje degradację lub redukcję nadtlenku wodoru (H_2O_2), chroni erytrocyty przed procesem autooksydacji oksyhemoglobiny lub inne komórki, w których zachodzi reakcja dysmutacji (przekształcenia O_2 do H_2O_2 i O_2).



W redukcji nadtlenku wodoru do H_2O , uczestniczy jon żelaza Fe(III) układu hemowego. W wyniku reakcji powstaje Fe(V)-CAT.



Reakcja utlenienia z udziałem Fe(V)-CAT kolejnej cząsteczki nadtlenku wodoru, prowadzi do powstawania nieaktywnych produktów O_2 i H_2O .

Glutation jako peroksydaza glutationowa GPx, jest selenoenzymem. Chroni komórki przed nadtlenkiem wodoru (H_2O_2) występującym w niewielkim stężeniu, ponadto redukuje nadtlenki lipidów do odpowiadających im alkoholi, głównie w mitochondriach, a czasami w cytozolu. W procesie tym powstaje GSSG jest to disulfid glutationu, czyli postać utleniona. GSSG zagraża utlenieniu białek. Aby temu zapobiec, niezbędny jest udział reduktazy glutationowej. Zadaniem reduktazy jest odtworzenie zredukowanej formy glutationu.

Grupa selenoperoksydaz obejmuje 5 izoform:

- cytozolową peroksydazę glutationową (cGPx),
- żołądkowo-jelitową peroksydazę glutationową (GPOX-2),
- plazmatyczną peroksydazę glutationową (pGPx),
- peroksydazę glutationową wodoronadtlenków lipidów (phGPX),
- jądrową peroksydazę glutationową (spGPx).

Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) jest to endogenne enzym przeciwutleniający, który jest składnikiem systemu obrony przed reaktywnymi formami tlenu. Katalizuje on dysmutację dwóch cząsteczek anionu ponadtlenkowego do nadtlenku wodoru (H_2O_2) i tlenu cząsteczkowego (O_2), co powoduje, że potencjalnie szkodliwy anion ponadtlenkowy jest nieaktywny. SOD jest metaloenzymem występującym w postaci wewnątrz i zewnątrzkomórkowej (Ighodaro i Akinloye 2017).

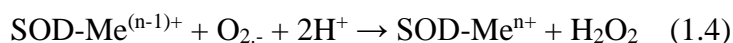
U człowieka wyróżnia się 3 izoformy enzymów SOD:

- cynkowo-miedziową dysmutazę ponadtlenkową (Cu-Zn SOD, SOD1): wewnątrzkomórkową oraz zewnątrzkomórkową (SOD3),
- manganową dysmutazę ponadtlenkową (Mn SOD, SOD2): wewnątrzkomórkową.

Enzymy te katalizują reakcję przekształcenia anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenku wodoru i tlenu cząsteczkowego w dwuetapowej reakcji.



I etap – redukcja jonu metalu z jednoczesnym uwolnieniem cząsteczki tlenu.



II etap – utlenianie jonu metalu z udziałem O^{2-} i wytwarzaniu H_2O_2 .

W skład antyoksydantów niskocząsteczkowych wchodzi między innymi: kwas askorbinowy, który utleniając się chroni komórki przed atakiem wolnych rodników, α -tokoferol

– zapobiega utlenianiu błon komórkowych lipidów oraz lipoprotein, utrzymując prawidłowy potencjał antyoksydacyjny. Wygasa też tlen singletowy. Zawarte w bioflawonoidach ugrupowania o najsilniejszej aktywności antyoksydacyjnej to: grupa (o-dihydroksylowa) katecholowa w pierścieniu B, która wykazuje dużą zdolność wychwytywania rodników tlenowych, ugrupowanie pirogalolowe (trihydroksylowe) w pierścieniu B nadaje cząsteczce wyższą aktywność antyoksydacyjną. Podwójne wiązanie pomiędzy węglem C2 i C3 w pierścieniu C przyczynia się do wzrostu zdolności wychwytywania rodników, ponieważ po reakcji z rodnikiem powstaje stabilny rodnik fenoksyłowy, ugrupowanie 4-okso (grupa ketonowa, podwójne wiązanie pomiędzy węglem C4 pierścienia C i atomem tlenu), szczególnie w obecności podwójnego wiązania pomiędzy C2 i C3, wzrasta zdolność wychwytywania rodników dzięki zdelokalizowanym elektronom pierścienia B, Grupa hydroksylowa przy węglu C3 pierścienia C – wykazuje szczególnie silne zdolności wychwytywania rodników spotęgowane obecnością podwójnego wiązania pomiędzy węglem C2 i C3 oraz grupowania 4-okso (jest to najbardziej korzystne połączenie dla nadania cząsteczce zdolności wychwytywania rodników). Grupy hydroksylowe przy węglu C5 i C7 mogą także zwiększać zdolności do wychwytywania wolnych rodników w wielu reakcjach wolnorodnikowych (Ostrowska i Skrzydlewska 2005).

Istotną rolę odgrywają również: kreatynina, neopteryna, melatonina, antocyjaniny, bilirubina, hormony płciowe estron i estradiol, kwas moczowy oraz albumina.

Zredukowana forma koenzymu Q10 (CoQ10H2) wiąże wolne rodniki, zapobiegając szkodliwemu działaniu peroksydacji lipidów i modyfikacjom oksydacyjnym DNA oraz białek. Zwiększa ona również przeciwutleniające działanie witaminy E.

1.4. Wydzielnicza aktywność tkanki tłuszczowej

Czynność sekrecyjna tkanki tłuszczowej zależy także od preadipocytów, limfocytów, makrofagów, mastocytów, eozynofików, fibroblastów oraz komórek ścian naczyń krwionośnych. Makrofagi, fizjologicznie występujące w nierozrośniętej tkance tłuszczowej, mogą wykazywać funkcje pro i przeciwzapalne. U osób szczupłych aktywowane są w tym samym stopniu makrofagi M1 prozapalne i M2 przeciwzapalne. Natomiast przewaga prozapalnego oddziaływania cechuje makrofagi ATM występujące w nadmiernie rozwiniętej tkance tłuszczowej. U osób otyłych występują makrofagi typu I (M1) aktywowane klasycznie przez limfocyty T pomocnicze (TH1). Dzięki poznaniu odmiennych dróg aktywacji

makrofagów uzyskano szerszy wgląd w etapy procesów zapalnych, w których uczestniczą te komórki (Gordon i Martinez 2010). Wiadomo, że otyłości często towarzyszy dysbioza. W wyniku zwiększonej przepuszczalności jelit, dochodzi do przenikania antygenów drobnoustrojów i wzrostu stężenia bakteryjnego LPS w surowicy krwi. W tkance tłuszczowej obserwuje się obecność pobudzonych makrofagów. Konsekwencją jest nadmierna synteza cytokin prozapalnych z jednoczesną sekrecją adiponektyny (Tilg i Kaser 2009; Tremaroli i Backhed 2012). Zaobserwowano że monocyty uczestniczące w procesie zapalnym charakteryzują się powierzchniowym markerem CD11c dla inhibitora składowej C3 dopełniacza. U pacjentów makrofagi prezentujące CD11c wykazywały związek z rozwojem insulinooporności (Tao i wsp. 2012; Pietrzykowska i wsp. 2014). Stwierdzono, że makrofagi M1 promują rozwój insulinooporności, natomiast M2 działają hamująco na ten proces (Górska i wsp. 2015; Odegaard i Chawla 2011). W oporności insulinowej u otyłych chorych stwierdza się migrację makrofagów do tkanki tłuszczowej, w konsekwencji syntezę prozapalnych cytokin takich jak: TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, które zaburzają fosforylację tyrozyny – receptora insulinowego (Górska i wsp. 2015). Już w 2005 roku Murano i wsp. potwierdzili, że kluczem do wystąpienia zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością jest infiltracja makrofagów wywołująca łagodne zapalenie, powszechnie uważane za czynnik sprawczy oporności na insulinę i ostatecznie – cukrzycy. W wyniku wytwarzania przez makrofagi M1 cytokin prozapalnych dochodzi do aktywacji indukowalnej syntezy tlenu azotu i nadprodukcji tlenu azotu. Tlenek azotu uwalniany w nadmiarze z makrofagów może unieczynnić peroksydazę glutationową, indukować nadmierne wytwarzanie leukotrienów i prostaglandyn, zwiększać wolnorodnikowe uszkodzenie tkanek. Wzrasta też stężenie wydzielanych cytokin prozapalnych IL-12 i IL-23, a zmniejsza się stężenie przeciwzapalnej IL-10 (Gordon i Martinez 2010). Wykazano defekty procesów fagocytozy, ponad 90% makrofagów w tkance tłuszczowej otyłych ludzi było rozmieszczone wokół martwych adipocytów, tworząc charakterystyczne struktury (CLS crown-like structures). Makrofagi w organizmach otyłych osób nie spełniały funkcji fagocytozowania: pochłaniania i trawienia (Murano i wsp. 2008). W stresie metabolicznym, zarówno w tkance tłuszczowej trzewnej, jak i podskórnej obserwuje się znaczący wzrost liczby makrofagów (do 40% wszystkich komórek tkanki tłuszczowej) (Boutens i wsp. 2018).

Analiza funkcji tkanki tłuszczowej w kontekście powstającego stanu zapalnego wskazuje też na istotną rolę limfocytów T (Bertola i wsp. 2012). Rozwój stanu zapalnego w otyłości, regulują limfocyty Th0 CD4+, które pod wpływem TGF- β , IL-6, IL-21, IL-23, uwalnianych

przez komórki dendrytyczne, różnicują do komórek Th17 (Guzik i wsp. 2017). Komórki te, uwalniając IL-17 inicjują kaskadę reakcji zapalnych, co może poprzedzać infiltrację makrofagów (Nishimura i wsp. 2009).

W otyłości obserwowano też niekorzystne zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych, powiązane ze wzrostem stężenia insuliny oraz cytokin prozapalnych. Wykazano, że komórki T regulatorowe posiadają funkcję ochronną poprzez promowanie polaryzacji makrofagów w kierunku M2 o działaniu przeciwzapalnym i zmniejszone wytwarzanie IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 alpha) (Górska i wsp. 2015; Tiemessen i wsp. 2007). Stwierdzono natomiast, że limfocyty cytotoksyczne T CD8 $^+$ promują nacieczenie makrofagami tkanki tłuszczowej, różnicowanie monocytów w kierunku M1 o działaniu prozapalnym i powstawanie oporności na insulinę (Nishimura i wsp. 2009).

Przez prezentację antygenów w kontekście antygenów zgodności tkankowej MHC I i MHC II, limfocyty T zarówno CD4 $^+$ jak i CD8 $^+$ mogą aktywować limfocyty B. Limfocyty B mogą zwiększać polaryzację makrofagów w kierunku M1. Jak stwierdzili Kamiński i Randall, biorą one udział w modelowaniu procesów miażdżycowych. U zwierząt łączy się limfocyty B1, ze zwiększoną sekrecją IL-5 i IL-13, które działają ochronnie na zmiany w tętnicach, przez wytwarzanie kompleksów IgM-oxLDL. Odmienne postrzegana jest ich funkcja u otyłych myszy, ponieważ obserwuje się wzrost stężenia TNF- α , uwalnianego z makrofagów w efekcie, pobudzenie B2 i wytworzenie IgG2 oraz uszkodzenia naczyń (Kaminski i Randall 2010). Winer z zespołem badawczym, wykazał patologiczną rolę limfocytów B w tworzeniu oporności na insulinę, a w konsekwencji w rozwoju otyłości. Wpływ limfocytów B na metabolizm glukozy jest związany z aktywacją prozapalnych makrofagów i limfocytów T oraz wytwarzaniem patogennych przeciwciał IgG. Badacze potwierdzili, że komórki B pogarszają tolerancję glukozy, częściowo poprzez indukowanie produkcji prozapalnych cytokin, zarówno przez limfocyty T CD4 $^+$, jak i CD8 $^+$. Podobne mechanizmy obserwowano w modelowych badaniach nad rakiem, zakażeniami i autoimmunizacją (Winer i wsp. 2010, DiLillo i wsp. 2010). Obecnie tkanka tłuszczowa postrzegana jest jako wysoce bioaktywny narząd biorący udział w syntezie wielu biologicznie czynnych białek zwanych adipokinami. Większość z tych związków ma charakter prozapalny, sprzyjający powstawaniu chorób metabolicznych.

Charakterystyka niektórych adipokin uczestniczących w rozwoju powikłań związanych z otyłością.

Adiponektyna jest syntetyzowana głównie w adipocytach, bierze udział w metabolizmie glukozy i kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach. Zmniejsza uwalnianie TNF- α , naciekanie przez makrofagi tkanki tłuszczowej oraz ich proliferację w kierunku M1. Jednocześnie zwiększa ona stężenie IL-10, przez co wykazuje funkcje przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne oraz zwiększa ona oporność na insulinę (Ruan i Dong 2016; Yamauchi i Kadowaki 2013).

Leptyna syntetyzowana jest poza adipocytami, także w wątrobie i żołądku. Odgrywa ważną rolę w: regulacji homeostazy energetycznej, apetytu, przybieraniu na masie, metabolizmie mineralnym kości i wydzielaniu insuliny. Działa prozapalnie, stymulując różnicowanie limfocytów w kierunku Th1 (Abella i wsp. 2017; Pan i Myers 2018).

Rezystyna występuje w mięśniach, trzustce i makrofagach. Degawa-Yamauchi wraz z zespołem badawczym, wykazali dodatnią korelację pomiędzy wyższym stężeniem rezystyny a wartościami BMI w grupie osób otyłych, jednak nie potwierdzono jej wpływu w procesie insulinooporności (Degawa-Yamamuchi i wsp. 2003). W badaniach Hasegawy i wsp. otrzymano odmienne wyniki. Wykazano znacząco wyższe stężenie rezystyny u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z grupą osób zdrowych (Hasegawa i wsp. 2003). Rezystyna wytwarzana jest przez makrofagi, pobudza syntezę TNF- α , IL-6 i IL-12. Wskazano również na korelację dodatnią pomiędzy stężeniem rezystyny a TNF- α w surowicy u chorych na cukrzycę typu 2 oraz na korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a wartościami białka ostrej fazy (Bo i in. 2005).

Wisfatyna poza adipocytami występuje w limfocytach, komórkach szpiku, mięśniach i wątrobie. Ekspresja wisfatyny koreluje z otyłością brzusznią, cukrzycą typu 2 oraz wysokim stężeniem CRP i IL-6 w surowicy pacjentów. Stwierdzono istotną korelację wysokiego stężenia wisfatyny u kobiet z rakiem endometrium (Ouchi i wsp. 2011; Cymbaluk-Płoska i wsp. 2018). Działanie oksydacyjne wisfatyny wykazali Oita wraz z zespołem. W komórkach mięśni szkieletowych stymulowała ona produkcję reaktywnych form (Oita i wsp. 2010).

Omentyna poza adipocytami występuje także w jelicie cienkim, płucach i sercu. W otyłości jest silnym mediatorem oporności na insulinę, bierze udział w rozwoju chorób nowotworowych układu rodnego (Franz i wsp. 2018; Cymbaluk-Płoska i wsp. 2018).

Kartonektyna występuje w adipocytach. Redukując wydzielanie IL-6 i TNF, bierze udział w procesach zapalnych i immunoregulujących (Li i wsp. 2017).

Waspina występuje w adipocytach i wykazuje działanie przeciwzapalne, hamując wytwarzanie TNF, leptyny i rezystyny. Reguluje także gospodarkę glukozy poprzez wzmacnianie insulino-wrażliwości, zmniejsza również apetyt (Li i wsp. 2017).

Chemeryna nie wykazuje jednoznacznego działania. Powoduje wzrost stężenia TNF- α oraz IL-6, oraz nasila syntezę adiponektyny. Stąd propozycja aby stężenie tej adipocytokiny wykorzystywać w diagnozowaniu schorzeń metabolicznych (Ebert i in. 2018).

Lipokaina 2 poza adipocytami występuje w makrofagach. Odkryto, że indukuje apoptozę w komórkach krwiotwórczych, transportuje kwasy tłuszczowe, żelazo, moduluje stan zapalny i homeostazę metaboliczną. Zaproponowano, aby stężenie jej stało się biomarkerem w diagnozowaniu chorób o podłożu zapalnym takich, jak ostre uszkodzenie nerek, toczeniowe zapalenie nerek, choroby sercowo-naczyniowe i zapalenie jelita (Abella i wsp. 2015).

Sekrecyjne białko SFRP5 jest syntezowane w adipocytach, wykazuje działanie supresorowe w stanach zapalnych, obniżając stężenie TNF- α i IL-6. Odgrywa również znaczącą, korzystną rolę w oporności na insulinę (Hu i in. 2013).

Czynnik martwicy nowotworów TNF- α jest cytokiną prozapalną, syntezowaną w adipocytach, makrofagach i monocytach. Poprzez nasilenie aktywności hormonalnej lipazy, wspomaga lipolizę. W efekcie przyczynia się do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz ogranicza zużycie glukozy. TNF- α hamuje ekspresję adiponektyny, natomiast nasila syntezę IL-6. Wysokie stężenie TNF- α u otyłych chorych koreluje z wysokimi wartościami BMI i odwrotnie. Powoduje to rozwój stresu oksydacyjnego poprzez stymulację syntezy reaktywnych form tlenu (Ouchi i wsp. 2011. Laiglesia i wsp. 2018).

Ze względu na stanowisko, że być może nie do końca zostały poznane wszystkie adipocytokiny a funkcje już odkrytych wymagają jeszcze wielu udokumentowań, wciąż brak podstaw, by jednoznacznie wyjaśnić konsekwencję posiadania w nadmiarze tkanki tłuszczowej. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na udział niektórych adipocytokin w regulacji: apetytu, homeostazy energetycznej, gospodarki glukozy, funkcji śródbłonna czy stanów zapalnych. Poznany udział w odporności niektórych metabolitów tkanki tłuszczowej pozwala określać ją jako narząd o właściwościach immunoregulujących. Zwraca się uwagę na możliwość wykorzystania modulowania odporności w spersonalizowanej terapii, w przypadku wystąpienia zespołu metabolicznego (Guzik i wsp. 2017, Zmora i wsp. 2017).

1.5. Leczenie otyłych metodą BIB

Istnieje wiele metod wspomagających redukcję tkanki tłuszczowej. W przypadku osób otyłych, z wartościami BMI ≥ 35 kg/m², podejmowano wielokrotne próby odchudzania przy użyciu różnych diet alternatywnych oraz zwiększonej aktywności fizycznej, które kończyły się efektem jo-jo. Aktualnie nie ma bezpiecznych preparatów farmakologicznych wspomagających redukcję masy ciała dla osób z otyłością II i III stopnia. Efektywnym i alternatywnym działaniem jest chirurgia bariatryczna. Konsekwencją zabiegów jest ograniczenie możliwości jedzenia dużych porcji pod względem objętości oraz wartości energetycznej. Pacjent ma ograniczoną zdolność trawienia oraz wchłaniania składników odżywczych. Celem zabiegów jest możliwość osiągnięcia ujemnego bilansu energetycznego, a następnie zmniejszenie ryzyka pojawienia się chorób współtowarzyszących. Obserwowano również wyrównanie zaburzeń metabolicznych poprzez redukcję masy ciała.

Technika endoskopowego wprowadzania balonu do żołądka BIB (BioEnterics IntraGastric Balloon) jest mało inwazyjną formą leczenia nadwagi i otyłości I stopnia. Próby leczenia odznaczają się dużą skutecznością. Procedura odbywa się w znieczuleniu. Po dokonaniu endoskopowej oceny przełyku, żołądka i dwunastnicy oraz wykluczeniu przeciwwskazań lekarz w trakcie endoskopii wprowadza balon przez jamę ustną do żołądka. Następnie balon wypełniany jest zabarwioną solą fizjologiczną, co zapewnia pacjentowi uczucie sytości i pełności. Obserwowano zmniejszenie apetytu oraz objętości spożywanych posiłków z powodu stałej aktywacji receptorów ośrodka sytości w podwzgórzcu (Saber i wsp. 2017). Umieszczenie balonu w żołądku przedstawiono na rysunku 2.

Wskazania do zabiegu metodą BIB

Istotne wskazania do zabiegu BIB:

1. Współczynnik BMI ≥ 30 kg/m².
2. Pacjent chce uniknąć chirurgicznego zmniejszenia żołądka.
3. BIB może być pierwszym etapem przygotowującym do późniejszej operacji bariatrycznej. Według ekspertów jest to znakomita metoda dla pacjentów skrajnie otyłych, u których stan zdrowia uniemożliwia przeprowadzenie operacji bariatrycznej (Saber i wsp. 2017).

4. Pacjent nie może osiągnąć prawidłowej masy ciała pomimo stosowania diety i aktywności fizycznej.

Istotną korzyścią tej techniki jest ułatwienie wypracowania odpowiednich nawyków żywieniowych oraz utrzymanie stałej odpowiedniej diety, co daje możliwość zachowania uzyskanej utraty masy ciała po usunięciu balonu.

Powikłaniami zabiegu może być martwica w wyniku długotrwałego niedokrwienia uciskanej ściany żołądka, dlatego też istotne jest przestrzeganie czasu trwania terapii. Po zabiegu implementowania balonu żołądkowego może dojść do powstawania nadżerek i owrzodzeń, dlatego też pacjenci przez cały okres trwania terapii powinni przyjmować leki – inhibitory pompy protonowej. Ryzyko powikłań, takich jak uszkodzenie przełyku lub żołądka podczas endoskopowego zabiegu wprowadzania balonu jest rzadkie, zdarza się około 2 na 1000 przypadków. Typowe objawy pooperacyjne, wynikające z obecności ciała obcego i braku adaptacji to: nudności, wymioty, skurcze i bóle brzucha, trudności w połykaniu pokarmów stałych, które ustępowały samoistnie w ok. 3–4 dobie po zabiegu (Genco i wsp. 2018). W 2017 roku Saber i wsp. dokonali metanalizy 884 artykułów dotyczących efektów oraz bezpieczeństwa stosowania balonów żołądkowych. W tej pracy wskazano 11 rodzajów powikłań zarówno w grupach pacjentów, jak i kontrolnych. Wzdęcie (8,75 w porównaniu z 3,89%, $p = 0,0006$), uczucie pełności jamy brzusznej (6,32 vs 0,55%, $p = 0,001$), ból brzucha (13,86 vs. 7,2%, $p = 0,0001$), dyskomfort w jamie brzusznej (4,37 vs 0,55%, $p = 0,006$), wrzody żołądka (12,5 vs 1,2%, $p < 0,0001$) i nudności (24,79 vs 11,43%, $p = 0,46$) występowały częściej w grupie pacjentów niż w grupie kontrolnej (Saber i wsp. 2017). W niektórych doniesieniach opisane są powikłania, m.in. niedrożność jelita cienkiego (Benjamin 1988), zapalenie przełyku (Mathus-Vliegen, Tygat 2002), tworzenie kamieni żółciowych (Mathus-Vliegen i wsp. 2005), refluks żołądkowo-przełykowy (Genco i wsp. 2006), niedotlenienie po usunięciu balonu (Ponce i wsp. 2013) oraz perforacja przełyku i zapalenie płuc (Ponce i wsp. 2015).



Rys. 2. Balon żołądkowy

Źródło: Dermedik – Instytut Medycyny Estetycznej i Kosmetologii.

Zalety leczenia metodą BIB.

1. Możliwość umieszczenia balonu na okres 6–12 miesięcy.
2. Pełna odwracalność zabiegu w dowolnym czasie trwania kuracji.
3. Minimalna inwazyjność endoskopowej metody odchudzania.

Przeciwwskazania do umieszczania balonu żołądkowego.

1. Świeżo przebyta operacja przewodu pokarmowego.
2. Czynna choroba wrzodowa.
3. Refluksowe zapalenie przełyku.
4. Przepuklina rozworu przełykowego.
5. Brak gotowości psychicznej do zmiany nawyków żywieniowych i stylu życia.
6. Ciąża lub karmienie piersią.

Aktualnie prowadzone są badania nad możliwością zastosowania balonu żołądkowego Elipse™ (Allurion Technologies, Natick, MA USA), który nie wymaga endoskopii do jego umieszczenia i usunięcia. Balon jest zamknięty w małej kapsułce przymocowanej do cienkiego cewnika (Genco i wsp. 2018).

1.6. Skuteczność zabiegów bariatrycznych

Skuteczność zabiegów bariatrycznych ocenia się, nie tylko na podstawie zmniejszenia wartości BMI, ale także poprawy wyników badań biochemicznych i morfologicznych u pacjentów otyłych. Wiadomo, że otyłości towarzyszą inne choroby metaboliczne. Wskaźnik remisji jest bardzo istotnym czynnikiem oceny efektywności zabiegów chirurgii bariatrycznej.

Stopień redukcji masy ciała po zabiegach bariatrycznych, opisywany jest w literaturze jako odsetek utraconego nadmiaru ciała (EWL excess weight lost). Wyraża on spadek masy ciała, który został osiągnięty w stosunku do określonego celu, czyli idealnej masy ciała. Jego wartość różni się jednak w zależności od wybranej metody oceny idealnej, pożądanej masy ciała oraz wartości którą przyjmie się za wyjściową. Oblicza się według wzoru:

$$\% \text{EWL} = \frac{\text{masa wyjściowa [kg]} - \text{masa aktualna [kg]}}{\text{masa wyjściowa [kg]} - \text{masa idealna [kg]}} \quad (1.5)$$

Często używanym określeniem jest odsetek utraty nadmiaru wskaźnika masy ciała BMI (ang. Percent Excess Body Mass Index Loss – %EBMIL). Docelowo przyjmuje się wartość BMI – 25kg/m². Wartości oblicza się według wzoru:

$$\% \text{EBMIL} = \frac{\text{wyjściowe BMI [kg/m}^2\text{]} - \text{aktualne BMI [kg/m}^2\text{]}}{\text{wyjściowe BMI [kg/m}^2\text{]} - 25 \text{ [kg/m}^2\text{]}} \quad (1.6)$$

Efekt leczenia chirurgicznego z powodu otyłości uznaje się za zadowalający, gdy zostanie uzyskany %EWL oraz %EBMIL na poziomie 50% (Lechmann i wsp. 2014).

W badaniach Bużki i wsp. zakwalifikowano do zabiegu implementowania wewnątrzżołądkowego balonu grupę pacjentów o średniej wartości BMI 43,3 kg/m². Po okresie 6 miesięcy zaobserwowano znaczną redukcję masy ciała. Średnie wartości BMI wynosiły 37,8 kg/m². Odsetek utraty masy ciała wynosił 19,3% EWL, a EBMIL = 26,3% (Bużka i wsp. 2014). Skuteczność nowatorskiej metody wprowadzenia balonu do żołądka metodą niewymagającą endoskopii Elipse™ po upływie zaledwie 4 miesięcy wyniosła 26% EWL (Genco i wsp. 2018). Najwyższy ubytek masy ciała pacjenci uzyskują po 12–18 miesiącach od przeprowadzonych zabiegów bariatrycznych. Na podstawie analizy pacjentów w kolejnych latach po operacji obserwuje się, że niestety przybierają na wadze.

W badaniach Popova i wsp. przeanalizowano 10 randomizowanych badań kontrolowanych i 30 badań obserwacyjnych, obejmujących w sumie 5668 pacjentów po

zabiegu wprowadzenia balonu żołądkowego (BIB). Udokumentowano poprawę glikemii na czczo o – 12,7 mg/dl, spadek stężenia trójglicerydów o 19 mg/dl oraz średni spadek wartości ciśnienia rozkurczowego o 2,9 mmHg (Popov i wsp. 2017). W innych badaniach zastosowanie balonu wewnątrzżołądkowego spowodowało u pacjentów, istotnie statystycznie, zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej. Jednak nie odnotowano znaczących zmian w poziomach glukozy na czczo (Bużka i wsp. 2014). Odmienne wyniki otrzymali Sachdev i wsp. W badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi młodych, leczonych metodą BIB, uzyskano znaczną poprawę wartości krzywej stężenia glukozy w teście obciążenia tym cukrem. Stwierdzono istotny związek pomiędzy początkową utratą masy ciała a lepszym metabolizmem glukozy. Po roku obserwacji HbA wynosiła 0,4 a po 24 miesiącach HbA = 0,64. Ciśnienie krwi skurczowe i rozkurczowe spadło odpowiednio o 5,8 mm Hg i 2.0 mm Hg. Poziom glutamylotransferazy (GGT) zmniejszył się po 6 miesiącach i pozostawał poniżej poziomów wyjściowych po 24 miesiącach obserwacji. Niestety, parametry wskazujące na dyslipidemię nie uległy poprawie (Sachdev i wsp. 2018). Zastosowanie nowatorskiej metody balonu Elipse, niewymagającej endoskopii, wykazało znaczne zmniejszenie częstości występowania parametrów biochemicznych i morfologicznych związanych z zespołem metabolicznym takich jak: obwód talii, stężenie trójglicerydów, poziom glukozy we krwi (Genco i wsp. 2018). Uwzględniając poprawę czynników ryzyka chorób metabolicznych związanych z otyłością, wliczając niski odsetek efektów ubocznych, to zastosowanie minimalnie inwazyjnej endoskopowej metody odchudzania BIB jest skuteczniejsze niż tradycyjne postępowanie zachowawcze. Należy jednak liczyć się z ograniczoną ilością dowodów, niewielką liczbą uczestników i brak długoterminowych obserwacji. Vetter i wsp. opisując kilka przypadków nawrotów cukrzycy w obserwacjach kilkunastoletnich, poddają w wątpliwość celowość zastosowania metody BIB jako element terapii cukrzycowej (Vetter i wsp. 2012).

1.7. Potencjalne niedobory pokarmowe

Celem każdego zabiegu bariatrycznego jest ograniczenie ilościowe posiłków oraz ograniczenie wchłaniania składników odżywczych. Istotnym i częstym problemem są niedobory pokarmowe. Dodatkowym czynnikiem są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, a także eliminacja spożycia źle tolerowanych produktów. Wszyscy pacjenci powinni pozostać pod stałą opieką dietetyka, wyspecjalizowanego w tej dziedzinie. Najczęstsze niedobory pokarmowe dotyczą witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K), witamin

z grupy B oraz składników mineralnych (wapń, żelazo, cynk, selen, miedź). Przyjmowanie suplementacji może okazać się konieczne we wczesnym okresie pooperacyjnym, kiedy pojawiają się wymioty przyczyniające się do pogłębienia deficytów żywieniowych (Podgórska, Paśnik 2014). W konsekwencji niedobory wymienionych składników mogą powodować niedokrwistość, osteoporozę i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (Jastrzębska, Ostrowska 2010).

Niedobór żelaza jest jednym z najczęstszych problemów żywieniowych występujących po operacjach bariatrycznych, w których dochodzi do ograniczenia sekrecji kwasu solnego w żołądku. Uniemożliwia to przemianę jonów Fe^{3+} do przyswajalnego Fe^{2+} . Niedostateczna ilość tego składnika może wynikać również ze zmniejszonej dostawy wraz z pożywieniem (np. brak mięsa w diecie ze względu na złą tolerancję). Należy pamiętać o zwiększonej suplementacji żelaza w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego, obfitych krwawień menstruacyjnych, a także w okresie przygotowania pacjenta do zabiegu. Aby zapobiec niedoborom zaleca się doustne dawki 35–100 μ g elementarnego żelaza. Przyjmowanie do 50–100 mg żelaza na dobę jest skuteczne u większości pacjentów i może zostać wzmocnione przez dodanie 500 mg witaminy C oraz kwasu foliowego (Kulick i wsp. 2010, Tack, Deloouse 2014).

Witamina B_{12} jest związana z białkiem zawartym w pokarmie i jest od niego odłączana poprzez działanie kwasu żołądkowego i pepsyny. Prawie całkowicie jest absorbowana w końcowym odcinku jelita krętego, w obecności czynnika wewnętrznego Castle'a, który wydzielany jest w żołądku. Niedobór witaminy może powstać w wyniku niedostatecznej sekrecji tego czynnika, a także przez obniżone spożycie pokarmów mięsnych, mlecznych oraz zmniejszony kontakt żywności z kwasem solnym, co obserwuje się przy permanentnym neutralizowaniu pH treści żołądka inhibitorami pompy protonowej. Zalecana profilaktyczna dawka doustna, to co najmniej 500 mg na dobę. Stosowanie suplementów może okazać się niewystarczające (Tack, Deloouse 2014).

Witamina B_1 wchłaniana jest głównie w początkowym odcinku dwunastnicy w jeszcze kwaśnym pH. Niedobór tiaminy może wynikać ze zmniejszonego wytwarzania kwasu solnego, ograniczenia spożycia żywności, a przede wszystkim z powodu obfitych wymiotów. U pacjentów bariatrycznych rzadko stwierdza się niedostateczną ilość tego składnika. Zbyt mała ilość tiaminy prowadzi do poważnych powikłań neurologicznych. Objawy kliniczne występują pod postacią encefalopatii Wernickiego, neuropatii obwodowej i oczopląsu.

W związku z tym zalecana dzienna dawka tiaminy to 25 mg, a w okresie niedoboru zwiększa się ją do 100 mg (Tack, Deloose 2014).

Nietolerancja pokarmów będących bogatym źródłem wapnia i tłuszczów sprzyja rozwojowi niedoboru omawianych składników. Konsekwencją niedoboru jest zaburzony metabolizm kostny, który prowadzi do osteomalacji i osteoporozy, a niekiedy do wtórnej nadczynności przytarczyc. W celu zapobiegania tym schorzeniom zaleca się podawanie 1200–1500 mg wapnia dziennie oraz suplementację witaminą D₃ w ilości 800–2000 j.m. na dobę (Kulick i wsp. 2010, Tack, Deloose 2014).

Niedobory pozostałych mikroelementów są rzadsze i ich ilość w dziennych dawkach preparatów multiwitaminowych powinna być wystarczająca.

U niektórych pacjentów można zaobserwować niedożywienie białkowo-kaloryczne lub niedobór samego białka. Może się ono objawiać hipoalbuminemią, niedokrwistością, obrzękami, ubytkiem masy mięśniowej, wypadaniem włosów, obniżeniem poziomu albumin w surowicy krwi. Ze względu na znaczącą rolę jaką odgrywa ten składnik w organizmie, po operacji konieczne jest uzupełnienie diety chorego w białko pokarmowe. W przypadku niedożywienia zaleca się zwiększenie białek do 1,5 g/kg masy ciała. Zrealizowanie takiego zapotrzebowania może okazać się wyzwaniem ze względu na zmniejszoną pojemność żołądka. Zła tolerancja pokarmów mlecznych lub mięsnych może być dodatkowym utrudnieniem. Pacjenci eliminują je z diety, unikając dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Dobrym rozwiązaniem mogą być napoje odżywcze wzbogacone preparatami białkowymi, dołączenie żywienia dojelitowego ewentualnie pozajelitowego (Podgórska, Paśnik 2014).

Najważniejsza jest świadomość pacjenta jeszcze przed dokonaniem wyboru operacji. Poprzez odpowiednio dobraną, zbilansowaną dietę oraz uzupełnienie suplementacji pacjent może uniknąć niedoborów żywieniowych. Istotne jest wykonywanie badań laboratoryjnych w celu kontroli stanu odżywienia. Naukowcy podkreślają jak ważna jest kompleksowa opieka nad pacjentem bariatrycznym, aby uzyskać skuteczność terapii i zapewnić długoterminowe efekty odchudzania (Fanelli, Andrew 2016).

1.8. Standardowe zalecenia dietetyczne po zabiegach bariatrycznych

Dotychczas opracowano wiele technik operacyjnych, stosowanych w leczeniu otyłości. Zalecenia dietetyczne obowiązujące w Polsce, nie są dostosowane do zabiegów

zróżnicowanych zakresem intensywności chirurgicznej. Stosuje się modyfikacje dietetyczne, dotyczące konsystencji i czasu rozszerzenia diety, objętości, wartości energetycznej posiłków oraz dołączonych suplementów, wynikających z niedoborów pokarmowych. Dietetycy w Polsce bazują na wytycznych opracowanych przez University of Nevada School of Medicine. Przedstawione rekomendowane zalecenia dietetyczne dotyczą więc wszystkich zabiegów bariatrycznych.

Zasady postępowania dietetycznego po zabiegach bariatrycznych:

1. W pierwszych dniach po zabiegu zalecane są wyłącznie płyny (bez dodatku cukru oraz kofeiny). Płyny powinny być sączone w ilości ok. 20–30ml na porcję, do ogólnej objętości około 1500 ml/dobę.
2. Pomiędzy 3–7 dniem zwiększa się podaż płynów do ilości pomiędzy 1500–1900 ml/dobę (zaleca się unikanie płynów kwaśnych). Należy wprowadzić napoje odżywcze jak np. odtłuszczone mleko 0,5%, mleko sojowe, odtłuszczony jogurt naturalny, zupy krem). Płyny odżywcze można wzbogacić sproszkowanym białkiem serwatkowym lub izolowanym białkiem sojowym (nie więcej niż 20 g/porcję). Zaleca się wprowadzić suplementację preparatami witaminowo-mineralnymi (1 tabletką 2 razy dziennie).
3. W 2–3 tygodniu utrzymuje się podaż płynów w ilości około 1500–1900 ml/dobę. Płynne odżywcze posiłki powoli zastępuje się pokarmami stałymi. Wybiera się miękkie, wilgotne, mielone, niskotłuszczowe, wysokobiałkowe produkty spożywcze. Proponuje się rozszerzyć dietę o jaja, ryby, drób, chude mięso, niskotłuszczowy serek ziarnisty, gotowaną fasolę. Zaleca się spożywać 4–6 posiłków (zalecana objętość posiłku – maksymalnie 1/4 filiżanki). W pierwszej kolejności w trakcie konsumpcji należy spożywać produkty zawierające białko, tak aby pacjent spożył nie mniej niż 60 g/dobę.

W 4–6 tygodniu, powinno się stopniowo rozszerzać dietę o ugotowane, miękkie warzywa, miękkie owoce bez skórki lub konserwowe bez dodatku cukru. Należy włączyć jeden posiłek o stałej konsystencji – ostrożnie, jeśli jest dobrze tolerowany. Powinno się spożywać 4–6 posiłków (zalecana objętość – maksymalnie 1/2 filiżanki). Należy dostarczyć 60–80 g białka dziennie, zatem w pierwszej kolejności należy spożywać produkty białkowe. Utrzymywać też podaż płynów obojętnych w ilości 1500–1900 ml/dobę. Płyny powinno się przyjmować najpóźniej 30 minut

przed posiłkiem lub 30–60 minut po posiłku. Zaleca się dokładnie przeżuwać pokarmy.

4. W 7 tygodniu i później, wartość kaloryczną diety należy dostosować do indywidualnego zapotrzebowania. Posiłki powinny być dobrze zbilansowane zawierające chude mięso, owoce, warzywa i produkty pełnoziarniste. Powinno się unikać spożywania surowych owoców i warzyw o wysokiej zawartości błonnika pokarmowego (seler naciowy, kukurydza, karczochy, pomidory, ananasy, pomarańcze). Jeśli będą źle tolerowane, można wówczas zetrzeć lub ugotować. Zaleca się spożywać 3 posiłki i 2 przekąski w ciągu dnia (objętość posiłku należy zwiększyć do 1 filiżanki). Pacjent powinien otrzymywać płyny obojętne w ilości 1500–1900 ml/dobę. Pokarmy należy powoli i dokładnie przeżuwać (Fujioka 2005, Kulick 2010).

2. CEL PRACY

Otyłość jest przewlekłą chorobą której towarzyszy stan zapalny, o czym świadczą zmiany wartości niektórych badań laboratoryjnych. Przewlekły stan zapalny zwiększa ryzyko rozwoju, lub nasila objawy w przebiegu: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, miażdżycy oraz zespołu metabolicznego.

Celem pracy była taka modyfikacja rekomendowanej, standardowo stosowanej diety odchudzającej po zabiegach bariatrycznych, aby uzyskać jak największe ograniczenie przewlekłego stanu zapalnego u pacjentów z nadmierną masą ciała

Badanie miało dwa aspekty:

Praktyczny – założono, że wzbogacenie diety rekomendowanej po zabiegach bariatrycznych dodatkiem NNKT n-3, bioflawonoidów, witamin i synbiotyków może spowodować długotrwałą porównywalną, lub większą utratę masy ciała badanych, bez wzrostu ryzyka niedoborów pokarmowych.

Poznawczy – stosowanie diety zmodyfikowanej może wykazać działanie przeciwzapalne poprawiając wartości parametrów immunologicznych, biochemicznych i potencjału antyoksydacyjnego, w porównaniu z wynikami uzyskanymi od chorych żywionych dietą odchudzającą, standardową.

3. MATERIAŁ BADAWCZY ORAZ METODY BADAŃ

3.1. Grupa badana

W badaniach wzięli udział pacjenci Centrum Medycznego Sonomed w Szczecinie, których leczono w latach 2015–2018. Początkowo analizą objęto grupę 200 otyłych kobiet z chorobami towarzyszącymi. Ze względu na brak kontaktu i współpracy w trakcie realizacji badań ostatecznie grupa wynosiła 150 osób. U wielu pacjentów stwierdzono współistniejący zespół metaboliczny (70%). Zdiagnozowano zaburzenia gospodarki cukrowej (70%), dyslipidemię (65%), nadciśnienie tętnicze (75%), chorobę zwyrodnieniową (25%), obturacyjny bezdech senny (18%) oraz dnę moczanową (16%). Czas obserwacji wynosił od 6–8 miesięcy. Wszystkie badania wykonano podwójnie przed rozpoczęciem leczenia i stosowania diety oraz po zakończeniu okresu obserwacji. Projekt badań własnych uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Szczecinie OIL-Sz/Mf/KB/452/06/05/2015.

Do zabiegu bariatrycznego pacjentki kwalifikowano na wstępnej wizycie, po konsultacji z lekarzem prowadzącym. Lekarz gastroenterolog, kwalifikując chorych do badań endoskopowych przeprowadzał wywiad, badania ogólne i miejscowe, analizował wyniki badań biochemicznych. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w projekcie. Przed wprowadzeniem balonów do żołądka wykluczano uogólnione zmiany zapalne, zwężenia przewodu pokarmowego, procesy z autoagresji, zaburzenia krzepnięcia, leczenie sterydami oraz miejscowe lub inne patologiczne zmiany błony śluzowej żołądka, np. czynną chorobę wrzodową, żylaki przełyku, zmiany nowotworowe. Średni wiek badanej grupy pacjentów wynosił $42 \pm 5,2$ lat. Średni wskaźnik BMI wynosił $31,6 \pm 4,7$ kg/m². Wszyscy pacjenci mieli w przeszłości historię licznych nieudanych prób utraty masy ciała metodami zachowawczymi, czyli dietą. Chorym zapewniono opiekę dietetyka oraz psychologa.

Podział badanej grupy

Pacjenci zostani podzieleni na trzy grupy:

I grupa – kontrolna obejmowała 50 pacjentów, niestosujących się do zaleceń dietetycznych.

II grupa – w liczbie 50 pacjentów stosowała zalecenia dietetyczne standardowe.

III grupa – 50 chorych, stosowała autorskie modyfikacje zaleceń standardowych. W diecie III grupy zwiększono udział koktajli warzywno-owocowych, dołączono olej lniany oraz synbiotyki.

3.2. Badania antropometryczne

Na wstępnej wizycie kwalifikującej pacjentów z otyłością, poddano analizie składu ciała. Do pomiarów antropometrycznych użyto analizatora składu ciała, wykorzystując zjawisko bioelektrycznej impedancji (BIA) metodą Tetra Polarną, z użyciem 8 elektrod. Metoda bioelektrycznej impedancji wykazuje różnice w przewodzeniu prądu o niskiej częstotliwości w kompartmentcie wodnym i tłuszczowym. Analizator IOI 353 posiada certyfikat CEO 123 oraz spełnia dyrektywy MDD 93/42/EEC w zakresie urządzeń medycznych. Pacjentom wykonano dwukrotnie pomiary przed oraz po zabiegu wyjęcia balonu po upływie 6–8 miesięcy (rys. 10–17).

3.3. Zabieg BIB

Pacjentów kwalifikowano do zabiegu zgodnie z rekomendacjami American Gastroenterological Association (AGA) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Endoskopowej (EAES). Chorych przygotowano do leczenia metodą BIB systemem ORBERA™ zgodnie z obowiązującym protokołem gastrokopii, po wykonaniu endoskopowego badania przełyku i żołądka. System ORBERA™ przeznaczony jest do wspomaganie utraty masy ciała poprzez indukowanie ośrodka sytości wskutek częściowego wypełnienia żołądka. Balon systemu ORBERA™ jest umieszczany w żołądku i napełniany solą fizjologiczną, która powoduje rozdęcie go na kształt kuli. Rozszerzalna konstrukcja balonu ORBERA™ pozwala na regulację wielkości wypełnienia od 400 do 700 cm³ w chwili założenia. System ten stosowany jest łącznie z dietą nadzorowaną przez dietetyka oraz programem zmian stylu życia, których celem jest zwiększenie możliwości długoterminowego utrzymania zredukowanej masy ciała.

3.4. Pomiar ciśnienia krwi

Pomiar ciśnienia tętniczego krwi jest powszechnie stosowanym badaniem w diagnozowaniu i leczeniu nadciśnienia tętniczego. W warunkach ambulatoryjnych, metodą Korotkowa, pielęgniarka dokonywała pomiarów wartości ciśnienia krwi. Oprócz tego, pacjenci z rozpoznaną przez lekarza chorobą nadciśnieniową po wykonaniu codziennie samodzielnie badania zapisywali wyniki pomiarów, do wglądu na kolejnych wizytach.

3.5. Pobranie krwi

W warunkach laboratoryjnych wszystkim pacjentom pobrano krew ze zgięcia łokciowego przed zabiegiem BIB oraz ponownie w dniu wyjęcia balonu. Pobrania krwi w celu

przeprowadzenia dalszych badań analitycznych dokonywała pielęgniarka. Niektóre badania wykonano z pełnej krwi. Pozostałą część materiału odwirowano z prędkością 1036 g w ciągu 5 min w temperaturze 4°C, a następnie próbki surowicy zamrożono w -20°C do późniejszych oznaczeń.

3.6. Ocena żywotności bakterii

W zastosowanym preparacie synbiotycznym, określono ilość CFU/1g, wysiewając probiotyki na podłoże stałe i zliczając ilość kolonii po 18 h inkubowania w temperaturze 37°C w warunkach beztlenowych na podłoże MRS (P05047A Oxoid).

3.7. Postępowanie z pacjentem i autorska dieta

Dla pacjenta otyłego sam zabieg operacyjny jest tylko częścią długiego i wymagającego wsparcia procesu leczniczego. Wiadomo, że dobór odpowiedniej diety w opiece bariatrycznej jest wiodącym elementem wieloletniej efektywności odchudzania. Okres przygotowujący do operacji, a także pooperacyjny ma znaczący wpływ na stopień redukcji masy ciała. Jest również czasem przełomowych zmian w życiu pacjenta. Dlatego też niezbędna jest profesjonalna opieka dietetyczna nad chorym na każdym etapie leczenia.

Na etapie kwalifikacji do zabiegu, rolą dietetyka jest ocena stanu odżywienia pacjenta na podstawie wyników biochemicznych, analizy składu masy ciała, poznania dotychczasowego stylu życia, w tym stosowanych diet, skorygowania błędów żywieniowych oraz skrupulatnego omówienia planu dietetycznego. We współpracy z psychologiem i/lub psychiatrą, dietetyk wspiera pacjenta, motywując go do pozytywnego myślenia i działania.

W okresie przedoperacyjnym obowiązuje pacjenta dieta niskoenergetyczna ok. 1000 kcal/dobę, powodując redukcję o około 0,5–1 kg/tydzień. Docelowo utratę 5–10% masy wyjściowej uznaje się za satysfakcjonującą (Krotki 2015). Zmiany postępowania żywieniowego, poza efektem zmniejszenia ilości masy tłuszczowej, mają charakter edukacyjny, ponadto pozwalają ocenić stopień motywacji pacjenta.

Edukacja pacjenta przed operacją opierała się głównie na uregulowaniu pór spożywania posiłków, przestrzeganiu objętości posiłków, dokonywaniu świadomych wyborów odpowiednich produktów spożywczych oraz konieczności wprowadzenia odpowiedniej aktywności fizycznej, dla niektórych pierwszej w życiu. Dieta przygotowująca, pomimo

ograniczenia energii, powinna być dobrze zbilansowana, bez konsekwencji niedoborów, które po operacji mogą się tylko pogłębiać.

Zalecenia dietetyka obejmowały spożywanie 3 posiłków głównych, 2 przekąsek w regularnych odstępach czasu, zapobiegając spadkom stężenia glukozy, co sprzyja pojadaniu. W autorskiej modyfikacji diety, przekąskami były koktajle warzywno-owocowe.

Dieta opiera się na przestrzeganiu konkretnych zaleceń:

1. Pora ostatniego posiłku godzina 18:00.
2. Całkowita, absolutna rezygnacja z cukru i słodzonych produktów, napojów gazowanych słodzonych a także białej mąki, przekąsek typu fast-food.
3. Ograniczenie soli i alkoholu.
4. Źródłem białka ma być: chude mięso bez skóry z indyka, królika, cielęciny oraz ryb, a także nabiał i jajka.
5. Zwiększenie udziału warzyw, a zmniejszenie owoców.
6. Uzupełnianie płynów do 2 l dziennie.
7. Stosowania odpowiednich technik obróbki termicznej jak gotowanie w wodzie i parze, pieczenie w folii, rękawie, duszenie nietradycyjne bez wstępnego obsmażania.
8. Estetyka podania oraz urozmaicenie diety.

Podawane pokarmy nie powinny drażnić przewodu pokarmowego w sposób mechaniczny, termiczny i chemiczny. Dieta powinna być dobrana indywidualnie, pokrywać zapotrzebowanie energetyczne, białkowe, płynne, witaminowo-mineralne, co niekiedy bywa bardzo trudne do osiągnięcia. Pacjent był żywiony na początku dietą płynną, półpłynną, a dalej papkowatą, łatwostrawną oraz dietą ubogoenergetyczną.

Dietę płynną stosowano przez 1–3 dni w okresie najbardziej restrykcyjnym, wynikającym ze zmian objętości żołądka. To czas adaptacji do nowych warunków funkcjonowania. Jej zadaniem jest odpowiednie nawodnienie organizmu, zaspokojenie pragnienia i zmniejszenie czynności wydzielniczej żołądka (Jastrzębska-Mierzyńska 2015).

Etapy postępowania dietetycznego z zastosowaniem diety odchudzającej we własnej modyfikacji:

1. Po zabiegu wszyscy pacjenci nawadniani byli dożylnie płynem fizjologicznym wieloelektrolitowym izotonicznym PWE o osmolarności 295 mOsmol/l.

2. W drugiej dobie pozabiegowej pacjent mógł popijać bezkaloryczne i bezkofeinowe płyny, w porcjach po 15–30 ml. Zalecano wodę wzbogaconą w elektrolity, wodę mineralną niegazowaną, słaby napar herbaty bez cukru. Z każdym kolejnym dniem zalecano zwiększać ilość płynu.
3. W pierwszych 5–7 dniach ze względu na złą tolerancję balonu oraz związane z tym wymioty oraz bóle żołądka (stwierdzone u 90% badanych), zalecane było ograniczenie doustnego przyjmowania płynów do jednorazowo 20–40–60 ml, a sumarycznie do około 1500 ml/dobę. Płyny podawane były tak często, by nie doprowadzić do odwodnienia. Pić należało powoli i małymi łykami, ponieważ zbyt szybkie połykanie może spowodować nudności i wymioty. Nie zalecano picia napojów przez słomkę, gdyż skutkowało to połykaniem dużych ilości powietrza. Podawane płyny powinny być letnie lub zimne. Taka temperatura niepowodowała podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego. W pierwszym tygodniu po zabiegu można włączyć do diety odtłuszczone mleko krowie lub sojowe, jogurt naturalny o obniżonej zawartości tłuszczu, kefir, chudy bulion drobiowy i kolejno zupy krem na warzywach korzeniowych z dodatkiem miksowanego kawałka mięsa, lub izolatów białka serwatkowego czy sojowego 20 g/porcję. Ważne jest, aby były źródłem pełnowartościowego białka pokarmowego, które jest istotnym składnikiem diety pacjentów bariatrycznych. W przypadku gdy pacjent źle toleruje mleko i napoje mleczne, dopuszcza się dodawanie do płynów odżywek białkowych, dostępnych w aptece. Wiadomo, że długotrwałe zbyt niskie spożycie białka staje się przyczyną obniżenia stężenia albumin, spadku masy mięśniowej, uczucia zmęczenia, złego stanu włosów i paznokci oraz niedokrwistości. Nie stwierdzono tego typu objawów u pacjentów po zabiegu BIB, ponieważ okres stosowania diet o zmienionej konsystencji był krótszy niż po zabiegach inwazyjnych. Do diety można też dołączyć rozcieńczone soki owocowe, warzywno-owocowe lub kompoty. Zatem przez 5–7 dni obowiązywała dieta płynna. W tych dniach następowała adaptacja błony śluzowej żołądka do obecności ciała obcego, jakim był balon. Okres ten był różnie długi, jednak nie przekraczał tygodnia i zależał od samopoczucia pacjenta oraz ustąpienia wymiotów.
4. Kolejnym etapem żywienia było wprowadzenie diety o konsystencji półpłynnej. Był to okres przejściowy i trwał krótko około 3–5 dni. Zalecane były łatwostrawne zupy – kremy z dodatkiem zmiksowanego chudego mięsa gotowanego (chudy drób lub ryba). Na tym etapie zalecane też były gotowane, zmiksowane warzywa korzeniowe. Ponadto wprowadzono jogurty, budynie, galaretki, kisiele, kompoty z owocami bez skórek

i pestek. Wielkość jednorazowego posiłku nie powinna być przekraczać 150 ml przy 5 posiłkach dziennie. Ograniczono cukry proste, z powodu ryzyka wystąpienia *dumping syndrome*.

5. W kolejnym okresie dietoterapii, przechodzi się na dietę papkową. Na tym etapie pacjenci utrzymywali 5 posiłków dziennie o jednorazowej objętości 150–200 ml. W zależności od samopoczucia pacjenta, odżywcze napoje można stopniowo zastępować stałymi, miękkimi produktami o gładkiej konsystencji, dużej wilgotności, małej zawartości tłuszczu, a wysokiej zawartości białka. Do takich produktów zalicza się: ugotowane i rozdrobnione jaja, chude mięso, drób, ryby, niskotłuszczowy serek ziarnisty, twarożek. Są to produkty, które powinny dostarczać białko w ilości nie mniejszej niż 60 g/dobę. Do jadłospisu dopuszcza się wprowadzanie niewzdymających warzyw w niewielkich ilościach, które powinny być dobrze ugotowane i miękkie. Podawane mogą być w formie rozdrobnionej, pod postacią zupy krem lub w całości, aby pacjent wolno i dokładnie przeżuwał pokarmu.
6. Wielkość spożywanych posiłków nie ulegała zmianie w kolejnych tygodniach. Zalecano częste i regularne spożywanie posiłków tj. 5 razy w ciągu dnia, małymi porcjami, bez pośpiechu i w skupieniu, co zapobiegało objawom nietolerancji pokarmu, bólowi brzucha i wymiotom. Płyny należało pić pomiędzy posiłkami, najpóźniej 30 minut przed posiłkiem i 1 godzinę po posiłku. Należało przestrzegać ograniczenia objętości posiłków i jednoczesnego niełączenia z płynami, ponieważ zredukowana balonem objętość żołądka była zbyt mała. Przepełnienie żołądka wywoływało ból, wymioty, puste odbijanie, a w konsekwencji prowadziło do zwiększenia objętości żołądka. Żywnienie pacjenta było rozszerzane o świeże owoce. Zalecano spożywanie ich bez skórek i pestek, które mogły podrażniać błonę śluzową żołądka wywołując bóle. Owoce przygotowywane były na różne sposoby takie jak: gotowanie, pieczenie, przetarcie, zmiksowanie oraz w postaci soku, puree, musu. Wykluczono owoce suszone ze względu na nadmierną wartość energetyczną oraz pęcznienie w przewodzie pokarmowym. Istotne było kontrolowanie ilości podawanych owoców z powodu potencjalnego nadmiaru węglowodanów. W tym okresie zwiększono podaż białka do 80 g/dobę, jednocześnie ograniczając ilość węglowodanów do 70 g/dobę.
7. W ok. 7–9 tygodniu stopniowo i ostrożnie wprowadzano produkty stałe. Zalecano powolne i dokładne przeżuwanie. Dieta docelowa powodowała ujemny bilans energetyczny. Kaloryczność diety wynosiła 900–1000 kcal, Jest to wartość dostosowana indywidualnie do wieku, płci, należnej masy ciała oraz wzrostu.

Codzienny jadłospis obejmował produkty i potrawy łatwostrawne, zawierające ograniczenie tłuszczów i cukrów prostych. Głównym składnikiem diety pozostawało białko w ilości 0,8–1 g/kg m.c. Dieta zawierała: chude mięso, drób, ryby, warzywa oraz produkty pełnoziarniste. Owoce spożywane były w kontrolowanych ilościach. Wielu pacjentów źle tolerowało większe ilości błonnika. Zalecono więc, by nie przekraczać 30 g/dobę. Zaproponowana dieta (Balejko i wsp. 2018) różniła się od zaleceń standardowych (Kulick i wsp. 2010), głównie zawartością antyoksydantów (tab. 5), synbiotyków oraz kwasów n-3. Codziennie zalecano przyjmowanie oleju lnianego w ilości 20ml, najczęściej jako dodatek do zupy lub humusów. Zalecano całkowite wyeliminowanie tłuszczów zwierzęcych na korzyść olejów roślinnych i tłuszczów rybich. Z tego powodu z jadłospisu wykluczono tłuste mięsa, wędliny, żółte sery, pasztety i podroby. Węglowodany proste zastąpiono węglowodanami złożonymi, które znajdują się przede wszystkim w pełnoziarnistych produktach zbożowych np. kaszach. W diecie ograniczony został udział węglowodanów do 70 g/dobę (tab. 3). Stosowana dieta była urozmaicona i opierała się na produktach o wysokiej jakości oraz dużej wartości odżywczej, aby zapobiec niedoborom pokarmowym. Przy przygotowywaniu posiłków wykorzystywano takie techniki jak: pieczenie w piekarniku w folii, rękawie lub pergaminie, gotowanie w wodzie lub na parze oraz duszenie nietradycyjne bez wcześniejszego obsmażania. Wykluczono potrawy smażone, ponieważ zbyt tłuste powodowały zaburzenia trawienia, co skutkowało mdłościami, biegunką lub zgagą. Dzienna dieta w autorskiej modyfikacji zawierała 3 posiłki główne, zawierające pełnowartościowe białko w ilości ok. 85 g /dobę (tab. 3) oraz 3 posiłki uzupełniające, składające się z koktajli lub musów bazujących głównie na warzywach tj. szpinaku, jarmużu, brokułach, kalafiorach, burakach, marchwi, dyni, uzupełnianych niewielkimi ilościami jabłek, malin, aronii, jagód, wiśni, czarnej porzeczki, a poza sezonem mrożonymi owocami, lub pomarańczami, ananasem, cytryną, awokado, granatem i grapefruitem. Koktajle wzbogacane były natką pietruszki i imbirem ze względu na działanie przeciwzapalne i przeciwwymiotne (imbir zawiera bioflawonoidy i gingerol) (Arablou i wsp. 2014). Ponadto wiadomo, że imbir wykazuje działania hipoglikemizujące, hipolipemiczne, przeciwutleniające i antyagregacyjne (Oludoyin, Adegoke 2014, Arablou i wsp. 2014). Większość koktajli bazowała na napojach mlecznych fermentowanych. Ponadto pacjenci przyjmowali raz dziennie synbiotyki. W skład probiotyków wchodziły: *Bifidobacterium lactis* W51 (NIZO 3680) i W52 (NIZO 3882), *Lactobacillus*

acidophilus W22 (NIZO 3674), *Lactobacillus casei* W20 (NIZO 3672), *Lactobacillus plantarum* W21 (NIZO 3673), *Lactobacillus salivarius* W24 (NIZO 3675), *Lactobacillus lactis* W19 (NIZO 3671). Skład prebiotyków obejmował fruktooligosacharydy (FOS) i inulinę.

Według wytycznych europejskich i amerykańskich po inwazyjnej operacji bariatrycznej jak np. rękawowa resekcja żołądka lub ominięcie żołądkowo-jelitowe zalecane jest codzienne przyjmowanie preparatów zawierających składniki mineralne i witaminy. Zalecany zestaw powinien zawierać: preparat wapnia (najlepiej cytrynian): 1200–2000 mg/dobę z witaminą D₃: 400–800 µg/dobę, preparat żelaza zawierający 150–200 mg żelaza elementarnego/dobę (siarczan/fumaran/glukonian żelaza); kwas foliowy w dawce 400 µg/dobę, witaminę B₁₂ w postaci tabletek 1000 µg/dobę lub 1000 µg domięśniowo/miesiąc lub 3000 µg/6 miesięcy (Podgórska, Paśnik 2014). W autorskiej modyfikacji diety odchudzającej, wymienionych suplementów nie podawano.

3.8. Ocena wartości odżywczej diet autorskich

Aby ocenić prawidłowość składu zalecanych diet autorskich, w odtworzonych racjach pokarmowych dokonano oznaczeń jakościowych, czyli zawartości wody, białka, tłuszczu, węglowodanów i popiołu (Balejko i wsp. 2018). Przebadano skład posiłków stałych zawierających: twaróg, awokado, olej lniany, rybę, indyka w galarecie, jajka oraz pieczywo.

Zawartość wody określano, wg AOAC 2004, (926.06). Wilgotność [%] oznaczono, używając suszarki typu EB53/E2 (WTB Binder, Niemcy). Badania wykonano w temperaturze 105°C, susząc do uzyskania stałej masy próby. Masę próby ważono przed i po suszeniu (waga WPA/180/C „RADWAG”, Radom) z dokładnością 0,0001 g. Popiół całkowity oznaczono metodą wg AACC 2004, (920.153) spalania rozdrobnionych prób o masie 3 g w piecu muflowym FCF 7SHM („Czyłok”, Jastrzębie Zdrój), w temperaturze 900°C ± 10°C.

Zawartość azotu ogólnego badano metodą Kjeldahla, wg AOAC 2004, (46-08, N×5,75). Oznaczenie wykonano, stosując aparat Kjeltec System 1026 firmy „Tecator” (Szwecja). Masa próbki do spalania wynosiła 0,5 g. Spalanie prowadzono w szklanych kolbach w obecności kwasu siarkowego (10 ml) z dodatkiem mieszaniny selenowej w piecu Digestion System 6 1007 Digester („Tecator”), w temperaturze 365°C do momentu uzyskania klarownego roztworu.

Zawartość tłuszczu całkowitego badano metodą Soxhleta, wg AOAC 2004, (32.2). Oznaczenie zrealizowano metodą ekstrakcyjno-wagową na aparacie Soxhlet, które polegało na wyekstrahowaniu eterem naftowym zawartego w wysuszonej próbce tłuszczu, usunięciu pozostałości rozpuszczalnika poprzez odparowanie prób oraz wysuszeniu i wagowym oznaczeniu zawartości tłuszczu.

Dokonano też **analizy liczby nadtlenkowej** wg BN-74 8020-07. Zasada metody polega na utlenianiu przez nadtlenki obecne w jełczejącym tłuszczu jonów żelazawych do żelazowych i kolorymetrycznym oznaczeniu stężenia barwy jonów zespolonych tworzących się z jonów żelazowych w obecności rodanku amonu.

Liczbę anizydynową oraz obliczanie wskaźnika oksydacji tłuszczu Totox oznaczono wg PN-93 A-86926.

W racjach pokarmowych określono **skład kwasów tłuszczowych** wg AOAC 2004, (Aa 9-86). Estry metylowe kwasów tłuszczowych oznaczono metodą chromatografii gazowej wg AOAC 991.39 z wykorzystaniem chromatografu gazowego sprzężonego ze spektrometrem masy. Warunki analiz kwasów tłuszczowych: kolumna SPTM-2560, 100x 0,25 cm³/min: Split 1:50, temperatura dozownika 220°C; temperatura pieca: początkowa 140°C/5 min, przyrost temperatury od 140°C do 240°C w tempie 4 min., temperatura końcowa wynosiła 240°C/10 min.

3.9. Ocena sensoryczna olejów

Ze względu na cenne źródło NNKT n-3, dla pacjentów wytypowano oleje. Oceniono olej lniany budwigowy nieoczyszczony („LenVitol” Olfarm Sp. z o.o., Pietrzykowice), olej z wiesiołka („Wiesiołek” Olfarm Sp. z o.o., Pietrzykowice) oraz w tran islandzki („LYSIHF” Reykjavik Islandia). Przed wskazaniem pacjentom jednego źródła, przeprowadzono badanie oceny sensorycznej w skali 5-punktowej, wg PN-ISO 4121: 1998.

Oznaczono wyróżniki: barwy, smaku i zapachu. Badania przeprowadzono w laboratorium sensorycznym Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Wykonano **analizę profilowania sensorycznego smakowitości, barwy** wg PN-ISO 11036:1999; PN-ISO 6658:1998; PN-ISO 6564:1999. Analizę sensoryczną przeprowadził zespół składający się z 10 osób, przeszkolony pod względem oceny jakości oleju (Balejko i wsp. 2018).

Zastosowano następującą skalę ocen:

1. 5 punktów – bardzo dobra,
2. 4 punkty – dobra,
3. 3 punkty – dostateczna,
4. 2 punkty – zaledwie do przyjęcia,
5. 1 punkt – nie do przyjęcia.

Wartość sensoryczną oleju obliczono sumując punkty uzyskane na podstawie średniej z wyników badanych wyróżników.

3.10. Ocena właściwości przeciwutleniających

Założono, że odpowiednie zestawienie składników bioaktywnych nada diecie zdolności przeciwutleniające (Balejko i wsp. 2018).

Odtworzone posiłki oraz koktajle rozdrobniono w urządzeniu wielofunkcyjnym Thermomix TM 5, przy ilości obrotów $n=10700/\text{min}$. Uzyskaną jednolitą masę rozcieńczano 20-krotnie wodą destylowaną, wytrząsano przez 1 min, a następnie przesączano. Tak powstałe przesącze były próbami do badań właściwości przeciwutleniających.

3.10.1. Pojemność przeciwutleniająca

Oznaczenie aktywności przeciwutleniającej napojów metodą TEAC polega na spektrofotometrycznym pomiarze wygaszenia rodników ABTS (kwas 2,2'-azyno-bis-(3-etylenobenzotiazolinowy) przez przeciwutleniacze zawarte w próbce, przy długości fali 734 nm. Wyniki przedstawione są w mMTE/100 g posiłku lub 100 ml koktajlu.

TE – Trolox Equivalent – równoważniki troloxu (syntetycznego analogu witaminy E), (Re 1999).

3.10.2. Oznaczenie zdolności redukujących

Oznaczanie aktywności przeciwutleniającej (przeciwutleniaczy redukujących) metodą FRAP polega na spektrofotometrycznym pomiarze właściwości redukujących – przejściu kompleksu Fe^{3+} -TPTZ (Fe^{3+} -tripirydylotriazyna) w Fe^{2+} -TPTZ przy długości fali 593 nm. Wyniki przedstawione są w mMTE/100g posiłku lub 100 ml koktajlu (Benzie i Strain 1996).

3.10.3. Oznaczenie zawartości polifenoli ogółem

Oznaczenie zawartości polifenoli wg Cheung i in. (Cheung 2003), polega na reakcji grupy fenolowej ze składnikami odczynnika Folina-Ciocalteu, który w wyniku reakcji z grupą fenolową daje niebiesko-szary kompleks. Można go oznaczyć kolorymetrycznie, wykorzystując pomiar absorbancji światła dla długości fali 765 nm. Wyniki wyrażono w przeliczeniu na mg katechiny/100 g posiłku lub 100 ml koktajlu.

3.11. Badania biochemiczne wykonane u pacjentów

We wszystkich grupach pacjentów z pobranej krwi oznaczono morfologię standardowymi metodami. W surowicy oznaczono stężenie witamin: D₃ metodą chemiluminescencji, E i A metodą chromatografii cieczowej HPLC, B₁₂ oraz kwasu foliowego metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA), a także składników mineralnych Ca, Fe metodą kolorymetryczną, oraz Na i K metodą potencjometrii pośredniej. Wartości total CH, HDL, LDL, TG oznaczono metodą kolorymetryczną, a stężenia glukozy na czczo we krwi metodą kolorymetryczną z heksokinazą. Oznaczenia wykonano w odstępach 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz po zakończeniu procesu odchudzania. Analizy przeprowadzono w akredytowanych laboratoriach diagnostycznych.

3.12. Analiza statystyczna

Analizy statystycznej wyników badań dokonano przy pomocy programu Statistica wersji 10, 12 i 13. Aby wykazać statystycznie istotne różnice stężeń pomiędzy grupami, zastosowano nieparametryczny test kolejności par Wilcoxon, będącego nieparametryczną alternatywą testu t dla próbek zależnych.

3.13. Oznaczenia hormonów tkankowych

3.13.1. Oznaczenie stężenia prostacykliny

Ze względu na niestabilność chemiczną prostacykliny, stabilną 6-keto formę PGF_{1α} oznaczono zgodnie z instrukcją producenta. Pomiary wykonano testami immunoenzymatycznymi ELISA z użyciem zestawów o numerach katalogowych 515211, firmy Cayman Chemical Company USA, w surowicy uzyskanej po odwirowaniu pełnej krwi. Był to test kompetencyjny. Test ten opierał się na rywalizacji pomiędzy koniugatem 6-keto

PGF1 α i 6-keto PGF1 α -acetylocholinesterazą (AChE) (6-keto PGF1 α Tracer) dla ograniczonej liczby miejsc wiążących króliczą surowicę odpornościową dla 6-keto PGF1 α . Powstały kompleks złożony z 6-keto formy PGF1 α z króliczą surowicą odpornościową anty 6 keto PGF1 α wiązał się z mysim monoklonalnym anty-króliczym przeciwciałem klasy IgG, który był wcześniej przyłączony do studzienki płytki. Po płukaniu płytki do studzienek dodano odczynnik Ellmana (który zawierał substrat dla AChE). Po 0,5 h inkubacji wystąpiła reakcja barwna. Absorbancję odczytano przy długości fali 450 nm \pm 2 nm za pomocą czytnika wielokanałowego ELISA -EL_x808 Firmy BIO-TEK. Dokładność metody wynosiła +/- 1% +/- 0,010 absorbancji przy zakresie 1,6-1000 pg/ml. Stężenie w próbkach określano przez porównanie do uzyskanej krzywej standardowej.

3.13.2. Oznaczenie stężenia adiponektyny

Oznaczenie stężenia adiponektyny wykonano testami immunoenzymatycznymi ELISA z użyciem zestawów o numerach katalogowych EO605h, firmy Wuhan EIAab Science Co., w surowicy uzyskanej po odwirowaniu pełnej krwi. W skład zestawów wchodziły płytki poliestrowe zawierające po 96 studzienek, opłaszczane swoistymi przeciwciałami oraz odpowiednie odczynniki. Do studzienek płytek naniesiono po 100 μ l surowicy lub standardów od 0,15 do 10 ng/ml. Standardy i badany materiał naniesiono podwójnie w różnych rozcieńczeniach. Dodano swoiste przeciwciała poliklonalne sprzężone z biotyną dla antygenu awidyny, skoniugowanej z peroksydazą chrzanową. Kolejno inkubowano płytki w temperaturze 37°C. Studzienki przepłukano trzykrotnie za pomocą automatycznej płuczki EL_x50 Firmy BIO-TEK. Następnie do każdej studzienki dodano roztwór substratu TMB. Płytki zawierające badany materiał inkubowano w temperaturze 37°C. Kolejne płukanie usunęło niezwiązane przeciwciała. Tylko te studzienki, które zawierały skoniugowane z biotyną przeciwciało i awidynę sprzężoną z enzymem wykazywały zmianę zabarwienia. Reakcję enzym-substrat przerywano przez dodanie roztworu kwasu siarkowego. Absorbancję odczytano przy długości fali 450 nm \pm 2 nm za pomocą czytnika wielokanałowego ELISA - EL_x808 Firmy BIO-TEK. Dokładność metody wynosiła \pm 1% \pm 0,010 absorbancji przy zakresie 0,156–10 ng/ml. Stężenie w próbkach określano przez porównanie do uzyskanej krzywej standardowej.

3.13.3. Oznaczenie stężenia 8-izoprostanu i rezolwiny D1

Pobraną krew przechowywano w próbkach zawierających antykoagulant EDTA, w temp. -80°C . Oznaczenie całkowitego 8-izoprostanu, wykonano testami immunoenzymatycznymi ELISA z użyciem zestawów o numerach katalogowych 516351, firmy Cayman Chemical Company USA, w surowicy uzyskanej po odwirowaniu pełnej krwi. Oznaczenie wymagało wcześniejszej hydrolizy próbek za pomocą KOH. Następnie ustalono pH 7,0–7,4, neutralizując 1M buforem fosforanu potasu.

Oznaczenie stężenia rezolwin serii D1 (RvD1), wykonano testami immunoenzymatycznymi ELISA z użyciem zestawów o numerach katalogowych 500380, firmy Cayman Chemical Company USA, w surowicy uzyskanej po odwirowaniu pełnej krwi. Próby przed oznaczeniem przygotowano i rozcieńczono według procedury firmy Cayman.

W skład zestawów wchodziły płytki poliestrowe zawierające po 96 studzienek, opłaszczone swoistymi przeciwciałami oraz odpowiednie odczynniki. Płytki opłaszczone zostały mysią antykróliczą surowicą zawierającą przeciwciała klasy IgG. Na płytki nakraplano surowicę pacjentów zawierającą 8-izoprostan lub RvD1, Tracer (8-izoprostan wzorcowy z acetylocholinesterazą lub RvD1 wzorcowy z acetylocholinesterazą) i surowicę króliczą anty 8-izoprostan lub RvD1 (zarówno wolną, jak i związaną z enzymem). Dodatek odczynnika Ellmana, zredukowanego enzymem, powodował zmianę barwy z niebieskiego na żółty, co świadczyło o dużej ilości związanego Tracera, a małej ilości izoprostanu lub rezolwiny.

Intensywność koloru, która była proporcjonalna do ilości 8-Isoprostanu Tracer związanego lub rezolwiny Tracer związanej. Testy 8-izoprostan oraz Resolvin D1 odczytano przy długości fali $450\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$ za pomocą czytnika wielokanałowego ELISA-EL_x808 Firmy BIO-TEK. Dokładność metody dla testu 8-izoprostanu, wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji przy zakresie 0,8–500 pg/ml. Dokładność metody dla testu Resolvin D1, wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji przy zakresie 3,3–2000 pg/ml. Stężenie w próbkach określano przez porównanie do uzyskanej krzywej standardowej.

3.14. Oznaczenie zawartości enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach

Z pełnej krwi uzyskano erytrocyty, oddzielając je od osocza poprzez odwirowanie przez 10 minut z prędkością 4075 xg. Po usunięciu supernatantu, erytrocyty poddano hemolizie. Masę erytrocytarną przemywano 3-krotnie jałowym, fizjologicznym roztworem (0,9%) NaCl poprzez standardowe wirowanie (przez 10 min z prędkością 4075 xg). Wykonany w ten sposób hemolizat erytrocytów, po rozmrożeniu wykorzystywany był do badań.

3.14.1. Oznaczenie aktywności erytrocytarnej dysmutazy ponadtlenkowej

Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej oznaczono metodą spektrofotometryczną, wykorzystując zdolność utleniania adrenaliny do adeno chromu (wg Misry i Fridovicha, 1972)

Do roztworu hemoglobiny o stężeniu 5 g/dl Hb dodano 0,4 ml mieszaniny chloroformu i etanolu (3:5, v/v) i 0,6 ml wody destylowanej, w celu wyekstrahowania SOD. Próbkę wytrząsano przez 1 minutę i wirowano przy 5000 x g w ciągu 3 minut w temperaturze 4°C. Do uzyskanego ekstraktu dodano 2,85 ml buforu węglowego (pH 10,2) i inkubowano przez 3 minuty. Przed odczytem do mieszaniny dodano 0,1 ml adrenaliny. Dokonano pomiaru zmiany ekstynkcji roztworu reakcyjnego w czasie 15 minut względem próby zerowej zawierającej 2,95 ml buforu i 0,05 ml ekstraktu SOD przy długości fali 320 nm w temperaturze 30°C. Pomiaru zmiany ekstynkcji w czasie wykonano także dla próby kontrolnej względem buforu węglowego, jako próby zerowej. Próba kontrolna zawierała 2,9 ml buforu węglowego i 0,1 ml adrenaliny.

Aktywność wyliczono według wzoru:

$$A = \frac{\% \text{inhibicji}}{50} \quad (3.1)$$

gdzie:

A – aktywność dysmutazy ponadtlenkowej

% inhibicji – odsetek zmniejszenia oksydacji adrenaliny przez enzym

$$\% \text{inhibicji} = \left[\frac{c - c_1}{c} \right] \cdot 100\% = \frac{tg\alpha - tg\alpha_1}{tg\alpha} \cdot 100\% \quad (3.2)$$

3.14.2. Oznaczenie aktywności erytrocytarnej katalazy

Aktywność katalazy oznaczono metodą spektrofotometryczną (wg Aebi), oceniając zdolność enzymu do rozkładu nadtlenu (wg Aebi, 1984).

Do roztworu hemoglobiny o stężeniu 5 g/dl Hb rozcieńczono 50 mM buforem fosforanowym o pH 7,0 w stosunku 1:500. Do próbki zawierającej 2 ml rozcieńczonego hemolizatu dodano 1 ml 30 mM 3% roztworu H₂O₂. Dokonano pomiaru spadku stężenia H₂O₂ rozkładanego przez katalazę względem próby zerowej (2 ml hemolizatu i 1ml buforu fosforanowego). Zapisano zmianę ekstynkcji w czasie 30 sekund przy długości fali 240 nm w temperaturze 20°C. Stałą szybkość reakcji oznaczono według wzoru:

$$k = \frac{2,3}{\Delta t} \log_{10}(E_1 - E_2) \quad (3.3)$$

gdzie:

E_1 – ekstynkcja początkowa

E_2 – ekstynkcja końcowa

Δt – czas, w jakim przeprowadzony został odczyt (15s)

Aktywność wyrażono jako:

$$A = \frac{k}{\text{stężenie Hb w kuwecie}} \cdot 100 \quad (3.4)$$

3.14.3. Oznaczenie aktywności erytrocytarnej peroksydazy glutationowej

Aktywność peroksydazy glutationowej oznaczono metodą spektrofotometryczną (wg A. Wendel), wykorzystując reakcję (Wendel 1981):



Do roztworu hemoglobiny o stężeniu 3 mgHb/ml inkubowano przez 5 minut z odczynnikami transformującym (KCN i $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) w temperaturze pokojowej. Zadano mieszaniną reakcyjną 0,5 ml roztworu o składzie: 1200 μl buforu fosforanowego pH 7,0, 3 μl reduktazy glutationowej (GSSG-reduktazy), 100 μl glutationu (GSH) i 100 μl NADPH. Następnie inkubowano 10 minut w temperaturze 37°C. Reakcję zainicjowano przez dodatek 100 μl wodorotlenku tert-butylu i mierzono spadek stężenia NADPH. Notowano zmiany ekstynkcji w czasie 5 minut wobec ślepej próby, zawierającej wszystkie składniki oprócz NADPH przy długości fali 340 nm, w temperaturze 37°C.

Aktywność wyrażono jako:

1U = ilość enzymu, która w ciągu 1 minuty utlenia 1 μmol GSH

Aktywność enzymu obliczono korzystając ze wzoru:

$$\frac{2 \cdot \left(\frac{\Delta E}{\Delta t} - \frac{\Delta E_0}{\Delta t_0} \right)}{\varepsilon \cdot l} \cdot 10 \quad [\text{U/ml}] \quad (3.6)$$

gdzie:

$\Delta E/\Delta t$ – zmiana ekstynkcji w czasie „t”

$\Delta E_0/\Delta t_0$ – zmiana ekstynkcji w czasie „t₀” dla reakcji nieenzymatycznej

ε – wartość molowego współczynnika absorpcji NADPH dla długości fali 340 nm (6,22)

l – droga optyczna (1 cm)

3.14.4. Oznaczenie stężenia dialdehydu malonowego

Stężenie dialdehydu malonowego w osoczach oznaczono metodą spektrofotometryczną wg Rice-Evans i wsp. bez ekstrakcji chromogenu (Rice-Evans 1991).

W probówce wirowniczej mieszało się po 1 ml osocza, odczynnik A (15% (m/v), roztwór kwasu trójchlorooctowego (TCA) w 0,25-molowym roztworze HCl) i odczynnik B (0,37% (m/v) roztwór kwasu tiobarbiturowego (TBA) w 0,25-molowym roztworze HCl). Równolegle przygotowano dwie próby kontrolne: do jednej dodano 1 ml H₂O zamiast osocza, do drugiej 1 ml H₂O zamiast roztworu B. Do probówek dodano 20 μl GSH i 20 μl EDTA. Następnie próbki ogrzewano w łaźni wodnej o temp. 100°C przez 10 minut. Po ochłodzeniu wirowano przy 3000 x g przez 10 minut w 20°C. Następnie mierzono ekstynkcję nadsącza przy długości fali 535 nm wobec pierwszej próby kontrolnej. Od otrzymanych wartości odjęto absorbancję drugiej próby kontrolnej.

Stężenie MDA obliczano na podstawie wzoru:

$$C = \frac{A}{\varepsilon \cdot b} \quad (3.7)$$

gdzie:

C – stężenie MDA [$\text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$]

A – absorbancja roztworu

ε – współczynnik absorpcji = $156 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{dm}^3$

b – grubość warstwy roztworu = 1 cm

3.15. Oznaczenie stężenia cytokin

Oznaczenie stężenia cytokin wykonano testami immunoenzymatycznymi ELISA z użyciem zestawów DRG Diagnostics International, Inc USA. W skład zestawów wchodziły płytki poliestrowe zawierające 96 studzienek opłaszczonych monoklonalnymi przeciwciałami

przeciw TNF- α , TGF- β 1, IL-1 β , IL-10, IL-6. Zestawy DRG Diagnostics International, Inc USA (nr kat. EIA-4641, EIA-1864, EIA-4437, EIA-4699, EIA-4640),

Zestaw TNF- α nr kat. EIA-4641, **Zestaw TGF-1 β** nr kat. EIA-1864, **Zestaw IL-10** nr kat. EIA-4699 oraz **Zestaw IL-6** nr kat. EIA-4640, są testami typu Sandwich ELISA przeprowadzonymi na mikroplótkach. Testy wykorzystują przeciwciała monoklonalne (Mab) skierowane przeciw różnym odpowiednim epitopom TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-6. Wzorce i próbki reagują z wychwytyjącym przeciwciałem monoklonalnym (MAB1) opłaszczonym w studzience i monoklonalnym przeciwciałem (MAB2) znakowanym peroksydazą chrzanową (HRP). Po okresie inkubacji umożliwiającym wytworzenie wielowarstwowego opłaszczenia typu sandwich: (MAB1–ludzkiego: TNF- α –MAB2–HRP, IL-1 β –MAB2–HRP, IL-10–MAB2–HRP, IL-6–MAB2–HRP), płytki przemywano w celu usunięcia niezwiązanego przeciwciała znakowanego enzymem, za pomocą automatycznej płuczki EL_x50 Firmy BIO-TEK. Do studzienek dodano roztwór chromogenny (TMB) i po inkubacji reakcję zakończono. Ilość badanego substratu określono kolorymetrycznie, mierząc absorbancję, która była proporcjonalna do stężenia TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-6. Sporządzono wykres krzywej kalibracji i określono stężenie TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-6 w próbkach poprzez odczytanie stężeń z krzywej kalibracji. Dokładność metody dla oznaczeń stężenia TNF- α wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji przy zakresie pomiaru 7–500 pg/ml. Dokładność metody dla oznaczeń stężenia IL-1 β wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji, przy zakresie pomiaru 0,35–1200 pg/ml. Dokładność metody dla oznaczeń stężenia IL-10 wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji przy zakresie pomiaru 1,6–2000 pg/ml. Dokładność metody dla oznaczeń stężenia IL-6 wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji, przy zakresie pomiaru 2–2600 pg/ml.

Zestaw TGF- β 1 nr kat. EIA-1864, jest testem immunoenzymatycznym, w fazie stałej opartym na zasadzie sandwich. Przed badaniem standardy i próbki były rozcieńczane w buforze testowym, zakwaszane HCl, a następnie neutralizowane buforem neutralizującym. Następnie zobojętnione wzorce i próbki dodawano do opłaszczonych przeciwciałem (poliklonalnym) studzienek na płytce. Po inkubacji niezwiązany materiał próbki usuwa się przez przemywanie. Płukano automatyczną płuczka EL_x50 Firmy BIO-TEK. W drugim etapie monoklonalne mysie przeciwciała anty-TGF- β 1, biotynylowane anty-mysie przeciwciała IgG i kompleks enzymatyczny Streptawidyna-HRP były inkubowane sukcesywnie, tworząc immunoenzymatyczny kompleks „sandwich”. Po inkubacji niezwiązany koniugat był wymywany. Po dodaniu roztworu substratu, intensywność wytworzonego koloru była

proporcjonalna do stężenia TGF- β 1 w próbce. Dokładność metody wynosiła $\pm 1\% \pm 0,010$ absorbancji, przy zakresie pomiaru 1,9–600 pg/ml.

Absorbancję wszystkich testów, odczytano przy pomocy czytnika EL_x808 firmy BIO-TEK przy długości fali 450 nm. Dokładność metody wynosi > 2 pg/ml.

3.16. Ankieta efektów długoterminowych

Podczas wizyt kontrolnych przeprowadzonych w 2. 3. i 4. roku po zabiegu BIB, chorych poproszono o udzielenie odpowiedzi na zawarte w ankiecie pytania. Ankieta przeznaczona była do subiektywnej oceny stanu zdrowia i obejmowała zagadnienia dotyczące samopoczucia w sensie fizycznym i psychicznym oraz satysfakcję z podjętej decyzji.

Ankieta dla pacjentów

1. Ile lat upłynęło od wykonania zabiegu BIB i odchudzania ?
.....
2. Aktualnie oceniam stan zdrowia jako:
 - Doskonały
 - Dobry
 - Dostateczny
 - Niezadowolający
3. Parametry biochemiczne (kontrolujące stan zdrowia) od zabiegu BIB i stosowania diety:
 - Uległy znacznej poprawie.
 - Pozostają niezmienione.
 - Uległy poprawie na krótki czas.
 - Uległy częściowej poprawie i utrzymują się na poziomie zadowolającym. lekarza pierwszego kontaktu.
4. Porównując aktualny stan zdrowia i samopoczucia z okresem sprzed zabiegu BIB, oceniam jako:
 - Zdecydowanie lepszy
 - Porównywalny
 - Gorszy
 - Zdecydowanie gorszy

-
5. Sprawność fizyczną oraz samopoczucie, w sensie fizycznym, po zabiegu BIB i odchudzaniu oceniam jako:
 - Zdecydowanie lepsze
 - Porównywalne gorsze
 - Zdecydowane gorsze
 6. Uzyskany efekt redukcji masy ciała po zabiegu BIB i stosowania diety:
 - Był satysfakcjonujący i utrzymuję osiągniętą masę ciała.
 - Był satysfakcjonujący, jednak nie stosowałam diety i przytyłam.
 - Osiągnęłam połowiczny sukces, który zachęcił mnie do dalszego działania.
 - Był niezadowolający.
 7. Po zabiegu BIB i odchudzaniu samopoczucie w sensie psychicznym oceniam jako:
 - Zdecydowanie lepsze
 - Porównywalne
 - Gorsze
 - Zdecydowanie gorsze
 8. Podjętą decyzję o zabiegu BIB i stosowanej diety oceniam jako:
 - Słuszną i polecam zabieg innym.
 - Niesłuszną, ponieważ nie osiągnęłam zamierzonego celu.
 - Niesłuszną, ponieważ zabiegowi towarzyszyły spore dolegliwości.

4. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

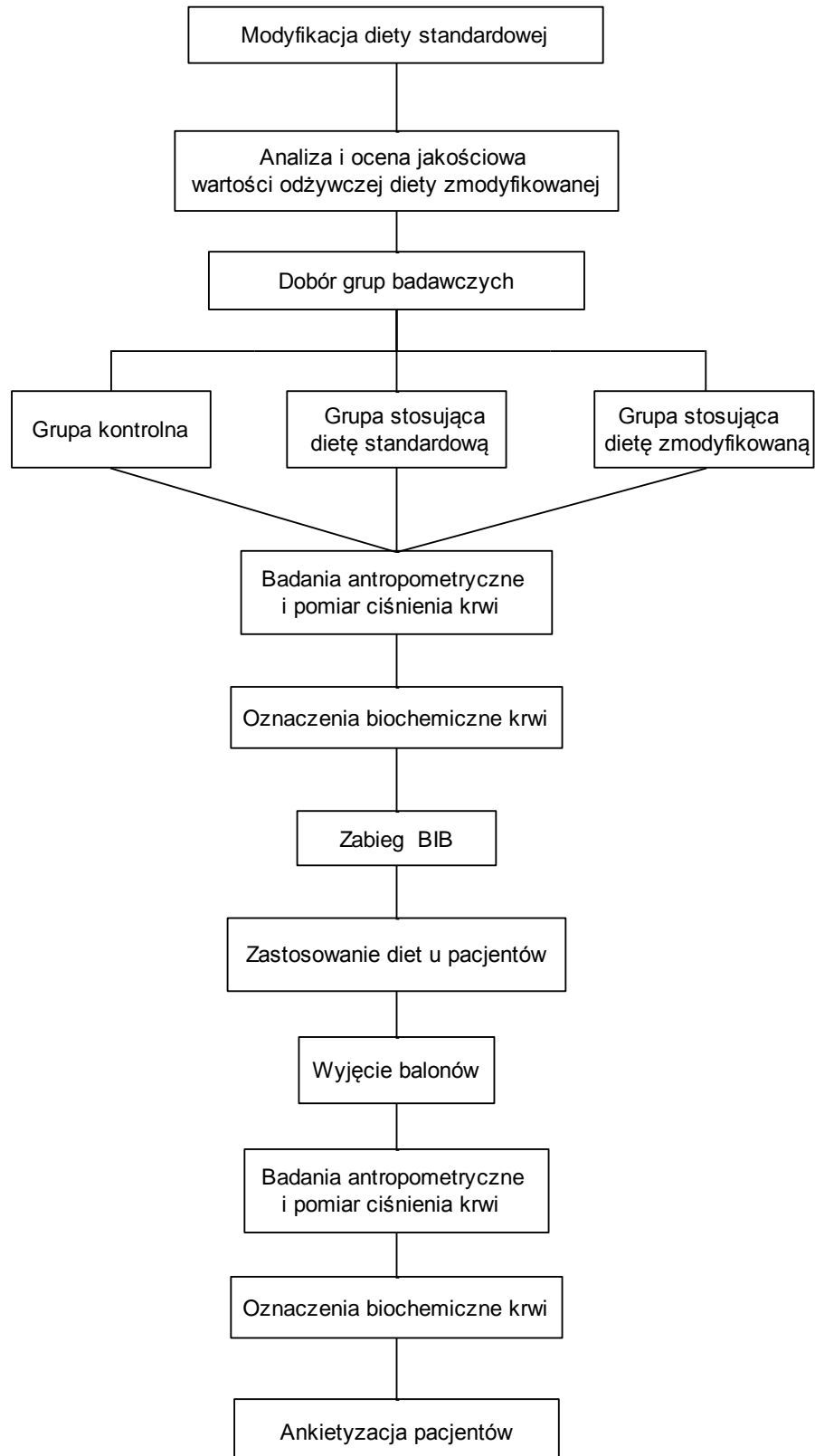
Wieloetapowe postępowanie w ramach przeprowadzonych badań przedstawiono na rysunku 3.

4.1. Ocena wartości diet

Szczególnie dobrym źródłem nienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 i n-6 są oleje pochodzenia roślinnego. Warto stosować oleje: słonecznikowy, wiesiołkowy, kukurydziany sojowy, rzepakowy i olej lniany. Olej wiesiołkowy zawiera np. średnio 67% kwasu linolowego i 14% kwasu γ -linolowego, a olej lniany nieoczyszczony z pierwszego tłoczenia na zimno zawiera śr. 16% kwasu linolowego i ok. 57% kwasu α -linolowego (Marciniak-Łukasiak 2011).

W celu wzbogacenia autorskiej diety kwasami tłuszczowymi, wytypowano trzy produkty: olej lniany budwigowy nieoczyszczony „LenVitol” Olfarm Sp. z o.o., Pietrzykowice, olej z wiesiołka „Wiesiołek” Olfarm Sp. z o.o., Pietrzykowice oraz tran islandzki „LYSIHF” Reykjavik Islandia. Są one przede wszystkim źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), których ilość w olejach roślinnych waha się od 82,95 (olej z wiesiołka) do 68,47% KT (olej lniany).

Zawartość PUFA w tranie islandzkim jest niższa i wynosi 37,69% KT. W oleju z wiesiołka wśród wielonienasyconych kwasów tłuszczowych największą zawartością charakteryzuje się kwas linolowy (LA, C 18:2 n-6) i kwas γ -linolenowy (GLA, C 18:3 n-6), odpowiednio 72,89 i 9,43% KT. Zawartość kwasu α -linolenowego (ALA, C 18:3 n-3) w oleju z wiesiołka stanowi tylko 0,67% KT; jest 77-krotnie niższa niż w oleju lnianym. Odnotowano, że zawartość kwasu linolowego (LA) w oleju lnianym stanowi 16,61%. Z kolei w tranie islandzkim spośród PUFA największą zawartość stanowi kwas α -linolenowego (9,78% KT) i kwas dokozapentaenowego (DHA, C 22:6 n-3), którego ilość wynosi 9,44%. Natomiast zawartość kwasu eikozapentaenowego (EPA, C 20:5) wynosi 8,84%. W tranie islandzkim stwierdza się także występowanie kwasu oktadekatetraenowego (C 18:4 n-3) w ilości 2,24% (Marciniak-Łukasiak 2011).



Rys. 3. Kolejność etapów przeprowadzonych badań

Z powodu różnych tolerancji smakowych przeprowadzono ocenę sensoryczną. W badaniach organoleptycznych olejów, najwyżej został oceniony olej lniany (tab. 1). Do dziennej diety pacjentów III grupy wprowadzono więc 20 ml oleju lnianego, jako głównego źródła kwasów NNKT n-3. Pacjenci dodawali wytypowany olej do zup po ugotowaniu, bez obróbki termicznej, lub jako dodatek do sałatek czy humusów. Pacjenci byli zobowiązani do przestrzegania zasad przyjmowania tego oleju ze względu na potrzebę zapobiegania niekorzystnym zmianom utleniania kwasów tłuszczowych, ponieważ olej lniany ma krótki termin przydatności oraz istotny jest sposób przechowywania.

Tabela 1. Ocena sensoryczna olejów

Oleje i tran	Wyróżniki				
	Wygląd	Barwa	Smak	Zapach	Ocena ogólna
Olej lniany	4,50	4,20	1,80	2,80	3,33
Olej z wiesiołka	4,00	4,00	1,25	1,80	2,76
Tran islandzki	3,80	4,00	1,00	1,00	2,45

Założono, że autorskie modyfikacje rekomendowanej diety odchudzającej mogą zmieniać niektóre wartości parametrów stanu zapalnego. Na podstawie analiz odtworzonych racji pokarmowych pacjentów III grupy określono skład kwasów tłuszczowych. Wykazano korzystny, prozdrowotny skład kwasów tłuszczowych oraz właściwe proporcje kwasów n-6/n-3 w całodziennych racjach pokarmowych (tab. 2). Ze względu na prozdrowotne oddziaływanie kwasów tłuszczowych i innych składników diety założono, że dieta autorska może cechować się także właściwościami immunoregulującymi.

Oceniając jakość tłuszczu w dietach, określono wskaźnik oksydacji tłuszczu Totox (tab. 4). Totox w sposób umowny wyraża ogólny stopień utlenienia olejów i tłuszczów, charakteryzując pierwotne produkty rozkładu jako wartość liczby nadtlenkowej L.N. (mg/100g) w połączeniu z liczbą anizydynową L.A., określającą obecność wtórnych produktów oksydacji. Totox oblicza się według wzoru: $Totox = 0,26 \times L.N. + L.A.$ Uzyskane wartości wskazują na bardzo wysoką jakość lipidów w diecie pacjentów.

Tabela 2. Skład i zawartość kwasów tłuszczowych w odtworzonych racjach pokarmowych [%]

Systematyczna nazwa kwasu tłuszczowego	Uproszczony wzór kwasu tłuszczowego	Zawartość kwasu tłuszczowego [%]	SD
tetradekanowy	C14:0	2,862	0,09
pentadekanowy	C15:0	0,163	0,02
heksadekanowy	C16:0	19,986	0,15
heksadecenowy	C16:1	4,339	0,11
oktadekanowy	C18:0	3,94	0,09
oktadecenowy	C18:1	38,156	0,21
oktadekadienowy	C18:2 n-6	15,63	0,18
oktadekatrienowy	C18:3 n-3	6,65	0,12
oktattetraenowy	C18:4 n-3	0,777	0,02
dokozenowy	C22:1	2,382	0,08
eikozatetraenowy	C20:4 n-6	2,571	0,03
eikozatetraenowy	C20:4 n-3	0,10	0,01
eikozapentaenowy	C20:5 n-3	1,10	0,04
tetrakozenowy	C24:1	0,101	0,01
dokozapentaenowy	C22:5 n-3	0,20	0,03
dokozaheksaenowy	C22:6 n-3	1,05	0,07
	SFA	26,95	
	MUFA	44,98	
	n-3 PUFA	9,87	
	n-6 PUFA	18,20	
	(n-6)/(n-3) PUFA	1,84	
	Zawartość tłuszczu	8,4	0,16

W odtworzonych racjach pokarmowych dokonano analiz biochemicznych. Zawartość białka w autorskich dietach wynosiła średnio 80–85 g/dobę, węglowodanów złożonych 70 g/dobę, a tłuszczu ogółem 42 g/dobę (tab. 3). Białko było głównie pochodzenia zwierzęcego, ze względu na brak tolerancji nieprzetworzonych produktów roślinnych. Zawartość tłuszczu w dziennej racji pokarmowej zależna była od zastosowanego surowca oraz oleju lnianego uzupełniającego dietę w postaci suplementu (20 ml/ dzień).

Tabela 3. Analiza jakościowa 100g dziennej diety pacjentów grupy III

Białko [%]		Tłuszcz [%]		Węglowodany [%]		Popiół [%]		Woda [%]	
\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
17	0,42	8,4	0,16	14	0,4	0,8	0,01	59,8	0,6

Tabela 4. Wskaźniki jakości tłuszczu w diecie pacjentów

pH		L.N. mgO/100g tłuszczu		L.A.		Totox
\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
5,4	0	0,86	0,1	0,9668	0,1	1,1922

W badaniach mikrobiologicznych wykazano, że całkowita liczba jednostek tworzących kolonie (CFU), zastosowanych probiotyków wynosiła 1×10^9 /g CFU.

4.2. Ocena pojemności przeciwutleniającej i zawartości polifenoli

Początkowa dieta po zabiegu implantacji balonu powinna cechować się zmienioną konsystencją od płynnej, półpłynnej, papkowatej aż do wprowadzenia stałych pokarmów. Koktajle były wygodnym, dobrze tolerowanym i niskokalorycznym posiłkiem na wszystkich etapach diety autorskiej. W pierwszych dniach po zabiegu BIB obowiązywały ograniczenia pod względem ilości przyjmowanych posiłków, dlatego założono, że koktajle powinny wyróżniać się istotną antyoksydacyjną jakością. Zalecano wypijanie do dwu porcji dziennie jako uzupełnienie trzech podstawowych posiłków. Pacjenci często stosowali koktajle jako zamienniki podstawowych posiłków. Soki i koktajle otrzymywano przy użyciu sokowirówek, wyciskarek, pras i blenderów. Z owoców takich jak granat wyciskano jedynie sok, pozbywając się pestek. Potencjał antyoksydacyjny oznaczono w czterech próbach w trzech powtórzeniach (tab. 5). Pierwszy koktajl składał się ze szpinaku, jarmużu, pomarańczy, natki pietruszki, jabłka oraz kiwi z dodatkiem siemienia lnianego (mielonego). Drugi koktajl to połączenie malin, owoców leśnych, dyni i soku z granatu. Trzeci koktajl zawierał: burak, imbir, jabłko i pomarańczę. Czwarta próba obejmowała składowe posiłków stałych i zawierała: nabiał, awokado, olej lniany, ryby, drób w galarecie, jaja oraz pieczywo. Badane odtwarzane racje pokarmowe wykazywały zróżnicowane właściwości przeciwutleniające. Koktajle były bogatsze w związki fenolowe niż posiłki, a ich właściwości bioaktywne pozwoliły na uszeregowanie ich pod względem oznaczonej pojemności przeciwutleniającej: **koktajl 2** o najwyższej zawartości polifenoli ogółem **250,51 mg katechiny/100 ml** na bazie maliny,

granatu i dyni > **koktajl 3** o średniej wartości polifenoli ogółem – **159,49 mg katechiny/100 ml** z burakiem, imbirem i pomarańczą > **koktajl 1** o najniższej zawartości polifenoli ogółem **120,51 mg katechiny/100 ml** na bazie zielonych warzyw: szpinaku, jarmużu i pietruszki.

Tabela 5. Pojemność przeciwutleniająca (TEAC), zdolności redukujące (FRAP) i zawartość polifenoli ogółem w koktajlach i posiłkach w racjach odtworzonych

Próba	TEAC		FRAP		Polifenole ogółem	
	\bar{x} [μM TE/100g lub 100 ml]	SD	\bar{x} [μM TE/100g lub 100 ml]	SD	\bar{x} [mg katechiny/ 100g lub 100 ml]	SD
1 – koktajl	480,02	13,12	195,23	10,12	120,51	3,47
2 – koktajl	969,21	58,21	737,41	66,43	250,51	18,97
3 – koktajl	611,13	24,34	452,21	44,21	159,49	2,22
4 – odtworzona racja pokarmowa	433,22	24,18	78,50	2,23	80,00	3,35

Jak wykazano, w koktajlu 2, największy efekt antyoksydacyjny uzyskano poprzez dodatek soku z granatu. Oceniając całkowity status antyoksydacyjny soku z granatu, wynosił on 4,60 mmol/100 ml a zawartość polifenoli ogółem 115 mg/100ml. W owocach pomarańczy wykazano że całkowity status antyoksydacyjny, wynosił 2,17 mmol/100 ml a zawartość polifenoli ogółem -53,4 mg/100 ml.

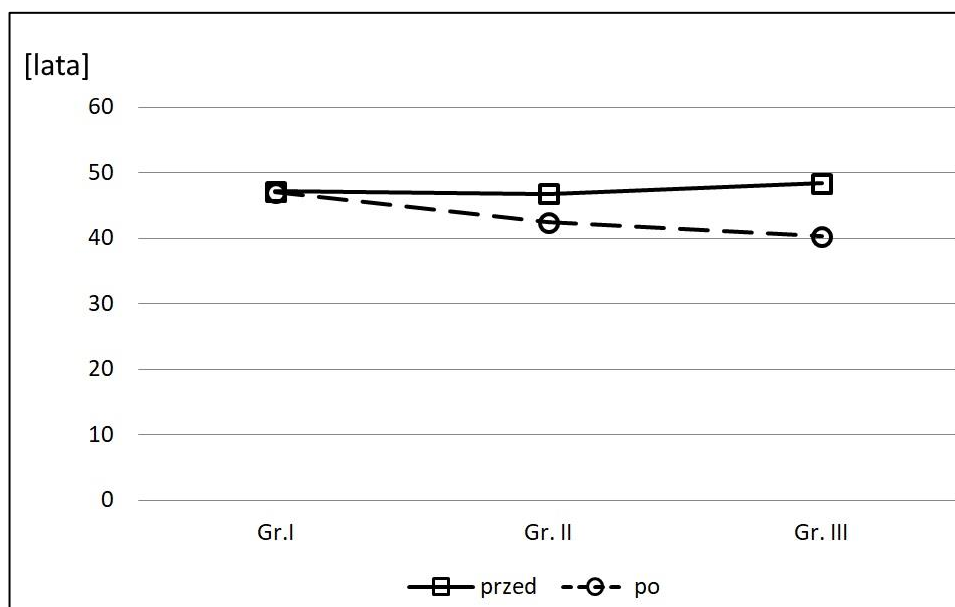
Odtworzone racje pokarmowe pacjentów, zawierały 80 mg katechiny/100 mg. Był to najniższy potencjał antyoksydacyjny. Należy podkreślić, iż to koktajle mogły modyfikować dietę w kierunku przeciwzapalnego oddziaływania i stanowiły uzupełnienie posiłków stałych.

4.3. Ocena masy ciała i niektórych parametrów antropometrycznych

Efektom stosowania diet po zabiegu BIB była redukcja masy ciała. Uzyskano średni spadek masy ciała z 88,76±5,4 kg do 79,26±4,9 kg, co odpowiadało zmniejszeniu BMI z 31,6±4,7 kg/m² do 28,44±4,6 kg/m²

Zestawienie średnich wyników porównujących efekty odchudzania przy użyciu metody impedancji bioelektrycznej ($\bar{x} \pm SD$) w trzech badanych grupach, przed zabiegiem oraz po zabiegu – w dniu usunięcia z żołądka balonu, przedstawiają rysunki 3–10.

Pomiar wieku metabolicznego metodą bioelektrycznej impedancji (BIA) stał się popularnym parametrem, określającym wiek biologiczny a nie kalendarzowy. Jeśli wiek metaboliczny jest niższy od kalendarzowego, świadczy to o dobrym stanie zdrowia i dbałości o organizm, możliwości szybszych przemian metabolicznych. Jeśli wiek metaboliczny wskazuje wartości dużo wyższe od rzeczywistych lat, jest to powód do niepokoju i świadczy o złej kondycji ustroju. Na wartość wieku metabolicznego wpływa stosowana dieta, aktywność fizyczna, zawartość tkanki tłuszczowej i mięśniowej w organizmie, używki oraz geny i gospodarka hormonalna. Komórki organizmu starzeją się w różnym tempie i nie zależy to wyłącznie od upływającego czasu.

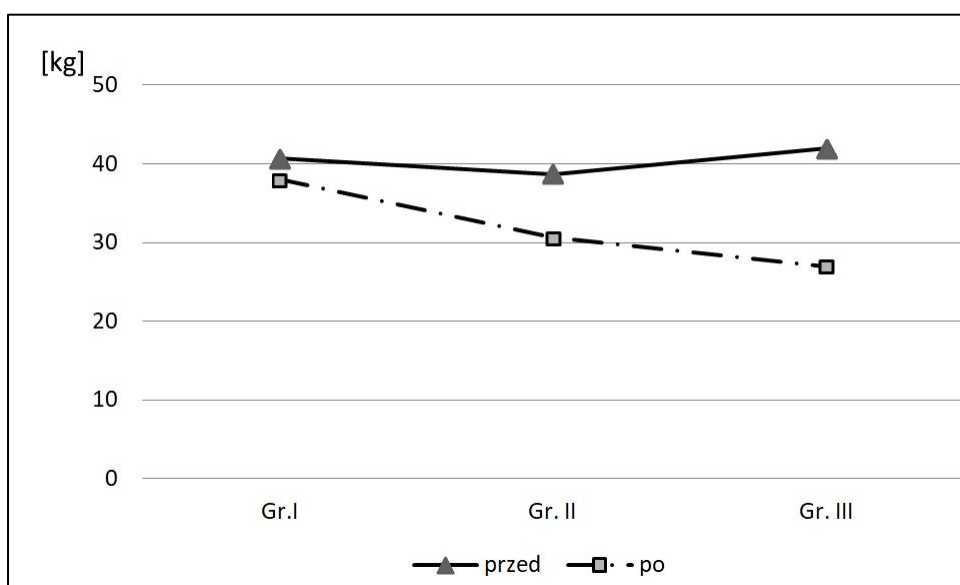


Rys. 4. Wiek metaboliczny pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających. Grupa I – kontrolna, Grupa II – otrzymująca dietę standardową, Grupa III – otrzymująca dietę zmodyfikowaną

W badaniach własnych u wszystkich pacjentów przed zabiegiem, wartość wieku metabolicznego była dużo wyższa od podawanych rzeczywistych lat. Po zastosowanym zabiegu BIB obserwowano nieznaczną zmianę wieku metabolicznego w grupie I, z $47,2 \pm 6,16$ do $46,6 \pm 6,96$ lat. W II grupie wartości wieku metabolicznego w dniu zabiegu wskazały $46,8 \pm 8,44$ lat, po upływie 6–8 miesięcy stosowania diety standardowej wiek metaboliczny pacjentów obniżył się do $42,4 \pm 6,42$ lat. W III grupie pacjentów stosujących

autorską dietę, uzyskano poprawę wieku metabolicznego komórek, czyli zmianę tempa starzenia się organizmu z $48,4 \pm 6,4$ lat do $40,3 \pm 5,36$ lat (rys.4).

W I grupie pacjentów skład ciała badanych nie zmienił się z powodu braku współpracy chorych w przestrzeganiu diety. Średnia redukcja tkanki tłuszczowej wyniosła zaledwie $2,4 \pm 0,3$ kg. W II grupie odnotowano redukcję tłuszczu całkowitego z $38,7 \pm 6,5$ kg do wartości $30,6 \pm 5,4$ kg. W III grupie u badanych pacjentów, uzyskano największą redukcję masy tkanki tłuszczowej, średnio z $42,0 \pm 11,78$ kg do $27 \pm 5,52$ kg (rys. 5).



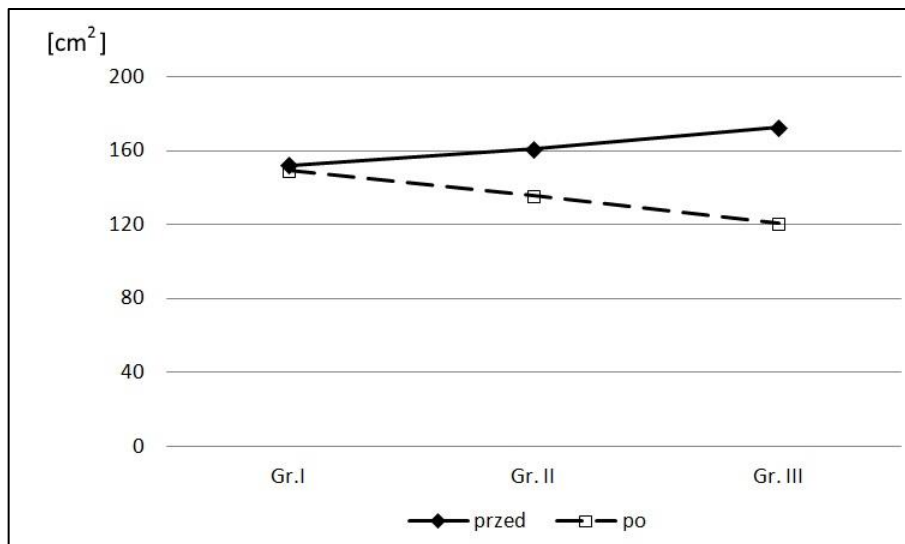
Rys. 5. Masa tkanki tłuszczowej u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

U pacjentów grupy I, którzy nie stosowali ograniczeń dietetycznych, odnotowano minimalną redukcją powierzchni tłuszczu trzewnego o zaledwie 3 cm^2 . W grupie II u pacjentów, uzyskano redukcję powierzchni tłuszczu wisceralnego ze $161 \pm 42,1 \text{ cm}^2$ do $135,6 \pm 40 \text{ cm}^2$. W grupie III pacjenci stosujący autorską dietę wykazali statystycznie istotną redukcję powierzchni tłuszczu wisceralnego ze $172,5 \pm 51,17 \text{ cm}^2$ do $120,8 \pm 35,74 \text{ cm}^2$ (rys. 6).

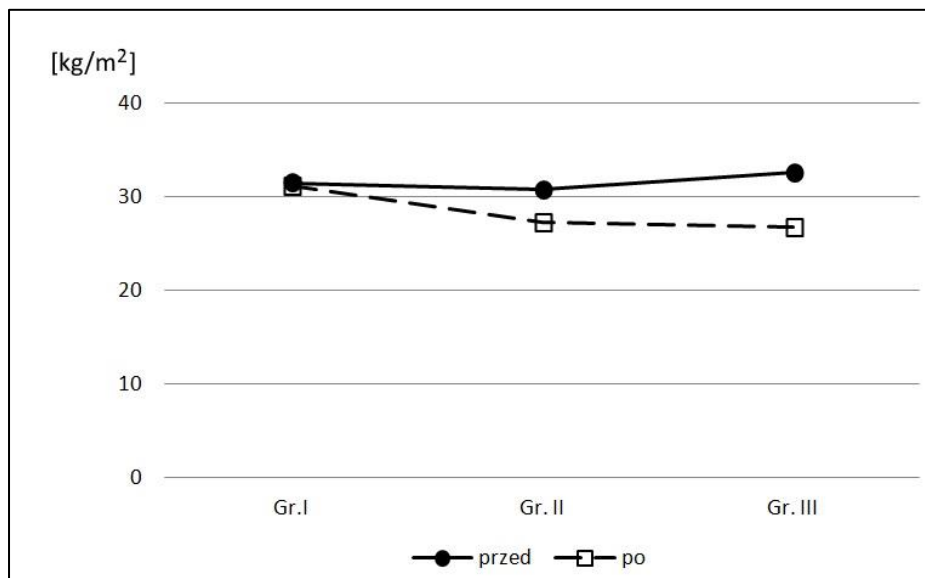
Wartości BMI w grupie I nie uległy zmianie, w grupie II zmniejszyły się z $30,8 \pm 5,12 \text{ kg/m}^2$ do $27,34 \pm 6,02 \text{ kg/m}^2$. W grupie III zredukowano wartości BMI z $32,6 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ do $26,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ (rys. 7).

Wskaźnik WHR, stosowany jest do oceny rodzaju otyłości, czyli typu sylwetki i opiera się na lokalizacji tłuszczu podskórnego. W grupie I, podczas obserwacji przez okres 6–8 miesięcy, typ sylwetki pacjentek nie uległ zmianie; WHR wynosił $0,9 \pm 0,05$. W grupie II i III odnotowano odmienne niż na początku obserwacji wartości WHR, które świadczyć mogą o powrocie do kształtu sylwetki sprzed okresu tycia (rys. 8). W grupie II wartości WHR

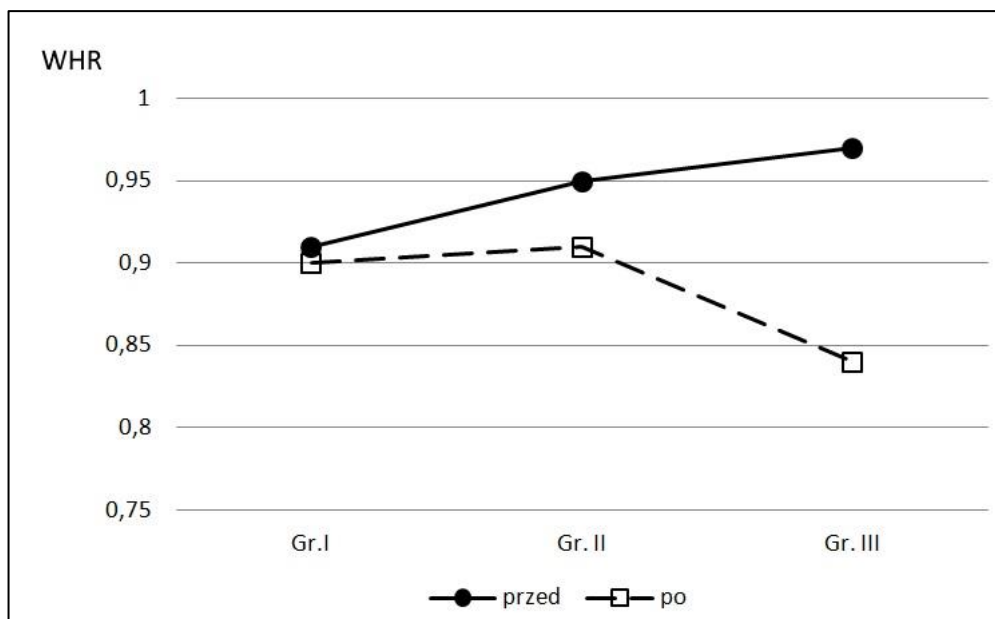
z $0,95 \pm 0,06$ zmniejszyły się do $0,91 \pm 0,06$, a w grupie III z $0,97 \pm 0,11$ do $0,84 \pm 0,07$. Odnotowane różnice były statystycznie istotne.



Rys. 6. Tkanka tłuszczowa wisceralna u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

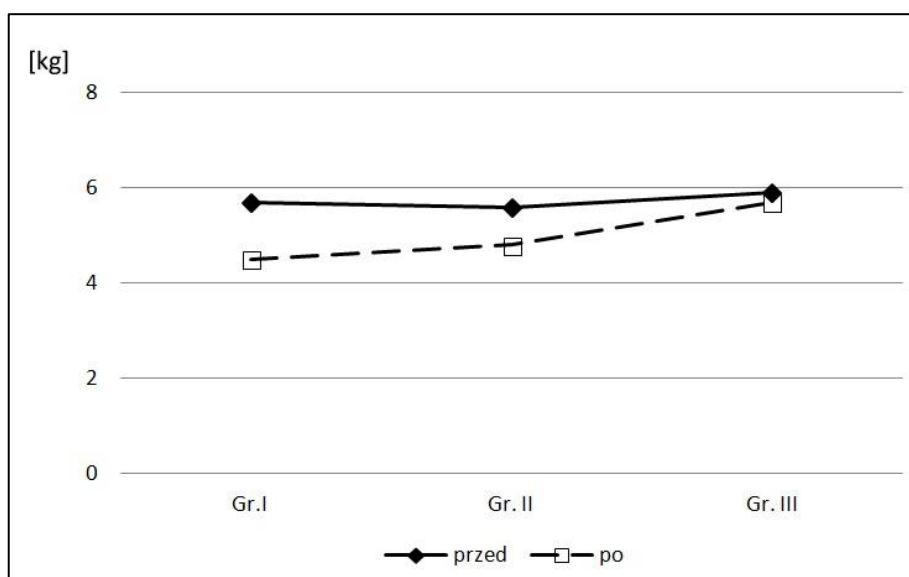


Rys. 7. Wartości BMI u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających



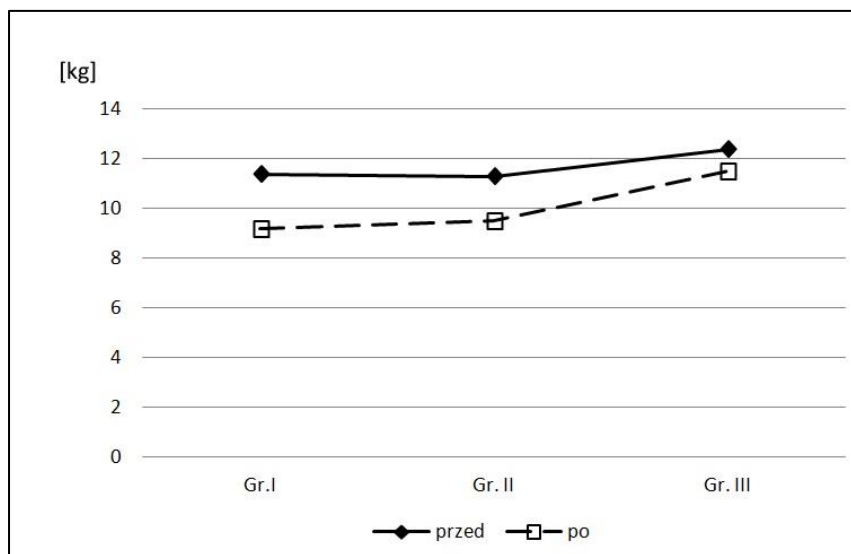
Rys. 8. Wartości WHR u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

W trakcie obserwacji, w czasie 6–8 miesięcy i stosowania diet odchudzających, wartości pomiarów zawartości biopierwiastków w ustroju pacjentów uległy zmianie. W grupie I, odnotowano zmniejszenie wartości z $5,9 \pm 0,7$ kg do $4,3 \pm 0,5$ kg, w grupie II z $5,6 \pm 0,51$ kg do $4,8 \pm 0,2$ kg. W III grupie pacjentów wartości biopierwiastków uległy niewielkim zmianom z $5,9 \pm 1,2$ kg do $5,7 \pm 0,9$ kg (rys. 9). Przypuszcza się, że stosowanie diety przypadkowej, jednostronnej, źle zbilansowanej, powoduje większy ubytek masy biopierwiastków. Powstałe niedobory wpływają na stan zdrowia i kondycję pacjenta po okresie odchudzania.



Rys. 9. Biopierwiastki w kościach i płynach ustrojowych u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Pomiar zawartości białka w ustroju jest istotnym wyznacznikiem stopnia odżywienia pacjenta będącego na diecie redukcyjnej. Największy ubytek białka odnotowano u pacjentów grupy I z wartości $11,6 \pm 0,9$ kg do $8,0 \pm 0,4$ kg. U pacjentów grupy II, ilość białka w ustroju uległa zmianie z $11,3 \pm 1,4$ kg do $9,5 \pm 0,12$ kg, utrzymując się wciąż na bezpiecznym poziomie. Najmniejszy ubytek ilości białka po procesie odchudzania odnotowano u pacjentów III grupy, stosujących modyfikowaną dietę. Ubytek nieznaczny z początkowej wartości $12,4 \pm 1,9$ kg do $11,5 \pm 2$ kg (rys. 10).

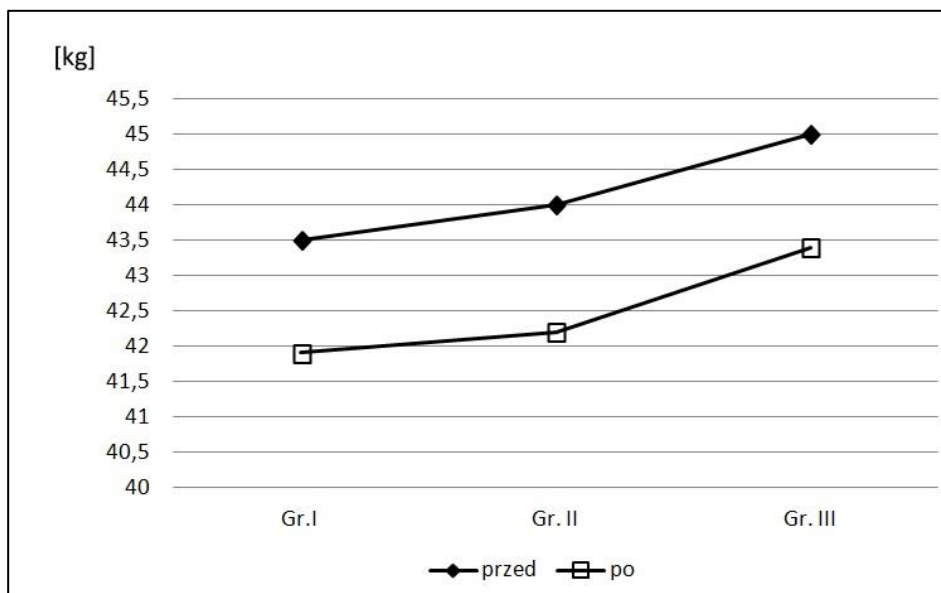


Rys. 10. Zawartość białka w organizmie u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Oznaczenie zawartości wody w ustroju określa masę mięśniową. W grupie I pacjenci, którzy nie zredukowali masy ciała, utracili średnio masę mięśniową $1,44 \pm 0,3$ kg. W II grupie pacjentów odnotowano spadek około 2,3 kg. Najniższą utratę masy mięśniowej – średnio 1,6 kg uzyskano w grupie pacjentów stosujących dietę autorską (rys. 11). Istotne jest, aby odpowiednio zbilansować dietę niskoenergetyczną, doprowadzając do redukcji tkanki tłuszczowej z minimalną utratą tkanki mięśniowej.

Obserwowany u pacjentów grupy I brak efektów odchudzania poprawy wieku metabolicznego i redukcji tkanki tłuszczowej, świadczy o utrzymującym się zwiększonym ryzyku chorób towarzyszących otyłości. W grupie II, w której pacjenci ograniczali posiłki pod względem energetycznym i objętościowym, uzyskano redukcję masy ciała średnio o $10 \pm 1,2$ kg. Wartości BMI obniżyły się z $30,8 \pm 5,12$ kg/m² do $27,34 \pm 6,02$ kg/m². Uzyskano redukcję

powierzchni tłuszczu wisceralnego ze $161 \pm 42,1 \text{ cm}^2$ do $135,6 \pm 40 \text{ cm}^2$. Odsetek utraty masy ciała wynosił 16,5% EWL oraz EBMIL 24,7%.



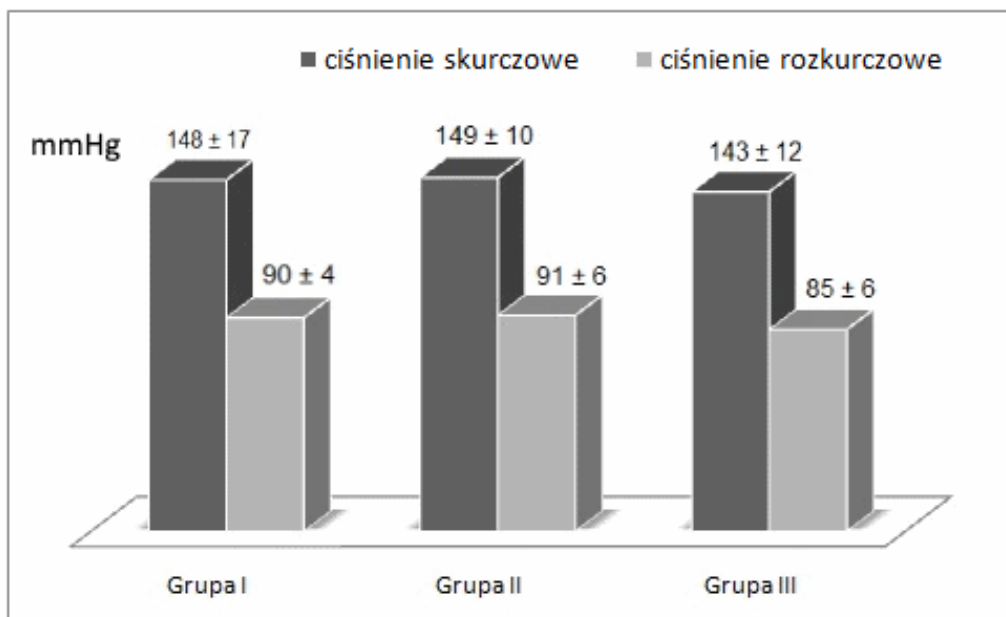
Rys. 11. Całkowita zawartość wody u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Po zakończonym okresie obserwacji u pacjentów w grupie III, stosujących autorską dietę odchudzającą wzbogaconą o bioflawonoidy, witaminy, składniki mineralne, kwasy n-3 oraz synbiotyki, zanotowano najefektywniejszą redukcję masy ciała z $89,4 \pm 11,2 \text{ kg}$ do $73,2 \pm 5,4 \text{ kg}$ oraz wartości BMI z $32,6 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ do $26,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$. Odsetek utraty masy ciała wynosił 20,5% EWL oraz EBMIL 27,6%. Zwiększenie zawartości biopierwiastków i białka w ustroju do wartości wyjściowych, pomimo redukcji masy ciała świadczyć może o właściwym sposobie żywienia. Porównując średni ubytek masy ciała grupy II i III, wydaje się, że nie tylko ograniczenie wartości energetycznej diety przekłada się na poprawę wyników odchudzania.

4.4. Ocena wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego

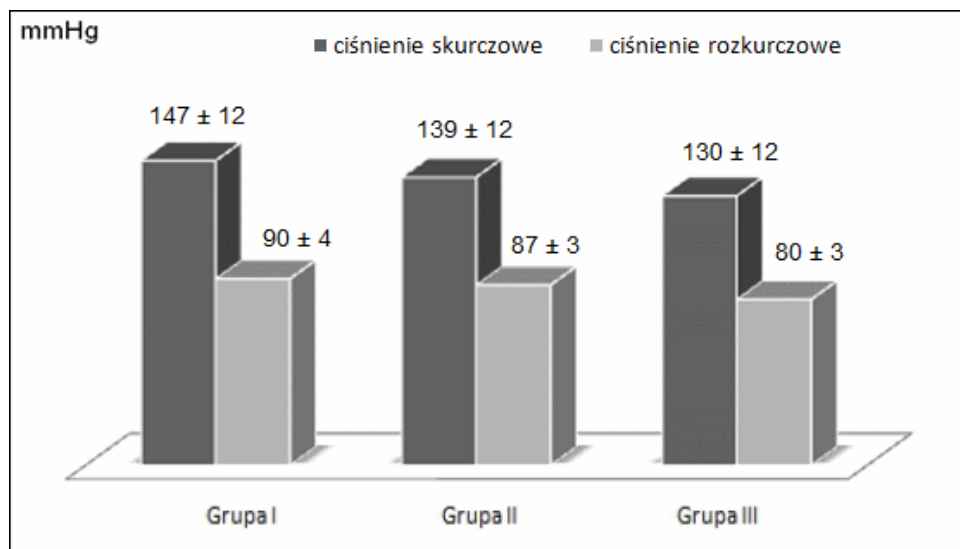
Średnie wartości ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego pacjentów przed zabiegiem oraz po zabiegu przedstawia rysunek 12 i 13.

Według Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, za optymalne wartości ciśnienia dla człowieka dorosłego uznaje się 120 mmHg (tzw. ciśnienie skurczowe) i 80 mmHg (tzw. ciśnienie rozkurczowe).



Rys. 12. Wartości ciśnienia krwi u pacjentów w trzech grupach przed zabiegiem BIB. Grupa I – kontrolna, Grupa II – otrzymująca dietę standardową, Grupa III – otrzymująca dietę zmodyfikowaną

O ciśnieniu prawidłowym można powiedzieć wówczas, gdy wartości nie będą przekraczać 120–129/80–84 mmHg. Ciśnienie wysokie prawidłowe wynosi odpowiednio 130–139 mmHg oraz 85–89 mmHg. W sytuacji, kiedy wartości ciśnienia tętniczego przekraczają 140/90 mmHg mówi się już o nadciśnieniu tętniczym (Wytyczne Postępowania w Nadciśnieniu Tętniczym 2015).



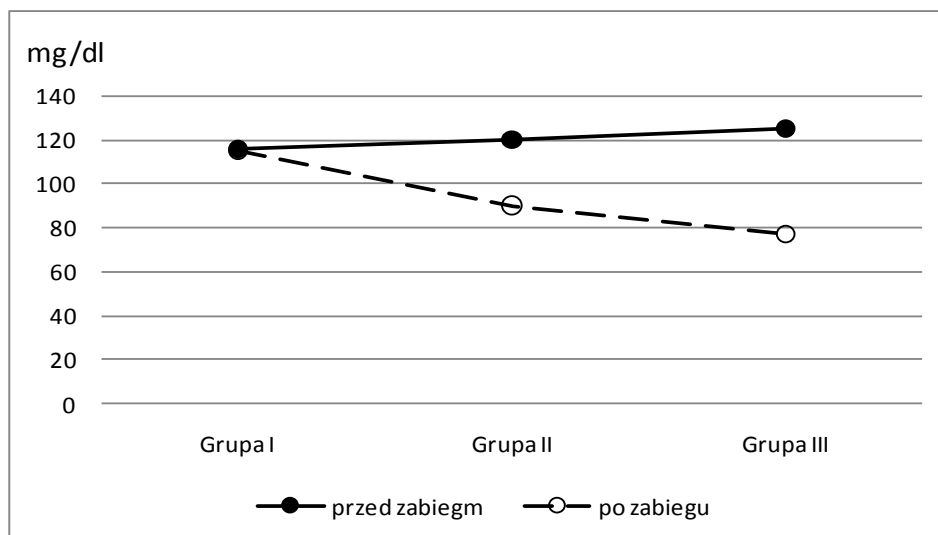
Rys. 13. Wartości ciśnienia krwi u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i półmiesięcznym stosowaniu diet odchudzających

Pacjenci tej grupy nie byli pod opieką lekarza, jednak po nieudanej próbie redukcji masy ciała otrzymali skierowania do specjalistów w celu konsultacji i leczenia. W grupie II wartości ciśnienia przed zabiegiem wskazywały $149\pm 10/91\pm 6$ mmHg, a po zabiegu obniżyły się do $139\pm 10/87\pm 2$ mmHg. W grupie III wartości ciśnienia sprzed zabiegu wynosiły $143\pm 10/85\pm 5$ mmHg, a po zabiegu obniżyły się do $130\pm 10/80\pm 3$ mmHg.

Zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie II, uzyskane po zabiegu BIB wspomaganym dietą, uznać można za wysokie, ale prawidłowe. Wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów grupy III, stosujących dietę zawierającą składniki żywności funkcjonalnej, uległy normalizacji w odróżnieniu od pacjentów grupy I, u których pozostały podwyższone.

4.5. Ocena stężenia glukozy w surowicy krwi

Zgodnie z zaleceniami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, za prawidłowe wartości stężenia glukozy we krwi na czczo, przyjmuje się 70–99 mg/dl (3,4–5,5 mmol/l) (Diabetologia Praktyczna 2017). W grupie I średnie wartości glukozy u pacjentów na czczo wynosiły 118 ± 9 mg/dl, a po zakończonej terapii BIB bez stosowania diety wskazały nieznaczny spadek do 115 ± 7 mg/dl. W grupie II średnie stężenie glukozy u pacjentów wynosiło 120 ± 6 mg/dl, a po okresie terapii i diety 90 ± 5 mg/dl. W III grupie pacjenci przed zabiegiem wykazywali średnie wartości glukozy 123 ± 3 mg/dl, a po okresie terapii zanotowano znaczący spadek – do 78 mg/dl. Obie grupy stosujące zasady diety standardowej i autorskie zalecenia dietetyczne, w trakcie leczenia metodą BIB, uzyskały znaczną poprawę glikemii. Ponadto co warte uwagi, sama redukcja masy ciała, w tym tkanki tłuszczowej wisceralnej, wpłynęła znacząco na regulację gospodarki glukozy. W badaniach własnych obserwowano korelację dodatnią pomiędzy zmniejszeniem wartości obydwu parametrów i stężeniem glukozy u pacjentów w obu grupach po zabiegu BIB. Osoby te wyeliminowały spożycie cukru oraz słodkich przekąsek, słodczy i napojów. U pacjentów grupy I, którzy nie przestrzegali zasad diety nie odnotowano zmiany wartości pomiarów stężenia glukozy na czczo. Postępowanie diabetologiczne w pierwszej kolejności zaleca redukcję masy ciała poprzez dietę. Jeśli chory nie wprowadzi zmian bez względu na przyczynę, lekarz proponuje zastosowanie leczenia. Średnie wartości stężenia glukozy na czczo przed oraz po zabiegu BIB i stosowaniu diet przedstawia rys.14.

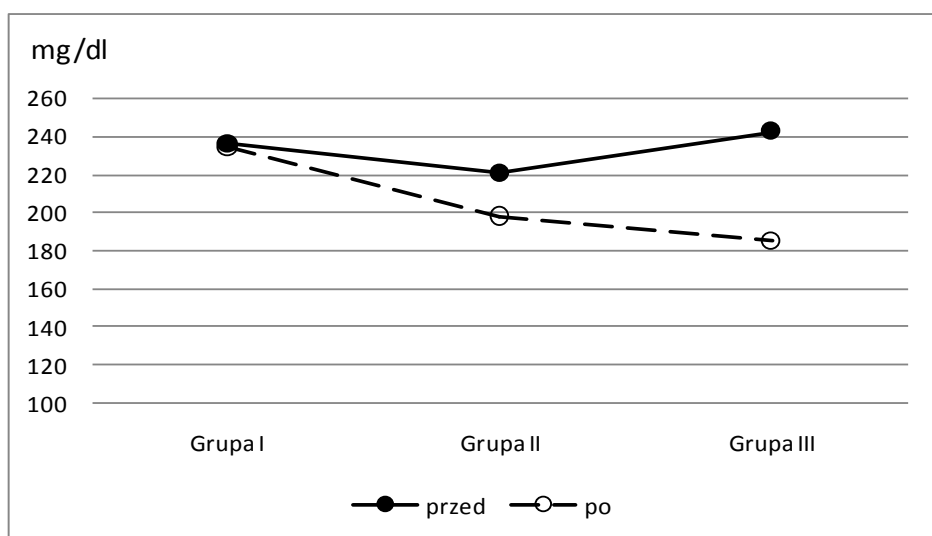


Rys. 14. Średnie stężenie glukozy we krwi u chorych stosujących diety odchudzające przed oraz po zabiegu BIB. Grupa I – kontrolna, Grupa II – otrzymująca dietę standardową, Grupa III – otrzymująca dietę zmodyfikowaną

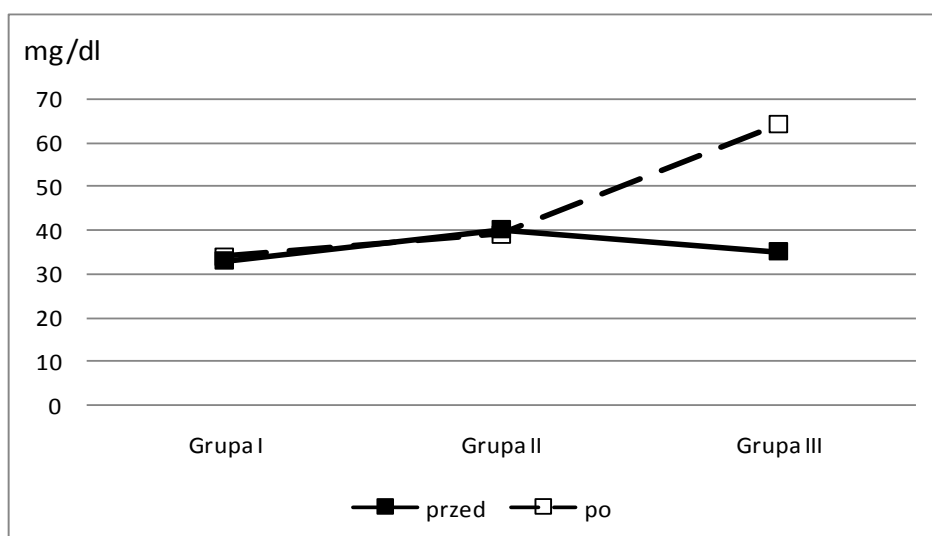
4.6. Ocena profilu lipidowego

Według standardów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, norma stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, to 150–190 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL – poniżej 115 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL u mężczyzn – powyżej 40 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL u kobiet – powyżej 50 mg/dl, prawidłowe stężenie trójglicerydów to 35–150 mg/dl (Polskie Towarzystwo Lipidologiczne 2016). Na rysunkach 14–17, przedstawiono średnie wyniki stężenia parametrów gospodarki lipidowej u pacjentów w trzech grupach, przed oraz po zabiegu BIB. W grupie I u pacjentów średnie wartości cholesterolu całkowitego przed BIB, to 236 mg/dl, a po zabiegu 234 mg/dl (rys. 15). Cholesterol frakcji HDL przed BIB, to 33 mg/dl, a po zabiegu 34 mg/dl (rys. 16). Cholesterol frakcji LDL przed BIB, to 170 mg/dl, po zabiegu 165 mg/dl (rys. 17). Poziom trójglicerydów przed BIB to 165 mg/dl, a po zabiegu 150 mg/dl (rys. 18). W grupie II u pacjentów, stosujących rekomendacje dietetyczne międzynarodowe, średnie wartości cholesterolu całkowitego przed BIB to 220,5 mg/dl, a po zabiegu 198 mg/dl (rys. 15). Cholesterol frakcji HDL przed BIB, to 40 mg/dl, a po zabiegu 39 mg/dl (rys. 16). Cholesterol frakcji LDL przed BIB to 155 mg/dl, a po zabiegu 135 mg/dl (rys. 17). Poziom trójglicerydów przed BIB to 172 mg/dl, a po zabiegu 120 mg/dl (rys. 18). W grupie III u pacjentów stosujących autorską dietę, średnie wartości cholesterolu całkowitego przed BIB to 242,5 mg/dl, a po zabiegu 185 mg/dl (rys. 15). Cholesterol frakcji HDL przed BIB to 35 mg/dl, a po zabiegu 64 mg/dl (rys. 16). Cholesterol frakcji LDL przed BIB to 180 mg/dl, a po zabiegu 105 mg/dl (rys. 17). Poziom trójglicerydów przed BIB to 165 mg/dl, a po zabiegu 90 mg/dl (rys. 18). Wykazano spadek stężenia cholesterolu całkowitego pacjentów grup II i III,

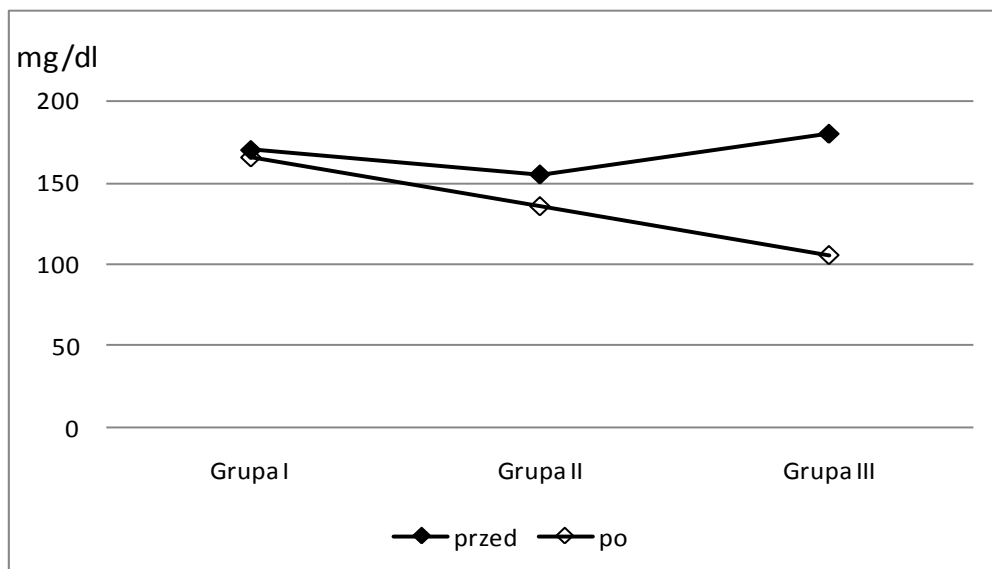
jednak najlepsze rezultaty redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz TG uzyskano u pacjentów objętych autorską opieką dietetyczną w grupie III. Efekt taki, przypisać można licznym czynnikom. Były nimi ograniczenia kaloryczności posiłków oraz rezygnacja z tłustych mięsnych potraw ze względu na złą tolerancję. Ograniczenie spożycia cukrów skutkowało zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi pacjentów, a także miało wpływ na osiągnięte rezultaty. Hiperglikemia towarzysząca otyłości wynikającej z dodatniego bilansu energetycznego w konsekwencji promuje układową dyslipidemię, wykazując wzajemną zależność (Bergmann 2012).



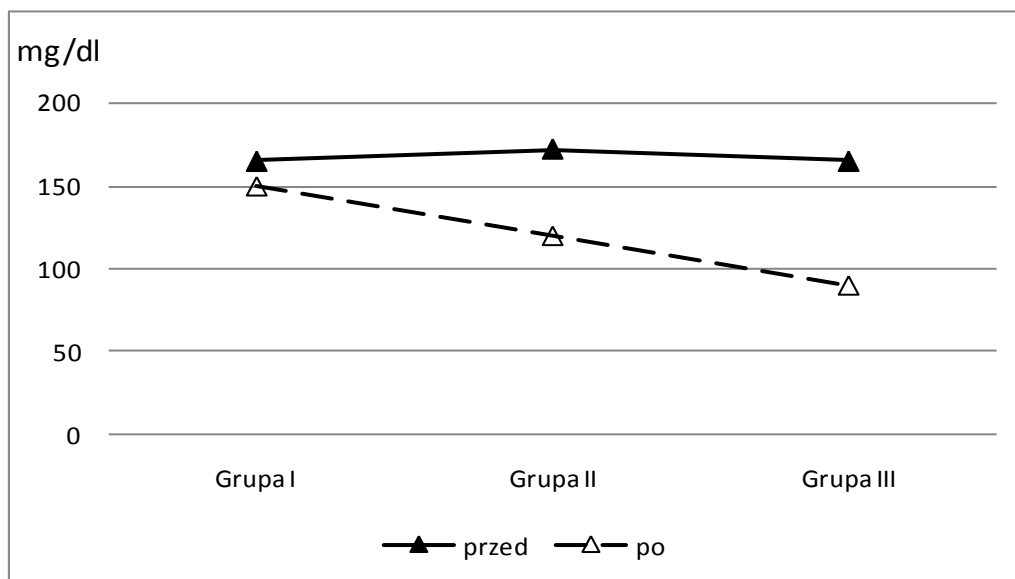
Rys. 15. Średnie wartości stężenia cholesterolu całkowitego u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających



Rys. 16. Średnie wartości stężenia cholesterolu frakcji HDL u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających



Rys. 17. Średnie wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

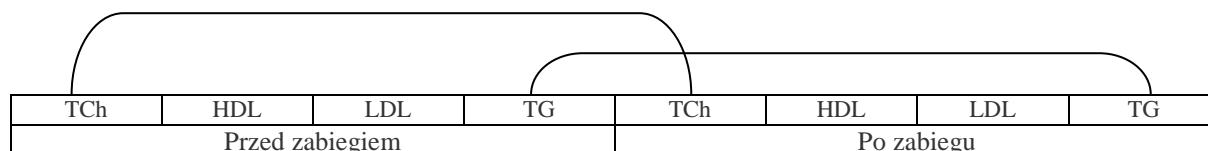


Rys. 18. Średnie wartości stężenia trójglicerydów u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Wyniki porównano, określając prawdopodobieństwo wystąpienia różnic statystycznie istotnych (rys. 19, 20).

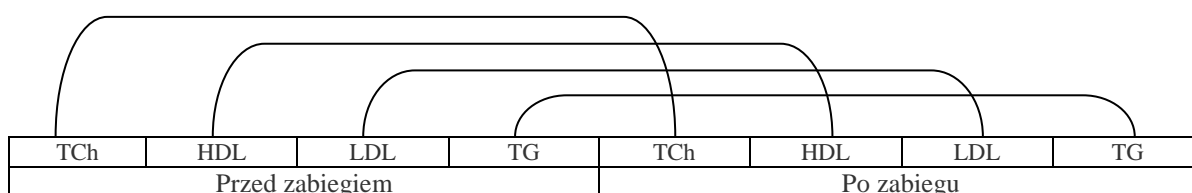
Użyto nieparametrycznego testu kolejności par Wilcozona, przyjmując $p < 0,05$, dla wyników stężeń parametrów gospodarki lipidowej porównując dane sprzed okresu

odchudzania z danymi po zakończeniu leczenia. W grupie I brak różnic statystycznie istotnych. W grupie II wykazano statystycznie istotne różnice stężeń cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów (rys. 19).



Rys. 19. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami parametrów gospodarki lipidowej w grupie drugiej przed oraz po zabiegu BIB i stosowaniu diety odchudzającej

W grupie III wykazano różnice statystycznie istotne pomiędzy wszystkimi frakcjami gospodarki lipidowej (rys. 20). Postępowanie dietetyczne w tej grupie okazało się najskuteczniejsze.



Rys. 20. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami parametrów gospodarki lipidowej w grupie trzeciej przed oraz po zabiegu BIB i stosowaniu diety odchudzającej modyfikowanej

4.7. Ocena parametrów biochemicznych oraz stężeń niektórych biopierwiastków i witamin

W pobranej krwi od pacjentów średnie wartości parametrów biochemicznych oznaczono dwukrotnie przed oraz po zabiegu. Badania wykonano w akredytowanych laboratoriach diagnostycznych. Wyniki badań ujęto w tabeli 6.

U pacjentów trzech grup nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy średnimi wartościami stężenia hemoglobiny. Odnotowano statystycznie istotny spadek stężenia żelaza we krwi pacjentów grupy I oraz II, w grupie III stężenie nie uległo większym zmianom. Nie odnotowano znaczących zmian stężeń sodu, wapnia oraz kobalaminy u pacjentów w trzech badanych grupach. Zaobserwowano statystycznie istotny spadek stężenia potasu we krwi

pacjentów grupy I, nieznaczny spadek stężenia wartości potasu w grupy II oraz wzrost stężenia potasu w grupy III.

Tabela 6. Analiza biochemiczna krwi u pacjentów w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Pacjenci Wartości parametru krwi	Grupa I – kontrolna		Grupa II – otrzymująca dietę standardową		Grupa III – otrzymująca dietę zmodyfikowaną	
	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po
HGB [g/dl]	12,55±0,97	12,40±1,11	13,06±0,11	12,79±0,15	13,14±0,41	13,09±0,21
Żelazo [µg/dl]	85,5±5,72	79,18±4,27	90,75±1,42	72,13±1,45	78,24±3,64	77,945±4,2
Sód [mmol/l]	132,43±2,75	130,11±3,12	142,12±11,17	145,12±12,55	136,13±6,92	134,35±4,6
Potas [mmol/l]	3,78±0,13	3,16±0,35	3,62±0,12	3,35±0,12	3,5±0,2	4,1±0,42
Wapń [mmol/l]	2,25±0,04	2,14±0,05	2,18±0,16	2,06±0,18	2,33±0,3	2,27±0,28
Miedź [µg/dl]	75,12±1,4	72,24±0,12	70,11±1,07	61,11±1,04	69,9±1,8	70,12±1,2
Cynk [µg/dl]	69±1,04	65,42±1,11	70,12±2,74	59,1±1,12	70,35±1,21	70,25±2
Wit B ₁ [µg/l]	54,17±1,44	53,23±2,07	49,71±1,34	46,3±1,3	45,21±1,8	45,1±2
Wit B ₆ [µg/dl]	13,44±0,3	12,87±0,29	12,03±0,63	10,43±1,12	14,39±0,7	13,8±0,24
Wit B ₁₂ [pg/ml]	350,54±5,31	347,32±3,02	225,07±3,12	219,11±9,05	337,17±4,7	298,99±4,01
Kwas foliowy [ng/ml]	6,24±0,16	3,65±0,22	7,42±0,32	4,9±0,32	7,98±0,52	11,55±0,71
Wit A (retinol) [µg/l]	450,00±11,38	451,01±11,62	325,14±5,25	274±7,13	414,14±9,12	420,05±8,22
Wit D ₃ 25(OH) D [ng/ml]	25,19±1,37	17,08±1,4	18,95±1,58	16,02±0,12	17,96±2,89	27,6±4,79

Przyczyną wzrostu stężenia potasu we krwi był prawdopodobnie duży udział warzyw uzupełnionych owocami w postaci dobrze tolerowanych koktajli, przecierów i musów w diecie. Stężenie wapnia w trzech grupach można uznać za utrzymujący się na bezpiecznym poziomie. W badanym materiale biologicznym pacjentów stężenie miedzi oraz cynku obniżyło się w I i II grupie oraz pozostało niezmienione w grupie III. Jedynie u pacjentów w grupie II, odnotowano statystycznie istotny spadek stężenia tiaminy oraz pirydoksyny we krwi po zabiegu BIB. Jedynie w III grupie zaobserwowano zmniejszenie stężenia kobalaminy. Biorąc pod uwagę normę 140–700 pg/ml, jej stężenie było wciąż na poziomie bezpiecznym dla zdrowia. Wykazano znaczący spadek stężenia kwasu foliowego w grupach I oraz II, jednocześnie statystycznie istotny wzrost stężenia we krwi pacjentów na diecie autorskiej. Przypuszczalną

przyczyną wysoki udział warzyw w codziennym żywieniu. Stężeniu retinolu we krwi pacjentów w grupie I, utrzymywało się na stałym poziomie, odnotowano niewielki spadek w grupie II oraz niewielki wzrost w grupie III. W diecie u pacjentów III grupy, wykazano wystarczające spożycie nabiału, jajek i ryb, być może te składniki diety regulowały poziom retinolu.

Stężenie witaminy D₃ u pacjentów po zabiegu BIB znacząco spadło w grupie I, jednocześnie odnotowano średni wzrost o 10 ng/ml we krwi chorych grupy III. Był to efekt zwiększonego udziału ryb w diecie.

Porównując wartości przed i po zabiegu BIB oraz pomiędzy trzema grupami, analiza wieloczynnikowa nie wykazała statystycznie istotnych różnic w uzyskanych wynikach stężenia hemoglobiny, wapnia, sodu, kobalaminy oraz tiaminy

Wykazano statystycznie istotne różnice w stężeniu potasu we krwi pacjentów pomiędzy grupą I i III oraz II i III. Wskazano statystycznie istotne różnice pomiędzy stężeniem miedzi i cynku pacjentów grupy I i II oraz II i III. Wykazano również statystycznie istotne różnice w stężeniu kwasu foliowego oraz cholekalcyferolu we krwi pomiędzy pacjentami wszystkich badanych grup.

4.8. Stężenia TNF- α , TGF- β 1, IL-1 β , IL-10, IL-6 w surowicy pacjentów

Metodą ELISA, za pomocą testów immunoenzymatycznych, oznaczono stężenia wybranych cytokin: TNF- α , TGF- β 1, IL-1 β , IL-10, IL-6, w surowicy pacjentów trzech badanych grup i wyliczono średnie arytmetyczne (tab.7). Wysokie stężenia cytokin prozapalnych wystąpiły u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii. Wyniki korelują dodatnio z nadmiarem masy ciała i tkanki tłuszczowej przed zabiegiem BIB i odchudzaniem. Po zakończeniu okresu obserwacji wykazano utrzymujące się podwyższone stężenia wszystkich cytokin prozapalnych u pacjentów grupy I. Pomimo zastosowania zabiegu, pacjenci tej grupy nie wykazali redukcji nadmiaru masy ciała i tkanki tłuszczowej. Po zakończonym zabiegu BIB obserwowano znaczący spadek stężenia cytokiny TNF- α w surowicy pacjentów grup II i III, który był związany z satysfakcjonującą redukcją masy ciała oraz tkanki tłuszczowej w trakcie trwania obserwacji.

Tabela 7. Stężenie cytokin w surowicy u pacjentów, w trzech grupach przed oraz po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

	Grupa I – kontrolna		Grupa II – otrzymująca dietę standardową		Grupa III – otrzymująca dietę zmodyfikowaną	
	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)
TNF- α	12,34 \pm 34	11,58 \pm 1,2	10,78 \pm 7,5	7,12 \pm 6,2	11,36 \pm 8,7	7,01 \pm 53,2
TGF- β	3,4 \pm 1,2	3,7 \pm 0,8	4,0 \pm 2	3,8 \pm 2,1	3,53 \pm 2,2	3,1 \pm 3,1
IL-1 β	42,78 \pm 5,2	41,64 \pm 3,7	37,42 \pm 7,4	34,21 \pm 6,3	38,64 \pm 5,4	26,43 \pm 6,7
IL-10	6,23 \pm 1,5	6,3 \pm 2,1	7,82 \pm 2,2	8,56 \pm 1,5	9,12 \pm 2,1	15,1 \pm 2,2
IL-6 [pg/ml]	18,26 \pm 9,34	17,51 \pm 8,7	15,12 \pm 7,4	12,07 \pm 5,2	22,32 \pm 9,7	9,69 \pm 4,2

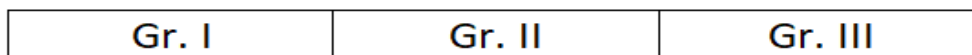
Używając nieparametrycznego testu kolejności par Wilcozona, wykazano statystycznie istotne różnice w stężeniu TNF- α pomiędzy grupą I a II oraz I a III. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie, pomiędzy grupą II a III (rys. 21).



Rys. 21. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi stężeniami TNF- α u pacjentów po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających. Gr. I – grupa kontrolna, Gr. II – grupa otrzymująca dietę standardową, Gr. III – grupa otrzymująca dietę zmodyfikowaną

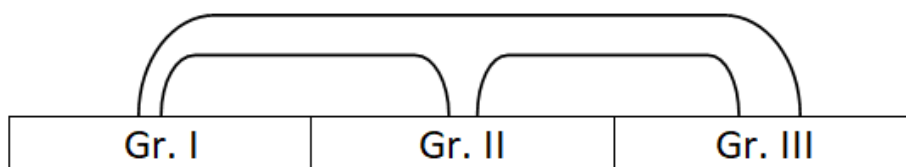
U wszystkich pacjentów przed zabiegiem BIB, stwierdzono wysoką korelację pomiędzy otyłością i podwyższonymi stężeniami IL-6 i IL-1 β . Odnotowano niewielki spadek stężenia IL-1 β , IL-6 u pacjentów grupy II oraz znaczący u pacjentów grupy III. Zaobserwowano znaczący istotny wzrost stężenia we krwi cytokiny przeciwzapalnej IL-10 u pacjentów III grupy po zastosowaniu autorskiej diety zmodyfikowanej. Nie zauważono różnic w stężeniu TGF- β 1 w surowicy pacjentów I i II grupy, zarówno przed jak i po zabiegu BIB, w III grupie zaznaczył się niewielki spadek stężenia cytokiny (tab.7).

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic, pomiędzy badanymi grupami przed oraz po zabiegu BIB (rys. 22).



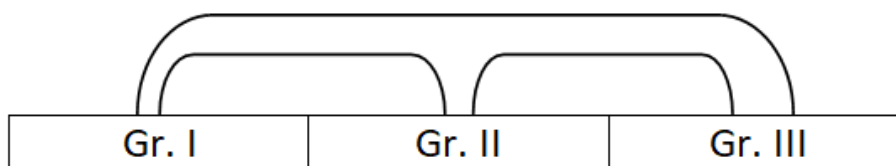
Rys. 22. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi stężeniami TGF-1 β u pacjentów po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Wykazano różnice statystycznie istotne, w stężeniu IL-1 β prozapalnej pomiędzy grupą I a II oraz grupą I a III, a także co istotne, między grupą II i III (rys. 23). Za różnice w stężeniach cytokiny, pomiędzy grupą II a III, może odpowiadać zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej lub immunogenne działanie składników diety, lub obydwu czynników razem. Dieta III grupy różniła się od diety standardowej autorskimi modyfikacjami, dlatego można stwierdzić, że były one przyczyną statystycznie istotnego zmniejszenia stężenia IL-1 β we krwi chorych.



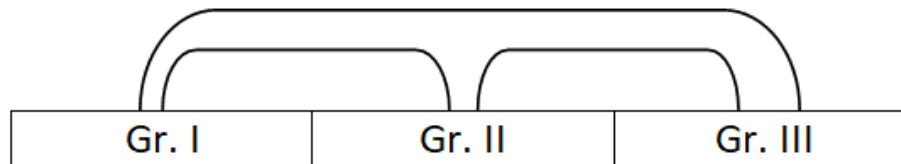
Rys. 23. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi stężeniami IL-1 β u pacjentów po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Wykazano różnice statystycznie istotne, w stężeniu IL-10 przeciwzapalnej, pomiędzy grupą I a II oraz I a III, a także co istotne, między grupą II i III (rys. 24). Za różnice w stężeniach cytokin, pomiędzy grupą II a III może odpowiadać zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej lub immunogenne działanie składników diety albo sumujące się obydwu czynniki.



Rys. 24. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi stężeniami IL-10 u pacjentów po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Wykazano różnice statystycznie istotne pomiędzy I a II oraz I a III a także między II a III grupą pacjentów (rys. 25). Uzyskane różnice statystycznie istotne pomiędzy pacjentami grupy II i III mogą wskazywać, że zastosowana dieta posiada właściwości immunomodulujące.



Rys. 25. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi stężeniami IL-6 u pacjentów po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

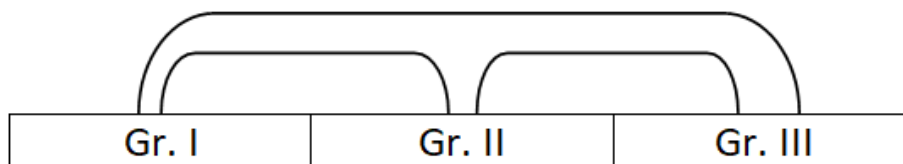
4.9. Wyniki stężenia izoprostanu

Oznaczenia stężenia izoprostanu wykonano testem immunoenzymatycznym, metodą ELISA, a uzyskane średnie wartości przedstawiono w tabeli 8. W celu potwierdzenia zasadności użycia diety, optymalizowanej antyoksydantami zawartymi w koktajlach oraz kwasami tłuszczowymi n-3 o właściwościach funkcjonalnych, oznaczono stężenie izoprostanu. Izoprostan jest produktem powstałym w wyniku wolnorodnikowej, nieenzymatycznej peroksydacji lipidów. Jest on mediatorem pochodnym kwasu arachidonowego i wyznacznikiem oceny stresu oksydacyjnego. Z tego powodu oznaczenie wskaźnika przemian peroksydacyjnych było kolejnym istotnym elementem obserwacji zmian biochemicznych u pacjentów. Uzyskano niższe wartości stężenia izoprostanu u pacjentów stosujących autorską dietę. Wyniki mogą być markerem zmniejszenia się procesów wolnorodnikowych w organizmie powiązanych z patogenezą wielu chorób metabolicznych, towarzyszących otyłości (Erve 2017, Erve 2018).

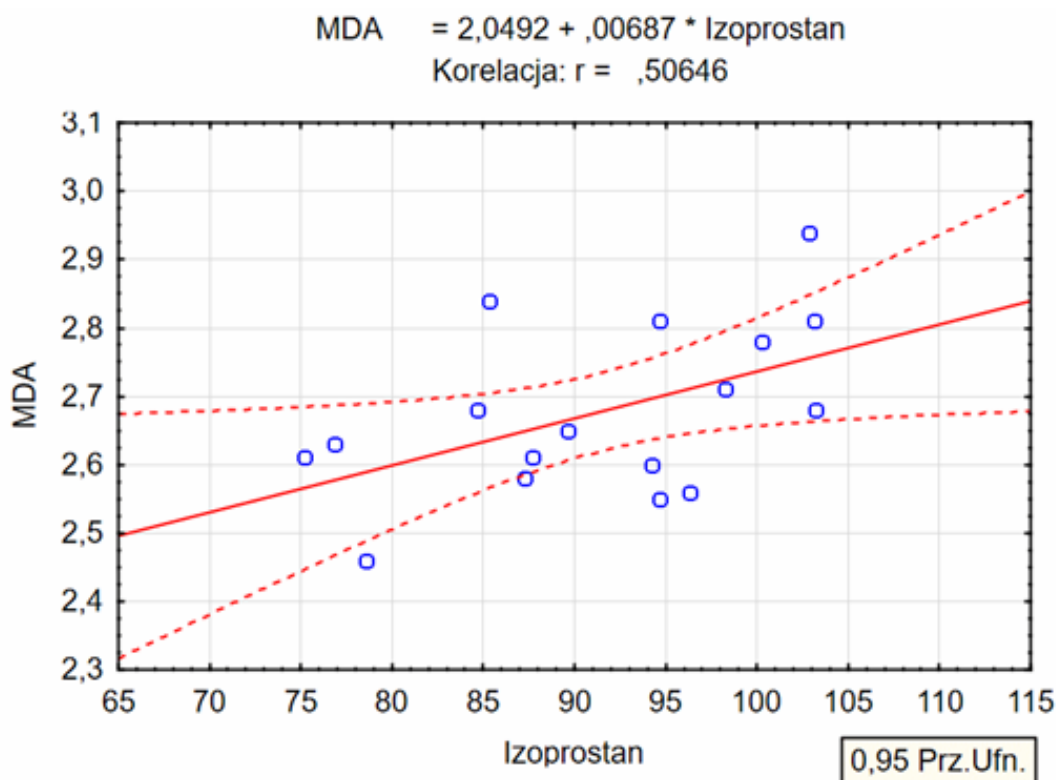
Tabela 8. Średnie wartości stężenia izoprostanu [pg/ml], w surowicy u pacjentów w trzech grupach przed i po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

I grupa		II grupa		III grupa	
Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)
145,873±16,87	148,35±21,17	137,41±20,51	110±20,88	143,33±23,87	94,32±23,27

Używając nieparametrycznego testu kolejności par Wilcoxon, wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą I a II, I a III oraz II a III (rys. 26) z $p < 0,05$. Istotnym było wskazanie różnic pomiędzy wynikami osiągniętymi między grupą II a III. Można dlatego przypuszczać, że antyoksydacyjne składniki przyjmowane systematycznie, w sposób istotny hamują reakcje wolnorodnikowe.



Rys. 26. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia izoprostanów u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających



Rys.27. Zależność korelacyjna pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia izoprostanów a MDA u pacjentów po zabiegu BIB i stosowanej autorskiej diecie odchudzającej

W celu określenia siły związku liniowego pomiędzy stężeniem izoprostanów a MDA, u pacjentów po zabiegu BIB i stosujących autorską dietę odchudzającą, wykonano test korelacji macierzy wartości ich stężeń (rys. 27). Otrzymana wartość współczynnika korelacji Pearsona na poziomie $r = 0,50646$ wykazuje wysoką korelację wg klasyfikacji Guilforda.

4.10. Wyniki stężenia prostacykliny

W surowicy pacjentów, oznaczono stężenie prostacykliny. Badania wykonano testem immunoenzymatycznym, metodą ELISA, a uzyskane średnie wartości, przedstawiono w tabeli 9. U pacjentów grupy I uzyskano średnie wartości stężenia prostacykliny, utrzymujące się bez znaczących zmian w czasie. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic stężenia przed i po

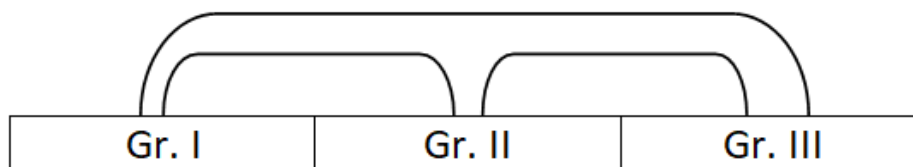
zakończeniu leczenia metodą BIB w tej grupie. W grupie II i III, wykazano różnice statystycznie istotne, porównując wartości przed i po zabiegu.

Tabela 9. Średnie wartości stężenia prostacykliny [pg/ml], w surowicy u pacjentów w trzech grupach przed i po zabiegu BIB oraz stosownych dietach odchudzających

I grupa		II grupa		III grupa	
Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)
9,51±1,09	9,84±1,31	9,39±1,22	16,93±1,66	8,58±1,39	21,81±1,37

PGI2 odgrywa istotną rolę w chorobach sercowo-naczyniowych, swoiście hamując agregację płytek krwi, a także wywierając silne działanie rozszerzające naczynia poprzez rozkurcz mięśni gładkich. Analogi PGI2 stosowane są w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, powikłań naczyniowych w cukrzycy (Idzko 2007, Nagaya 2010, Russo i wsp. 2012). Zbadano również udział PGI2 w immunomodulacji (Dorris, Pebles 2012).

W badaniach własnych stwierdzono, wyższe wartości stężenia prostacykliny w surowicy u pacjentów grupy II i III leczonych dietetycznie po zabiegu BIB. W przypadku pacjentów grupy III otrzymujących zmodyfikowaną dietę efekt był najlepszy, ponieważ wsparciem była dieta o cechach funkcjonalnych. Co istotne, w grupie III zaobserwowano jednocześnie spadek stężenia cytokin prozapalnych i wzrost IL-10, co może świadczyć o immunomodulacji. Używając nieparametrycznego testu kolejności par Wilcoxon, wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą I a II, I a III oraz II a III przy $p < 0,05$, po zakończonym okresie odchudzania pacjentów (rys. 28). Wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia prostacykliny u pacjentów, którzy zredukowali masę ciała. Jak wiadomo, nadmiar tkanki tłuszczowej w otyłości sprzyja rozwojowi miażdżycy oraz zaburzeniom odporności (Saltiel, Olefsky 2017). Składniki diety zmodyfikowanej w kierunku żywności funkcjonalnej mogły korzystnie wpłynąć na wyniki stężeń PGI2 pomiędzy II i III grupą pacjentów.



Rys. 28. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia prostacykliny u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

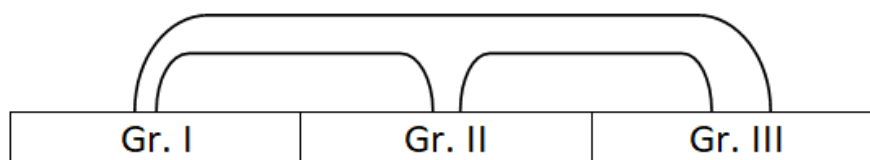
4.11. Wyniki stężenia adiponektyny

Ze względu na funkcję, jaką pełni adiponektyna w kontrolowaniu procesów zapalnych, oznaczono jej stężenie w surowicach pacjentów. Oznaczenia dokonano testem immunoenzymatycznym, metodą ELISA, a uzyskane średnie wartości przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Średnie wartości stężenia adiponektyny [ng/ml], w surowicy u pacjentów w trzech grupach przed i po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

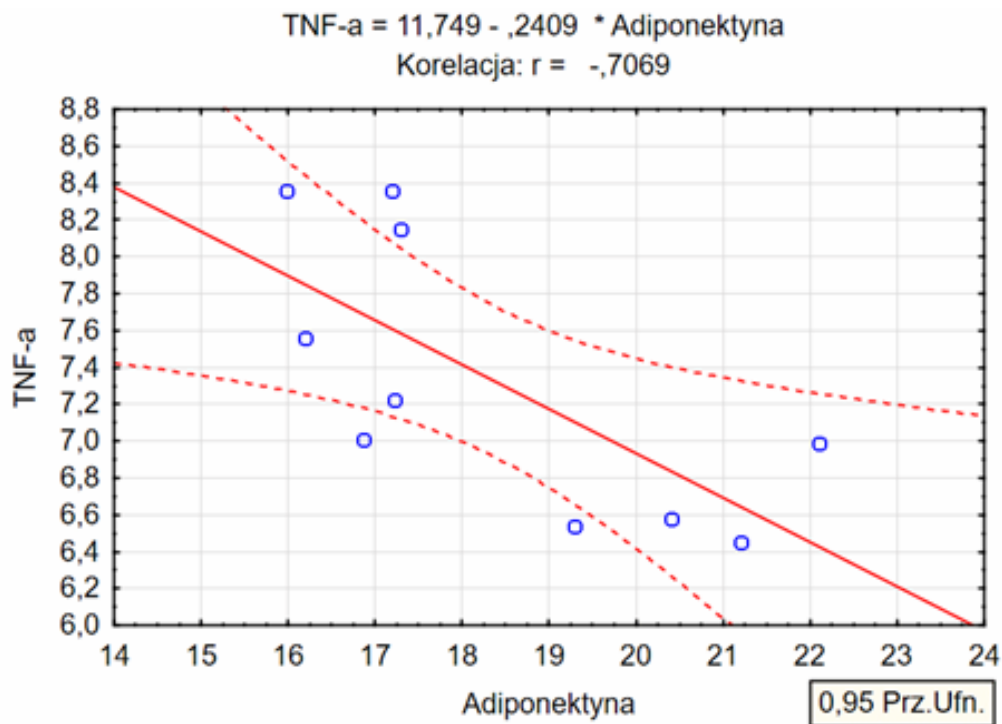
I grupa		II grupa		III grupa	
Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)
6,11±0,94	6,13±0,94	6,68±1,11	14,12±3,21	6,49±0,95	18,82±2,05

Oznaczenie stężenia adipokiny we krwi było ważne, gdyż jednym z celów pracy było utworzenie diety o cechach przeciwzapalnych. Otyłości towarzyszy obniżenie stężenia adiponektyny, na co wskazują uzyskane wyniki od wszystkich pacjentów przed zabiegiem BIB oraz wyniki w grupie I, po zakończeniu obserwacji. Wiadomo, że otyłości towarzyszy przewlekły stan zapalny. Stężenie adiponektyny było odwrotnie proporcjonalne do podwyższonych parametrów istniejącego stanu zapalnego. Fakt ten tłumaczy niskie jej wartości u pacjentów, u których nie wystąpiła redukcja masy ciała. Wyraźny wzrost stężenia adiponektyny odnotowano u pacjentów grupy II i III. W obu grupach wykazano statystycznie istotne różnice stężeń przed i po zabiegu oraz stosowaniu diet. U pacjentów z grupy II i III obserwowano także niższe stężenia niektórych cytokin prozapalnych jak TNF- α i IL-6, które mogły mieć wpływ na regulację uwalniania adiponektyny. Ponadto, jak wykazano w pracach (Kuryszko i wsp. 2016), wyższe stężenia adiponektyny stymulują sekrecję przeciwzapalnej IL-10, co miało miejsce u pacjentów grupy III (tab. 7, rys. 24).



Rys. 29. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia adiponektyny u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Chociaż niezbędne są dalsze badania, składniki diety w autorskich modyfikacjach mogą być czynnikiem addytywnie wspomagającym osiągnięcie równowagi homeostatycznej. Używając nieparametrycznego testu kolejności par Wilcoxon, wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą I a II, I a III oraz II a III przy $p < 0,05$, po zakończonym okresie odchudzania pacjentów (rys. 29).



Rys. 30. Zależność korelacyjna pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia adiponektyny a $TNF-\alpha$ u pacjentów III grupy po zabiegu BIB i stosowaniu autorskiej diety odchudzającej

W celu określenia siły związku liniowego pomiędzy stężeniem adiponektyny a $TNF-\alpha$ u pacjentów po zabiegu BIB i stosowaniu autorskiej diety odchudzającej wykonano test korelacji macierzy wartości ich stężeń (rys. 30). Otrzymana wartość współczynnika korelacji Pearsona na poziomie $r = -0,7069$ wykazuje bardzo wysoką ujemną korelację wg klasyfikacji Guilforda.

4.12. Wyniki stężenia rezolwiny

W stanie zapalnym towarzyszącym otyłości dochodzi do pobudzenia procesów pro i przeciwzapalnych (Kuryszko i wsp. 2016). Rezolwiny, powstające na drodze syntezy z kwasu DHA (dokozaheksaenowego), są pulą autakoidów o silnym potencjale przeciwzapalnym. Rezolwiny biorą udział w wygaszaniu ostrej fazy stanu zapalnego. Oznaczenia rezolwiny D wykonano testem immunoenzymatycznym, metodą ELISA,

a uzyskane średnie wartości przedstawiono w tabeli 11. Niskie stężenia rezolwiny D, uzyskano w surowicy pobranej od pacjentów przed zabiegiem, oraz po zabiegu w grupie I. U pacjentów w grupie II po okresie obserwacji, uzyskano niewielkie, nieistotne statystycznie podwyższenie stężenia rezolwiny D. Znacznie wyższe stężenia badanego mediatora przeciwzapalnego odnotowano w grupie III po zakończonym etapie terapii. Przepuszczalnie była za to odpowiedzialna dieta o właściwościach antyoksydacyjnych zawierająca DHA. Ponadto wykazano, że rezolwina D działa immunosupresyjne na uwalnianie cytokin o charakterze prozapalnym (Krishnamoorthy i wsp. 2015), co było również przedmiotem analiz przeprowadzonych w ramach badań własnych. Wyższe stężenia rezolwiny świadczyć mogą o pobudzeniu mechanizmów przeciwzapalnych pacjentów, skutecznie odchudzanych dzięki stosowanym dietom. Na rysunku 30 wskazano różnice statystycznie istotne, między grupą I a III i III a II.

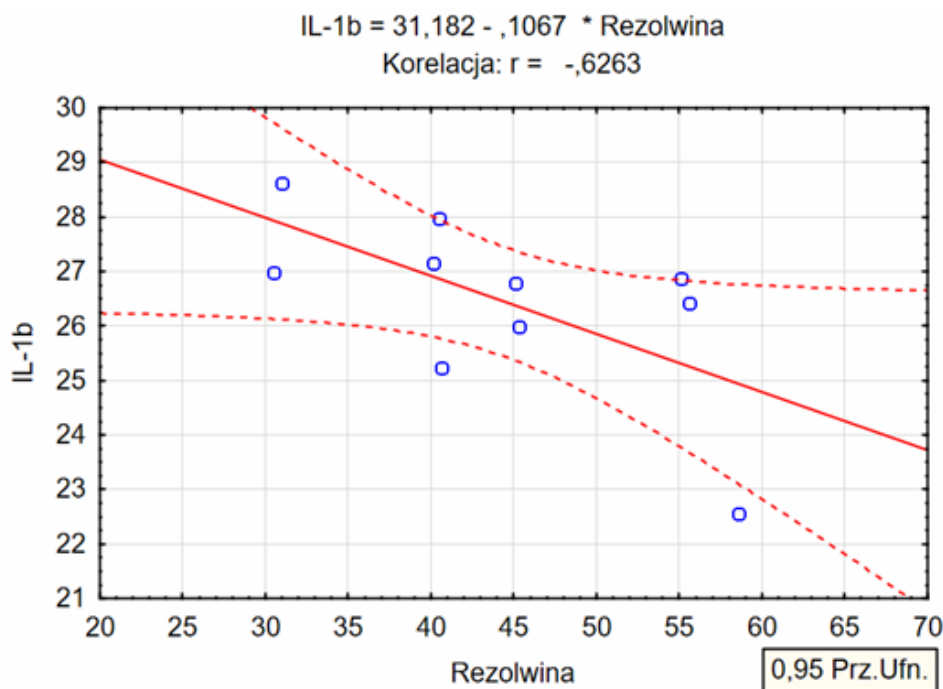
Tabela 11. Średnie wartości stężenia rezolwiny [pg/ml], w surowicy u pacjentów w trzech grupach przed i po zabiegu BIB oraz stosowanych dietach odchudzających

I grupa		II grupa		III grupa	
Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Przed BIB ($\bar{x} \pm SD$)	Po BIB ($\bar{x} \pm SD$)
29,71±4,04	32,01±4,27	31,81±2,82	33,31±2,77	29,19±4,51	49,17±11,06



Rys.31. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia rezolwiny u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

W celu określenia siły związku liniowego pomiędzy stężeniem rezolwiny a IL-1 β u pacjentów po zabiegu BIB i stosowaniu autorskiej diety odchudzającej, wykonano test korelacji macierzy wartości ich stężeń. Otrzymana wartość współczynnika korelacji Pearsona na poziomie $r = -0,6263$ wykazuje wysoką korelację ujemną wg klasyfikacji Guilforda (rys. 32).



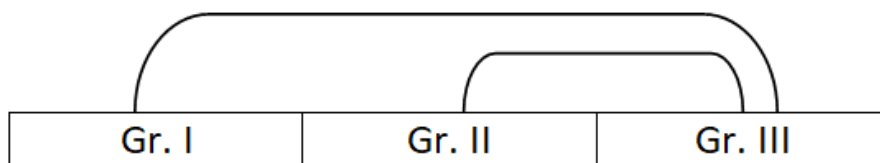
Rys. 32. Zależność korelacyjna pomiędzy uzyskanymi wartościami stężenia rezolwin a IL-1 β u pacjentów III grupy po zabiegu BIB i stosowanej autorskiej diety odchudzającej

4.13. Wyniki aktywności enzymów przeciwutleniających oraz markera peroksydacji lipidów MDA

Oceniono stres oksydacyjny u chorych otyłych, analizując aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz stopień peroksydacji lipidów. W wyniku stresu oksydacyjnego dochodzi do peroksydacji lipidów. Peroksydacja jest procesem utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzących w skład fosfolipidów, których markerem jest MDA. Enzymy antyoksydacyjne są pierwszą linią obrony przed reaktywnymi formami tlenu

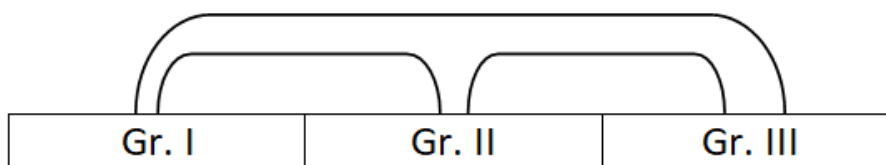
W badaniach własnych, przed zabiegiem BIB obserwowano istotny wzrost nasilenia stresu oksydacyjnego u wszystkich otyłych pacjentów. Po zabiegu bariatrycznym, przy stopniowej redukcji masy ciała oraz zmniejszenia się tkanki tłuszczowej zauważono obniżenie stężenia MDA w surowicy krwi badanych. Składniki diety o właściwościach antyoksydacyjnych mogą zmniejszać narażenie chorych na stres oksydacyjny, związany z otyłością. W badaniach własnych odnotowano zmieniające się stężenia enzymów antyoksydacyjnych.

Używając nieparametrycznego testu kolejności par Wilcoxon, w badaniach średnich stężeń SOD i CAT, wykazano statystycznie istotne różnice, pomiędzy grupą I a III oraz II i III (rys. 33).



Rys. 33. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami stężenia dysmutazy i katalazy u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

Analizując średnie wartości MDA, które jak wykazano, korelowały dodatnio z wartościami BMI, wykazano, statystycznie istotne różnice, pomiędzy grupą I a II, I a III oraz II a III (rys. 34).



Rys. 34. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami stężenia MDA i BMI u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

W oznaczeniach GSH-Px w surowicach pacjentów, wykazano, statystycznie istotne różnice, pomiędzy grupą I a III oraz II i III (rys. 35). Na podstawie uzyskanych wyników i statystycznych analiz, można sugerować oznaczenia SOD, CAT, GSH-Px i MDA jako łatwych, nieinwazyjnych i ważnych parametrów, służących do oceny stresu oksydacyjnego i klinicznego monitorowania chorych otyłych. Jak wspomina Milne, przywrócenie równowagi antyoksydacyjnej i pro-oksydacyjnej jest ważne w prewencji pierwotnej oraz wtórnej chorób indukowanych stresem oksydacyjnym. Aczkolwiek w niektórych jednostkach chorobowych, którym towarzyszą przewlekłe infekcje, dochodzi do wtórnego indukowania antyoksydantów (Milne i wsp. 2015).



Rys.35. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami stężenia GSH-Px u pacjentów w trzech grupach po zabiegu BIB i stosowanych dietach odchudzających

4.14. Wyniki ankiety efektów długoterminowych

W rezultacie otrzymanych satysfakcjonujących wyników biochemicznych, immunologicznych oraz parametrów stanu zapalnego wśród 50 pacjentów trzeciej grupy przeprowadzono ankietę, która miała na celu zweryfikowanie założeń efektów długoterminowych zastosowanej diety. 60% prowadzonych pacjentów poddało się ankietyzacji po czterech latach, 20% po trzech latach i 20% po dwóch latach od poddania się zabiegowi BIB. Aktualnie 60% osób ocenia swój stan zdrowia jako doskonały, 20% jako dobry i 20% jedynie w stopniu dostatecznym. U 80% ankietowanych, osiągnięto satysfakcjonującą, stałą redukcję masy ciała, parametry biochemiczne oraz stan zdrowia i samopoczucia w tej grupie badanych, uległy znacznej poprawie. Ponadto ta sama grupa oceniła zdecydowaną poprawę sprawności fizycznej po zabiegu BIB. 20% osób, które osiągnęły jedynie połowiczny sukces redukcji masy ciała, ocenia aktualny stan zdrowia, samopoczucia i sprawność fizyczną jako porównywalną do stanu z przed zabiegu BIB, a parametry biochemiczne uległy częściowej poprawie, jednak utrzymują się na poziomie zadowalającym lekarza pierwszego kontaktu. Wszyscy pacjenci po zabiegu BIB i odchudzaniu odczuwali lepsze samopoczucie w sensie psychicznym, ponadto jednogłośnie uznali podjętą decyzję o zabiegu jako słuszną i zdecydowanie poleciliby go innym.

Tabela 12. Wyniki ankiety efektów długoterminowych po zabiegu BIB i odchudzaniu

Pytanie	Możliwe odpowiedzi	% ankietowanych
Ile lat upłynęło od wykonania zabiegu BIB i odchudzania	<ul style="list-style-type: none"> • 2 • 3 • 4 	<p>20</p> <p>20</p> <p>60</p>
Aktualnie oceniam stan zdrowia jako	<ul style="list-style-type: none"> • Doskonały • Dobry • Dostateczny • Niezadowolający 	<p>60</p> <p>20</p> <p>20</p>
Parametry biochemiczne (kontrolujące stan zdrowia) od zabiegu BIB i stosowania diety	<ul style="list-style-type: none"> • Uległy znacznej poprawie • Pozostają niezmienione • Uległy poprawie na krótki czas • Uległy częściowej poprawie i utrzymują się na poziomie zadowolającym lekarza pierwszego kontaktu 	<p>80</p> <p>20</p>
Porównując aktualny stan zdrowia i samopoczucia z okresem sprzed zabiegu BIB, oceniam jako	<ul style="list-style-type: none"> • Zdecydowanie lepszy • Porównywalny • Gorszy • Zdecydowanie gorszy 	<p>80</p> <p>20</p>
Sprawność fizyczną oraz samopoczucie, w sensie fizycznym, po zabiegu BIB i odchudzaniu oceniam jako	<ul style="list-style-type: none"> • Zdecydowanie lepsze • Porównywalne • Gorsze • Zdecydowane gorsze 	<p>80</p> <p>20</p>
Uzyskany efekt redukcji masy ciała po zabiegu BIB i stosowania diety	<ul style="list-style-type: none"> • Był satysfakcjonujący i utrzymuję osiągniętą masę ciała • Był satysfakcjonujący, jednak nie stosowałam diety i przytyłam • Osiągnęłam połowiczny sukces, który zachęcił mnie do dalszego działania • Był niezadowolający 	<p>80</p> <p>20</p>
Po zabiegu BIB i odchudzaniu samopoczucie w sensie psychicznym oceniam jako	<ul style="list-style-type: none"> • Zdecydowanie lepsze • Porównywalne • Gorsze • Zdecydowanie gorsze 	<p>100</p>
Podjętą decyzję o zabiegu BIB i stosowanej diety oceniam jako	<ul style="list-style-type: none"> • Słuszną i polecam zabieg innym • Niesłuszną, ponieważ nie osiągnęłam zamierzonego celu • Niesłuszną, ponieważ zabiegowi towarzyszyły spore dolegliwości 	<p>100</p>

5. DYSKUSJA

Bazując na możliwości zastosowania składników funkcjonalnych we wspomaganiu leczenia otyłości, podjęto próbę ułożenia diety o cechach funkcjonalnych. W autorskiej modyfikacji diety skierowanej do pacjentów po zabiegu BIB (endoskopowej, nieinwazyjnej), nie stosowano preparatów witaminowo-mineralnych. Aby wykluczyć ryzyko niedoboru witamin i biopierwiastków, wszyscy pacjenci przed oraz po zabiegu BIB, mieli oznaczone parametry stanu odżywienia. Nie odnotowano niedoborów biopierwiastków i witamin. Tylko u pacjentów III grupy, odnotowano utrzymujące się na stałym poziomie satysfakcjonujące stężenie: żelaza, sodu, wapnia, miedzi, cynku, tiaminy, pirydoksyny i kobalaminy, a wartości kwasu foliowego, potasu, retinolu oraz białka były wyższe po zakończonym etapie odchudzania. W badaniach własnych pacjentom grupy II i III zapewniono ujemny bilans energetyczny, a dietę grupy III wzbogacono o cenne związki. W odtworzonych racjach pokarmowych wykonano badania biochemiczne. Zawartość białka w autorskich dietach wynosiła 80–85 g/dobę, węglowodanów 70 g/dobę za tłuszczu ogółem 42 g/dobę. Na wartość odżywczą diety wpływ miał zastosowany surowiec. W badaniach własnych wykazano prawidłową wartość i proporcję oraz wysoką jakość zastosowanych kwasów tłuszczowych w diecie. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zwane witaminą F powinny w diecie człowieka obejmować 1/3 dziennego zapotrzebowania na tłuszcz, przy stosunku 5:1 do 3:1 kwasów z rodziny n-6 do kwasów z rodziny n-3. W diecie zmodyfikowanej stosunek NNKT n-6/n-3 wynosił 1:84 (Marciniak-Łukasik 2011). Zmiany zachodzące w tłuszczach w trakcie przechowywania mają charakter niepożądany (Daniewski i wsp. 2000). Wtórne produkty utlenienia są toksyczne dla człowieka (Casimir 2017, Mancini 2018). Na podstawie uzyskanej wartości liczby anizydynowej, można stwierdzić faktyczny stan utlenienia tłuszczu i wnioskować o jego stabilności. Uznaje się, że wartość poniżej 3 świadczy o dobrej jakości tłuszczu (Tańska, Rotkiewicz 2011), co stwierdzono w odtworzonych racjach pokarmowych, w badaniach diety grupy III. Uzupełnieniem posiłków w diecie własnej, były koktajle bazujące na szpinaku, jarmużu, pomarańczy, natce pietruszki, jabłkach i kiwi z dodatkiem siemienia lnianego, malinach, owocach leśnych, dyni, soku z granatu, buraku, imbirze i pomarańczy. Koktajle charakteryzowały się wysokim potencjałem antyoksydacyjnym. Z powodu złej tolerancji surowych owoców i warzyw w całości zalecano spożycie ich w postaci przecierów, musów i soków. Taki rodzaj posiłków był dobrze tolerowany i preferowany nie tylko w początkowym etapie diety płynnej i półpłynnej, ale również przez cały okres trwania terapii. Różniące się wyniki odnotowano u pacjentów stosujących dietę

w oparciu o zalecenia Fujioka i Kulicka, które są podstawą rekomendacji dietetycznych dla chorych bariatrycznych w Polsce (Fujioka 2005, Kulick i wsp. 2010). U pacjentów we krwi odnotowano spadek stężenia: żelaza, potasu, cynku, miedzi, tiaminy, pirydoksyny, kwasu foliowego oraz retinolu. Według Parrotta i wsp., ze względu na nieuniknione ograniczenia objętościowe posiłków po zabiegu BIB, towarzyszące dolegliwości i zmiany tolerancji składników potraw, istnieje ryzyko wystąpienia niedoborów pokarmowych. Obserwowali oni brak wykonania badań oceniających stan odżywienia pacjentów przed zabiegami bariatrycznymi (Parrott i wsp. 2017).

W badaniach własnych pacjenci grupy III przyjmowali raz dziennie, co drugi miesiąc w trakcie trwania badań synbiotyki o składzie; probiotyki: *Bifidobacterium lactis*; *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus paracasei*; *Lactobacillus plantarum*; *Lactobacillus salivarius*; *Lactobacillus lactis* oraz prebiotyki: fruktooligosacharydy (FOS) i inulinę. Określono żywotność bakterii kwasomlekowych w preparacie. W badaniach, wykonanych przez Peata wykazano znaczące zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego po zabiegach bariatrycznych. Był to wpływ nie tylko miejscowy, lecz ogólnoustrojowy (Peat i wsp. 2015). Po zabiegu implantowania balonu do żołądka dieta pacjenta zmieniała się nie tylko pod względem ilości, ale również jakości. W tym okresie chorzy źle tolerowali wiele pokarmów wobec tego eliminowali je z diety. Dostępność składników odżywczych w jelitach, zmieniała się i mogła determinować skład mikroflory (Zhou i wsp. 2018). Wiadomo, że dieta bogatoresztkowa jest dobrą metodą wspierania rozwoju korzystnej flory jelitowej (Wayah, Koshy 2018). Dieta pacjentów po zabiegu bariatrycznym zawierała zbyt mało błonnika, którego część frakcji jest trawiona przez bakterie beztlenowe z rodzaju *Bacteroides*. Założono, że suplementacja odpowiednimi szczepami pałeczek kwasu mlekowego, uzupełni zmienioną mikroflorę, wykaże ona również konkurencję o miejsca receptorowe nabłonka jelit z potencjalnymi patogenami, a poprzez wytwarzanie bakteriocyn i innych związków będzie hamować rozwój patogenów (Wayah, Koshy 2018). Ponadto korzystnie wpłynie ona na regulację gospodarki lipidowej, glukozy oraz być może wykaże działanie immunoregulujące (Karamali 2016). Można przypuszczać, że być może zwiększy także uwalnianie interleukin przeciwzapalnych, zmniejszając stan zapalny w otyłości (Park, Scherer 2011). Eliminacja potencjalnie patogennych szczepów, w czasie obecności balonu w żołądku, jest bardzo istotna, gdyż przy permanentnej nadkwaśności pacjenci przyjmują leki blokujące uwalnianie jonów wodorowych, tym samym tracą pierwszą barierę przeciwbakteryjną. Nawet krótkotrwałe zmiany w diecie mogą powodować zmiany w składzie mikroflory jelitowej, często w ciągu kilku dni (Fava

i wsp. 2013). Ze względu na potwierdzony udział mikroflory w redukcji masy ciała (Schwiertz i wsp. 2010, Fernandes i wsp. 2014, Peat i wsp. 2015), zastosowanie suplementacji odpowiednimi szczepami jest bezpiecznym sposobem wspierania efektów zabiegów bariatrycznych.

Efektem odpowiedniego postępowania pacjentów w trakcie procesu odchudzania była satysfakcjonująca redukcja masy ciała wynikająca z dostosowania się do nowych zasad żywienia. Przestrzeganie diety nie było trudne, ponieważ po zabiegu implantowania balonu do żołądka pacjenci odczuwali mniejsze łaknienie. Niestety, nie wszyscy pacjenci wykazali chęć do współpracy. Pacjenci, którzy nie stosowali zaleceń dietetycznych tworzyli grupę kontrolną. Początkowo spożywanie posiłków o niestandardowych porcjach powodowało dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz wymioty. W trakcie wieloletniej obserwacji odnotowuje się malejący odsetek nieodpowiedzialnego postępowania otyłych osób. Wynika to prawdopodobnie z szerszego dostępu do informacji i rosnącej świadomości wśród zainteresowanych.

Najbardziej efektywny, średni stopień redukcji masy ciała zaobserwowano u pacjentów grupy III stosujących autorską dietę bogatą w bioflawonoidy, witaminy, składniki mineralne, kwasy n-3 oraz synbiotyki. W II grupie odnotowano mniejszy ubytek masy ciała a najmniej w I grupie. Istotne jest aby podczas redukcji masy ciała, zmniejszyć ilość tkanki tłuszczowej, nie doprowadzając do utraty masy mięśniowej. W grupie III uzyskano największą redukcję tkanki tłuszczowej z najniższą utartą masy mięśniowej oraz redukcję powierzchni tłuszczu trzewno-wisceralnego, ponadto poprawę wieku metabolicznego komórek, czyli zmianę tempa starzenia się organizmu. Odnotowano także obniżenie wartości BMI. Jak wiadomo, ilość oraz rozmieszczenie tkanki tłuszczowej ma decydujące znaczenie. Tkanka tłuszczowa wisceralna i podskórna różnią się pod względem funkcji i właściwościami immunometabolicznymi. Tkanka tłuszczowa wisceralna jest metabolicznie bardziej aktywna niż podskórna i zawiera więcej komórek odpornościowych (Helibronn i wsp. 2004). Wyróżnia ją zwiększone pobieranie glukozy i generowanie kwasów tłuszczowych co ma wpływ na regulację insulinowrażliwości (Ibrahim 2010). Masa oraz anatomiczna bliskość tkanki tłuszczowej okołonaczyniowej wpływa na jakość śródbłonek naczyń krwionośnych, co tłumaczy narastanie problemów sercowo-naczyniowych wśród otyłych osób (Claria i wsp. 2017).

W trakcie stosowania diet odchudzających często obserwuje się zjawisko niedoborów jakościowych. Wybór składników diety pacjentów w gr. III, pomimo istotnie statystycznej

redukcji masy ciała, pozwolił utrzymać prawidłowe stężenie składników mineralnych oraz odpowiednią ilość białka w organizmie.

Wykazano statystycznie istotne różnice redukcji masy ciała, a dzięki temu zmniejszenie wartości BMI pomiędzy grupą kontrolną I a grupą III oraz III a II. Jednocześnie wystąpiły statystycznie istotne różnice redukcji wisceralnej tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami I i III oraz II i III. W redukcji całkowitej tkanki tłuszczowej wskazano różnice statystycznie istotne pomiędzy grupą I a II oraz I a III. Wykazano jednak brak istotnych różnic między grupami w ilości beztłuszczowej masy ciała. Bioaktywne składniki diety, takie jak: probiotyki, nienasycone kwasy tłuszczowe, bioflawonoidy mogły mieć wpływ na osiągnięcie korzystnych wyników pacjentów gr. III w porównaniu do pacjentów gr. II. Jak wykazali Kassaian i Lu, różnorodność naturalnie występujących bioaktywnych składników w diecie, w tym bioflawonoidów, probiotyków, prebiotyków oraz naturalnych przypraw takich jak cynamon, rozmaryn, imbir, szafran i kurkuma wspomaga utratę masy ciała (Kassaian i wsp. 2017, Lu i wsp. 2018). W pracy Lu i wsp., analizowano wpływ ww. składników na otyłość i oceniano mechanizmy molekularne na modelach komórkowych, zwierzęcych i u ludzi. Bioaktywne związki z tych przypraw ograniczają gromadzenie lipidów w komórkach tłuszczowych poprzez regulację ekspresji czynników transkrypcyjnych, takich jak białka wiążące CCAAT/wzmacniacz ekspresji genów dla granulocytów (C/EBP) i aktywowany przez proliferatory peroksisomów receptor (PPAR γ). Mogą one również modulować aktywności niektórych enzymów związanych z lipogenezą, takich jak karboksylaza acylo-CoA (ACC), syntaza kwasów tłuszczowych (FAS), dehydrogenaza glicero-3-fosforanowa (GPDH) i inne. Po doustnym podaniu ekstraktów z przypraw wykazano nasiloną termogenezę w tkance tłuszczowej, z jednoczesną redukcją masy ciała otyłych myszy i ludzi (Lu i wsp. 2018).

Badania Bużka przeprowadzone u 22 pacjentów z wartością BMI 43,3 po czasie 6 miesięcy zastosowania balonu żołądkowego wykazały obniżenie wartości BMI do 37,8 kg/m². Średnia utrata masy ciała wynosiła 18,4 kg. Utrata nadmiernej masy ciała (EWL) wynosiła 19,3% (20,9% u kobiet i 16,3% u mężczyzn). Utrata nadmiaru BMI (EBL) wynosiła 26,3% (30,4% u kobiet i 18,7% u mężczyzn). Masa tłuszczu zmniejszyła się średnio o 11,7 kg. Utrata masy beztłuszczowej wyniosła około 5,3 kg (Bużka i wsp. 2014). Podobne wyniki zastosowania BIB uzyskali inni autorzy (Lecumberri i wsp. 2011, Dogan i wsp. 2013). Forlano i wsp. w obserwacji grupy 91 pacjentów po zabiegu BIB zanotowali średni spadek masy ciała o 8,2 kg, co miało przełożenie na redukcję wartości wskaźnika BMI o 3,2 kg/m² w porównaniu z wartościami wyjściowymi (Forlano i wsp. 2010). W metanalizie

opublikowanej w 2017 roku, która obejmuje 15 randomizowanych badań z udziałem 1195 pacjentów, wykazano wysoką efektywność zabiegów BIB. Wyniki dotyczyły prac badawczych, które opublikowano w latach 1987–2015. Liczebność badanych objęła od 21 do 326 pacjentów, wiek uczestników był w przedziale od 18 do 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił od 27 do 50,4 kg/m². W siedmiu badaniach obejmujących 508 pacjentów wykazano zmniejszenie średniej wartości BMI o 1,59 kg/m². W trzech badaniach będących analizą wyników 115 pacjentów, u których usunięto balon po 3 miesiącach, zanotowano obniżenie wartości BMI o 2,4 kg/m². W 4 badaniach z udziałem 393 pacjentów efekt redukcji średnich wartości BMI wyniósł 1,34 kg/m² (Saber i wsp. 2017).

W badaniach własnych u pacjentów grupy III, zastosowano preparat zawierający prebiotyki oraz probiotyki. Według piśmiennictwa uzyskano uszczelnienie bariery jelitowej oraz zwiększoną odporność na czynniki zaburzające jej funkcjonowanie (Timmerman i wsp. 2004, Ohland, Macnaughton 2010). Dysbioza, często diagnozowana u osób otyłych może prowadzić do uszkodzenia integralności błony śluzowej i w ten sposób umożliwia przenikanie przez nią antygenów. Wykazano że, skład i różnorodność flory bakteryjnej różni się pomiędzy osobami szczupłymi i otyłymi (Turnbaugh i wsp. 2009). W trakcie leczenia otyłych metodą BIB, obecność balonu w żołądku powoduje drażnienie błony śluzowej. Kwas solny syntetyzowany jest w nadmiarze, w sposób ciągły, co może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej żołądka i przełyku. Aby zapobiec negatywnym skutkom wpływu jonów H⁺, pacjenci przyjmowali leki z grupy blokerów pompy protonowej – dekslanzoprazol w dawce 60 mg dziennie. Zmiana pH w kierunku alkalicznym może uszkodzić barierę antybakteryjną (Li 2006). Bakterie jelitowe Gram-ujemne zawierają LPS oraz peptydoglikany o właściwościach prozapalnych. Zwiększona przepuszczalność jelit oraz obecność bakteryjnego LPS we krwi może tym samym zwiększać miejscowo aktywność makrofagów. Probiotyki, podawane chorym działają przeciwnie. Wykazano bezpośredni związek LPS z prozapalnymi zmianami w tkance tłuszczowej oraz insulinoopornością, wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi (Tremaroli, Backhed 2012). Uzupełnienie diety pacjentów w badaniach własnych prebiotykami i probiotykami miało na celu zapobieżenie endotoksemii oraz regulację i poprawę struktury oraz funkcji bariery jelitowej między innymi poprzez stymulację syntezy białek tworzących połączenia ściśle „TJ” oraz pobudzenie syntezy IgA przez śródbłonkowe limfocyty B. Kompleksy białek: kładyny, okładyny oraz białka JAMs uszczelniają przestrzeń między sąsiadującymi komórkami nabłonkowymi błony śluzowej i łączą się z filamentami aktynowymi cytoszkieletu za pośrednictwem cytoplazmatycznych płytek białkowych. Białka cytoplazmatyczne są cząsteczkami

docelowymi lub efektorowymi różnych szlaków sygnałowych, które warunkują budowę oraz funkcjonowanie „TJ”, regulując przepuszczalność jelit (Timmerman i wsp. 2004, Fasano 2008; Górska i wsp. 2009; Drąg i wsp. 2017). Szczepy bakterii probiotycznych zawartych w preparacie hamują wzrost bakterii chorobotwórczych oraz uwalnianie toksyn wytwarzanych przez *Clostridium difficile*, zwiększają również wydzielanie warstwy ochronnej śluzu, ułatwiając neutralizację oraz usuwanie toksyn. Działają też immunomodulująco, stymulując wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych (Timmerman i wsp. 2004). Probiotyki uczestniczą zatem w procesach odchudzania. Karimi i wsp. w 2015 roku badali redukcję masy ciała na zwierzętach karmionych dietą wysokotłuszczową, stosując szczep *Shirota Lactobacillus casei* oraz preparat farmakologiczny Orlistat. Wykazano, że suplementacja *Lactobacillus casei* szczepu *Shirota* obniża masę ciała otyłych i poprawia wyniki badań biochemicznych. Zanotowano niższe stężenia glukozy, a wyższe stężenia lipoprotein frakcji HDL i adiponektyny. Suplementacja *Lactobacillus casei* szczepu *Shirota* w porównaniu z Orlistatem powodowała większą redukcję masy tkanki tłuszczowej, ponadto obniżała ona stężenie aminotransferazy alaninowej ALAT, która jest markerem uszkodzenia komórek wątroby (Karimi 2015).

Otyłość, która stała się ogólnoswiatową epidemią sprzyja cukrzycy i wynika głównie ze zmian środowiskowych, stylu życia, zmniejszonej aktywności fizycznej, hiperkalorycznej diety wysokocukrowej i wysokotłuszczowej (Dansinger i wsp. 2007, Kuryszko i wsp. 2016). Nieznane są uwarunkowania genetyczne i epigenetyczne. Otyłość bywa kreowana na promotora cukrzycy typu 2 i zwiększa ryzyko innych chorób metabolicznych, w tym miażdżycy. Wiadomo, że nadmiar tkanki tłuszczowej, a także niekorzystny rozkład tłuszczu indukuje przewlekły stan zapalny i insulinooporność oraz upośledza wydzielanie insuliny (Al-Goblan i wsp. 2014). Adiposopatia, czyli dysfunkcja tkanki tłuszczowej, cechuje się insulinoopornością, a także wytwarzaniem cytokin zapalnych TNF- α i IL 6 oraz chemokin. Nadmiar tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej, prowadzi do rozwoju przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego, który sprzyja rozwojowi insulinooporności i cukrzycy typu 2 (Kuryszko i wsp. 2016). Adipocyty i komórki zrębowe syntetyzują TNF- α , który powoduje insulinooporność poprzez blokowanie receptorów dla insuliny oraz hamowanie wydzielania insuliny przez komórki trzustki (Liu i wsp. 1998). W adipocytach TNF- α hamuje więc zdolność estryfikacji kwasów tłuszczowych. Zmniejsza również wydzielanie adiponektyny oraz hamuje transport glukozy do komórek wątroby, nasilając utlenianie kwasów tłuszczowych. Jak wykazano, około 30% IL-6 pochodzi z tkanki tłuszczowej, a synteza w trzewnej tkance tłuszczowej jest około trzy razy większa niż w tkance tłuszczowej

podskórnej. Wysokie stężenia tej cytokiny powodują oporność na insulinę, zmniejszając ekspresję receptorów dla insuliny, adipogenezę i sekrecję adiponektyny (Rabe i wsp. 2008).

Utrata tłuszczowej masy ciała poprawia zaburzenia metaboliczne. Liposukcja, czyli usunięcie tkanki podskórnej, powoduje wzrost ilości trzewnej tkanki tłuszczowej, dochodzi wówczas do nagromadzenia tłuszczu w wątrobie i wzrostu oporności na insulinę, ponieważ wytwarzanie cytokin nie zmienia się (Perseghin i wsp. 2003). Stosowanie niskokalorycznych diet z aktywnością fizyczną często daje niezadowolające wyniki, dlatego bardziej skuteczne w kontekście leczenia cukrzycy okazały się operacje bariatryczne (Schauer i wsp. 2017). Redukcja tkanki tłuszczowej jest jednym z czynników determinujących utrzymanie prawidłowych wartości gospodarki węglowodanowej (Dansinger i wsp. 2007). Szczuko wykazała satysfakcjonujące wyniki leczenia cukrzycy u pacjentów po operacjach bariatrycznych typu RYGB (ominięcie żołądkowo-jelitowe z pętlą Roux-en-Y) (Szczuko i wsp. 2017). Stosowanie probiotyków poprawia efekty leczenia cukrzycy typu 2. Jak wykazano stosowanie probiotyków może poprawić wrażliwość na insulinę i obniżyć stężenie glukozy we krwi, zapobiegając lub opóźniając rozwój cukrzycy typu 2 (Palacios i wsp. 2017). Odmienność działania różnych szczepów probiotycznych prawdopodobnie spowodowana jest różną budową antygenową bakterii (Andreasen i wsp. 2010). Efekty leczenia uzyskane po stosowaniu probiotyków bywały różne. Wykonano badania randomizowane w grupie 149 kobiet z cukrzycą ciążową otrzymujących suplement diety *Lactobacillus salivarius* UCC118 oraz placebo. Nie wskazano różnic w glikemii na czczo (Lindsay i wsp. 2015). Inne wyniki badań z podwójnie ślepą próbą, otrzymał zespół Karamali. Sześćdziesiąt ciężarnych kobiet z nieprawidłową glikemią na czczo podzielono na grupy. Kobiety otrzymujące suplement o składzie *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* i *Bifidobacterium bifidum* w porównaniu z placebo uzyskały znaczne zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i stężenia insuliny w surowicy. Ponadto odnotowano wzrost ilościowego wskaźnika kontroli wrażliwości na insulinę (Karamali 2016). W badaniach własnych uzyskano znaczącą redukcję stężenia glukozy na czczo w II oraz III grupie pacjentów otyłych. Jednak tylko wyniki pacjentów III grupy przyjmujących synbiotyki, zawierający sześć szczepów probiotycznych oraz dwa probiotyki, były statystycznie istotne w porównaniu z grupą kontrolną. Poza ograniczeniem energetycznym, w tym minimalizacji udziału cukrów prostych, stosowana dieta była wysycona bioaktywnymi, hipoglikemizującymi składnikami.

Warto podkreślić, że pacjenci w badaniach własnych mający podwyższone stężenie cukru na czczo nie przyjmowali leków hipoglikemizujących, a niejednokrotnie, wcześniej także nie byli leczeni z powodu podwyższonego stężenia glukozy we krwi.

Wyniki własne nie są zgodne z wieloma badaniami, które wykazały, że same zabiegi bariatryczne mogą skutecznie i bezpiecznie kontrolować gospodarkę glukozy w perspektywie zapobiegania wystąpienia cukrzycy (Karra 2010, Campos 2014). Restrykcyjne ograniczenie spożycia posiłków po zabiegu zmniejsza ilość wchłanianego cukru, prowadzi do utraty masy ciała i poprawy kontroli stężenia glukozy we krwi. W randomizowanym badaniu klinicznym z kontrolą obserwowano 120 dorosłych pacjentów otyłych z upośledzoną tolerancją glukozy, którym podawano synbiotyki. Autorzy sugerują, że zadowalające wyniki tego badania mogą przyczynić się do opracowania klinicznych wytycznych, stosowania synbiotyków w zapobieganiu i leczeniu zespołu metabolicznego oraz stanów przedcukrzycowych (Kassaiian 2017). Wykazano również zależność między niskim poziomem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, szczególnie DHA w fosfolipidach błony mięśni szkieletowych z opornością na stężenie insuliny u dorosłych. Elastyczność membrany, określona przez stosunek wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do nasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA/SFA), może wpływać na skuteczność transportu glukozy przez błonę do wnętrza komórki, przy udziale transporterów niezależnych od insuliny (GLUT) i GLUT4 zależnego od insuliny (Weijers 2012). Inne wyniki badania dowodzą ochronnej roli DHA mleka matki na powstawanie insuliooporności w wieku dorosłym. Skład kwasów tłuszczowych w mleku matki, w tym DHA, może zwiększać udział długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych mięśni szkieletowych, chroniąc przed opornością na insulinę, uszkodzeniem komórek β i cukrzycą typu 2 (Verduci i wsp. 2014). Wykazano, że hiperglikemia powoduje zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu (RFT) oraz cytokin prozapalnych przez adipocyty, potęgując proces zapalny (Olszaniecka-Glinianowicz 2008).

Vetter przedstawił nierandomizowane prospektywne badania kliniczne, w których autorzy ocenili skuteczność różnych operacji bariatrycznych w uzyskiwaniu remisji cukrzycy u chorych z niewielką otyłością. Do większości z tych badań Vetter miał zastrzeżenia metodologiczne, takie jak zbyt mała grupa badana, nieodpowiednio prowadzona obserwacja i niejednolite kryteria remisji cukrzycy (Vetter i wsp. 2012). Lee i wsp. przedstawili wyniki nierandomizowanego badania z udziałem 20 chorych otyłych, po operacji rękawowej resekcji żołądka z towarzyszącą, nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą. Do remisji cukrzycy doszło u 50% chorych po 52 tygodniach od operacji (Lee 2010). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z chorymi na cukrzycę ze średnim BMI 33 kg/m^2 którzy mieli operację założenia regulowanej opaski na żołądek. Cohen i wsp. przedstawili wyniki obserwacji z udziałem 37 otyłych chorych na cukrzycę ze średnimi wartościami BMI $32,5 \text{ kg/m}^2$, po zabiegu ominięcia żołądkowo-jelitowego z pętlą Roux-en-Y. Odnotowano zmniejszenie stężenia glukozy na

czczo u wszystkich badanych po 6–48 miesiącach obserwacji. Leczeni pacjenci chorowali na cukrzycę o niewielkim stopniu zaawansowania (Cohen 2006).

Ciekawą teorię tłumaczącą zależność między endokrynną aktywnością adipocytów, stanem zapalnym a insulinoopornością przedstawił Bergmann. Podkreślił on znaczenie układu immunologicznego i jego wpływu na regulację podwzgórza, adipocytów, wysp β trzustkowych oraz komórki śródbłonna naczyń. Sugerował, że receptory TLRs, aktywowane obecnością bakterii, wirusów i innych związków zaburzają metabolizm glukozy. Cukrzycę nazwał więc zespołem immunometabolicznym. Otyłość cechuje nadmierna aktywność cytokin prozapalnych długo przed wystąpieniem objawów insulinooporności. Według Bergmann status immunologiczny odgrywa w patogenezie cukrzycy istotną rolę (Bergmann 2012).

Zmiany profilu lipidowego we krwi związane z otyłością charakteryzują się zazwyczaj wzrostem stężenia triglicerydów, lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), niskiej gęstości (LDL) i obniżeniem poziomów stężenia lipidów o dużej gęstości (HDL). Liczne badania wykazały korelację pomiędzy dysbiozą a zmianami profilu lipidowego u osób otyłych. Zespół Li wykazał wysoką skuteczność stosowanego suplementu probiotycznego o składzie *Lactobacillus casei* IBS041, *Lactobacillus acidophilus* AD031 oraz *Bifidobacterium bifidum* BGN4 i *Bifidobacterium longum* BORI w otyłości. *L. acidophilus* i *B. bifidum* BGN4, które zmniejszały ilość triglicerydów w wątrobie, podczas gdy tylko *B. longum* BORI zmniejszał ilość całkowitego cholesterolu w wątrobie. *L. acidophilus* i *B. bifidum* BGN4 hamowały aktywność w surowicy aminotransferaz asparaginianowych i transaminaz alaninowych. Suplementacja diety z użyciem *L. acidophilus*, *B. bifidum* BGN4 i *B. longum* BORI zmniejszała zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów i obniżała stopień stłuszczenia wątroby (Li 2016). Badania Lindsay, dotyczące wpływu probiotycznej suplementacji *Lactobacillus salivarius* UCC118 na parametry metaboliczne gospodarki lipidowej u kobiet z cukrzycą ciążową, wykazały korzystny wpływ, redukując stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, bez wpływu na HDL i trójglicerydy (Lindsay i wsp. 2015). Zbliżone wyniki uzyskano w obserwacji kobiet otrzymujących suplement o składzie *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* i *Bifidobacterium bifidum* w porównaniu z placebo. Uzyskano obniżenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu frakcji VLDL, bez wpływu na pozostałe markery lipidowe (Karamali 2016). W badaniach własnych zastosowana dieta autorska, zawierająca probiotyki, odpowiednie proporcje kwasów tłuszczowych oraz mająca własności antyoksydacyjne, również regulowała parametry gospodarki lipidowej. Wiadomo, że samo ograniczenie ilości spożywanych posiłków może mieć korzystny wpływ na zmiany lipidowe (Dansinger i wsp. 2007), co potwierdzają wyniki pacjentów z gr. II, gdzie uzyskano statystycznie istotne

różnice stężeń cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów. Jednakże krótkotrwałe, restrykcyjne próby redukcji masy ciała mogą mieć niekorzystny wpływ na skład lipidów w surowicy (Koliaki i wsp. 2018). Wykazano, że suplementacja diety kwasami omega-3 EPA i DHA może dać zadowalające wyniki w ocenie składu kwasów tłuszczowych lipidów w surowicy osób stosujących krótkotrwałe niskoenergetyczne diety (Hlavaty i wsp. 2008). Potwierdzeniem wyników były liczne badania (Polus i wsp. 2016, Calabuig-Navarro i wsp. 2016, Schwab i wsp. 2017). Po operacjach bariatrycznych połączonych z opieką dietetyczną uzyskuje się poprawę proporcji frakcji lipidów, oraz spadek stężenia enzymów wątrobowych (Cunha i wsp. 2016, Pelascini i wsp. 2016, Szczuko i wsp. 2017).

W grupie III, w której pacjenci otrzymywali kwasy tłuszczowe n-3/n-6 w proporcji (n-6)/(n-3) PUFA=1,84, wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy wszystkimi frakcjami gospodarki lipidowej po okresie stosowanej diety. W porównaniu z czasem przed odchudzaniem tylko w grupie II wykazano statystycznie istotne różnice stężeń cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów.

W grupie I brak było statystycznie istotnych różnic. Wiadomo, że dyslipidemia towarzysząca otyłości promuje hiperglikemię, co potwierdzono w badaniach własnych.

Jak wykazano w badaniach własnych normalizacja ciśnienia krwi wystąpiła w grupie stosującej autorskie zalecenia dietetyczne. W porównaniu do grupy kontrolnej statystycznie istotne różnice uzyskano w grupie II oraz w grupie III. W 2016 roku Ren i wsp., przebadali 3215 pacjentów (1441 mężczyzn i 1774 kobiet) z nadwagą i otyłością. W randomizowanej metaanalizie z grupą kontrolną wykazano, że utrata masy ciała była bardzo ważna dla zapobiegania i leczenia nadciśnienia wśród społeczeństwa chińskiego (Ren i wsp. 2016). Kucharska i wsp. (2018) ocenili wpływ zindywidualizowanego postępowania żywieniowego na stan odżywienia, ciśnienie krwi i wybrane parametry biochemiczne pacjentów z nadwagą i otyłością pierwotną. Wykazano znaczący spadek masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, zawartości tłuszczu ogółem w organizmie, stężenia glukozy na czczo, insuliny i leptyny w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Sugeruje się, że interwencja dietetyczna jest niezbędna u pacjentów z nadwagą i otyłością ze zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem (Kucharska i wsp. 2018).

Wyniki obserwacji amerykańskich pacjentów przez 66 miesięcy sugerują, że ciągła, choć niewielka utrata masy ciała może być wystarczająca do długoterminowego obniżenia nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano istotną, dodatnią korelację między zmianą masy ciała

a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem krwi (Tyson i wsp. 2013). We własnych obserwacjach, pomimo zastosowania BIB u pacjentów, którzy nie stosowali zaleceń dietetycznych nie zredukowali masy ciała, wskazano utrzymujące się wysokie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (gr. I). Odmiennie przedstawiają się wyniki uzyskane przez pacjentów grup II i III. Prawidłowe wartości ciśnienia krwi uzyskano tylko w grupie III pacjentów, a statystycznie istotne różnice pojawiły się pomiędzy średnimi wartościami sprzed zabiegu BIB oraz wartościami grupy I i II po zabiegu. Istotnym czynnikiem rozwoju miażdżycy i nadciśnienia jest nadwaga i otyłość, których leczenie można uzupełnić spożywaniem niskoenergetycznej żywności funkcjonalnej. Jak wskazuje Grajeta, odpowiednie składniki diety mają decydujący wpływ na regulację i wartości ciśnienia u pacjentów (Grajeta 2004).

Tkanka tłuszczowa, w 90–95% składająca się z adipocytów, pod względem funkcji jest złożonym narządem. Poza magazynowaniem energii w postaci tłuszczu, zabezpiecza i amortyzuje narządy wewnętrzne, bierze udział w termogenezie drżeniowej. Ponadto pełni niezmiernie istotną rolę gruczołowo-metaboliczną. Lokalnie i układowo dynamicznie oddziałuje na niektóre funkcje komórek układu odpornościowego (Kuryszko i wsp. 2016).

Potwierdzono tezę, że rozwojowi otyłości zarówno u ludzi, jak i u zwierząt towarzyszy wzmożona aktywacja zapalna w obrębie tkanki tłuszczowej. Podwyższone poziomy markerów stanu zapalnego stwierdza się u otyłych dzieci już w wieku 3 lat (German i wsp. 2010, Skinner i wsp. 2010, Prostek i wsp. 2014).

Tkanka ta oprócz adipocytów składa się ze zrębu łącznotkankowego, komórek nerwowych, naczyń krwionośnych i komórek układu odpornościowego. Adipocyty są źródłem białek biologicznie aktywnych o charakterze przeciw i prozapalnym z przewagą tych o charakterze prozapalnym (Saltiel, Olefsky 2017). Obecność infiltrujących makrofagów w zapaleniu towarzyszącemu otyłości powoduje zwiększenie wytwarzania prozapalnych adipokin (Claria i wsp. 2017).

Zmiany funkcjonalne tkanki tłuszczowej korelują z chorobami metabolicznymi. Adipocytokiny biorą udział w metabolizmie glukozy i lipidów. Oprócz leptyny do adipokin należą: adiponektyna, rezystyna, apelina, wisfatyna i cytokiny: TNF- α i IL-6. Dysfunkcję tkanki tłuszczowej cechuje zmniejszone uwalnianie homeostatycznych czynników ochronnych, takich jak adiponektyna, tlenek azotu lub ochronnych prostaglandyn z jednoczesną zwiększoną aktywacją patologicznego uwalniania adipokin, takich jak: rezystyna i wisfatyna (Shibata i wsp. 2015, Hatem i wsp. 2016).

Adiponektyna jest hormonem polipeptydowym kodowanym przez gen ACDC (nazywanym APM₁) umiejscowionym na długim ramieniu chromosomu 3, w locus 3q27.

Gen ACDC ulega ekspresji wyłącznie w tkance tłuszczowej (Maeda i wsp.2001). W regulacji ekspresji genu ACDC bierze udział szereg czynników: insulina, IGF₁, TNF α , glikokortykoidy, aktywacja układu β -adrenergicznego oraz aktywacja receptorów PPAR γ (Fasshauer i wsp. 2002). Mutacje w genie ACDC prowadzą do zmian w procesie multimeryzacji i mogą być przyczyną insulinooporności (Karbowska i wsp. 2004).

Metaboliczne działanie adiponektyny wynika z aktywacji receptora błonowego, głównie z fosforylacji kinaz: MAPK, AMPK oraz aktywacji jądrowego receptora PPAR- α . Wyróżnia się dwie izoformy receptorów błonowych dla adiponektyny, różniące się chromosomem i lokalizacją: AdipoR1 i AdipoR2. Receptor AdipoR1 znajduje się między innymi w mięśniach szkieletowych, a w mniejszych ilościach w mózgu, sercu, nerkach, wątrobie, łożysku, komórkach β trzustki i makrofagach. Receptor AdipoR2 znajduje się w wątrobie i mięśniach szkieletowych. Ponadto, adiponektyna wywiera działanie przez kadheryny T, działając jako receptor ADP w komórkach mięśni gładkich naczyń i komórkach śródbłonna (Szafraniec-Porada i wsp. 2018), oraz odgrywa kluczową rolę w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów. W wielu pracach wskazuje się na rolę regulacji metabolizmu glukozy poprzez stymulację aktywności AMPK i PPAR- α . Adiponektyna odgrywa również ważną rolę w regulacji metabolizmu lipidów. Redukcja aktywności acetylo-CoA (ACC) w mięśniach szkieletowych i w wątrobie przez oba receptory AdipoR1 i Adipo R2 stymuluje i nasila proces β -oksydacji kwasów tłuszczowych, czego bezpośrednim następstwem jest obniżenie poziomu trójglicerydów w surowicy, a następnie zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę (Kadowaki 2005, Kuryszko i wsp. 2016, Szafraniec-Porada i wsp. 2018). Dysfunkcja tkanki tłuszczowej charakteryzuje się defektem homeostatycznym, a jednoczesny wzrost stężenia rezystyny i wisfatyny nasila ten stan. Obie adipocytokiny zmniejszają wrażliwość komórek na insulinę (Guzik i wsp. 2017). Rezystyna wykazuje silne właściwości prozapalne, stymulując produkcję cytokin, takich jak TNF- α , IL-1 i IL-6. Adiponektyna wydaje się równoważyć jej działanie, zapobiegając dysfunkcji śródbłonna poprzez hamowanie produkcji wolnych rodników. Jest antagonistą receptora IL-1. Hamuje powstawanie i rozwój blaszek miażdżycowych przez redukcję stężenia TNF- α , IL-8 i utlenianie cholesterolu LDL, hamowanie tworzenia komórek piankowatych, redukcję proliferacji i migracji komórek śródbłonna oraz komórek mięśni gładkich, a także wzrost stężenia IL-10. Wykazuje działanie przeciwzakrzepowe poprzez spadek agregacji płytek krwi, hamuje więc powstawanie zakrzepów (Szmítko i wsp. 2006, Kuryszko i wsp. 2016, Szafraniec-Porada i wsp. 2018). Wyższe stężenie adiponektyny we krwi silnie koreluje z redukcją masy ciała i odwrotnie, wraz z rosnącą otyłością obserwuje się spadek jej stężenia

(Kadowaki, Yamauchi 2005). Adiponektyna zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę, zwiększa wychwyty glukozy i hamuje glukoneogenezę w wątrobie oraz zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. Nie obserwuje się zależności stężenia adiponektyny od płci (Bergman, Mittelman 1998). Szafraniec-Porada i wsp., sugerują, że należy uznać adiponektynę za potencjalny marker zaburzeń metabolicznych i czynnik prognostyczny chorób związanych z otyłością i opornością na insulinę, takich jak cukrzyca typu 2 lub choroba niedokrwienna serca i powikłania (Szafraniec-Porada i wsp. 2018).

Dowiedziano, że adiponektyna może być wydzielana nie tylko przez adipocyty, ale również przez kardiomiocyty (Pineiro i wsp. 2005), dlatego też przebadano grupy pacjentów w podeszłym wieku z zaawansowaną niewydolnością krążenia. W wyniku tych obserwacji otrzymano kontrowersyjnie zróżnicowane stężenia adiponektyny (Baranowska, Bik 2010). Autorzy badań tłumaczą fakt powstającymi zaburzeniami multimeryzacji adiponektyny, związanymi z procesami starzenia i towarzyszącą miażdżycą (Tsutamoto i wsp. 2007). Mutacje w genie ACDC wywołują przekształcenia struktury białkowej adiponektyny, co może prowadzić do powstawania insulinooporności i cukrzycy typu 2 (Hara i wsp. 2002, Karbowska i wsp. 2004). W badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów po operacjach bariatrycznych uzyskuje się wyższe stężenia adiponektyny we krwi w miarę redukcji masy ciała (Carrasco i wsp. 2009, Pozza, Issidori 2017, Rafey i wsp. 2018, De Luis 2018). W badaniach Camastra i wsp., obserwowali pacjentów otyłych, z hiperinsulinemią, dyslipidemią oraz z niskim stężeniem adiponektyny oraz z podwyższonymi poziomami markerów stanu zapalnego. Po roku od wykonania zabiegu bariatrycznego RYGB wykazano, że pacjenci stracili średnio 33% początkowej masy ciała, a większość parametrów metabolicznych uległa poprawie. Poziom adiponektyny wzrósł, a stężenie IL-6 spadło, podczas gdy stężenie TNF- α pozostało niezmienione. Odnotowano poprawę insulinooporności, choć jeszcze nie osiągnięto stanu normy. Być może był to zbyt krótki czas obserwacji. Wyniki pracy Camastra są zgodne z koncepcją, że cukrzyca jest stanem komórek β , wynikającym z nasilonych reakcji zapalnych u otyłych (Camastra i wsp. 2017). Wykazano, że otyłość i redukcja adipocytokin mogą wywierać bezpośredni wpływ na funkcję komórek β i/lub wrażliwość na insulinę (Lo 2004). U pacjentów po zabiegach bariatrycznych zwiększony poziom adiponektyny mógł przyczynić się do poprawy metabolizmu glukozy (Trakhtenbroit i wsp. 2009, Navanethan i wsp. 2010, Camastra i wsp. 2017). Wyniki badań Swarbricka, potwierdziły, że redukcja masy tkanki tłuszczowej po operacjach RYGB jest wyznacznikiem wzrostu stężeń adiponektyny, co może przyczyniać się do poprawy wrażliwości na insulinę (Swarbrick i wsp. 2006). W badaniach własnych, oznaczając stężenie adiponektyny, uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy

grupą I a II i I a III. Zauważono, że redukcja masy ciała średnio o 10 kg, którą osiągnięto u pacjentów w gr. II, była znacząca dla stężenia adiponektyny u odchudzanych osób. Uzyskano różnice statystycznie istotne pomiędzy pacjentami grupy II i III w stężeniu adiponektyny w trakcie redukcji masy ciała, co potwierdza skuteczność zastosowanej diety o właściwościach przeciwzapalnych. W grupie I nie zaobserwowano istotnych różnic i jednocześnie wskazano współistniejące, utrzymujące się zaburzenia gospodarki lipidowej i glukozy. Najwyższe stężenia adiponektyny uzyskano u pacjentów w gr. III, u których osiągnięto efekty redukcji masy ciała równocześnie wraz ze spadkiem stężenia glukozy i cholesterolu całkowitego, w tym poprawy parametrów lipidowych. Nasuwa się przypuszczenie, że stężenie adiponektyny jest związane z produkcją cytokin prozapalnych -IL-6 i IL-10.

Agdelgadir i wsp., obserwowali sto osób ze zdiagnozowaną cukrzycą oraz ponad siedemdziesiąt zdrowych osób z grupy kontrolnej. Uzyskano korelację niskich stężeń adiponektyny z wyższymi wartościami BMI. U osób zdrowych wyższe wartości pomiarów skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi były związane z niskim stężeniem adiponektyny. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami potwierdzono, że wartości adiponektyny były znacznie niższe u osób z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano, że stężenie adiponektyny u pacjentów z cukrzycą korelowało z glikemią na czczo. Stężenia adiponektyny były powiązane również z wrażliwością na insulinę, niezależnie od wartości BMI. Różnicę w stężeniu adiponektyny w obu grupach można wytłumaczyć faktem, że adiponektyna poprawia wrażliwość na insulinę. Zdrowe osoby charakteryzowały się znacząco wyższym poziomem adiponektyny, a zatem nie występowała u nich oporność na insulinę. Według badania Agdelgadir i wsp., diabetycy wykazują inny rozkład tłuszczu w ustroju. Mniejszy jest udział tkanki podskórnej, a większy tłuszczu wisceralnego, co może prowadzić do pogorszenia czynności komórek wysp trzustkowych oraz zwiększonej insulinooporności (Agdelgadir i wsp. 2013). Być może, na odmiennosc uzyskanych wyników wpłynęły różnice rasowe ze szczególnym uwzględnieniem sudańskiej grupy etnicznej. Wyjaśnieniem insulinooporności może być też specyficzny dla rasy mechanizm regulacji lub inny fenotyp cukrzycy typu 2 (Agdelgadir i wsp. 2013).

Kwasy tłuszczowe: eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy są niezbędne dla optymalnego rozwoju płodu oraz starzenia się organizmów (Swanson i wsp. 2012). Obok fosfolipidów budują one większość błon biologicznych (Abedi, Sahari 2014), mają również właściwości przeciwzapalne i modulują lepkość błon komórkowych (Swanson i wsp. 2012), oraz przyczyniają się do płynności błony komórkowej, co może wpływać na czynność receptorów błonowych (Abedi, Sahari 2014). Jak pokazują badania WNKT ω -3 są również

ligandami jądrowych receptorów i modulatorami czynników transkrypcyjnych, takich jak: PPAR, LXR, FXR, SREBP, HNF-4 α , NF- κ B. Cząsteczki te kontrolują ekspresję genów kodujących syntezę licznych białek zaangażowanych w komórkowy metabolizm lipidów i węglowodanów, proces zapalny oraz wzrost i różnicowanie komórek (Duda 2012). Co więcej, EPA i DHA są prekursorami licznych metabolitów, które działają jako autakoidy z możliwością zapobiegania lub poprawy parametrów wielu chorób (Swanson i wsp. 2012). Otyłość przyczynowo związana jest z przewlekłym zapaleniem o małym nasileniu spowodowanym infiltracją makrofagów tkanki tłuszczowej (Claria i wsp. 2017). Mediatorzy lipidów pochodzą z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), są endogennie wytwarzane podczas stanu zapalnego. Wykazują silne działanie hamujące ten proces i określane są jako wyspecjalizowane mediatorzy lipidowe SPM.

Reakcję zapalną zapoczątkowuje fosfolipaza (np. CPLA2), oddziałując na fosfolipidy błony komórkowej. Dieta zawiera kwas arachidonowy (AA), kwasy tłuszczowe omega-3: EPA i DHA i ALA. Do dalszych przemian potrzebują $\Delta 5$ i $\Delta 6$ desaturaz. Zależnie od składu diety w błonach komórkowych tworzone są dalsze produkty. Następuje inicjacja szlaków metabolicznych, w których uczestniczą lipooksygenazy (5-LO, 12-LO i 15-LO) i cyklooksygenazy. W powstałych z PUFA hydroksylowanych metabolitach są mediatorzy lipidowe, które uczestniczą w reakcjach związanych z zapaleniem łącząc się z receptorami sprzężonymi z białkiem G – GPCR. Aktywacja tych receptorów wpływa bezpośrednio na uwalnianie enzymów, chemokin, cytokin i czynników wzrostu w zapaleniu (Serhan, Petasis 2012). Z kwasu arachidonowego (AA) na drodze lipooksygenacji powstają prozapalne leukotrieny (LTB) i tromboksany (TXA), a na drodze cyklooksygenacji prostaglandyny (PGE). Mediatorzy te inicjują stan zapalny poprzez receptory obecne w błonach komórek. Nasilają ekspresję enzymów zapalnych, chemokin i cytokin (IL-6, IL-8), co wpływa kaskadowo na odczyn zapalny (Radmark i wsp. 2007). Z kwasu arachidonowego jako substratu mogą być utworzone mediatorzy o charakterze przeciwzapalnym takie jak lipoksyny (LXA i LXB) i prostacykliny (PGI₂) (Serhan, Petasis 2012). Zespół Serhana, zidentyfikował i scharakteryzował liczne mediatorzy lipidowe, syntetyzowane z EPA i DHA. Związki te w przeciwieństwie do większości mediatorów pochodnych AA, wykazują działanie wygaszające stan zapalny. Obejmują one pochodne EPA: serię E rezolwin (RvE1 i RvE2), a także pochodne DHA: rezolwiny serii D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6), neuroprotektyny/protektyny (NPD1/PD1) i marezyny (MaR1). Odkryto również drogi aktywacji mediatorów lipidowych przez aspirynę, w tym rezolwin serii D i protektyn (Serhan, Chiang 2008, Bannenberg, Serhan 2010). Wśród mediatorów na wyjątkową uwagę zasługują

rezolwiny, maresyny i protektyny. Wykazano ich korzystne oddziaływanie w zmniejszaniu stanu zapalnego, insulinooporności, miażdżycy, zaburzeniach immunoregulacji (Yates i wsp. 2014, Krishnamoorthy i wsp. 2015, Chiurchiu i wsp. 2016). Podczas trwania odpowiedzi zapalnej w pierwszej kolejności wzrasta stężenie leukotrienów i prostaglandyn, w późniejszym etapie obserwuje się wzrost stężenia lipoksyn, rezolwin i protektyn, co likwiduje stan zapalny (Serhan, Levy 2012). Przewlekły stan zapalny może być konsekwencją braku aktywnej odpowiedzi i może wynikać z braku miejscowo uwalnianych mediatorów lipidowych (SPM), takich jak rezolwiny i protektyny (Gagliani i wsp. 2015, Serhan, Levy 2018).

Rezolwina D1, RvD1 jest produktem sekwencyjnych reakcji enzymatycznego utleniania DHA na drodze transkomórkowej biosyntezy w leukocytach i komórkach endotelium w reakcji katalizowanej głównie przez cyklooksygenazę lub lipooksygenazę (LOX). Inną drogą jest udział aspiryny i tworzenie z epimeru COX-2 (AT-COX-2) 17R-rezolwiny serii D (17R-AT-RvD) (Serhan, Chiang 2008). Serie D rezolwin mogą modulować odpowiedź zapalną, obniżać uwalnianie chemokin oraz tworzenie nacieku przez limfocyty. Osłabiają transmigrację neutrofilów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny, wzmacniają aktywność fagocytarną makrofagów, zmniejszają wytwarzanie cytokin przez aktywowane komórki T CD8 i komórki pomocnicze T CD4 (Th) 1 i Th17, blokują uwalnianie IL-12 oraz innych cytokin prozapalnych przez komórki dendrytyczne i makrofagi (Chiurchiu i wsp. 2016, Werz i wsp. 2018). Zespół Hellmanna wykazał, że rezolwina D1 zwiększa wytwarzanie adiponektyny i hamuje wydzielanie IL-6, jak również zmniejsza ilość adipocytów (Hellman i wsp. 2011). Rezolwiny D odgrywają ważną rolę w zespole metabolicznym towarzyszącym otyłości (Claria i wsp. 2017). Dysfunkcję tkanki tłuszczowej charakteryzuje mało nasilony stan zapalny. Udział w diecie odpowiednich proporcji n-6/n-3 kwasów tłuszczowych, może przyczynić się do ograniczenia stanu zapalnego u otyłych chorych. Rezolwiny serii D przypuszczalnie wykazują działanie ochronne w zapaleniach spowodowanych stresem oksydacyjnym (Nowak 2010). Stwierdzono, że rezolwiny z serii D i PD1 mają istotne działanie w obniżeniu insulinooporności i stłuszczenia wątroby u otyłych myszy *in vivo* (Gonzalez-Periz i wsp. 2009). Rezolwina D1 i protektyna D1 hamowały produkcję MCP-1 i IL-8 przez ludzkie komórki śródbłonna, natomiast tylko protektyna D1 obniżała syntezę VCAM-1 na powierzchni komórek (Merched i wsp. 2008). Zespół badaczy Titos wykazał immunoregulujący wpływ rezolwin D1 na stężenie IL-10 w stanie zapalnym tkanki tłuszczowej. Jak wykazano, RvD1 hamowała niekontrolowane zapalenie tkanki tłuszczowej u otyłych osób. Według Titos i wsp. RvD1 może leczyć insulinooporność związaną

z otyłością i inne powikłania metaboliczne, zmniejszając zapalenie tkanki tłuszczowej poprzez obniżenie stężeń cytokin i adipokin (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β , MCP-1) (Titos i wsp. 2016). Nastęstwem otyłości bywa często insuliooporność oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH). W wyniku stosowania diety Rius i wsp. uzyskali spadek masy ciała, natomiast zapalenie utrzymało się nadal. Gdy u chorych myszy na NASH obok diety dołączono suplementację RvD1, poza ubytkiem tkanki tłuszczowej, uzyskano spadek stężenia leptyny, rezystyny, poprawę parametrów insuliooporności oraz stłuszczenia wątroby. Obserwowano również zwiększoną ekspresję adiponektyny oraz zmniejszoną infiltrację makrofagów w wątrobie. RvD1 redukowała stan zapalny w NASH indukowany otyłością (Rius i wsp. 2013). Suplementacja diety kwasami n-3, bez względu na ograniczenia gęstości energetycznej, może przywracać endogenną biosyntezę mediatorów lipidowych hamujących stan zapalny, promując tworzenie w tkance tłuszczowej PD1, RvD1 i 17-HDHA (17-hydroxy Docosahexaenoic Acid – Kwas 17-hydroksydokozaheksaenowy), jednocześnie zmniejszając produkcję zapalnej prostaglandyny E2 i tromboksanu B2.

Nastęstwem przewlekłego stanu zapalnego związanego z otyłością jest insuliooporność i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (Markou i wsp. 2018). Podanie otyłym pacjentom zwiększonej ilości kwasów n-3 w modyfikowanej diecie miało na celu ograniczenie procesu zapalnego. U pacjentów grupy III wykazano najwyższe stężenia RvD1 w surowicy. Statystycznie istotne różnice wykazano w stężeniach rezolwiny serii D pomiędzy pacjentami gr. I i III oraz II i III. Dieta w autorskiej modyfikacji zawierała 28% PUFA, gdzie ilość kwasów n-3 wynosiła 9,87% racji pokarmowych, a n-6 18,20% r.p., uzyskując korzystny stosunek (n-6)/(n-3)PUFA=1,84. Redukcja masy ciała i wzrost stężenia rezolwin mógł zmniejszyć proces zapalny tkanki tłuszczowej. W celu zwiększonej sekrecji rezolwin sugeruje się zastosowanie aspiryny (Dalli i wsp. 2013). Ostatecznie wykazano brak istotnego wpływu aspiryny w porównaniu z efektami suplementacji kwasów n-3 na stężenie rezolwiny D (Barden i wsp. 2014). Ze względu na możliwe powikłania w postaci nadżerek lub owrzodzeń spowodowanych obecnością balonu żołądkowego, grupa pacjentów w badaniach własnych, unikała stosowania aspiryny. Zmiana profilu diety i wzbogacenie jej w kwasy tłuszczowe n-3, takie jak kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy zwiększały syntezę rezolwiny D1. Uzyskane wartości rezolwin D były skorelowane ze zmniejszeniem stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego TG, LDL a wzrostem HDL w grupie III. Utrzymujące się niskie stężenia rezolwiny u pacjentów grupy I przed oraz po zabiegu korelowało z brakiem przestrzegania diety, a tym samym małą utratą masy ciała. Warto zauważyć, że niedobory rezolwin w otyłości wydają się uogólnioną wadą wszystkich tkanek,

ponieważ oprócz tkanki tłuszczowej stwierdza się niedobory we krwi, w wątrobie i mięśniach szkieletowych (Tang i wsp. 2013). Na efekty wzbogacenia diety w kwasy n-3 u pacjentów chorych z towarzyszącym zapaleniem oraz korzystne oddziaływanie rezolwin wskazuje Moro i wsp. (Moro i wsp. 2016). Rezolwina D traktowana jest jako immunomodulator w przewlekłych stanach zapalnych wywołanych hipercholesterolemią. Wadliwa biosynteza lub niedobór w diecie kwasów n-3, prowadzi może do miażdżycy, która jest chorobą zapalną (Spite i wsp. 2014). Terapeutyczna suplementacja rezolwinami D w hipercholesterolemii powoduje zmniejszony rozrost błony wewnętrznej naczyń i zmniejszenie infiltracji makrofagami uszkodzonych tętnic (Miyahara i wsp. 2013). W badaniach osób spożywających duże ilości tłustych ryb morskich, wykazano mniejszą częstość miażdżycy tętnic wieńcowych w porównaniu z osobami, które unikają w diecie produktów rybnych (Bang 1980). Dodatek kwasów n-3 do diet pacjentów odżywianych pozajelitowo, chorujących na nowotwory przewodu pokarmowego, był powodem znacznie podwyższonego stężenia mediatorów, takich jak leukotrieny B5 i B4 w osoczu oraz znacznej redukcji cytokin prozapalnych takich, jak IL-6, TNF- α i jądrowego czynnika- κ B (Wang i wsp. 2012). U pacjentów z nefropatią suplementowanych kwasami n-3 zaobserwowano niższe stężenia mediatorów pochodzących z AA, z jednoczesnym zmniejszeniem białkomoczu (Zivkovic i wsp. 2012). Zespół Yang, suplementując pacjentów chorujących na mukowiscydozę z towarzyszącymi częstymi infekcjami, wykazał wysokie stężenia rezolwin w płwocinie i poprawę stanu zdrowia oraz wydolności oddechowej (Yang i wsp. 2012). Oceniono korzystny wpływ kwasów n-3 na zapobieganie powikłaniom cukrzycy, gospodarki lipidowej, zmianom miażdżycowym (Herrera i wsp. 2015). Uzyskanie podwyższonych stężeń RvD1 poprzez zwiększony udział n-3 w diecie powodowało zmniejszenie stężenia prozapalnych mediatorów we krwi. Wykorzystano te wyniki w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak stwardnienie zanikowe boczne (ALS), chorobie Parkinsona czy Alzheimerera (Xu i wsp. 2013). Podawanie pacjentom onkologicznym suplementów kwasów n-3 w trakcie trwania chemioterapii powodowało obniżenie stężenia białka – CRP (Leslie i wsp. 2014, Mocellin i wsp. 2016). U otyłych chorych, pomimo suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, stwierdzono niższe stężenia DHA w błonach komórkowych osób otyłych w porównaniu z grupą kontrolną (Klein-Platat i wsp. 2005). Przyczyną prawdopodobnie były dysfunkcje metaboliczne na szlaku syntezy u otyłych (Lassandro i wsp. 2015). W takich przypadkach proponowano podanie rezolwin w formie preparatu.

W diecie odpowiednia proporcja NNKT n-6 /n-3, powinna wynosić 4:1. Nadmierna ilość w diecie kwasów n-6, hamuje metabolizm kwasów n-3, przez co zostaje zakłócona

równowaga pomiędzy mediatorami lipidowymi pro i przeciwzapalnymi. Pierwszych odkryć związanych z metabolizmem (AA) dokonano w 1976 roku (Needleman i wsp. 1976, Vane, Corin 2003), natomiast Gryglewski opisał rolę tych mediatorów w powstawaniu zakrzepów naczyniowych. Metabolizm kwasu arachidonowego prowadzi do powstania tromboksanu A₂ i prostacykliny PGI₂. Rola prostacyklin w przeciwieństwie do tromboksanu (TXA₂) jest przeciwzakrzepowa. TXA₂ i PGI₂ wykazują wobec siebie działanie antagonizujące. PGI₂ uwalniana jest przez komórki śródbłonna naczyń z prostaglandyny H₂ (PGH₂) przez działanie enzymu syntazy prostacykliny TXA₂ przez płytki krwi. Równowaga między tworzeniem się i uwalnianiem PGI₂ i TXA₂ w krążeniu ma znaczenie w procesie wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, np. w patogenezie miażdżycy. Tromboksan A₂ jest czynnikiem zwężającym naczynia, podczas gdy prostacyklina rozszerza tętnice, zapobiega agregacji płytek krwi i rozpuszcza wstępnie uformowane skrzepliny (Gryglewski i wsp. 1978, 1980). Receptor dla PGI₂, IP można znaleźć na powierzchni różnych typów komórek. Stosunkowo niedawno odkryto właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne prostacykliny. Wskazuje się na udział PGI₂, np. w przebiegu zmian zapalno-alergiczych. Przy niedoborach receptorów IP dla PGI₂, obserwowano wzrost stężenia IL-4 i IL-5 oraz całkowitych IgE, jak również znaczny wzrost liczby leukocytów zapalnych w drogach oddechowych po ekspozycji na alergen (Takahashi 2002, Nagao i wsp. 2003). Podając analogi PGI₂, obserwowano wzmożony przepływ krwi przez poszerzone naczynia krwionośne wątroby, stąd sugestia zastosowania PGI₂ w stanach zapalnych wątroby w wyniku zakażeń wirusowych, zmian polekowych, poalkoholowych lub autoimmunologicznych (Yin 2007). Brak PGI₂ w śródbłonku może być przyczyną tworzenia komórek piankowatych w miażdżycy tętnic (Vane, Corin 2003, Nagaya 2010, Mitchell 2018). PGI₂ nazwano pierwszorzędowną prostaglandyną zaangażowaną w odpowiedzi na ból zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów (Pulichino i wsp. 2006, Stitham i wsp. 2011). PGI₂ obniża również ciśnienie tętnicze w płucach oraz nadreaktywność oskrzeli (Idzko 2007), reguluje przepływ krwi przez nerki, filtrację kłębuszkową oraz pośredniczy w uwalnianiu reniny (Kim 2008). Ponadto, PGI₂ reguluje wrodzoną oraz nabytą odpowiedź immunologiczną. Jej główne działanie ma w przeważającej mierze charakter przeciwzapalny lub immunosupresyjny. Moduluje funkcję komórek dendrytycznych, makrofagów, monocytów, komórek śródbłonna i eozynofiliów (Dorris, Pebles 2012).

Otyli pacjenci wykazują osłabioną odpowiedź na działanie ochronne tlenku azotu i prostacykliny. Ponadto, otyłość wisceralna sprzyja powstawaniu zakrzepów, indukuje dysfunkcję śródbłonna, a jak wykazał Grundy stan prozakrzepowy częściowo wynika z wad

płytek krwi (Grundy 2002). Płytki krwi biorą udział w aterotrombozie, czyli zakrzepowych powikłaniach miażdżycy oraz w uwalnianiu cytokin, chemokin, czynnika wzrostu i mediatorów prozapalnych (Davi, Patrono 2007). Od wielu lat, sugestia że to otyłość jest niezależnym czynnikiem powodującym miażdżycę jest kwestią sporną. W większości przypadków wystąpienia miażdżycy i otyłości obecne było nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i insulinooporność. Udowodniono, że współtowarzysząca otyłości insulinooporność ma bezpośredni wpływ na ryzyko chorób serca (Smiley 2001). Ponadto, stan zapalny i podwyższone wartości białka CRP korelowały z podwyższonymi stężeniami cytokin, a te przyczyniały się do destabilizacji blaszki miażdżycowej (Blake, Ridker 2001). Co więcej, adipocyty sprzyjają nadprodukcji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), który identyfikuje się z powstającym stanem prozakrzepowym, rozwojem miażdżycy oraz zakrzepicy wieńcowej, towarzyszącej pęknięciu blaszki miażdżycowej (Mertens i wsp. 2001). W badaniach przeprowadzonych przez zespół Russo, zaobserwowano u otyłych pacjentów, zmniejszoną zdolność prostacyklin do aktywacji syntezy cAMP oraz zapobieżenia agregacji płytek (Russo i wsp. 2012). Bhat i Ferreira, w badaniach ludzi otyłych, wskazali zaburzoną zdolność prostacykliny do hamowania interakcji płytek krwi z kolagenem. Według Bhat dysfunkcja płytek krwi, charakterystyczna dla otyłości, przejawia się wzmożoną aktywnością i zarazem opornością na środki przeciwapagregacyjne (Ferreira i wsp. 2006, Bhat 2008). W badaniach z udziałem dzieci ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, zanotowano niższe stężenia PGI₂ w surowicy, w porównaniu z grupą kontrolną (Yuriy i wsp. 2015). Trening wysiłkowy podwyższał poziom PGI₂ w osoczu (Nyberg i wsp. 2014). W badaniach z udziałem kobiet przyjmujących estrogeny wykazano, że hormony podwyższają stężenia prostacykliny we krwi (Sobrinho i wsp. 2010, Raz i wsp. 2014).

Podsumowując uzyskane wyniki u pacjentów gr. III, które cechowała: istotna redukcja tkanki tłuszczowej, poprawa wartości ciśnienia krwi, gospodarki lipidowej, glukozy, korzystne zmiany stężeń cytokin przeciwzapalnych, a także podwyższone stężenia prostacykliny w porównaniu do wyników uzyskanych u pacjentów gr. II i I, trzeba podkreślić znaczący wpływ odpowiedniego postępowania dietetycznego i zabiegu BIB. Uzyskanie poprawy parametrów badań może świadczyć o zmniejszeniu ryzyka wystąpienia miażdżycy u pacjentów. Analizując wyniki uzyskanych stężeń prostacykliny, wskazano różnice statystycznie istotne pomiędzy grupą I i II, I i III i co istotne jest pomiędzy grupą II i III. Choć pomiary stabilnej frakcji 6-keto-PGF_{1-α} były często oznaczane w moczu lub osoczu i interpretowane jako wartość wymierna nieenzymatycznego produktu PGI₂ (Presser i wsp. 1991, Haslam, McClenaghan 1998, Waller, Sampson 2018a, Waller, Sampson 2018b), to

sugeruje się oznaczenia PGI₂ jednocześnie w obu materiałach biologicznych (Haslam, McClenaghan 1998). Aczkolwiek w piśmiennictwie mają miejsce wyłącznie interpretacje wartości uzyskanych z surowicy pacjentów (Nyberg i wsp. 2014, Yuriy i wsp. 2015).

Izoprostany to naturalne związki powstające w wyniku nieenzymatycznej, wolnorodnikowej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. W procesie syntezy izoprostanów – RFT, odrywają atom wodoru, np. z AA i nasilają reakcję łańcuchową. Powoduje to powstanie trzech form rodnikowych, które następnie poddane procesowi wewnętrznej cyklizacji, poprzez redukcję wodorem form prostaglandynowych, prowadzą do utworzenia czterech regioizomerów posiadających pierścien typu F. Każdy z tych regioizomerów może wytworzyć osiem racemicznych diastereomerów (De Zwart i wsp. 1999). Powstający izoprostan 8-iso-PGF₂α jest obiektywnym wskaźnikiem całkowitego stresu oksydacyjnego w organizmie człowieka. Zaletą pomiaru izoprostanu 8-iso-PGF₂α jest bezpośrednia zależność od poziomu wolnych rodników tlenowych. Charakteryzuje się on znaczną stabilnością w materiale biologicznym związaną z nasyconym charakterem pierścienia cyklopentanu, dzięki czemu jest dobrym markerem diagnostycznym, który występuje w warunkach prawidłowych i patologicznych. W formie zestryfikowanej 8-iso-PGF₂α znajduje się głównie w tkankach natomiast w płynach ustrojowych w formie wolnej. Niekontrolowana synteza izoprostanu 8-iso-PGF₂α jest hamowana przez wysoki poziom naturalnych przeciwutleniaczy obecnych w krwi i innych płynach ustrojowych. Izoprostany charakteryzują się krótkim okresem półtrwania w krwi, który wynosi około 16 minut i są usuwane z organizmu głównie przez płuca i nerki, stąd stężenie izoprostanów w moczu bywa wyższe niż we krwi (Erve i wsp. 2017). Odgrywają one również istotną rolę w patologii komórki. Związki te mogą powodować oksydacyjne uszkodzenia błony komórkowej lub błon organelli komórkowych. Cząsteczka izoprostanu, wpływa na płynność i integralność błon fosfolipidowych poprzez zmianę oddziaływania międzycząsteczkowego. Zmiany te są powodowane przez rearanżację wiązań podwójnych i grup hydroksylowych w cząsteczce izoprostanu, która jest stabilizowana kowalencyjnie pięcioczłonowym pierścieniem (Morrow i wsp. 1994). Ilościowe oznaczenie izoprostanów dostarcza wiarygodnego i czułego wskaźnika przemian peroksydacyjnych lipidów *in vivo*, pozwalając na oszacowanie udziału wolnych rodników w patofizjologii wielu chorób. Przeprowadzono liczne badania, które pozwoliły na ustalenie wartości referencyjnych poziomu izoprostanów w osoczu krwi ludzkiej oraz w moczu. Wydzielane z fosfolipidów przez fosfolipazę A₂, krążą we krwi i są wydzielane z moczem. Analiza poziomu izoprostanów jest wykorzystywana do monitorowania poziomu stresu oksydacyjnego i ewaluacji czynników ryzyka lub skuteczności

terapii w przebiegu niektórych chorób, takich jak: miażdżycy tętnic, cukrzyca insulinozależna, hipercholesterolemia, otyłość, choroby neurodegeneracyjne, astma czy zapalenia płuc (Morrow i wsp. 1994, Souvignet i wsp. 2000, Erve i wsp. 2017, Erve 2018). U osób otyłych obserwowano przewlekłą aktywację płytek krwi, zwiększoną syntezę proagregujących izoprostanów w wyniku zwiększonego stresu oksydacyjnego (Davi i wsp. 2002). Utrata masy ciała zmniejszała syntezę prozakrzepowych izoprostanów. Wykazano, że 8-iso-PGF₂α stymuluje skurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych mózgu, serca oraz nerek.

Obecnie prowadzone są badania nad nowymi strategiami terapeutycznymi, które zmniejszyłyby endogenną syntezę patogennych izoprostanów. Sugeruje się, że 8-iso-PGF₂α pośredniczy w patogenezie zespołu wątrobowo-nerkowego (Morrow i wsp. 1994). Oprócz tego, związek ten generowany jest w dużych ilościach w organizmie człowieka, osłabiając farmakologiczne działanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs), w tym przeciwwkrzepliwy wpływ aspiryny (kwasu acetylosalicylowego). Hamowanie działania niektórych leków odbywa się poprzez stymulację receptora tromboksanu w błonie komórkowej płytek krwi. W warunkach stresu oksydacyjnego 8-iso-PGF₂α może zwiększać ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych u pacjentów z chorobami układu krążenia, w tym niedokrwiennego udaru mózgu lub zawału mięśnia serca (Patrignani 2003). Niektóre izoprostany, zwłaszcza 8-iso-PGE₂ wykazują działanie prozapalne oraz zwiększają wrażliwość obwodowych receptorów bólowych na bodźce nocyceptywne. Działanie to może minimalizować przeciwbólowe działanie leków przeciwzapalnych, stosowanych w terapii stanu zapalnego indukowanego stresem oksydacyjnym (Evans i wsp. 2000).

Wysoka specyficzność izoprostanu w stosunku do peroksydacji lipidów spowodowała, że stał się wiarygodnym biomarkerem stresu oksydacyjnego (England i wsp. 2000). W licznych badaniach wykazano istotnie wyższe stężenia izoprostanów u osób otyłych w porównaniu z grupami kontrolnymi z prawidłowymi wartościami BMI. Wykazano dodatnią korelację z obwodem talii oraz otluszczeniem wisceralnym (Basu 2008, Kanaya i wsp. 2011, Dennis i wsp. 2013, Kaikkonen i wsp. 2013). Ludzie otyli narażeni są na większy stres oksydacyjny (Milne i wsp. 2015). Choroby metaboliczne nasilają peroksydację lipidów, zwiększając stężenia izoprostanów.

Wiadomym, że składniki diety bezpośrednio lub pośrednio regulują czynniki homeostatyczne. W ostatnich latach coraz więcej miejsca zajmują badania podkreślające udział diety w zapobieganiu i przebiegu chorób. Wiadomo, że niektóre składniki diety, jak: witaminy, barwniki roślin, bioflawonoidy, taniny, kwasy tłuszczowe i inne związki należące do grupy fitamin, są związkami bioaktywnymi, których ilość w diecie zwiększa się celowo. Fitaminy to

grupa związków roślinnych, fizjologicznie czynna o zbliżonym działaniu do witamin. Sklasyfikowano fitaminy jako fenolowe antyoksydanty (flawonoidy, polifenole), fitoestrogeny (izoflawony, lignany), triozywiązki (sulfidy, tiole, izotiacyanaty) i karotenoidy (Hasik 2001). Ze względu na powiązania stresu oksydacyjnego ze stylem życia, w wielu pracach przebadano zależność wpływu składników diety na tworzenie się izoprostanów. Wykazano korzystny wpływ suplementacji: witaminą E (efekty minimum po 8 tygodniach suplementacji dawką 1600 IU) (Roberts i wsp. 2007), witaminą C (w dawce 1000 mg dziennie, przez okres minimum 2 miesięcy) na stężenia izoprostanów (Block i wsp. 2005, Dorjgochoo i wsp. 2012). Zaobserwowano istotny spadek stężenia izoprostanu, u pacjentów z chorobami o podłożu zapalnym, którym z dietą wprowadzono większe dawki antocyjanów, pochodzących z jagód, truskawek i porzeczek (Khan i wsp. 2014, Alvarez-Suarez i wsp. 2014), soku z wiśni (Traustadóttir i wsp. 2009). Spożywanie 250 g borówek przez 6 tygodni, znacząco wpłynęło na zmniejszenie stężenia izoprostanu w osoczu (McAnulty i wsp. 2011). Wyższe spożycie warzyw kosztem czerwonego mięsa, także przyczyniło się do spadku stężenia izoprostanu w osoczu pacjentów (Meyer i wsp. 2013). Spożycie pięciu porcji warzyw dziennie, w tym sporych ilości kapusty, było powodem niskiego utrzymującego się stężenia izoprostanu w porównaniu z osobami, w diecie których dominowało mięso czerwone (Jiang i wsp. 2014).

Wykazano, że acetaminofen modyfikuje nieenzymatyczną peroksydację lipidów. Zastosowany u pacjentów z posocznicą wywierał działanie ochronne zmniejszając oksydacyjne uszkodzenia komórek indukowane przez hemoglobinę (Janz i wsp. 2013). Wykazano korelację spadku stężeń izoprostanu w surowicy u wcześniaków odżywianych pozajelitowo dietą wzbogaconą dodatkiem tłuszczu o odpowiednim stosunku (9:1) kwasów n-6 i n-3 (Kaikkonen i wsp. 2013, Deshpande i wsp. 2014).

Izoprostan został zaproponowany jako marker niedoboru antyutleniaaczy, a ponieważ stres oksydacyjny cechuje brak zdolności naturalnych mechanizmów obrony antyutleniającej organizmu, to struktura zaprojektowanej diety o cechach antyoksydacyjnych, nie była przypadkowa. W grupie pacjentów otrzymujących autorską dietę wzbogaconą o flawonoidy, witaminy i kwasy tłuszczowe n-3 uzyskane wartości stężenia izoprostanu we krwi były najniższe w porównaniu z wynikami stężenia izoprostanu w surowicy przed zabiegiem implantacji balonu i odchudzania. Badane racje pokarmowe tej grupy pacjentów wykazywały zróżnicowane właściwości przeciwutleniające. Koktajle, które były podstawą diety, zawierały o wiele więcej związków bioaktywnych niż posiłki diety standardowej. Koktajle bazowały na warzywach i owocach takich jak: granat, malina, porzeczka, pomarańcza, jabłko, szpinak, jarmuż, natka pietruszki, imbir, burak, dynia, dodawano również siemię lniane. Na podstawie

uzyskanych danych i informacji dotyczącej wielkości i częstości porcji oszacowano dzienne pobranie składników bioaktywnych w diecie pacjentów. Dzielne pobranie składników przeciwutleniających, w zależności od rodzaju spożywanych koktajli, kształtowało się na poziomie: 5479,44–8414,58 $\mu\text{MTE}/\text{dzień}$ w przypadku pojemności przeciwutleniającej (TEAC), 1642,38 – 4896,44 $\mu\text{M TE}/\text{dzień}$ w przypadku zdolności redukujących i 1,20–2,23 g równoważników katechiny/dzień w przypadku zawartości polifenoli ogółem. Są to wartości wysokie, ponieważ nie obejmują one zawartości bioaktywnych składników pochodzących z napojów, w tym herbaty, która według Iłowa, wskazuje 60% całkowitego potencjału przeciwutleniającego diety, przy całkowitym potencjale przeciwutleniającym oszacowanym przez tych autorów na podstawie tabel ORAC, na poziomie ok. 9000 $\mu\text{MTE}/\text{dzień}$ (ok. 3500 $\mu\text{M TE}/\text{dzień}$ oprócz herbaty) (Iłow i wsp. 2012). Zawartość polifenoli ogółem w zastosowanej diecie autorskiej także była istotnie wyższa niż wskazywana przez Wilczyńską i Retel, które oszacowały ją na poziomie 0,441 g polifenoli/dzień (Wilczyńska, Retel 2011). Porównując otrzymane stężenia izoprostanu przed oraz po czasie 6–8 miesięcy po zabiegu usunięcia balonu, uzyskano różnice statystycznie istotne wyników pomiędzy grupami I a II i I a III, a ponadto pomiędzy grupami II i III.

W grupie kontrolnej pacjentów niestosujących się do zaleceń dietetycznych nie uzyskano znaczących zmian w stężeniu izoprostanu po zakończonym okresie obserwacji. Wartości stężenia izoprostanu w grupie II uległy redukcji, lecz w zdecydowanie niższym odsetku w porównaniu z grupą III.

Badania własne sugerują, że peroksydacja lipidów związana ze stresem oksydacyjnym jest wyraźnie zwiększona w grupie pacjentów otyłych. Takie wyniki otrzymano we wszystkich trzech badanych grupach przed zabiegiem, kiedy pacjenci zostali zakwalifikowani do zabiegu z powodu otyłości i nadmiernej ilości tkanki wisceralnej. Obecność w diecie silnie bioaktywnych antyutleniaczy, czego potwierdzenie można znaleźć w dostępnym piśmiennictwie, hamuje proces peroksydacji, co uzyskano w obserwacjach własnych. Biorąc pod uwagę, że redukcja tkanki tłuszczowej w organizmie pacjentów powodowała spadek stężenia izoprostanu oraz ilość czynników, które mogą wpływać na ostateczne wartości, należy zawsze zachować wysoką ostrożność w interpretacji wyników.

Od wielu dziesięcioleci na całym świecie podejmowana jest walka z otyłością. W 2004 roku Bays określił nową koncepcję, dążenia nie tylko do ograniczenia redukcji masy tkanki tłuszczowej, ale również korekty dysfunkcji tkanki tłuszczowej zwanej adiposopatią (Bays 2004). Oprócz adipocytów w tkance tłuszczowej znajdują się m.in. preadipocyty, limfocyty, makrofagi, mastocyty, eozynofile, fibroblasty oraz komórki ściany naczyń krwionośnych.

Skład i proporcje komórkowe zależą od stopnia otyłości oraz chorób towarzyszących (Guzik i wsp. 2017). Cytokiny wpływają na wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej, regulując proliferację, różnicowanie i aktywację limfocytów B, T, komórek NK, monocytów/makrofagów i granulocytów. Modułują zarówno odpowiedź komórkową, jak i humoralną. Wpływają one na funkcję dojrzałych neutrofilów poprzez ekspresję molekuł adhezyjnych i oddziaływanie na migrację tych komórek. Cytokiny lub grupy cytokin mogą działać antagonistycznie, addycyjnie lub synergistycznie. Dotyczy to zwłaszcza ich wpływu na reakcję ostrej fazy (Bion 2000). W adiposopatii obserwuje się zwiększony naciek makrofagów i wzrost stężenia cytokin lub chemokin: MCP-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α . W patogenezie zespołu metabolicznego związanego z adiposopatią uczestniczy także prozapalna cytokina IL-18. Chociaż wpływ zmian w stężeniu IL-18 jest znany, ekspresja receptora IL-18R, związek IL-18 z innymi markerami stanu zapalnego w tkance tłuszczowej w otyłości oraz cukrzycy typu 2 pozostaje niejasny (Ahmad i wsp. 2017). Naciek makrofagów wysoce koreluje z insulinoopornością. Makrofagi są aktywowane klasycznie typu I (M1) przez INF- γ , syntetyzowany przez Th1. Pobudza on M1 w adipocytach do produkcji cytokin prozapalnych TNF- α , IL-6, IL-12 i IL-23, jednocześnie hamując wytwarzanie IL-10, która ma działanie przeciwzapalne. Około 30% krążącej IL-6 pochodzi z tkanki tłuszczowej. Powoduje ona insulinooporność poprzez zmniejszenie ekspresji receptorów insuliny, zmniejsza adipogenezę oraz wydzielanie adiponektyny i wisfatyny a także stymuluje glukoneogenezę wątrobową. Obecność komórek zapalnych w adipocytach wpływa na sąsiadujące tkanki i narządy. Stan zapalny okołonaczyniowy, prowadzi do przebudowy naczyń, wytwarzania ponadtlenków, dysfunkcji śródbłonna z utratą biodostępności tlenu azotu (NO), przyczyniając się do choroby naczyniowej i miażdżycy tętnic (Guzik i wsp. 2017). W warunkach fizjologicznych obecność adiponektyny stymuluje M2 i limfocyty T regulatorowe (Treg) do wytworzenia cytokiny przeciwzapalnej IL-10, która zwiększa wrażliwość na insulinę i dysfunkcję tkanki tłuszczowej (Wolf i wsp. 2004). Odmiennie, makrofagi M2 (aktywowane alternatywnie typu II) biorą udział w procesach naprawczych, a stymulowane przez Th2, produkują cytokiny IL-4, IL-10 i IL-13, jednocześnie hamując produkcję IL-12 i IL-23 (Tabata i wsp. 2009).

W przewlekłej otyłości, zauważono, grupy makrofagów określonych, jako „crown-like-structures” wokół martwych adipocytów, przez co wskazuje na osłabione procesy fagocytozy (Lauterbach, Wunderlich 2017). Eozynofile, poprzez IL-4 i IL-13, sprzyjają polaryzacji makrofagów w kierunku M2, a więc mogą hamować stan zapalny w otyłości. Eozynofile obecne w wisceralnej tkance tłuszczowej są zaangażowane w utrzymanie alternatywnych aktywowanych makrofagów (AAM). Brak eozynofili może prowadzić do otyłości

i ogólnoustrojowej insulinooporności (Molofsky i wsp. 2013). W doświadczeniach na zwierzętach będących na diecie wysokotłuszczowej wykazano niedobór IL-5, który w znacznym stopniu upośledzał gromadzenie eozynofiliów w tkance tłuszczowej i powodował zwiększoną otyłość i insulinooporność (Molofsky i wsp. 2013).

W wygaszaniu reakcji zapalnej istotną rolę odgrywają również limfocyty Treg (CD3+ CD4+ CD25+) i pojawienie się cytokin przeciwzapalnych, takich jak TGF- β , IL-10 i IL-4 oraz IL-RA. Podstawowymi inhibitorami aktywacji i proliferacji limfocytów Th1/Th2 a także jednocześnie czynnikami hamującymi syntezę cytokin prozapalnych przez Th1 są IL-10 oraz TGF- β . Wstrzymują one także dojrzewanie komórek dendrytycznych, przyczyniając się do tolerancji antygeny podczas procesu prezentacji. Ponadto TGF- β , wpływając bezpośrednio na komórki części nieswoistej układu odpornościowego promuje rekrutację monocytów i granulocytów, hamując jednocześnie funkcje innych komórek, takich jak aktywowane makrofagi. TGF- β a w tym 5 różnych izoform (TGF- β 1–TGF- β 5) mogą mieć działanie pro i przeciwzapalne, w zależności od okoliczności (Pandiyani 2015). Na przykład TGF- β związany jest z proliferacją nabłonka żółciowego w chorobie dróg żółciowych. Wykazano również, że IL-10 i TGF- β indukują tolerancję i modulują odpowiedź immunologiczną (Jin i wsp. 2014).

Cytokina TGF- β wytwarzana jest przede wszystkim przez komórki jednojądrzaste, tj. aktywowane monocyty i limfocyty, głównie w miejscu reakcji zapalnej, gdzie osiąga stosunkowo wysokie stężenia (Stępień-Wyrobiec i wsp. 2008). Cechuje się wielofunkcyjnością w przebiegu reakcji fizjologicznych i patologicznych. Wykazuje zdolności immunosupresyjne w stosunku do limfocytów T i B. Cytokina TGF- β , stymuluje różnicowanie fibroblastów oskrzelowych, uczestnicząc w patogenezie astmy (Chałubiński, Kowalski 2017) bierze udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej. W cukrzycy obserwuje się nasilony stres oksydacyjny i indukcję ekspresji TGF- β 1. Cytokina TGF- β 1 promuje przerost komórek i gromadzenie macierzy pozakomórkowej w mezangium w obrębie naczyń, co zmniejsza szybkość filtracji kłębuszkowej i prowadzi do przewlekłej niewydolności nerek (Chang i wsp. 2016). We wczesnych etapach naprawy TGF- β jest uwalniany z płytek krwi, stymuluje chemotaksję komórek naprawczych, moduluje odporność i stany zapalne. W późniejszych etapach cechuje się silnym działaniem antyproliferacyjnym i apoptycznym na fibroblasty. TGF- β jest ważnym elementem mechanizmu zwapnienia tętnic (Toma, McCafrey 2012). Niskie stężenia tej cytokiny mogą korelować z wysoką aktywnością chorób z autoagresji, takich jak toczeń układowy (Sihan i wsp. 2015). Badania przeprowadzone na myszach wskazują, że szlak przekazywania sygnałów TGF- β odgrywa istotną rolę w chondrocytach i komórkach błony maziowej podczas rozwoju i progresji w chorobie zwyrodnieniowej stawów, kierując

chondrocyty w kierunku hipertrofii, promując różnicowanie komórek osteoprogenitorowych w osteoblasty oraz angiogenezę w kości podchrzęstnej, powodując także zwłóknienia (Shen i wsp. 2014). Tkanka tłuszczowa jest miejscem sekrecji prozapalnej TGF- β . Obserwuje się korelację między poziomami TGF- β a wystąpieniem otyłości zarówno u zwierząt jak i u ludzi (Lin i wsp. 2009). Wykazano, że ogólnoustrojowa blokada receptora dla TGF- β chroni myszy przed otyłością, cukrzycą, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (Samad i wsp. 1999). Cytokina TGF- β przekazuje sygnały za pośrednictwem podwójnych receptorów serynowych/treoninowych i czynników transkrypcyjnych zwanych Smads. Opisano istotną rolę komunikacji TGF- β / Smads3 w regulacji transkrypcji genów insuliny i funkcji komórek beta (Lin i wsp. 2009, Yadav i wsp. 2011, Tsurutani i wsp. 2011). Wiadomo, że zaburzenia metaboliczne związane z otyłością cechuje stan zapalny tkanki tłuszczowej, obecność martwych adipocytów, spadek aktywności adiponektyny, jak również zwłóknienie tkanki tłuszczowej (Sun i wsp. 2011, 2013, Trayhurn 2013). Buechler i wsp. szeroko opisali udział TGF- β w zwłóknieniu wątroby (Buechler i wsp. 2015). Uszkodzenie wątroby aktywuje gwiaździste komórki wątroby, które zaczynają się namnażać, promując syntezę czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF) i białka macierzy pozakomórkowej. Transformowanie TGF- β jest głównym czynnikiem profibrotycznym w zwłóknieniu wątroby i zwiększa ekspresję CTGF. CTGF stymuluje wiązanie TGF- β do jego receptora i w ten sposób zwiększa aktywność TGF- β . CTGF jest indukowany przez TGF- β , co wskazuje na autokrynną lub parakrynną pętlę, która nasila syntezę obu białek (Buechler i wsp. 2011). Cytokina TGF- β podwyższa również poziom CTGF w adipocytach, co do których wykazano, że hamują adipogenezę (Tan i wsp. 2008). Zablockowanie sygnalizacji TGF- β chroni przed otyłością, opornością na insulinę i stłuszczeniem wątroby. Alves i wsp. wykazali, że wyniszczeni pacjenci nowotworowi wykazują zmiany morfologiczne tkanki tłuszczowej podskórnej, w tym zmniejszenie adipocytów, atrofię tkanki tłuszczowej oraz tworzenie obszarów włóknistych i infiltrację komórek odpowiedzi immunologicznej (Alves i wsp. 2017). Zwłóknienia, spowodowane zwiększoną zawartością włókien kolagenowych, ale także ich nadmierną elastycznością i odkładaniem się fibronektyny były powiązane z rosnącą liczbą miofibroblastów i aktywnością TGF- β w tkance tłuszczowej podskórnej (Kwon, Pessin 2012). Bing oraz Dahlman i wsp. potwierdzili częste zwłóknienia w tkance tłuszczowej otyłych ludzi oraz zwierząt. Trzy izoformy o najwyższej ekspresji u ssaków to: TGF β 1, TGF β 2 i TGF β 3. Indukują one różne efekty biologiczne. Izofорма cytokiny TGF β 1 wydaje się odgrywać ważniejszą rolę w odpowiedzi na zwłóknienie (Bing i wsp. 2006, Dahlman i wsp. 2010). W obserwacji własnej stężenia TGF- β 1 były wyższe u wszystkich pacjentów przed zabiegiem, u których stwierdzono

otyłość i nadmiar tkanki tłuszczowej oraz jednocześnie podwyższone stężenie glukozy we krwi. Po zabiegu pacjenci grupy I nadal wykazywali wysokie, utrzymujące się stężenia TGF- β oraz glukozy we krwi. U pacjentów, u których odnotowano znaczącą redukcję masy tkanki tłuszczowej wisceralnej i stężenia glukozy na czczo, obserwowano spadek aktywności TGF- β . Nie wykazano różnic statystycznie istotnych pomiędzy wartościami badanych trzech grup, pomimo to na bazie wyników własnych można sądzić, że regulacja cytokiny TGF- β może jednak być pomocnym postępowaniem w zapobieganiu cukrzycy powiązanej z otyłością, ale to z pewnością wymaga dokładniejszych badań i potwierdzeń. Zastanawiające są wyniki pacjentów grupy II, u których dietą zredukowano masę ciała oraz obniżono stężenia glukozy we krwi, jednocześnie badania nie wykazały znaczącego zmniejszenia stężenia tej cytokiny. Prawdopodobnie, czynnikiem poprawiającym wyniki u pacjentów grupy III były składniki diety należące do żywności funkcjonalnej.

IL-1 jest prozapalną cytokiną w otyłości o przewlekłe podwyższonym stężeniu w osoczu (Lee 2016), jest wydzielana do krwi i ma działanie ogólnoustrojowe. Wykazano, że w warunkach zdrowia aktywność tej cytokiny jest niska, natomiast w warunkach choroby narasta (Burke i wsp. 2018). Tkanka trzustkowa, a w szczególności wysepki Langerhansa posiadają receptory dla interleukiny 1 typu I (IL-1R). Z tego powodu komórki β wysp trzustkowych są wyjątkowo wrażliwe na ligandy dla IL-1R, tzn. IL-1 α i IL-1 β , co sugeruje, że przekazywanie sygnału przez ten szlak wpływa bezpośrednio na regulację gospodarki glukozy (Burke i wsp. 2018). Niskie stężenia IL-1 β indukują wytwarzanie proinsuliny, tym samym obniżając poziom glukozy w surowicy, podczas gdy wysokie stężenia IL-1 β hamują wytwarzanie proinsuliny i indukują apoptozę komórek beta. Sugeruje się, że apoptoza komórek beta może być głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju cukrzycy typu 2. Antagonista receptora IL-1 (IL-1RA) jest silniej skorelowany ze wskaźnikami otyłości niż inne cytokiny (Knoop i wsp. 2018). Poza komórkami trzustki, odkryto receptory dla IL-1 w wątrobie, śledzionie i białej tkance tłuszczowej. Antagonista IL-1RA, którego synteza jest znacznie zwiększona u osób otyłych przyczynia się dodatkowo do przybierania na wadze, ze względu na działanie hormonalne i parakryne odpowiednio na podwzgórze i adipocyty (Juge-Aubry i wsp. 2003). Podawanie pacjentom z cukrzycą typu 2, antagonisty receptora IL-1 β , wywiera korzystny wpływ na kontrolę glukozy i funkcję komórek beta (Sloan-Lancaster i wsp. 2013, Bing 2015). W pracy przeglądowej Dymarskiej, która rozpatruje wpływ składników diety na modulowanie aktywności cytokin wykazała, że suplementacja pacjentów z cukrzycą tokoferolem powodowała zmniejszenie stężenia IL-1, IL-6 i TNF- α w surowicy (Całkosiński i wsp. 2011). Selen nie wykazał właściwości immunomodulujących na uwalnianie IL-1, IL-2

i IFN- γ (Zagrodzki 2004). Wykazano, że procyjanidyny obecne w kakao hamują syntezę IL-1 β i stymulują uwalnianie przeciwzapalnej IL-4 (Grajek 2007, Dymarska i wsp. 2013). W badaniach Cox i wsp. Wykazano, że makrofagi w hodowlach komórkowych, poddane działaniu nadtlenu wodoru i ATP w obecności rezolwiny RvD1, wykazują spadek syntezy oraz aktywności IL-1 β (Cox i wsp. 2015). Podobne wyniki wygaszania stanu zapalenia poprzez hamowanie syntezy cytokin prozapalnych za pośrednictwem rezolwiny uzyskali inni badacze (Rogerio i wsp. 2012, Eickmeier i wsp. 2013, de Oliveira i wsp. 2015).

W badaniach własnych stężenia IL-1 β w surowicy pacjentów wykazano wysokie wartości we wszystkich grupach przed zabiegiem BIB. Zbliżone wartości utrzymywały się po zabiegu u pacjentów I grupy i korelowały z utrzymującą się otyłością. Nieznacznie spadło stężenie w surowicy u pacjentów grupy II, natomiast znacząco zmniejszył się poziom IL-1 β w surowicy pacjentów grupy III stosujących autorską dietę. W badaniach własnych wykazano wysoką korelację pomiędzy korzystnym wzrostem stężenia RvD1 i spadkiem aktywności IL-1 β w surowicy pacjentów grupy III. Jednocześnie odnotowano różnice statystycznie istotne w tej grupie. Nie wykazano wpływu stężenia rezolwiny na aktywność IL-1 β w surowicy u pacjentów grupy I po okresie obserwacji. Stężenie tej cytokiny prozapalnej utrzymywało się statystycznie niezmiennie. W analizie statystycznej wartości stężenia IL-1 β , wykazano, różnice istotne pomiędzy grupą I a II oraz I a III i co istotne, pomiędzy grupą II a III. W II grupie pacjentów po zabiegu BIB spadek stężenia cytokiny IL-1 β był niezależny od RvD1.

IL-6 jest prozapalną cytokiną wydzielaną przez liczne tkanki, w tym przez mięśnie szkieletowe, krwinki białe, hepatocyty i tkankę tłuszczową (Makki i wsp. 2013). Poziomy IL-6 są skorelowane z wysokimi wartościami BMI oraz otyłością wisceralną (Sindhu i wsp. 2015). Stale utrzymujące się podwyższone stężenie IL-6 wiąże się z rozwojem insulinooporności (Sindhu i wsp. 2015) oraz zespołu metabolicznego (Bao i wsp. 2015). Charles z zespołem badawczym analizował wyniki uzyskane od ponad tysiąca amerykańskich pacjentów, u których wartości glukozy na czczo były podwyższone (średnio 100 mg/dL). Dokonano pomiarów stężeń IL-6 i IL-1RA, wartości BMI (40% badanych miało otyłość, 10% otyłość olbrzymią), wskaźnika HOMA-IR ($\text{HOMA-IR} = \text{insulina na czczo} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glukoza na czczo} (\text{mg/dl}) \div 405$). Badania te jako pierwsze wskazały na związek stężenia IL-6 i IL-1RA z otyłością i insulinoopornością, podczas gdy IL-10 wykazywała działanie przeciwstawne (Charles i wsp. 2011). Powiązanie wysokich poziomów IL-1RA z HOMA-IR jest interesujące, ponieważ cukrzyca związana z otyłością często poprzedza hamowanie ekspresji receptora insuliny przez cytokiny zapalne. Sugeruje się, że IL-1-RA (ale nie IL-6) ma wpływ na oporność na insulinę niezależnie od otyłości. Niektórzy badacze postulowali, że brak

równowagi między IL-1 i IL-1RA może być odpowiedzialny za rozwój insulinooporności i cukrzycy typu 2 (Meier i wsp. 2002). Istnieją dowody na to, że podwyższenie poziomu IL-1 bez wystarczającej odpowiedzi hamującej IL-1RA powoduje rozwój insulinooporności i cukrzycę typu 2. W badaniu Charles i wsp. IL-1RA był białkiem najsilniej związanym z otyłością i insulinoopornością (Charles i wsp. 2011) W innym badaniu z udziałem otyłych kobiet wykazano podwyższony stan zapalny i towarzyszące wyższe stężenia IL-6 oraz TNF- α , przy jednoczesnym niskim stężeniu adiponektyny (Kordoni, Panagiotakos 2018). Sekrecja IL-6 jest regulowana przez kilka czynników fizjologicznych lub patologicznych: hormony, cytokiny, dietę, aktywność fizyczną, stres, niedotlenienie i inne. Cytokina IL-6, pochodząca z tkanki tłuszczowej może wywierać wpływ na metabolizm poprzez szereg mechanizmów, w tym ekspresję genu specyficznego dla tkanki tłuszczowej, uwalnianie trójglicerydów, obniżenie poziomu lipazy lipoproteinowej, wrażliwość na insulinę (Eder i wsp. 2009). Lepsze zrozumienie tych mechanizmów może przyczynić się do zapobiegania otyłości i jej leczenia, zwłaszcza, że niektóre z czynników regulujących sekrecję tej interleukiny należą do modyfikowalnych. Mauer i wsp. odkryli odmienną rolę IL-6. Otyłe myszy z inaktywowanym genem kodującym IL-6R α , receptora dla IL-6 w komórkach szpikowych, prezentowały objawy hiperglikemii ze względu na rozwój insulinooporności. Pojawiły się objawy zapalenia i zmiana polaryzacji makrofagów. Myszy były odporne na alternatywną polaryzację makrofagów za pośrednictwem IL-4 i wykazywały zwiększoną podatność na endotoksemię indukowaną lipopolisacharydem (LPS). IL-6 uczestniczy w alternatywnej aktywacji makrofagów. Rozpatrywana jest też rola IL-6 w ograniczaniu stanu zapalnego (Mauer i wsp. 2014). W prospektywnych badaniach kontrolnych Schmatz i wsp. wzięło udział 60 pacjentów w tym połowa po zabiegach bariatrycznych Roux-en-Y. Średnia wartość BMI wynosiła $43,09 \pm 3,3$ kg/m². Pacjenci po 12 miesiącach po zabiegu, uzyskali redukcję masy ciała do wartości BMI średnio 25 kg/m². W odchudzanej grupie chorych z cukrzycą wystąpił znaczny spadek stężeń glukozy do 99 mg/dl i utrzymywał się na tym poziomie przez czas 12 miesięcy po operacji. Stężenia IL-6, IL-1 i TNF- α znacznie zmniejszyły się zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i u pacjentów bez cukrzycy. Stężenia adiponektyny wykazywały wzrost jeszcze po 12 miesiącach od operacji u tych pacjentów. Nie obserwowano istotnych różnic statystycznych w stężeniach badanych cytokin u pacjentów z grupy kontrolnej (Schmatz i wsp. 2017). U pacjentów z otyłością olbrzymią zauważono wyjątkowo wysokie stężenia IL-6 oraz leptyny przed wykonaniem zabiegu bariatrycznego. Zwiększa to ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (Gomez-Zamudio i wsp. 2016). W otyłości

obserwowano dzięki udziałowi IL-6 zmniejszenie ekspresji transportera glukozy-4 i receptora insulinowego-1, a także adiponektyny.

W badaniach własnych u pacjentów przed zabiegiem BIB stwierdzono wysoką korelację pomiędzy otyłością i wyższymi stężeniami IL-6. W wyniku redukcji masy ciała zanotowano spadek stężenia tej cytokiny w grupie II i III oraz różnice istotne statystycznie, stężenia poziomu IL-6 u pacjentów pomiędzy grupami I a II, I a III oraz grupa II a III. Ponadto, podwyższonym stężeniom IL-6 towarzyszył spadek stężenia adiponektyny przed zabiegiem u pacjentów we wszystkich trzech grupach. Po znaczącej redukcji masy ciała po zabiegu, obserwowano jednak znaczne zmniejszenie stężenia IL-6 wraz ze wzrostem stężenia w krążeniu adiponektyny, która była ważnym czynnikiem hamującym proces zapalny. Różnice statystycznie istotne stężenia IL-6 we krwi uzyskano pomiędzy grupą II a III.

Pośród głównych mediatorów odpowiedzi zapalnej jest także TNF- α , który może zaburzać regulację szlaków sygnałowych insuliny przez fosforylację białka receptora-1 insuliny-1 (IRS-1) w resztach seryny przez kinazy, co w konsekwencji zapobiega interakcji z podjednostką beta receptora insulinowego (Rao 2012). Wcześniejsze badania donoszą o nadekspresji TNF- α w tkance tłuszczowej zarówno w przypadku otyłości u ludzi, jak i u zwierząt, oraz o związku między zmniejszonym stężeniem TNF- α a redukcją masy ciała (Fikova i wsp. 2009, Cabrera i wsp. 2010, Schmatz i wsp. 2017). Wraz z IL-6, TNF- α nazwany został negatywnym regulatorem ścieżki insuliny. Wykazano, że TNF- α , wpływa na obniżenie poziomu adiponektyny (Orostica i wsp. 2015). Hamuje multimeryzację i sekrecję adiponektyny zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (He i wsp. 2016). Pina i wsp. oceniali pacjentów otyłych z zespołem metabolicznym z towarzyszącą łuszczycą, aplikując adalimumab – lek immunosupresyjny (rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw TNF- α). Uzyskano poprawę parametrów stanu zapalnego (Pina i wsp. 2015). Netto i wsp. badali stan zapalny i parametry układu krzepnięcia tuż po zabiegach bariatrycznych i porównawczo po upływie 6 miesięcy. Wykazano statystycznie istotne różnice zmniejszenia stężenia TNF- α oraz leptyny w porównaniu do wysokich wartości sprzed operacji (Netto i wsp. 2015). Wykazano, że TNF- α zmniejsza multimeryzację adiponektyny oraz sekrecję przez zmianę modyfikacji wiązania dwusiarczkowego w retikulum endoplazmatycznym. Zmieniona multimeryzacja adiponektyny może tłumaczyć niskie stężenia, które wskazano u pacjentów otyłych wszystkich trzech badanych grup przed zabiegiem BIB.

W badaniach własnych wykazano korelację ujemną pomiędzy TNF- α , a adiponektyną. Odnotowano utrzymujące się wysokie stężenie TNF- α u pacjentów grupy I po sześciu

miesiącach obserwacji. W grupie II oraz III obserwowano istotne zmniejszenie stężenia TNF- α z jednoczesnym wyższym stężeniem adiponektyny we krwi. Stwierdzono różnice statystycznie istotne pomiędzy stężeniem TNF- α w grupach I i II oraz I i III.

Wygaszenie zapalenia jest inicjowane przez cytokiny przeciwzapalne jak IL-10, które wpływają hamująco na wytwarzanie i wydzielanie czynników zapalnych. Oprócz tego, produkowane są rozpuszczalne receptory dla niektórych cytokin, autoprzeciwciała, naturalne inhibitory blokujące działanie metaloproteinaz i inne białka hamujące/blokujące czynniki zapalne. Udowodniono, że adiponektyna nasila sekrecję IL-10 (Dąbrowska i wsp. 2011). Adiponektyna ogranicza też nasilenie procesu zapalnego w ścianie naczyń krwionośnych, hamując szlak sygnałowy z udziałem NF- κ B oraz stymuluje wytwarzanie IL-10 (Falco-Pires i wsp. 2012, Ouchi i wsp. 2012). Wykazano, że IL-10 tłumy procesy zapalne wywoływane przez TNF- α , IL-6 i IL-1 i działa ochronnie na śródbłonek naczyń u chorych na cukrzycę (Jung i wsp. 2008). Ponadto, IL-10 hamuje aktywność Th17. Niska aktywność IL-10 jest związana z zespołem metabolicznym, wzrostem BMI oraz insulinoopornością oraz cukrzycą typu 2 (Bluher i wsp. 2005, Owczarczyk-Saczonek, Placek 2017). Obserwowano wzrost stężenia IL-10 u otyłych wraz z redukcją masy ciała, z drugiej strony sugeruje się, że niedobór IL-10, może predysponować do otyłości (Jung i wsp. 2008). Obserwacje czterdziestu pacjentów po operacji bariatrycznej po 6 miesiącach wykazały redukcję stanu zapalnego i wzrost stężenia adiponektyny oraz IL-10 w surowicy pacjentów, w porównaniu do wartości sprzed operacji (Netto i wsp. 2015, Borges i wsp. 2015). W otyłości olbrzymiej, w surowicy pacjentów wykazano niskie stężenia IL-10 oraz adiponektyny, przy jednoczesnym wzroście stężeń cytokin prozapalnych, co zwiększało ryzyko rozwoju miażdżycy (Gomez-Zamudio i wsp. 2016). Leon-Cabrera i wsp. przebadali pacjentów z otyłością olbrzymią i towarzyszącym obturacyjnym bezdechem sennym, porównując do grupy kontrolnej pacjentów z otyłością. Autorzy sugerują, że wyniki podwyższonych cytokin prozapalnych – w tym, TNF- α i IL-12 oraz wyraźny spadek stężenia IL-10, mogą mieć bezpośredni związek z mechanizmami stymulującymi powstawanie obturacyjnego bezdechu sennego (Leon-Cabrera i wsp. 2015).

Analizując średnie stężenia IL-10 w badaniach własnych, wykazano niskie wartości w surowicach wszystkich pacjentów otyłych przed zabiegiem BIB i przed stosowaniem diety. Podobne stężenia utrzymywały się po zabiegu w I grupie pacjentów. Nieznacznie wzrosło stężenie badanej cytokiny w grupie II oraz istotnie wyższe okazało się u pacjentów III grupy. Jak wykazano wzrost stężenia IL-10, korelował dodatnio ze wzrostem stężenia adiponektyny w grupie III u pacjentów po zakończeniu okresu terapii. W surowicy pacjentów grupy I obserwowano utrzymujący się niski poziom IL-10, korelujący z niskim stężeniem

adiponektyny. Układ odpornościowy człowieka może podlegać immunomodulacji poprzez szczepki bakterii probiotycznych zasiedlających jelita. Wiadomo, że mechanizmy tych reakcji są szczepowo zależne. Nie wszystkie szczepki, choć należące do probiotyków cechuje zdolność do immunomodulacji. Stan zapalny towarzyszący otyłości jest uznany za efekt przenikania przez barierę jelitową antygenów bakteryjnych. W badaniach *in vitro*, w hodowlach limfocytów stymulowanych fitohemaglutyniną (PHA) oraz bez stymulacji, potwierdzono zdolność szczepów probiotycznych (użytych w badaniu własnym u pacjentów III grupy) do indukcji sekrecji IL-10. Najsilniejsze stymulujące właściwości, około dwukrotnie większe w porównaniu do kontroli, wykazały szczepki *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* oraz *Lactococcus lactis*. Szczepki *Lactobacillus acidophilus* stymulowały sekrecję IL-10 w równym stopniu, co w kontroli (Marlicz 2012). Użycie takiego składu szczepów probiotycznych było zatem uzasadnione.

Wpływ probiotyków na biomarkery zapalne bywa kontrowersyjny. Zakłada się, że wytwarzanie cytokin jest modulowane przez probiotyki; jednak efekt ten jest swoisty dla szczepu (Borchers i wsp. 2009) i zależny od antygenów powierzchniowych bakterii. Wykazano znaczące obniżenie poziomu IL-6 w grupach osób otyłych, przyjmujących *Lactobacillus casei* *Shirota* bez istotnych zmian w poziomach stężeń TNF- α lub CRP (Andreasen i wsp. 2010, Gobel i wsp. 2012). Gobel i wsp. podczas 12 tygodni obserwacji wysokości ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego), glukozy na czczo, peptydu C, cholesterolu, frakcji LDL i HDL cholesterolu, TG, białka C-reaktywnego, IL-6, TGF- α , oraz kalprotektyny kałowej nie wykazali żadnych zmian (Gobel i wsp. 2012). Odmienne wyniki uzyskał zespół badawczy An, który zastosował u otyłych suplementację szczepami *Bifidobacterium longum*. Okazało się, że pod wpływem pałeczek kwasu mlekowego nastąpiła redukcja masy ciała oraz tkanki tłuszczowej, w surowicy krwi obniżył się poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, TG, glukozy, leptyny, AST, ALT i lipazy oraz enzymów (β -glukozydazy, β -glukuronidazy i tryptofanazy), a także stężenie IL-6 oraz TNF- α (An 2011).

Timmerman i wsp. badali ochronne działanie szczepów z rodzaju *Lactobacillus* i *Lactococcus* (użytych w badaniach własnych u pacjentów grupy III), które ocenili w testach *in vitro* przy pomocy pomiaru potencjału przezbłonowej oporności (ang. Trans Epithelial Electric Resistance TEER) (Timmerman i wsp. 2014). Wykazano różniące właściwości poszczególnych szczepów w zapobieganiu uszkodzeniu bariery jelitowej spowodowanego 24-godziną ekspozycją na działanie prozapalnych cytokin TNF- α i IL-1 β . Spośród sześciu zastosowanych szczepów tylko *Bifidobacterium lactis* NIZO 3882 wykazał najsłabsze właściwości ochronne. Zastosowanie pozostałych szczepów zwiększyło stężenia

przeciwzapalnych cytokin: były to *Lactococcus lactis* NIZO 3671, *Lactobacillus plantarum* NIZO 3673 oraz *Lactobacillus casei* NIZO 3672 (Timmerman i wsp. 2014).

RFT powstają w przewlekłych chorobach zapalnych, w tym w otyłości. Uważa się, że produkcja RFT przez retikulum endoplazmatyczne adipocytów, jest jedną z możliwych przyczyn podwyższonego poziomu cytokin obserwowanych w otyłości (Sanchez i wsp. 2011). Dochodzi do stresu oksydacyjnego. Efektem stresu jest utlenianie i uszkodzanie makromolekuł, takich jak białka czy lipidy, DNA i enzymów zaangażowanych w produkcję energii. Dochodzi do uszkodzenia komórek, deficytu energetycznego i przyspieszenia śmierci komórek przez apoptozę i martwicę. Wyniki badań wskazują, że stres oksydacyjny może odgrywać ważną rolę w patogenezie i rozwoju chorób współistniejących z otyłością (Chrysohoou i wsp. 2007, Monzo-Beltran i wsp. 2017). Wykazano zależność między uszkodzeniem komórek indukowanym stresem oksydacyjnym, a powikłaniami klinicznymi u otyłych pacjentów bariatrycznych (Donmez-Altuntas 2014, Monzo-Beltran i wsp. 2017). Działanie RFT jest równoważone działaniem przeciwutleniającym poprzez nieenzymatyczne antyutleniacze, a także enzymy antyoksydacyjne. Do najskuteczniejszych enzymów przeciwutleniających należą: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT) i peroksydaza glutationowa (GSH-Px) (Sanchez i wsp. 2011, Schmatz i wsp. 2017).

U sześćdziesięciu pacjentów wykazano znaczący wzrost aktywności SOD w 3, 6 i 12 miesiącu po operacji wśród pacjentów otyłych i otyłych pacjentów z cukrzycą. W grupie otyłych aktywność CAT wzrastała stopniowo w 3, 6 i 12 miesiącu po operacji. W grupie pacjentów bariatrycznych, chorych na cukrzycę, wzrost ten obserwowano już miesiąc po operacji. Warto zauważyć, że aktywność CAT u pacjentów bariatrycznych chorych na cukrzycę była istotnie niższa przed operacją w porównaniu z grupą tylko otyłych chorych (Schmatz i wsp. 2017). W badaniu Schmatza obserwowano również niskie stężenia SOD i CAT u otyłych pacjentów w obydwu grupach przed leczeniem. Zmniejszenie stopnia peroksydacji lipidów obserwowali też inni autorzy. Wraz z utratą masy ciała u otyłych pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy po operacji potwierdzono wzrost aktywności SOD i CAT (Murri i wsp. 2010, Dadalt i wsp. 2013). Zbliżone wyniki badań uzyskano podczas rocznej obserwacji pacjentów po laparoskopowej plastyce żołądka. U 21 pacjentów ze średnią wartością BMI $>40\text{kg/m}^2$ oznaczono stężenia markerów, określających stan zapalny i uszkodzenia oksydacyjne. Pomiarów dokonano w dniu zabiegu oraz w 1, 3, 6 i 12 miesiącu po operacji. U pacjentów zdiagnozowano dodatkowo: hiperinsulinemię, dyslipidemię, otłuszczenie wątroby, astmę, nadczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, cukrzycę typu 2 i zespół metaboliczny. U wszystkich pacjentów obserwowano redukcję masy

ciała aż do końcowych średnich wartości 31,2 kg/m². Już po 1 miesiącu odnotowano poprawę regulacji gospodarki glukozy, wzrost stężenia insuliny, spadek wartości triglicerydów i cholesterolu całkowitego. W 3 miesiącu wartości wskaźnika Homa uległy redukcji i po roku uzyskano średnie wartości zbliżone do grupy kontrolnej zdrowych osób. Wartości SOD i CAT były zdecydowanie niższe w grupie pacjentów przed zabiegiem w porównaniu z grupą kontrolną. Z każdym miesiącem pomiarów średnie wartości obu enzymów rosły, zbliżając do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Aktywność GSH-Px u pacjentów w dniu zabiegu była dużo niższa od grupy kontrolnej, a po roku czasu uległa wzrostowi. Ostatecznie nie wykazano różnic statystycznie istotnych w porównaniu z grupą kontrolną. W dniu zabiegu oznaczono wartości MDA, które dodatnio korelowały z masą tkanki tłuszczowej i były zdecydowanie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Po roku poziom MDA obniżył się, jednak nie osiągnął wartości porównywalnych z grupą kontrolną (Monzo-Beltran i wsp. 2017).

Jak podaje Dadalt i wsp. u pacjentów w 6. miesiącu po operacji bariatrycznej odnotowano zmniejszenie stresu oksydacyjnego związanego ze wzrostem aktywności SOD i CAT (Melissas i wsp. 2006, Dadalt i wsp. 2013). SOD jest głównym enzymem o działaniu antyoksydacyjnym (Pawłowska i wsp. 2016). W badaniach własnych wykazano różnice istotnie statystyczne pomiędzy stężeniami CAT i SOD w grupie I i III oraz II i III po zakończonym okresie leczenia. We wszystkich trzech obserwowanych grupach wykazano niską aktywność obu enzymów przed zabiegiem BIB.

Zmniejszenie aktywności tych enzymów może prowadzić do gromadzenia anionu O₂ i H₂O₂, z którego reakcji Fentona, wytwarzane są wysoce reaktywne rodniki HO, co może powodować peroksydację lipidów, a także utleniać białka i DNA, prowadząc do dysfunkcji komórek oraz rozwoju chorób współistniejących z otyłością. Wzrost aktywności SOD i CAT może wynikać z poprawy zdolności antyoksydacyjnych u tych pacjentów, a w konsekwencji z redukcji zmian oksydacyjnych. Wzrost aktywności SOD i CAT w okresie od sześciu do ośmiu miesięcy po zabiegu związany był z poprawą warunków indukujących ich syntezę, zwłaszcza zmniejszeniem ilości tkanki tłuszczowej. Wyniki badań własnych są zgodne z wynikami potwierdzonymi przez innych (Dadalt i wsp. 2013, Monzo-Beltran i wsp. 2017).

Przeciwstawne wyniki badań otrzymał Murri, który potwierdził, że całkowita zdolność antyoksydacyjna oraz aktywność CAT i SOD nie zmieniały się znacząco w trakcie badań (Murri i wsp. 2010), co wynika być może, że zbyt krótkiego czasu obserwacji. W literaturze, można znaleźć również jeszcze inne wytłumaczenie (Sigfrid 2003). Różnice w aktywności enzymów antyoksydacyjnych Schmatz przypisuje zmianom związanym z wiekiem, płcią,

zaawansowaniem i czasem trwania otyłości, a także różnicami w modelach badawczych i rodzajach stosowanych zabiegów chirurgicznych (Schmatz i wsp. 2017).

MDA to marker peroksydacji lipidów powszechnie stosowany jako wskaźnik stresu oksydacyjnego w organizmie (Pawłowska i wsp. 2016). Efekty badań własnych są zgodne z wynikami uzyskanymi z obserwacji otyłych pacjentów przed i po operacjach bariatrycznych (Uzun i wsp. 2007, Dankel i wsp. 2011, Monzo-Beltran i wsp. 2017). Amirkhizi twierdził, że otyłość nawet w przypadku braku palenia tytoniu, cukrzycy, chorób nerek lub wątroby może zmniejszać aktywność ochronnych przeciwutleniaczy w organizmie a także powodować zwiększanie przewlekłego stresu oksydacyjnego (Amirkhizi i wsp. 2010).

W badaniach z udziałem pacjentów bariatrycznych, w wyniku peroksydacji lipidów wątrobowych mierzonej poziomem MDA, zaobserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby z 17% przed operacją do 2% po kilku miesiącach (Chavez-Tapia i wsp. 2010). NAFLD wpływa na ekspresję i aktywność P-450(CYP) w wątrobie. CYP2E1 może odgrywać istotną rolę w patogenezie poprzez indukcję stresu oksydacyjnego i peroksydacji lipidów. NAFLD jest związane z podwyższonym ogólnoustrojowym poziomem peroksydacji lipidów i jednoczesną zwiększoną aktywnością CYP2E1. W badaniach Bell wykonano biopsję wątroby u pacjentów po zabiegach bariatrycznych z NAFLD. Obniżenie wartości BMI, korelowało ujemnie z pomiarami stężenia MDA we krwi. Zwiększenie peroksydacji lipidów w wątrobie i ekspresja CYP2E1, obserwowane w NAFLD, uległy znacznej poprawie jako efekt zabiegu bariatrycznego (Bell i wsp. 2010). Biorąc pod uwagę zmianę poziomów markerów stresu oksydacyjnego analizowanych po operacji bariatrycznej, Cattaneo i Horn stwierdzili, że masa ciała wpływa na produkcję RFT. Co więcej, operacja bariatryczna w połączeniu z utratą masy ciała i suplementacją witamin zmniejszyła oksydację komórkową, a tym samym zmniejszyła uszkodzenia tkanek w oparciu o wyniki MDA u otyłych kobiet. Wyniki uzyskane w badaniu podkreślają wagę pomiaru markerów stresu oksydacyjnego, ponieważ mogą pomóc w poprawie jakości życia chorych otyłych (Cattaneo Horn i wsp. 2017). Uzyskane dane potwierdzają także inni badacze (Yesilbursa i wsp. 2005, Valezi i wsp. 2011).

Zespół Kwietnia dokonał oceny znaczenia peroksydacji lipidów w patogenezie zmian zapalnych błony śluzowej żołądka. Wykazano, że błona śluzowa żołądka, narażona na stres, wykazuje wzmożenie peroksydacji lipidów w przełożeniu na wzrost MDA, a także spadek aktywności SOD i stężenia GSH. Ta reakcja łańcuchowa powstawania RFT wywołana stresem, według Kwietnia wydaje się być niezbędnym mechanizmem do zrozumienia patogenezy zaburzeń czynnościowych w błonie śluzowej żołądka prowadzących do powstawania wrzodu (Kwiecień i wsp. 2014).

W badaniach własnych u wszystkich pacjentów przed zabiegiem BIB wykazano wysoką korelację dodatnią między stężeniem MDA, a wartościami BMI. Wzrost stężenia MDA wskazywał na uszkodzenia tkanek zależne od RFT. W okresie obserwacji 6–8 miesięcy po zabiegu, w wyniku uzyskanej redukcji tkanki tłuszczowej i wartości BMI i w trakcie stosowania diety w autorskiej modyfikacji w grupie III, osiągnięto najniższe stężenia MDA. Odnotowano wystąpienie niskich stężeń izoprostanu i MDA u pacjentów w grupie III, wskazujące na efekt hamowania peroksydacji lipidów. Ponadto zmniejszenie peroksydacji, pozwala przypuszczać, że zmniejszyło się ryzyko chorób metabolicznych towarzyszących otyłości. Uzyskano poprawę parametrów gospodarki lipidowej, glukozy oraz spadek ciśnienia krwi u pacjentów stosujących autorską dietę. W analizie statystycznej uzyskano różnice statystycznie istotne pomiędzy grupą I i II, I i III oraz pomiędzy grupą II i III.

GSH-Px wraz z SOD, odgrywają główną rolę w kontroli reaktywnych form tlenu. W piśmiennictwie sporo miejsca poświęca się znaczeniu i związkowi GSH-Px z chorobami sercowo-naczyniowymi. Więcej informacji dotyczącej roli GSH-Px w ochronie przeciwmiążdżycowej odnaleźć można w pracach prezentujących badania *in vitro* lub z udziałem zwierząt (Alvarez i wsp. 2008, Naderi i wsp. 2015). Przeprowadzono badania prospektywne z udziałem ponad sześciuset pacjentów z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca. Obserwacje trwały 5 lat, potwierdziły wnioski z przeprowadzonych wcześniej badań *in vitro* i na modelach zwierzęcych. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych było odwrotnie proporcjonalne do wzrostu aktywności peroksydazy glutationowej. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca niski poziom aktywności GSH-Px jest niezależnie związany ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Aktywność GSH-Px może mieć wartość prognostyczną i uzupełniać wyniki badań laboratoryjnych. Zwiększenie aktywności GSH-Px może zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (Espinola-Klein i wsp. 2017).

W badaniach własnych wysokie stężenia cytokin prozapalnych u osób otyłych we wszystkich grupach przed zabiegiem powodowały nasiloną syntezę RFT i powstanie stresu oksydacyjnego, związanego z uszkodzeniem komórek. Jak wykazał Marseglia, jest to przyczyną infiltracji monocytów do tkanki tłuszczowej. Reakcje stymulowane są prozapalnymi czynnikami, prowadząc do przemiany monocytów w makrofagi. Fakt ten może tłumaczyć powstanie przewlekłego stanu zapalnego mało zaawansowanego w otyłości (Marseglia i wsp. 2014).

Wyniki badań własnych są porównywalne również z danymi przedstawionymi przez Cabrera i Uzun, którzy stwierdzili, że poziomy erytrocytarnej peroksydazy glutationowej

(GSH-Px) znacznie wzrosły w 6 i 12 miesiącu po operacji bariatrycznej. Utrata masy ciała może więc powodować zmniejszenie wytwarzania RFT, co w konsekwencji może prowadzić do przywrócenia wyjściowej aktywności GSH-Px u pacjentów po operacjach bariatrycznych. Niskie aktywności GSH-Px stwierdzone zwłaszcza u pacjentów z otyłością olbrzymią, można wytłumaczyć wzrostem wykorzystania enzymu do usuwania H_2O_2 i innych nadtlenuków syntetyzowanych w nadmiarze (Uzun i wsp. 2007, Cabrera i wsp. 2010).

W badaniach własnych wykazano istotne różnice pomiędzy grupą I a III oraz II a III. W tym kontekście, zmniejszenie wytwarzania RFT wraz z redukcją tkanki tłuszczowej mogło przyczynić się do wzrostu aktywności GSH-Px.

Przedstawione wyniki oznaczenia MDA, CAT, SOD i GSH-Px wskazują, że u pacjentów otyłych ze współistniejącymi schorzeniami, występują znaczne różnice aktywności tych związków w porównaniu z osobami po redukcji masy tkanki tłuszczowej. Może to sugerować, że nadmierna produkcja i szkodliwe działanie wolnych rodników tlenowych oraz proces peroksydacji lipidów odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób towarzyszących otyłości. Z całą pewnością proces peroksydacji lipidów, który jest skutkiem nadmiernej produkcji wolnych rodników tlenowych oraz upośledzone działanie układu antyoksydacyjnego wraz z niedoborami bioaktywnych antyutleniających związków w diecie po zabiegach bariatrycznych, ulega nasileniu u pacjentów otyłych. Na podstawie przeglądu literatury oraz wyników własnych można stwierdzić, że stres oksydacyjny indukowany przez RFT jest jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za rozwój stanów patologicznych. Ponadto, nadmierną syntezę RFT przy niedostatecznym poziomie antyoksydantów w komórkach i tkankach uznaje się za mechanizm chorobotwórczy, w tym chorób sercowo-naczyniowych i/lub powiązanych z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak dyslipidemia, cukrzyca i procesy zapalne w otyłości (Monzo-Beltran i wsp. 2017). Wykazane w pracy zmiany aktywności enzymów antyoksydacyjnych po zabiegach bariatrycznych są zgodne z wynikami wcześniejszych badań (Albuali 2014, Blum 2015, Cattaneo Horn i wsp. 2017).

Chirurgia bariatryczna nie jest idealną formą leczenia otyłości, ale czasem jako jedyna daje szansę na przeżycie oraz polepsza jakość istnienia pacjentom z otyłością olbrzymią. Zabieg BIB, jak każdy zabieg bariatryczny, niesie za sobą ryzyko powikłań. Technika endoskopowego wprowadzania balonu do żołądka jest inną formą wspomaganie pacjentów w walce z otyłością, która nie ingeruje w budowę anatomiczną człowieka. Jest bardzo skuteczną i bezpieczniejszą metodą spośród wszystkich zabiegów bariatrycznych (Saber i wsp. 2017). Jest to metoda odwracalna. Próby leczenia tą metodą podejmowane są od wielu lat i odznaczają się dużą

skutecznością leczenia. Saber i wsp. w 2017 roku dokonał metanalizy 884 artykułów dotyczących efektów oraz bezpieczeństwa stosowania balonów żołądkowych. Jednakże metoda BIB, nie jest pozbawiona możliwości powikłań.

W trakcie własnych trzyletnich obserwacji, w grupie 150 pacjentów zaobserwowano dwa incydenty niedrożności jelita cienkiego; w konsekwencji usunięto balon z żołądka. Ponadto pojawiły się nudności, wymioty, skurcze, bóle brzucha, które mijały po 5–7 dniach, czyli w momencie adaptacji do obecności ciała obcego. Balony żołądkowe, stosowane są na całym świecie u pacjentów z różnym stopniem otyłości, dając satysfakcjonujące efekty w redukcji masy ciała (Dumonceau 2008, Fanelli, Andrew 2016).

Po czterech, trzech i dwóch latach po zabiegu, nawiązano ponowny kontakt z pacjentami. Przeprowadzono ankietę dotyczącą osiągniętych efektów i zmian w życiu, po zabiegu BIB. Spośród 50 pacjentów trzeciej grupy aż 40 osób (co stanowi 80% badanej grupy), utrzymało zredukowaną masę ciała. Towarzyszyła temu poprawa samopoczucia psychicznego i fizycznego. Aż 80% pacjentów miało zdecydowanie wyższą samoocenę oraz większe możliwości aktywności fizycznej w porównaniu do stanu przed zabiegiem. Ponadto deklarowali, że zdecydowanie zabieg BIB poleciliby innym osobom. Pięciu pacjentów ze 150. (co obejmowało 3,3% badanej grupy) po dwóch latach od zabiegu, zdecydowało się na ponowny zabieg. Byli to chorzy zadowoleni z efektów po pierwszym zabiegu, którzy jednak nie przestrzegali zasad wskazanej diety. Jak stwierdzono w innych badaniach (Schmatz i wsp. 2017), bardzo trudno pacjentom utrzymywać zmienione nawyki żywieniowe przez tak długi czas zwłaszcza bez dalszego wspomaganie psychologicznego. Brak balonu w żołądku, zwiększanie objętości oraz gęstości energetycznej racji pokarmowych u niektórych chorych może być powodem nawrotu otyłości. Niekiedy sześć miesięcy to zbyt krótko, aby chory trwale zmienił styl życia. Z tego powodu balon umieszcza się w żołądku na okres 12 miesięcy.

Podsumowanie

W badaniach oceniono efekty stosowania zmodyfikowanej odchudzającej diety standardowej i zabiegu bariatrycznego metodą BIB systemu ORBERA. W licznych badaniach wykonanych na świecie potwierdzono korzystny wpływ składników funkcjonalnych żywności na przebieg procesu odchudzania. Aktualnie poszukuje się nowych diet, dających długofalowe efekty redukcji tkanki tłuszczowej. Znając patomechanizm otyłości należy uwzględnić nie tylko zmniejszenie masy ciała, lecz również ograniczenie stanu zapalnego. Autorska modyfikacja diety standardowej spełnia te założenia. Poza efektami redukcji tkanki tłuszczowej

uzyskano dużo lepsze wyniki leczenia, takie jak poprawa parametrów stanu zapalnego i oksydacyjnego, wyników badań biochemicznych i morfologicznych oraz immunologicznych. Wykazano szereg korelacji pomiędzy oddziaływaniem czynników pro i przeciwzapalnych. Brak równowagi pomiędzy wzajemnym oddziaływaniem procesów pobudzenia i hamowania związany jest bezpośrednio z ryzykiem powstania nadciśnienia, hipercholesterolemii, zaburzeń gospodarki glukozy i otyłości. Jak wykazano w pracy, wszyscy otyli przed okresem odchudzania wykazywali wysokie wartości mediatorów stresu oksydacyjnego, któremu towarzyszyła niska aktywność obrony antyoksydacyjnej oraz zmiany parametrów biochemicznych i zapalnych. Po zakończonym okresie leczenia w grupie otrzymującej autorską dietę zaobserwowano znaczną poprawę obrony antyoksydacyjnej, związaną z obniżeniem wartości parametrów oksydacyjnych i biomarkerów stanu zapalnego. Uzyskanie satysfakcjonujących wyników badań profilu oksydacyjnego i parametrów biochemicznych korelowało ze zmniejszeniem wartości BMI i ilości wisceralnej tkanki tłuszczowej. Wyniki badań własnych potwierdziły koncepcję tkanki tłuszczowej jako potencjalnego celu terapeutycznego w zapobieganiu i leczeniu chorób związanych z otyłością (Schmatz i wsp. 2017). Autorska modyfikacja diety odchudzającej nadała jej cechy przeciwzapalne, immunomodulujące i funkcjonalne.

Podsumowując, należy raz jeszcze podkreślić, że w progresji otyłości narastającej dysfunkcji biosyntezy mediatorów przeciwzapalnych dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego. Towarzyszyć temu może rozwój powikłań metabolicznych. Fakt ten, tłumaczy związek, np. cukrzycy ze zwiększonym ryzykiem chorób zapalnych, takich jak miażdżyca i niealkoholowe zapalenie wątroby. Uzyskane wyniki własnych badań, potwierdzają wartość odpowiedniej opieki dietetycznej nad pacjentem po zabiegach bariatrycznych. Zastosowanie właściwej diety odchudzającej zmniejszyło ryzyko uszkodzeń oksydacyjnych u tych pacjentów, a w konsekwencji możliwość rozwoju i postępu chorób współistniejących związanych z otyłością. Dieta o cechach funkcjonalnych stwarza możliwość profilaktyki i skutecznej opieki. Z tego względu właściwym postępowaniem może być wzbogacenie diet odchudzających w komponenty żywności funkcjonalnej.

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono zalecenia dietetyczne po zabiegach bariatrycznych, obejmujące jedynie zmiany dotyczące konsystencji i czasu rozszerzenia diety, objętości, wartości energetycznej posiłków oraz stosowanych suplementów wynikających z niedoborów pokarmowych. Jak dotąd brak informacji dotyczących możliwości zastosowania bioaktywnych składników diety u pacjentów bariatrycznych. W diecie odchudzającej w autorskiej modyfikacji zgodnej z zaleceniami standardowymi, zwiększono udział kwasów tłuszczowych

n-3, bioflawonoidów oraz dodano szczepy bakterii probiotycznych po implementowaniu balonu żołądkowego. Uzyskano wysoki odsetek utraty masy tkanki tłuszczowej przy zachowaniu masy mięśniowej. Jednocześnie utrzymano prawidłowe wartości parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi, wykluczające konieczność stosowania suplementów witaminowych i biopierwiastków. Osiągnięto satysfakcjonującą normalizację parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego. Ponadto co należy szczególnie podkreślić, zwiększono potencjał antyoksydacyjny ustroju i zmniejszono stan zapalny towarzyszący otyłości. Wyniki badań przedstawionych w niniejszej rozprawie potwierdzają wartość autorskiej modyfikacji diety, nie prezentowane dotychczas w piśmiennictwie dotyczącym zabiegów BIB.

6. WNIOSKI

1. Dieta odchudzająca w autorskiej modyfikacji była efektywna, ponieważ zwiększała redukcję tkanki tłuszczowej i nie prowadziła do niedoborów białka, biopierwiastków, witamin. Uzyskano ponadto zadowalające wartości odsetka utraty nadmiaru masy ciała (%EWL) oraz odsetka utraty wskaźnika BMI (% EBMIL).
2. Zmodyfikowana dieta odchudzająca wykazywała działanie przeciwzapalne i immunomodulujące obniżając stężenia prozapalnych cytokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α), a zwiększając przeciwzapalnych (IL-10, TGF- β , rezolwiny D1, adiponektyny, prostacykliny).
3. Stosowanie diety zmodyfikowanej zwiększyło potencjał antyoksydacyjny ustroju, co przejawiało się wzrostem aktywności enzymów: katalazy, dysmutazy, peroksydazy glutationowej a zmniejszeniem wartości MDA i izoprostanów.
4. W badaniach biochemicznych u pacjentów po zastosowaniu zmodyfikowanej diety odchudzającej stwierdzono normalizację: stężenia glukozy, całkowitego cholesterolu, triglicerydów, lipoprotein LDL i HDL.
5. Dieta autorska wpływała również na normalizację ciśnienia tętniczego krwi.
6. Porównując wyniki stosowania diety odchudzającej w autorskiej modyfikacji z danymi po stosowaniu standardowej diety odchudzającej stwierdza się, że dieta zmodyfikowana posiadała cechy żywności funkcjonalnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Agdelgadir M., Karlsson A.F., Berglund L., Berne Ch. 2013. Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 5,15. DOI: 10.1186/1758-5996-5-15.
2. Abdulsalami M.S., Aina V.O., Adeola B.V., Adejo G. 2017. Antimicrobial effect of lactobacillus and bacillus derived biosurfactants on some food borne pathogens. *J. Pharm. and Allied Sci.* 14(3) 2532–2544.
3. Abedi E., Sahari M.A. 2014. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci. Nutr.* 2,443–463.
4. Abella V., Scotece M., Conde J., Pino J., Gonzales –Gay M.A., Gomez-Reino J.J., Mera A., Lago F., Gomez R., Gualillo O. 2017. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology* 13, 100–109.
5. Abella V., Scotece M., Conde J., Gomez R., Lois A., Pino J., Gomez-Reino J.J., Lago F., Mobasher A., Gualillo O. 2015. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers* 8, 565–571. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
6. Acuricio L.B., Bastos R.W., de CiccoSandes S.H., de Carvalho Guimaraes A.C., Alves C. G., Dos Reis D. C., Wuyts S., Nunes A.C., Cassali G.D., Lebeer S., de Souza M. R., Nicoli J. R. 2017. Protective effects of milk fermented by *Lactobacillus plantarum* B7 from Brazilian artisanal cheese on a *Salmonella entericaserovar* Typhimurium infection in BALB/c mice. *J. Functional Foods.* 33, 436–445.
7. Aebi H. 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 105, 121–126,185.
8. Ahmad R., Thomas R., Kochumon S., Sindhu S. 2017. Increased adipose tissue expression of IL-18R and its ligand IL-18 associates with inflammation and insulin resistance in obesity. *Immun Inflamm Dis.* 3, 318–335. DOI: 10.1002/iid3.170.
9. Al-Goblan A.S., Al- Alfi M.A., Khan M.Z. 2014. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 4;7, 587–91. DOI: 10.2147/DMSO.S67400. eCollection 2014.
10. Albuali W.H. 2014. Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World J. Clin. Pediatr.* 1, 6–13.

11. Alcalá M., Calderon-Dominguez M., Bustos E., Ramos P., Casals N., Serra D., Viana M., Herrero L. 2017. Increased inflammation, oxidative stress and mitochondrial respiration in brown adipose tissue from obese mice. *Scientific Reports*. 7, 16082 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16463-6>.
12. Al-Goblan A.S., Al-Alfi M.,A., Khan M.Z. 2014. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 7, 587–591.
13. Alvarez M.C., Caldiz C., Fantinelli J.C., Garciarena C.D., Console G.M., Chiappe de Cinolani G.E., Mosca S.M. 2008. Is cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats the cause or the consequence of oxidative stress? *Hypertens Res.* 7, 1465–1476. DOI: 10.1291/hypres.31.146.
14. Alvarez-Suarez J.M., Giampieri F., Tulipani S., Casoli T., Stefano G.D., González-Paramás A.M., Santos-Buelga C., Busco .F, Quiles J.L., Cordero M.D., Bompadre S., Mezzetti B., Battino M. 2014. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *J Nutr Biochem.* 25, 289–294.
15. Alves M.J., Figueredo R.G., Figueredo Zevedo F., Cavallaro D.A., Pinto nero N.I., Lima J.D.C., Matos-Neto E., Radloff K., Riccardi M., Gonzales Camargo R., De Alcantara P.S.M., Otoch J.P., Batista M.L., Seelaender M. 2017. Adipose tissue fibrosis in human cancer cachexia: the role of TGF β pathway. *BMC Cancer*. DOI: 10.1186/s12885-017-3178-8.
16. Amirkhizi F., Siassi F., Minaie S., Djalali M., Rahimi A., Chamari M. 2010. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women? *ARYA Atherosclerosis Journal*. 4, 189–192.
17. An H.M., Park S.Y., Lee D.K., Kim J.R., ChaM.K., Lee S.W. Lim H.T., Kim K.J., Ha N.J. 2011. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis.* Jul 12;10:116. DOI: 10.1186/1476-511X-10-116.
18. Andreasen A.S., Sofie A., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T., Berg R.M., Moller K., i wsp. 2010. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br. J. Nutr.* 104, 1831–8.
19. Arablou T., Aryaeian N., Valizadeh M., Sharifi F., Hosseini A., Djalali M. 2014. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 65(4), 515–520.

20. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., Bertalan M., Borruel N., Casellas F., Fernandez L., Gautier L., Hansen T., Hattori M., Hayashi T., Kleerebezem M., Kurokawa K., Leclerc M., Levenez F., Manichanh C., Nielsen H.B., Nielsen T., Pons N., Poulain J., Qin J., Sicheritz-Ponten T., Tims S., Torrents D., Ugarte E., Zoetendal E.G., Wang J., Guarner F., Pedersen O., de Vos WM., Brunak S., Doré J.; MetaHIT Consortium, Antolín M., Artiguenave F., Blottiere H.M., Almeida M., Brechot C., Cara C., Chervaux C., Cultrone A., Delorme C., Denariáz G., Dervyn R., Foerstner K.U., Friss C., van de Guchte M., Guedon E., Haimet F., Huber W., van Hylckama-Vlieg J., Jamet A., Juste C., Kaci G., Knol J., Lakhdari O., Layec S., Le Roux K., Maguin E., Mérieux A., Melo Minardi R., M'rini C., Muller J., Oozeer R., Parkhill J., Renault P., Rescigno M., Sanchez N., Sunagawa S., Torrejon A., Turner K., Vandemeulebrouck G., Varela E., Winogradsky Y., Zeller G., Weissenbach J., Ehrlich S.D., Bork P. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473, 174–180.
21. Balejko E., Balejko J., Plust D. 2018. Assessment of the Effect of Dietary Modifications and Bioenteric Intragastic Balloon Treatment on the Changes of Some Morphological and Biochemical Parameters in Obese Patients. *Ann Nutr Metab*. 73, 290–301.
22. Bannenberg G., Serhan C.N. 2010. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim. Biophys. Acta*. 12, 1260–1273.
23. Bang H.O., Dyerberg J. 1980. The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan Med Bull*. 4, 202–5.
24. Bao P., Liu G., Wei y. 2015. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 8, 13491–13499.
25. Baranowska B., Bik W. 2010. Fizjologiczna rola adiponektyny. *Borgis – Postępy Nauk Med*. 6, 503–508.
26. Barden A., Mas E., Croft K.D., Philips M., Mori T.A. 2014. Short-term n-3 fatty acid supplementation but not aspirin increases plasma proresolving mediators of inflammation. *J Lipids Res*. 11: 2401–2407. DOI: 10.1194/jlr.M045583.
27. Basu S. 2008. F2-isoprostanes in human health and diseases: from molecular mechanisms to clinical implications. *Antioxid Redox Signal*. 8, 1405–34.
28. Bays H.E. 2004. Current and investigational anti obesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes. Res*. 12, 1197–1211.

29. Bell L.N., Temm C.J., Saxenan R., Vuppalanchi R., Schauer P., Rabinovitz M., Krasinskas A., Chalasani N., Mattar S.G. 2010. Bariatric surgery-induced weight loss reduces hepatic lipid peroxidation levels and affects hepatic cytochrome P-450 protein content. *Ann Surg.* 6, 1041–1048. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb572.
30. Benjamin SB, Maher KA, EL Jr C, et al. 1988. Double-blind controlled trial of the Garren-Edwards gastric bubble: an adjunctive treatment for exogenous obesity.
31. Benzie, I. F. F., Strain, J. J. 1996. The ferric reducing ability of plasma FRAP as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Anal. Bioch.* 239: 70–76.
32. Bergman R.N., Mittelman S.D. 1998. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 9, 205–221.
33. Bergmann K., Olender K., Odrowąż-Syoniewska G. 2012. Rola otyłości i stanu zapalnego w cukrzycy typu 2-znane fakty, nowe kontrowersje. *Journal of Laboratory Diagnostics.* 3, 313–322.
34. Bertola A., Ciucci T., Rousseau D., Bourlier V., Duffaut C., Bonnafous S., Blin Wakkach C., Anty R., Iannelli A., Gugenheim J., Tran A., Bouloumie A., Gual P., Wakkach A. 2012. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing. *Diabetes.* 61, 2238–2247.
35. Bhat D.L. 2008. What makes platelets angry: diabetes, fibrinogen, obesity and impaired response to antiplatelet therapy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 52,1060–1061.
36. Billon N., Dani C. 2012. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. *Stem. Cell. Rev.* 8, 55–66.
37. Bing Ch., Russell S., Becket E., Pope M., Tisdale M.J., Trayhurn P., Jenkins J.R. 2006. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. *Br. J. Cancer.* 8,1028–1037. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603360.
38. Bing Ch. 2015. Is interleukin-1 β a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity? *Adipocyte.* 2,149–152. DOI: 10.4161/21623945.2014.979661.
39. Bion J.F. 2000. Susceptibility to critical illness: reserve, response and therapy. *Intensive Care Medicine.* 26, 57–63.
40. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. 2012. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J.* 2012 Jan; 5(1), 9–19.

41. Blake G.J., Ridker P.M. 2001. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ. Res.* 89, 763–771.
42. Block G., Jensen C.D., Morrow J.D., Holland N., Norkus E.P., Milne G.L., Hudes M., Dalvi T.B., Crawford P.B., Fung E.B., Schumacher L., Harmatz P. 2008. The effect of vitamins C and E on biomarkers of oxidative stress depends on baseline level. *Free Radic. Biol. Med.* 4, 377–84.
43. Bluher M., Fasshauer M., Tönjes A., Kratzsch J., Schon M.R., Paschke R. 2005. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 113, 534–537.
44. Blum A., Ginat-Maimon L., Yehuda H., Geron N., Ben Ami M., Tamir S. 2015. Inhibition of inflammation may enhance nitric oxide availability in patients undergoing bariatric surgery for weight loss. *JIM.* 278, 401–409. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12379>.
45. Bo S., Gambiro R., Pagani A., Guidi S., Gentile L., Cassader M., Pagano G.F. 2005. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *In. J. Obes.* 11, 1315–1320.
46. Borchers A.T., Selmi C, Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. 2009. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.* 44, 26–46.
47. Borges M., Terra G.A., Takeuti T.D., Ribeiro B.M., Silva A.A., Terra-Junior J.A., Rodrigues-Junior V., Crema E. 2015. Immunological evaluation of patients with type 2 diabetes mellitus submitted to metabolic surgery. *Arg Bras Cir Dig.* 4, 266–269.
48. Boutens L., Hooiveld G.J., Dhingra S., Cramer R.A., Netea M.G., Stienstra R. 2018. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses. *Diabetologia.* 1–12. DOI: [10.1007/s00125-017-4526-6](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4526-6).
49. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H. 2017. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity review.* 18, 715–723. DOI: [10.1111/obr.12551](https://doi.org/10.1111/obr.12551).
50. Buchwald H., Estok R., Farbach K., Bariat D., Jensen M.D., Pories W.J., Bantle J.P., Sledge I. 2009. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 122, 248–256.

51. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. 2011. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 17, 2801–2811.
52. Buechler Ch., Krautbauer S., Eisinger K. 2015. Adipose tissue fibrosis. *World J. Diabetes.* 4, 548–553. DOI: 10.4239/wjd.v6.i4.548.
53. Burcelin R., Serino M., Chabo C., Blasco-Baque V. 2011. Amar J.: Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 48, 257–273.
54. Burdge G.C., Calder PC. 2015. Introduction to fatty acids and lipids. *World Rev. Nutr. Diet.* 112, 1–16.
55. Burke S.J., Batdorf H.M., Burk D.H., Martin M.T., Mendoza T., Stadler K., Alami W., Karlstad M.D., Randy J.R., Blakely D., Mynatt L., Collier J. 2018. Pancreatic deletion of the interleukin-1 receptor disrupts whole body glucose homeostasis and promotes islet β -cell de-differentiation. *Molecular metabolism.* 14, 95–107.
56. Bužka M., Machytka E., Klvana P., Kupka T., Zavadilova V., Zonca P., Svagera Z. 2014. Effects of the Intra-gastric Balloon MedSil® on Weight Loss, Fat Tissue, Lipid Metabolism, and Hormones Involved in Energy Balance. *Obes Surg.* 24(6), 909–915.
57. Cabrera E.J., Valezi A.C., Delfino V.D.A., Lavado E.L., Barbosa D.S. 2010. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 20, 42–49.
58. Calabuig-Navarro V., Puchowicz M., Glazebrook P., Hagiac M., Minium J., Catalano P., Hauguel deMouzon S., O'Tierney-Ginn P. 2016. Effect of ω -3 supplementation on placental lipid metabolism in overweight and obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 4, 1064–1072.
59. Calder PC. 2018. Very long-chain *n*-3 fatty acids and human health: fact, fiction and the future. *The Nutrition society.* 77(1), 52–72.
60. Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Szopa M. 2011. Zastosowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn w doświadczalnym zapaleniu. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 65, 143–157.
61. Camastra S., Vitali A., Anselmino M., Gastaldelli A., Bellini R., Berta R., Severi I., Baldi S., Astiarraga B., Barbatelli G., Cinti S., Ferrannini E. 2017. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Scientific Reports.* 7 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08444-6>.

62. Campbell J.A., Hensher H., Neil A., Venn A., Wilkinson S., Palmer A. J. 2018. An Exploratory Study of Long-Term Publicly Waitlisted Bariatric Surgery Patients' Quality of Life Before and 1 Year After Bariatric Surgery, and Considerations for Healthcare Planners. *Pharmacoeconomics*. 2(1), 63–76.
63. Campos S.P., Torrinhas R.S., Giannella-Neto D., Linetzky Waitzberg D. 2014. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol. Metab. Syndr.* 6, 87.
64. Cattaneo Horn R., Tassotti Gelatti G., Cossettin Mori N., Tissiani A.C., Spanamberg Mayer M., Almeida Pereira E., Ross M., Moreira P.R., Woutheres Bortolotto J., Felippin T. 2017. Obesity, bariatric surgery and oxidative stress. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 3, 229–235. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.229>.
65. Carrasco F., Ruz M., Rojas P., csendes A., Rebolledo A., Codoceo J., Inostroza J., Basfifer K., Papapietro K., Rojas J., Pizarro F., Olivares M. 2009. Changes in Bone Mineral Density, Body Composition and Adiponectin Levels in Morbidly Obese Patients after Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 19(1), 41–46.
66. Carreau A.M., Nadeau M., Marceau S., Marceau P., Weisnagel S.J. 2017. Pregnancy after Bariatric Surgery: Balancing Risks and Benefits. *Canadian Journal of Diabetes*. 41(4), 432–438.
67. Casimir CA: Food Lipids. Chemistry, Nutrition, and Biotechnology. CRC Press Taylor and Francis Group 2017.
68. Cesana G., Ucelli M., Ciccarese F., Carrieri D., Castello G., Olmi S. 2014. Laparoscopic re-sleeve gastrectomy as a treatment of weight regain after sleeve gastrectomy. *World J Gastrointest Surg.* 27, 6: 101–106.
69. Chałubiński M., Kowalski M. 2017. Znaczenie procesów angiogenezy w patogenezie astmy oskrzelowej. *Alergia Astma Immunol.* 1, 12–16.
70. Chang A.S., Hathaway C.K., Smithies O., Kakoki M. 2016. Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 8, 689–696. DOI: 10.1152/ajprenal.00502.2015.
71. Charles B.A., Doumatey A., Huang H., Zhou J., Chen G., Shriner D., Adeyemo A., Rotimi Ch. N. 2011. The Roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in Obesity and Insulin Resistance in African-Americans. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 12, 2018–2022. DOI: 10.1210/jc.2011-1497.

72. Chavez-Tapia N.C., Tellez-Avila F.I., Barrientos-Gutierrez T., Mendez-Sanchez N., Lizardi-Cervera J., Uribe M. 2010. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ID CD007340, 2010.
73. Cheung L.M., Cheung P.C.K., Ooi V.E.C. 2003. Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts. *Food Chem.*, 81(2), 249–255.
74. Chiurchiu V., Leuti A., Dalli J., Jacobsson A., Battistini L., Maccarrone M., Serhan Ch.N. 2016. Pro-resolving lipid mediators Resolvin D1, Resolvin D2 and Maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med.* 8(353): 353ra111 doi:10.1126/scitranslmed.aaf7483.
75. Chrysohoou C., Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Papademetriou L., Economou M., Stefanadis C. 2007. The amplication of obesity on Total Antioxidant capa city apparently health men and women: the ATTICA study. *Nytr. Metab. Cardiovasc.* 17, 590–597.
76. Claria J., Lopez-Vicario C., Rius B., Titos E. 2017. Pro-resolving actions of SPM in adipose tissue biology. *Molecular Aspects of Medic.* 58, 83–92.
77. Cox R., Philips O., Fukumoto J., Fukumoto I., Tamarapu Parthasarathy P., Mandry M., Cho Y., Lockey R., Kolliputi N. 2015. Resolvins Decrease Oxidative Stress Mediated Macrophage and Epithelial Cell Interaction through Decreased Cytokine Secretion. *PloS One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0136755.
78. Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhães D, Lau E, Bettencourt-Silva R, Freitas P, Varela A, Carvalho D. 2016. The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg.* 5, 1041–7.
79. Cymbaluk-Płoska A., Chudecka-Głaz A., Pius-Sadowska E., Sompolska-Rzechuła A. Machaliński B. Menkiszak J. 2018. Circulating Serum Level of Visfatin in Patients with Endometrial Cancer. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2018/8576179>.
80. Dadalt C., Fagundes R.L., Moreira E.A., Wilhelm-Filho D., de Freitas M.B., Jordão Júnior A.A., Biscaro F., Pedrosa, R.C., Vannucchi H. 2013. Oxidative stress markers in adults 2 years after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 25, 580–586.
81. Dahlman I., Mejhert N., Linder K., Agustsson T., Mutch D.M., Kulyte A., Isaksson B., Permert J., Petrovic N., Nedergaard J. 2010. Adipose tissue pathways involved in weight

- loss of cancer cachexia. *Br. J. Cancer.* 10:,1541–1548.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6605665
82. Dalli J., Winkler J., Colas R., Arnardottir H., Cheng C., Chiang N., Petasis N., Serhan Ch. 2013. Resolvin D3 and Aspirin-Triggered Resolvin D3 Are Potent Immunoresolvents. *Chem Biol.* 2: 188–201.
83. Daniewski M., Jacórzynski B., Mielniczuk E., Balas J., Filipek A., Pawlicka M., Domina P. 2000. Analysis of the composition of fatty acids in margarines at retail from 1996 to 2000. *Roczn. PZH.* 53, 59–64.
84. Dankel S., Staalesen V., Bjorndal B., Berge R., Mellgren G., Burri L. 2011. Tissue-Specific Effects of Bariatric Surgery Including Mitochondrial Function. *Journal of Obes.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/435245>.
85. Davi G., Guagnano M.T., Ciabattoni G. 2002. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA.* 288, 2008–2014.
86. Davi G., Patrono C., 2007. Platelet activation and atherotrombosis. *N. Engl. J. Med.* 357: 2482–2494.
87. Dansinger M.L., Tatsioni A., Wong J.B., Chung M., Bolk E.M. 2007 Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann. Intern. Med.* 1, 41–50.
88. Dąbrowiecki S. 2009. Zasady kwalifikacji chorych z otyłością olbrzymią do leczenia operacyjnego. *Postępy Nauk Med.* 7, 502–505.
89. Dąbrowska M., Szydlarska D., Bar-Andziak E. 2011. Adiponektyna a insulinooporność i miażdżyca. *Endokr. Otyłość Zaburz. Przem. Mat.* 7, 186–191.
90. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107, 14691–14696.
91. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J., Juliar B., Watson W., Kerr K., Jones R., Zhu Q., Considine RV. 2003. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 88, 5452–5455.
92. De Luis D.A., Calvo S.G., Pacheco D., Ovalle H.F., Aller R. 2018. Adiponectin gene variant RS rs266729: Relation to lipid profile changes and circulating adiponectin after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 14, 1402–1408.

93. Dennis B.A., Ergul A., Gower B.A., Allison J.D., Davis C.L. 2013. Oxidative stress and cardiovascular risk in overweight children in an exercise intervention program. *Child Obes.* 9, 15–21.
94. De Oliveira J.R., Favarin D.C., Sato Vaz Tanaka S.C., Spadotto Balarin M.A., Silva Teixeira D.N., Levy B.D., de Paula Rogério A. 2015. AT-RvD1 Modulates CCL-2 and CXCL-8 Production and NF- κ B, STAT-6, SOCS1, and SOCS3 Expression on Bronchial Epithelial Cells Stimulated with IL-4. *BioMed Research International* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178369>.
95. Deshpande G., Simmer K., Deshmukh M., Mori T.A., Croft K.D., Kristensen J. 2014. Fish oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (clinoleic) in very preterm neonates. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 58, 179–184.
96. De Zwart L.L., Meerman J.H., Commandeur J.N., Vermeulen N.H. 1999. Biomarkers of Free Radical Damage Applications in Experimental Animals and in Humans. *Free Radical Biology & Medicine.* 26, 202–226.
97. *Diabetologia Praktyczna. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.* Pod red. Gumprecht J. 2017. Tom 3, suplement A. Via Medica.
98. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. 2007. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007, 39, 724–6.
99. DiLillo DJ Yanaba K siana Tf. 2010. B cells are required for optimal CD4+ and CD8+ T cell tumor immunity: therapeutic B cell depletion enhances B16 melanoma growth in mice. *J. Immunol.* 184, 4006–4016.
100. Dogan UB, Gumurdulu Y, Akin MS, et al. 2013. Five percent weight lost in the first month of intragastric balloon treatment may be a predictor for long-term weight maintenance. *Obes Surg.* 23(7), 892–896. DOI: 10.1007/s11695-013-0876-4.
101. Donmez-Altuntas H., Sahin F., Bayram F., Bitgen N., Mert M., Guclu K. 2014. 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.* 771:30–36.
102. Dorris S.L., Peebles S. 2012. PGI₂ as a Regulator of Inflammatory Diseases. *Mediators of inflammation.* DOI:10.1155/2012/926968.
103. Dorjgochoo T., Gao Y.T., Chow W.H., Shu X.O., Yang G., Cai Q., Rothman N., Cai H., Li H., Deng X., Franke A., Roberts L.J., Milne G., Zheng W., Dai Q. 2012. Major metabolite of F2-isoprostane in urine may be a more sensitive biomarker of oxidative stress than isoprostane itself. *Am. J. Clin. Nutr.* 2, 405–14.

104. Drąg J., Anna Goździalska A., Małgorzata Knapik-Czajka M., Aleksandra Matuła A., Jaśkiewicz J. 2017. Nieszczelność jelit w chorobach autoimmunologicznych. *Prawo Społeczeństwo* 4, 133–146.
105. Duda M. 2012. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 jako modulatory wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów. *Postępy Biochem.* 58, 149–154.
106. Dumonceau JM. 2008. Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg.*18(12),1611–7.
107. Dymarska E. Grochowalska A., Krauss H. 2013. Wpływ sposobu odżywiania na układ odpornościowy. Immunomodulacyjne działanie kwasów tłuszczowych, witamin, składników mineralnych oraz przeciwutleniaczy. *Nowiny lekarskie.* 3, 222–231.
108. Ebert T., Gebhardt C., Scholz M., Wohland T., Schleinitz D., Fasshauer M., Bluher M., Stumvoll M., Kovacs P., Tonjes A. 2018. Relationship between twelve adipocytokines and distinct components of the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 9, 2017–02085. DOI: 10.1210/jc.2017-02085.
109. Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. 2009. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm. Res.* 11,727–736. DOI: 10.1007/s00011-009-0060-4.
110. Eickmeier O., Seki H., Haworth O. 2013. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunology.* 2, 256–266.
111. England T., Beatty E., Rehman A., Nourrooz-Zadek J., Pereira P., O’Reilly J. 2000. The Steady-State Levels of Oxidative DNA Damage and of Lipids Peroxidative (F₂-Isoprostanes) are not Correlated in Healthy Human Subjects. *Free Radical Res.* 4, 355–362.
112. Erve T.J., Kadiiska M.B., London S.J. Mason R.P. 2017. Classifying oxidative stress by F₂-isoprostane levels across human diseases: A meta-analysis. *Redox Biol.* 12:582-599. DOI: 10.1016/j.redox.2017.03.024.
113. Erve T.J. 2018. Strategies to decrease oxidative stress biomarker levels in human medical conditions: A meta-analysis on 8-iso-prostaglandin F_{2α}. *Redox Biol.* 17, 282–296.

114. Espinola-Klein Ch., Rupprecht H.J., Bickel Ch., Schnabel R., Genth-Zotz S., Torzewski M., Lackner K., M.D., Munzel T., Blankenberg S. 2017. Glutathione Peroxidase-1 Activity, Atherosclerotic Burden, and Cardiovascular Prognosis. *New England J. Medic.* 17:1605–1613. DOI: 10.1056/NEJMoa030535.
115. Evans A.R., Junger H., Southall M.D., Nicol G.D., Sorkin L.S., Broome J.T., Bailey T.W., Vasko M.R. 2000. Isoprostanes, novel eicosanoids that produce nociception and sensitize rat sensory neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 912–920.
116. Fallani M., Amarri S., Uusijarvi A., Adam R., Khanna S., Aguilera M., Gil A., Vieites J.M., Norin E., Young D., Scott J.A., Doré J., Edwards C.A. 2011. INFABIO team: Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology.* 157, 1385–1392.
117. Falcao-Pires I., Castro-Chaves P., Miranda-Silva D. 2012. Physiological, pathological and potentially therapeutic roles of adipokines. *Drug Discovery Today.* 17: 880–889.
118. Fanelli R.D., Andrew B.D. 2016. Is endoluminal bariatric therapy a new paradigm of treatment for obesity? *Clin Gastroenterol Hepatol: Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 14(4), 507–15.
119. Fasano A. 2008. Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. *Am. J. Pathol.* 173(5), 1243–1252.
120. Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R. 2002. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290, 1084–1089.
121. Fava F., Gitau R., Griffin B.A., Gibson G.R., Tuohy K.M., Lovegrove J.A. 2013. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond).* 2, 216–23.
122. Fernandez A.Z. Jr, Demaria E.J., Tichansky D.S., Kellum J.M., Wolfe L.G., Meador J., Sugerman H.J. 2004. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann. Surg.* 239, 698–70.
123. Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S., Wolever T.M., Comelli E.M. 2014. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes.* 4:e121. DOI: 10.1038/nutd.2014.23.

124. Ferreira I.A., Mocking A.I., Feijge M.A. 2006. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26, 417–422
125. Fikova M., Haluzik M., Gay S., Senolt L. 2009. The role of resistin as a regulator of inflammation: implication human pathologies. *Clin. Immunol.* 24, 133–157.
126. Forlano R., Ippolito A.M., Iacobellis A., Merla A., Valvano M., Niro G., Annesse V. Andriulli A. 2010. Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *GIE.* 71(6), 927–933.
127. Franz M., Polterauer M., Springer S., Kuessel L., Haslinger P., Worda Ch., Worda K. 2018. Maternal and neonatal omentin-1 levels in gestational diabetes. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4652-5>.
128. Frayling T.M, Timpson N.J, Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M. 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Sci.* 316, 889–94.
129. Fred M., Hainer V., Basdevant A., Buchwald H., Deitel M., Finer N., Willem M. J., Greve F., Horber F., Mathus-Vliegen E., Scopinaro N., Rudolf S. R., Tsigos C., Weiner R., Widhalm K. 2009. Wytyczne europejskie w zakresie leczenia otyłości olbrzymiej. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii.* 5(3), 99–108.
130. Fujioka K. 2005. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 28,(2), 481–484.
131. Gagliani N., Amezcua Vesely M.C., Iseppon A., Brockmann L., Xu H., Palm N.W., de Zoete M.R., Licona-Limón P., Paiva R.S., Ching T., Weaver C., Zi X., Pan X., Fan R., Garmire L.X., Cotton M.J., Drier Y., Bernstein B., Geginat J., Stockinger B., Esplugues E., Huber S., Flavell R.A. 2015. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature.* 7559:221–5.
132. Galbete C., Toledo E., Martínez-González M.A., Martínez J.A., Guillén-Grima F., Martí A. 2013. Pro12Ala variant of the *PPARG2* gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity.* 21, I 7, 1486–1495.
133. Garcia-Calzon S., Martinez-Gonzalez M.A., Razquin C. 2015. Pro12Ala polymorphism of the *PPARγ2* gene interacts with a mediterranean diet to prevent telomere shortening in the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. [J. Article, Res. Support, Non-U.S. Gov't] *Circ Cardiovasc Genet* 1, 91–99.

134. Genco A., Cipriano M., Bacci V., Cuzzdaro M., Materia A., Raparelli L., Docimo C., Lorenzo M., Basso N. 2006. BioEnterics Intra-gastric Balloon (BIB): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. *Int J Obes.* 30(1), 129–33.
135. Genco A., Ernesti I., Lenca R., Caselle G., Mariani S., Francomano D., Soricelli E. Lorenzo M., Monti M. 2018. Safety and efficacy of a new swallowable intra-gastric balloon not needing endoscopy: early Italian experience. *Obes Surgery.* 28(2), 405–40.
136. German A.J., Ryan V.H., German A.C., Wood I.S., Trayhurn P. 2010. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet. J.* 185, 4–9.
137. Główny Urząd Statystyczny. 2012. The health of adult Poles with respect to other citizens of the EU (In Polish: Zdrowie dorosłych Polaków na tle innych mieszkańców Unii Europejskiej). [w: *Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011r.*]. Zakład wydawnictw statystycznych. 66–84.
138. Gobel R.J., Larsen N., Jakobsen M., Molgaard C., Michaelsen K.F. 2012. Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55,673–8.
139. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T., 2018. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102(1) 1–7.
140. Gomez-Zamudio J.H., Mendoza-Zubieta V., Ferreira-Hermosillo A., Molina-Ayala M.A., Valladares-Salgado A., Suarez-Sanchez F., de Jesus Peralta-Rpmero J., Cruz M. 2016. High thyroid-stimulating hormone levels increase proinflammatory and cardiovascular markers in patients with extreme obesity. *Arch. Med. Res.* 6, 476–482. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.10.007.
141. Gonzalez-Periz A., Horrillo R., Ferre N., Gronert K., Dong B., Moran-Salvador E., Titos E., Martinez-Clemente M., Lopez-Parra M., Arroyo V., Claria J. 2009. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J.* 6, 1946–57.
142. Gordon S. Martinez F.O. 2010. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 32, 593–604.

143. Górska M., Majewska-Szczepanik M., Szczepanik M. 2015. Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 69, 1384–1404.
144. Górka S., Jarzab A., Gamian A. 2009. Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 63, 653–667.
145. Grajek W. 2007. *Przeciwutleniacze w żywności. Aspekty zdrowotne, techniczne, molekularne i analityczne.* Wydaw. Nauk. Tech., Warszawa.
146. Grajeta H. 2004. Żywność funkcjonalna w profilaktyce chorób układu krążenia. *Adv Clin Exp Med.* 3, 503–510.
147. Grundy S.M. 2002. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 105, 2696–2698.
148. Gryglewski R.J., Dembińska-Kieć A., Korbut R. 1978. A possible role of thromboxane A₂ (TXA₂) and prostacyclin (PGI₂) in circulation. *Acta Biol. Med. Ger.* 5–6, 715–723.
149. Gryglewski R.J. 1980. Prostaglandins, platelets, and atherosclerosis. *CRC Crit Rev Biochem.* 4, 291–338.
150. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. 2017. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovascular Research.* 113(9), 1009–1023 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>.
151. Hara K., Boutin P., Mori Y., Tobe K., Dina C., Yasuda K., Yamauchi T., Otabe S., Okada T., Eto K., Kadowaki H., Hagura R., Akanuma Y., Yazaki Y., Nagai R., Taniyama M., Matsubara K., Yoda M., Nakano Y., Tomita M., Kimura S, Ito C., Froguel P., Kadowaki T. 2002. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 51, 536–540.
152. Hasegawa G., Ohta M., Shigeta H., Yamasaki M., Fukui M., Yoshikawa T., Nakamura N. 2003. Plasma concentrations of resistin in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 1, 82–83.
153. Hasik J. 2001. The dietetic facilities of metabolic process. What the vitamins are? *Postępy Fitoterapii.* 3, 9–11.
154. Haslam R.J., McClenaghan M.D. 1998. Measurement of circulating prostacyclin. *Nature* 292, 364–366.
155. Hatem S.N., Redheuil A., Gandjbakhch E. 2016. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res.* 109, 502–509.

156. He Y., Lu L., Wei X., J D., Qian T., Yu A., Sun A., Cui J., Yang Z. 2016. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha. *Endocrine* 3, 456–468.
157. Heid IM, Jackson AU, Randall JC. 2010. Meta-analysis identifies 13 novel loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet.* 42, 949–60.
158. Helibronn L., Smith S.R. Ravussin E. 2004. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int. J Obes Relat Metab. Disord.* 28(4), 12–21.
159. Hellmann J., Tang Y., Kosuri M., Bhatnagar A., Spite M. 2011. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB J.* 7: 2399–2407. DOI: 10.1096/fj.10–178657.
160. Herrera B.S., Hasturk H., Kantarci A., Freire M.O., Nguyen O., Kansal S., Van Dyke T.E. 2015. Impact of resolvin E1 on murine neutrophil phagocytosis in type 2 diabetes. *Infect Immun.* 83,792–801.
161. Hlavaty P., Kunesova M., Gojova M., Tvrzicka E., Vecka M., Roubal P., Hill M., Hlavata K., Kalouskova P., Hainer V., Zak A., Drbohlay J. 2008. Change in fatty acid composition of serum lipids in obese females after short-term weight-reducing regimen with the addition of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids in comparison to controls. *Physiol Res.* 57, 57–65.
162. Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. 2003. Life-time consequences of abnormal fetal pancreatic development. *L. Physiol.* 547, 11–20.
163. Hu W., Li L., Yang M., Luo X., Ran W., Liu D., Xiong Z., Liu H., Yang G. 2013. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1, 290–298.
164. Huh S., Rifas-Shiman S., Zera C., Edwards J., Oken E., Weiss S., Gillman M. 2012. Delivery by cesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch. Dis. Child.* 97, 610–616.
165. Ibrahim M.M. 2010. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 11, 11–18
166. Idzko M., Hammad H., Van Nimwegen M., Kool M., Vos N., Hoogsteden H.C., Lambrecht B.N. 2007. Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via

- inhibition of airway dendritic cell function. *J. Clin. Invest.* 2, 464–472. DOI:10.1172/JCI28949.
167. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. 2017. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Medic.* <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>.
168. Iłow R., Regulaska-Iłow B., Misiewicz D., Różańska D., Kowalisko A., Biernat J. 2012. Całkowity potencjał antyoksydacyjny wybranych produktów spożywczych przez 50-letnich mieszkańców Wrocławia w 2008 roku. *Bromat. Chem. Toksykol.* 3, 989–994.
169. Janz D.R., Bastarache J.A., Peterson J.F., Sills G., Wickersham N., May A.K., Roberts L.J., Ware L.B. 2013. Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis: an observational study. *Crit Care Med.* 41, 784–790.
170. Jastrzębska M., Ostrowska L. 2010. Zalecenia dietetyczne po zabiegach bariatrycznych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 1(4), 201–209.
171. Jastrzębska-Mierzyńska M., Ostrowska L., Wasiluk D. 2015. Dietetic recommendation after bariatric procedures in the light of the new guidelines regarding metabolic and bariatric surgery. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 66, 13–19.
172. Jiang Y., Wu S.H., Shu X.O., Xiang Y.B., Ji B.T., Milne G.L., Cai Q., Zhang X., Gao Y.T., Zheng W., Yang G. 2014. Cruciferous vegetable intake is inversely correlated with circulating levels of proinflammatory markers in women. *J. Acad. Nutr. Diet.* 114, 700–708.
173. Jin Y., Wo H.J., Choi M-H., Hong S-T., Bae Y.M. 2014. Regulation of anti-inflammatory cytokines IL-10 and TGF- β in mouse dendritic cells through treatment with *Clonorchis sinensis* crude antigen. *Exp. Mol Med.* . DOI: 10.1038/emm.2013.144.
174. Juge-Aubry C.E., Somm E., Giusti V., Pernin A., Chicheportiche R., Verdumo C., Rohner-Jeanrenaud F., Burger D., Dayer J.M., Meier C.A. 2003. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 5, 1104–1110.
175. Jung S.H., Park H.S., Kim K.S., Choi W.H., Ahn C.W., Kim B.T., Kim S.M., Lee S.Y., Ahn S.M., Kim Y.K., Kim H.J., Kim D.J., Lee K.W. 2008. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J. Nutr. Biochem.* 19, 371–375.

176. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P.T. 1996. Mast cells accompany microvessels in human coronary atheromas: implications for intimal neovascularisation and hemorrhage. *Atherosclerosis*. 123, 123–131.
177. Kadowaki T., Yamauchi T. 2005. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 26, 439–451.
178. Kaikkonen J.E., Vilppo T., Asikainen J., Voutilainen S., Kurl S. Salonen J.T. 2013. Fatty acids as determinants of in-vivo lipid peroxidation: the EFFGE study in Eastern Finnish hypertensive and non-hypertensive subjects. *Ann. Med.* 5, 455–464.
179. Kalinowski P., Paluszkiwicz R., Krawczyk M. 2013. Operacyjne leczenie otyłości – co powinni wiedzieć interniści i lekarze rodzinni. *Medycyna praktyczna dla lekarzy*. <https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/83265,operacyjne-leczenie-otylosci>.
180. Kamel A., Norgeren S., Strigard K., Thorne A., Fakharai-Rad H., Galli J., Marscus C. 2004. Agedependent regulation of lipogenesis In human and rat adipocytes. *J. Endocrinol. Metab.* 89, 4601–4605.
181. Kamiński D.A., Randall T.D. 2010. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol.* 10, 384–390.
182. Kanaya A.M., Wassel C.L., Stoddard P.J., Harris T.B., Cummings S.R., Kritchevsky S.B., Goodpaster B.H., Green C., Satterfield S., Gross M.D. 2011. F₂-isoprostanes and adiposity in older adults. *Obesity (Silver Spring)* 19, 861–867.
183. Karamali M., Dadkhah F., Sadrkhanlou M., Jamilian M., Ahmadi S., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Asemi Z. 2016. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab.* 4, 234–341. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.04.009. Epub 2016 May 18.
184. Karami A., Dahl Alicia A., Turnen McGrievy G., Kharrazi H., Shaw Jr G. 2018. Characterizing diabetes, diet, exercise, and obesity comments on Twitter. *International Journal of Information Management*. 38 (1), 1–6 <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2017.08.002>.
185. Karbowska J., Warczak E., Kochan Z. 2004. Adiponectin gene polymorphism and protein dysfunction In the development of insulin resistance. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 58, 449–457.
186. Karimi G., Sabran R.M., Jamaluddin R., Parvaneh K., Mohtarrudin N., Ahmad Z., Khazaai H., Khodavandi A. 2015. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain

- Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food Nutr. Res.* 59, 10.3402/fnr.v59.29273. DOI: 10.3402/fnr.v59.29273.
187. Karra E., Yousseif A., Batterham L. 2010. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Trends Endocrinol. Metab.* 21, 337–344.
188. Kassaian N., Aminorroaya A., Feizi A., Jafari P., Amini M. 2017. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 29;18(1):148. DOI: 10.1186/s13063-017-1885-8.
189. Khan F., Ray S., Craigie A.M., Kennedy G., Hill A., Barton K.L., Broughton J., Belch J.J. 2014. Lowering of oxidative stress improves endothelial function in healthy subjects with habitually low intake of fruit and vegetables: a randomized controlled trial of antioxidant- and polyphenol-rich blackcurrant juice. *Free Radic. Biol. Med.* 72, 232–237.
190. Kiciak A. 2010. Zabiegi chirurgiczne wspomagające i zastępujące odchudzanie. *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych.* 59, 413–419.
191. Kim G.H. 2008. Renal effects of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors. *electrolyte blood press.* 1, 35–41. DOI: 10.5049/EBP.2008.6.1.35.
192. Klein-Platat C., Drai J., Oujaa M., Schlienger J.L., Simon C. 2005. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 82, 1178–1184.
193. Kłosiewicz-Latoszek L. 2010. Obesity as a social, health and medical problem (In Polish: Otyłość jako problem społeczny, zdrowotny, leczniczy). *Probl. Hig. Epidemiol.* 3, 339–343.
194. Knoop J., Gavrigan A., Kuehn D., reinhardt J., Heinrich M., Hippich M., Eugster A., Ockert Ch., Ziegler A.G., Bonifacio E. 2018. GM-CSF producing autoreactive CD4⁺ T cells in type 1 diabetes. *Clinical Immunology.* 188, 23–30.
195. Koliaki C., Spinos T., Spinou M., Brinia M.E., Mitsopoulou D., Katsilambros N. 2018. Defining the Optimal Dietary Approach for Safe, Effective and Sustainable Weight Loss in Overweight and Obese Adults. *Healthcare.* 6, 73. DOI: 10.3390/healthcare6030073.

196. Kordoni M.E., Panagiotakos D. 2018. Dietary omega-3 fatty acid supplementation reduce inflammation In obese pregnant women: A discussion of a randomized double-blind controlled clinical trial. *Hellenic J. Atherosclerosis* 8, 121–128.
197. Krotki M.A. 2015. Rola dietytyka w opiece nad chorymi poddawanyimi operacjom bariatrycznym. *Postępy Nauk Med.* 9, 667–672.
198. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdulnour R.E., Colas R., Ramon S., Phipps R.P., Petasis N.A., Kuchroo V.K., Serhan C.N., Levy B.D. 2015. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J Immunol.* 3, 863–867
199. Kucharska A., Gajewska D., Kiedrowski M., Sińska B., Juszczak G., Czerw A., Augustynowicz A., Bobiński K., Deptała A., Niegowska J. 2018. The impact of individualised nutritional therapy according to DASH diet on blood pressure, body mass, and selected biochemical parameters in overweight/obese patients with primary arterial hypertension: a prospective randomised study. *Kardiologia Polska.* 1, 158–165.
200. Kulick D., Hark L., Deen D. 2010. The bariatric surgery patient: a growing role for registered dietitians. *Journal of the American Dietetic Association.* 110(4), 593–599.
201. Kuryszko J., Sławuta P., Sapikowski G. 2016. Secretory function of adipose tissue. *Pol. J. Vet. Sci.* 2, 441–446. DOI: 10.1515/pjvs-2016-0056.
202. Kwiecień S., Jasnos K., Magierowski M., Sliwowski Z., Pajdo R., Brzozowski B., Mach T., Wójcik D., Brzozowski T. 2014. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress – induced gastric injury. *J. Physiol. Pharmacol.* 5, 613–622.
203. Kwon H., Pessin J.E. 2015. How does high fat diet induce adipose tissue fibrosis? *J. Investig Med.* 8, 1147–1150. DOI: 10.231/JIM.0b013e318271fdb9.
204. Laiglesia L.M., Lorente-Cebrian S., Lopez-Yoldi M., Lanas R., Sainz N., Martinez J.A., Moreno-Aliaga M.J. 2018. Maresin 1 inhibits TNF-alpha-induced lipolysis and autophagy in 3T3-L1 adipocytes. *J. Cell Physiol.* 3, 2238–2246.
205. Lassandro C., Banderali G., Radaelli G., Borghi E., Moretti F., Verduci E. 2015. Docosahexaenoic Acid Levels in Blood and Metabolic Syndrome in Obese Children: Is There a Link? *Int. Mol. Sci.* 8, 19989–20000.
206. Lauterbach M.A.R., Wunderlich F.T. 2017. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Pflugers Arch.* 3, 385–396.
207. Leal Vde O., Mafra D. 2013. Adipokines in obesity. *Clin. Chim. Acta.* 419, 87–94.

208. Lechmann A., Bobowicz M., Lech P., Orłowski M., Siczewski W., Pawlak M., Świelik D., Witzling M., Michalik M. 2014. Comparison of percentage excess weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 9(3), 351–356.
209. Lecumberri E., Krekshi W., Matía P., Hermida C., de la Torre N.G., Cabrerizo L., Rubio M.A. 2011. Effectiveness and safety of air-filled balloon Heliosphere BAG® in 82 consecutive obese patients. *Obes Surg.* 21(10), 1508–1512. DOI: 10.1007/s11695-010-0314-9.
210. Lee W.J., Ser K.H., Ghong K., Lee Y.C., Tsou J.J., Ghen C.M. 2010. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients; efficacy and change in insulin secretion. *Surgery.* 147; 664–669.
211. Lee M.K., Yvan-Chavet L., Masters S.L., Murphy A.J. 2016. The modern interleukin-1 superfamily: Divergent roles in obesity. *Semin Immunol.* 5, 441–449.
212. Leon-Cabrera S., Arana- Lechuga Y., Esqueda-Leon E., Teran-Perez G., Gonzalez – Chavez A., Escobedo G., Velazquez Moctezuma J. 2015. Reduced Systemic Levels of IL-10 Are Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Insulin Resistance in Morbidly Obese Humans. *Mediators of Inflammation.* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/493409>.
213. Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W. 2014. Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model. *Lipids Health Dis.* 13,96.
214. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. 2006. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 444, 1022–1023.
215. Li Y., Wright G.L., Peterson J.L. 2017. C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) Function and Regulation. DOI: 10.1002/cphy.c160044.
216. Li J., McClane B.A. 2006. Comparative effects of osmotic, sodium nitrite-induced, and pH-induced stress on growth and survival of *Clostridium perfringens* type A isolates carrying chromosomal or plasmid-borne enterotoxin genes. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 7620–7625.
217. Li Z., Jin H., Oh S.Y., Ji G.E. 2016. Anti-obese effects of two Lactobacilli and two Bifidobacteria on ICR mice fed on a high fat diet. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 480(2) 222-227

-
218. Liu L.S., Spelleken M., Rohrig K., Hauner H., Eckel J. 1998. Tumor necrosis factor- α acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes* 47, 515–522.
219. Lin H.M., Lee J.H., Yadaw H., Kamaraju A.K., Liu E., Zhigang D., Vieira A., Kim S.J., Collins H., Matschinsky F., Harlan D.M., Roberts A.B., Rane S.G. 2009. Transforming growth factor- β /Smad3 signaling regulates insulin gene transcription and pancreatic islet beta-cell function. *J. Biol. Chem.* 8, 12246–12257.
220. Lindsay K.L., Brennan L., Kennelly M.A., Maguire O.C., Smith T., Curran S., Coffey M., Foley M.E., Hatunic M., Shanahan F., McAuliffe F.M. 2015. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet Gynecol.* 4, 496,1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.008. Epub 2015 Feb 14.
221. Lo J.C., Ljubcic S., Leibiger B., Kern M., Leibiger I.B., Moede T., Kelly M.E., Chatterjee Bhowmick D., Murano I., Cohen P., Banks A.S., Khandekar M.J., Dietrich A., Flier J.S., Cinti S., Blüher M., Danial N.N., Berggren P.O., Spiegelman B.M. 2014. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell.* 158, 41–53.
222. Lu M., Cao Y., Xiao J., Song M., Ho C.T. 2018. Molecular mechanisms of the anti-obesity effect of bioactive ingredients in common spices: a review. *Food Funct.* 9, 4569–4581. DOI: 10.1039/c8fo01349g.
223. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A., 2003. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology.* 144(6), 2195–2200.
224. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. 2001. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50, 2094–2099.
225. Makki K., Frogule P., Wolowczuk I. 2013. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines ISRN Inflammation. DOI: 10.1155/2013/139239.
226. Mancini F.R., Affret A., Dow C., Balkau B., Bonnet F., Boutron-Ruault M-Ch., Fagherazzi G. 2018. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. *Diabetologia.* 61(2), 308–316.

227. Manu P. Chandni R., Devarajan E. 2017. A study on estimation of visceral fat and its metabolic and clinical correlates in metabolic syndrome. *Clinical Proceedings*. 13,1, 6–13.
228. Marciniak-Łukasiak K. 2011. Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3. *Żyw. Nauk. Technol. Jakść*. 6(79), 24–35.
229. Markou A., Aleksandraki K., Kafritsa E., Androulakis E., Syriou V., Papanastasiou L., Antipa E., Tsikini A., Samara Ch., Piaditis G., Kaltsas G. 2018. Non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome in lean and obese women of reproductive age. *Endocrine* 56 P525. DOI: 10.1530/endoabs.56.P525.
230. Marlicz W., Łoniewski I. 2012. *Sanprobi. Sanum Polska Sp. z o.o. Bibliotheca IPC Probiotica MMXXII Vol. 1.*
231. Marlicz W., Ostrowska L., Łoniewski I. 2013. Flora bakteryjna i jej potencjalny związek z otyłością. *Endokrynologia, Otyłość i zaburzenia Przemiany Materii*. 9(1), 20–28.
232. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G. 2014. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 1, 378–400.
233. Mason E.E., Ito C. 1969. Gastric bypass. *Annals of Surgery*. 170(3), 329–339.
234. Mathus-Vliegen E.M., Tytgat G.N. 2002. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol*. 37(11), 1246–52.
235. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. 2005. Intra-gastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc.* 61(1), 19–27.
236. Mauer J., Chaurasia B., Goldau J., Vogt m. C., Ruud J., Nguyen k., Theurich S., Hausen A.Ch., Shmitz J., Bronneke H., Estevez E., Allen T., Mesaros A., Partridge L., Febbraio M.A., Chawla A. Wunderlich F. Th., Bruning J. 2014. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nature Immunol.* 15, 423–430.
237. Mazurek T. 2009. Aktywność prozapalna tkanki tłuszczowej-nowe spojrzenie na etiologię miażdżycy. *Kardio Pol.* 67, 1119–1124.
238. McAnulty S., Nieman D.C., Dumke C.L., Shooter L.A., Henson D.A., Utter A.C., Milne G., McAnulty SR. 2011. Effect of blueberry ingestion on natural killer cell counts,

- oxidative stress, and inflammation prior to and after 2.5 h of running. *Appl Physiol Nutr Metab.* 36, 976–984.
239. Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Chan L. 2008. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J* 22, 3595–3606.
240. Meier C.A., Bobbioni E., Gabay C., Assimacopoulos-Jeannet F., Golay A., Dayer J.M. 2002. IL-1 receptor antagonist serum levels increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 1184–1188.
241. Melissas J., Malliaraki N., Papadakis J.A. 2006. Plasma antioxidant capacity in morbidly obese patients before and after weight loss. *Obes. Surg.* 16, 314–320.
242. Mertens I., Van der Planken M., Corthouts B. 2001. Visceral fat is a determinant of PAI-1 activity in diabetic and non-diabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res.* 33, 602–60.
243. Matthew P. Kate J.C., Mohsen M. 2012. Adipose dysfunction, interaction of reactive oxygen species, and inflammation. *American Society for Nutrition.* 3, 734–735.
244. Meyer K.A., Sijtsma F.P., Nettleton J.A., Steffen LM., Van Horn L., Shikany J.M., Gross M.D, Mursu J., Traber M.G., Jacobs D.R. 2013. Dietary patterns are associated with plasma F₂-isoprostanes in an observational cohort study of adults. *Free Radic. Biol. Med.* 57, 201–209.
245. Milne G.L. Dai Q., Roberts L.J. 2015. The isoprostanes—25 years later. *Biochem Biophys Acta.* 4, 433–445. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.10.007.
246. Misra H.P., Fridovich I. 1972. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 247(10), 3170–3175.
247. Mitchell J.A. Kirkby N.S. 2018. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *BJP.* DOI:10.1111/bph.14167.
248. Miyahara T., Runge S., Chatterjee A., Chen M., Mottola G., Fitzgerald J.M., Serhan C.N., Conte M.S. 2013. D-series resolvins attenuates vascular smooth muscle cell activation and neointimal hyperplasia following vascular injury. *FASEB J.* 27:2220–2232.

249. Mocellin M.C., Camargo C.Q., Nunes E.A., Fiates G.M., Trindade E.B. 2016. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin Nutr.* 35, 359–369.
250. Molofsky A.B., Nussbaum J.C., Liang H.E., Van Dyken S.J., Cheng L.E., Mohapatra A., Chawla A., Locksley R.M. 2013. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med.* 210, 535–549. DOI: 10.1084/jem.20121964.
251. Monzo-Beltran L., Vazquez-Tarragon A., Cerda C., Garcia-Perez P., Iradi A., Sanchez C., Climent B., Tormos C., Vazquez-Prado A., Girbes J., Estan N., Blesa S., Cortes R., Cheves F., Saez G. 2017. 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. *Redox Biol.* 12, 389–402. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.003.
252. Moro K., Nagahashi M., Ramanathan R., Takabe K., Wakai T. 2016. Resolvins and omega three polyunsaturated fatty acids: Clinical implications in inflammatory diseases and cancer. *World J. Clin. Cases.* 7, 155–164.
253. Morrow J.D., Minton T.A., Badr K.F., Roberts L.J. 1994. Evidence that the F2-isoprostane, 8-epi-prostaglandin F2 alpha, is formed in vivo. *Biochim. Biophys. Acta.* 1210, 244–248.
254. Murano I., Barbatelli G., Parisani V., Latini C., Muzzonigro G. 2008. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J. Lipid Res.* 49, 1562–1568.
255. Murri M., García-Fuentes E., García-Almeida J.M., Garrido Sánchez L., Mayas M.D., Bernal R., Tinahones F.J. 2010. Changes in oxidative stress and insulin resistance in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes. Surg.*, 20, 363–368.
256. Naderi R., Gisou Mohaddes G., Mohammadi M., Ghaznavi R., Ghyasi R., Mansour Vatankhah A. 2015. Voluntary Exercise Protects Heart from Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Adv. Pharm. Bull.* 2, 231–236. DOI: 10.15171/apb.2015.032.
257. Nagao K., Tanaka H., Komai M., Masuda T., Narumiya S., Nagai H. 2003. Role of prostaglandin I2 in airway remodeling induced by repeated allergen challenge in mice. *American J. Respirato. Cell and Molec. Bioly.* 3, 314–320.
258. Nagaya N. 2010. Orally active prostacyclin analogue for cardiovascular disease. *Int Angiol.* 2, 14–18.

-
259. Navanethan S.D., Kelly K.R., Sabbagh F., Shauer P.R., Kirwa J.P., Kashyap S.R. 2010. Urinary albumin excretion, HMW adiponectin, and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 3, 308–315. DOI: 10.1007/s11695-009-0026-1.
260. Needleman P., Moncada S., Bunting S., Vane J.R., Hamberg M., Samuelsson B. 1976. Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A₂ from prostaglandin endoperoxides. *Nature.* 5561, 558–60.
261. Netto B.D., Bettini S.C., Clemente A.P., Ferreira J.P., Boritza K., Souza Sde F., Von der Heyde M.E., Earthman C.P., Damaso A.R. 2015. Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obes. Surg.* DOI: 10.1007/s11695-014-1484-7.
262. Nguyen D.M. El-Serag H.B. 2009. The big burden of obesity. *Gastrointestinal Endosc.* 70(4), 752–757.
263. Niedźwiedzka-Rystwiej P., Trzeciak-Ryczek A., Deptuła W. 2012. Tkanka tłuszczowa i jej rola w odporności - nowe dane. *Alergia Astma Immunologia.* 17(1), 16–21.
264. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., Otsu M., Hara M., Otsu M., Hara K., Ueki K., Sugiura S., Yoshimura K., Kadowaki T., Nagai R. 2009. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 15, 914–920.
265. Nowak. Z. J. 2010. Przeciwwzapalne „prowygaszeniwe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 64, 115–132.
266. Nyberg M., Seidelin K., Andersen T.R., Overby N.N., Hellsten Y., Bangsbo J. 2014. Biomarkers of vascular function in premenopausal and recent postmenopausal women of similar age: effect of exercise training. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 306, 510–517.
267. Odegaard J.I., Chawla A. 2011. Alternative macrophages activation and metabolism. *Annu. Rev .6,* 275–297.
268. Ohland C.L. Macnaughton W.K. 2010. Probiotic bacteria and intestinal epithelia barrier function. *Am. J. Gastrointestinal Liver Physiol.* 298(6), 807–819.
269. Oita R.C., Fernando D., Wilson S., Bunce C., Mazzatti D.J. 2010. Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt- and MAPK- independent., NF_κB-dependent manner. *Pflugers Arch.* 459, 619–630.

270. Oludoyin A.P., Adegoke S.R. 2014. Effect of ginger (*Zingiber officinale*) extracts on blood glucose in normal and streptozotocin- induced diabetic rats. *IJCN*. 2(2), 32–35.
271. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B. 2008. Obesity as inflammatory disease. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 62, 249–257.
272. O’Rahilly S. 2009. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 462, 307–14.
273. Orostica L., Astorga I., Garcia V., Poblete C., Romero C., Vega M. 2015. TNF-alpha and adiponectin pathways are deregulated in endometria from obese women with polycystic ovarian syndrome. *Endocrine Abstracts*. 37. DOI: 10.1530 /endoabs. 37.EP1326.
274. Ostrowska J., Skrzydlewska E. 2005. The biological activity of flavonoids. *Postępy Fitoterapii* 3–4/2005, 71–79.
275. Ouchi N., Parker L.J., Ligus J.J., Wash K. 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 85–97.
276. Ouchi N., Ohashi K., Shibata R. 2012. Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya J. Med.* 74, 19–30.
277. Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. 2017. Związki tłuszczycy z otyłością i nadwagą. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 71, 761–772.
278. Palacios T., Vitetta L., Coulson S., Madigan C.D., Denyer G.S., Caterson I.D. 2017. The effect of a novel probiotic on metabolic biomarkers in adults with prediabetes and recently diagnosed type 2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 18(1),7. DOI: 10.1186/s13063-016-1762-x.
279. Pan W.W., Myers M.G. 2018. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nature Reviews Neuroscience* 19, 95–105.
280. Pandiyan P. Zhu J. 2015. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells. *Cytokine* 1, 13–24.
281. Parrott J., Frank L., Rabena R., Craqq-Dino L., Isom K.A., Greiman L. 2017. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg. Obes. Relat Dis.* 13(5),727–741.
282. Park J., Scherer P. 2011. Leptin and cancer: from cancer stem cells to metastasis. *Endocr. Relat. Cancer* 18: C25–C29
283. Patrignani P. 2003. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb. Res.* 110, 281–286.

-
284. Pawłowska M., Mila-Kierzenkowska C., Kwiatkowska A., Paprocki J., Sutkowy P., Woźniak A. 2016. Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego U chorych na łuszczycę. *J. Laboratory Diagnostics*. 2, 101–106.
285. Payne J.H., DeWind LT. 1969. Surgical treatment of obesity. *Am. J. Surg.* 118, 141–147.
286. Peat Ch. M., Kleiman S. C., Bulik C.M., Carroll I.M. 2015. The Intestinal Microbiome in Bariatric Surgery Patients. *Eur Eat Discord Rev.* 6, 496-503. DOI: 10.1002/erv.2400.
287. Pelascini E., Disse E., Pasquer A., Poncet G., Guillat C., Robert M. 2016. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals. *Surg. Obes Relat Dis.* 1, 49–56.
288. Perseghin G., Petersen K., Shulman G.I. 2003. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int. J. Obes Relat Metab. Disord* 3, 6–11.
289. Podgórska L., Paśnik K. 2014. Role of dietician in treatment of bariatric patients (In Polish: Rola dietetyka w prowadzeniu chorego leczonego bariatrycznie). *Piel. Zdr. Publ.* 4(3), 277–283.
290. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne. 2016. Banach M., Jankowski P., Józwiak J., Cybulska B., Windak A., Guzik T., Mamcarz A., Broncel M., Tomasik T. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016.
291. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. 2015. Po red. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z., Januszewicz A., Litwin M., Kostka-Jeziorny K. *Zasady Postępowania w Nadciśnieniu Tętniczym*. 2015.
292. Polus A., Zapala B., Razny U., Gielicz A., Kiec-Wilk B., Malczewska- Malec M., Sanak M., Child C.E., Calder P.C., Dembinska-Kiec A. 2016. Omega-3 fatty acid supplementation influences the whole blood transcriptome in women with obesity, associated with pro-resolving lipid mediator production. *BiochimBiopgys Acta.* 11, 1746–1755.
293. Ponce J., Quebbemann B.B., Patterson E.J. 2013. Prospective, randomized, multicenter study evaluating safety and efficacy of intragastric dual-balloon in obesity. *Surg. Obes Relat. Dis.* 9(2), 290–5.
294. Ponce J., Woodman G., Swain J., Wilson E., English W., Ikramuddin S., Bour E., Edmundowicz S., Snyder B., Soto F., Sullivan S., Holcomb R., Lehmann J. 2015. The

- REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 11(4), 874–881.
295. Popov V.B., Ou A., Schulman A.R., Thomson Ch. C. 2017. The Impact of Intragastric Balloons on Obesity-Related Co-Morbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 112, 429–439.
296. Pozza C., Isidori A.M., 2017. What's Behind the Obesity Epidemic. *Imaging in Bariatric Surgery* 1–8. Springer International Publishing AG. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-49299-5>.
297. Pietrzykowska M., Reiwer-Gostomska M., Siebert J. 2014. Otyłość a angiogeneza. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 8(4), 169–173.
298. Pina T., Genre F., Lopez-Mejias R., Armesto S., Ubilla B., Mijares V., Dierssen-Sotos T., Gonzalez-Lopez M.A., Gonzales-Vela M.C., Blanco R., Hernandez J.L., Liorca J., Gonzalez-Gay M.A. 2015. Relationship of Leptin with adiposity and inflammation and Resistin with disease severity in Psoriatic patients undergoing anti - TNF - alpha therapy <https://doi.org/10.1111/jdv.13131>.
299. Pineiro R., Iglesias M.J., Gallego R., Raghay k., Eiras S., Rubio J., Dieguez C., Gualillo O., Gonzalez-Juanatey J.R., Lago F. 2005. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 576, 5163–5169.
300. Presser S.C., Stanczyk F.Z., Lobo R.A. 1991, Simultaneous measurements of prostacyclin and thromboxane metabolites during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet Gynecol.* 3, 647–651.
301. Prostek A., Kamola D., Kosińska H., Bałasińska B. 2014. Proces zapalny w tkance tłuszczowej towarzyszący otyłości u psó i kotów. *Życie Weter.* 89, 133–136.
302. Pulichino A.M., Rowland S., Wu T., Clark P., Xu D., Mathieu M.C., Riendeau D., Audoly L.P. 2006. Prostacyclin antagonism reduces pain and inflammation in rodent models of hyperalgesia and chronic arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 3,1043–1050.
303. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. 2008. Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.* 11–12, 741–751.
304. Radmark O., Werz O., Steinhilber D., Samuelsson B. 2007. 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. *Trends in Biochem.* 7, 332–341.
305. Rafey M.F., Fang C.E.H., Iona J., Griffin H., Hynes M., O'brien T., Mcanean O., O'shea P., Collins Ch., Finucane F. 2018. Influence of sleeve gastrectomy on leptin to

- adiponectin ratio in severely obese adults: A prospective cohort study. *Endocrine Abstracts* . 56 P605, DOI: 10.1530/endoabs.56.P605.
306. Rao S.R. 2012. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm. Res.* 61, 789–807.
307. Raz L., Hunter L.W., Jayachandran M., Heit J.A., Mille V.M. 2014. Differential effects of oral and transdermal menopausal hormone therapy on prostacyclin and thromboxane in platelets. *Physiol. Reports*. <https://doi.org/10.1002/phy2.275>.
308. Re R., Pellegrini, N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad. Biol. Med.* 26, 1231–1227. ISSN: 0891-58-49.
309. Ren Q., Su Ch., Wang H., Wang Z., Du W., Zhang B. 2016. Change in Body Mass Index and Its Impact on Incidence of Hypertension in 18–65-Year-Old Chinese Adults. *J. Environ. Res Public. Health.* 3, 257. DOI: 10.3390/ijerph13030257.
310. Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R. 1991. *Techniques in Free Radical Research*, Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokyo
311. Rius B., Titos E., Moran-Salvador V., Gonzales-Periz A., Arrovi V., Claria J. 2013. Resolvin D1 primes the resolution process initiated by calorie restriction in obesity-induced steatohepatitis. *FASEB Journal* doi.org/10.1096/fj.13-235614.
312. Roberts L.J., Oates J.A., Linton M.F., Fazio S., Meador B.P., Gross M.D., Shyr Y., Morrow J.D. 2007. The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radic Biol Med.* 10, 1388–93.
313. Rogerio A.P., Haworth O., Croze R. 2012. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J. Immunol.* 4, 1983–1991.
314. Ruan H., Dong L.Q. 2016. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J. Mol. Cell. Biol.* 2, 101–109.
315. Russo I., Traversa M., Bonomo K., De Salve A., Matiello L., Del Mese P., Doronzo G., Cavalot F., Trovati M., Anfossi G. 2012. In centralo, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *Obesity*. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.302>.
316. Saber A.A., Schoar S., Almadani M.W., Zundel N., Alkuwari M.J., Bashah M.M., Rosenthal R.J., 2017. Efficacy of First-Time Intra-gastric Balloon in Weight Loss: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Obesity Surgery.* 27(2), 277–287.

317. Sachdev P., Reece L., Thomson M., Natarajan A., Copeland R.J., Wales J.K., Wrigh N.P. 2018. Intra-gastric balloon as an adjunct to lifestyle programme in severely obese adolescents: impact on biomedical outcomes and skeletal health. *International Journal of Obesity*. 42, 115–118.
318. Saint-Cyr M.J., Haddad N., Taminiou B., Poezevara T., Quesne S., Amelot M., Daube G., Chemaly M., Dousset X., Guyard- Nicodem M. 2017. Use of the potential probiotic strain *Lactobacillus salivarius* SMXD51 to control *Campylobacter jejuni* in broilers. *International J. Food Microbiol.* 247, 9–17.
319. Salonen M.K., Kajantie E., Osmond C., Forsen T., Yliharsila H. Paile-Hyvarinen M., Barker D., Erikson J.G. 2009. Role of childhood growth on the risk of metabolic syndrom in obese men and women. *Diabet. Metabol.* 35, 94–100.
320. Saltiel A.R., Olefsky J.M. 2017. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 127(1), 1–4.
321. Samad F., Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Pandey M., Hotamisligil G.S., Loskutoff D.J. 1999. Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12, 6902–6907.
322. Sanchez A.F., Madrigal-Santillan E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-Gonzales A., Esquivel-Chirino C., Durante-Montiel I., Valadez-Vega C., Sanchez-Rivera G., Morales-Gonzales J.A. 2011. Inflammation Oxidative stress, and obesity. *Int. J. Sci.* 12: 3117–3132.
323. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P., Wolski K., Aminian A., Brethauer S.A., Navaneethan S.D., Singh R.P., Pothier C.E., Nissen S.E., Kashyap S.R. 2017. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N. Engl. J. Med.* 376, 641–651. DOI: 10.1056/NEJMoa1600869.
324. Schmatz R., Bitencourt R., Patias D., Beck M., Alvarez G.C., Zanini D., Guiterres J.M., Diehl L., N., Pereira L.B., Leal C.A., Duarte F. M., Schetinger M.R., Morsch V.M. 2017. Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clinica Chemica Acta.* 465, 72–79.
325. Schwab U., Lankinen M.A., de Mello V.D., Kurl S., Pulkki K. J., Laaksonen D.E., Erkkila A.T. 2017. Camelina Sativa Oil, but not Fatty Fish or Lean Fish, Improves Serum Lipid Profile in Subjects with Impaired Glucose Metabolism—A Randomized Controlled Trial. *Molec Nutr Food Research.* <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700503>

-
326. Schwartz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D. 2010. Microbiota and SCFA In lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 18, 190–195.
327. Serhan Ch.N., Chiang N. 2008. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br. J. Pharmacol.* 1, 200–215.
328. Serhan Ch.N., Petasis N.A. 2012. Resolvins and Protectins in Inflammation-Resolution. *Chem Rev.* 10: 5922–5943.
329. Serhan Ch.N., Levy B.D. 2018. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.* 7, 2657–2669.
330. Shen J., Shan L., Chen L. 2014. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis. *Bone Res.* DOI: 10.1038/boneres.2014.2
331. Shibata S., Tada Y., Hau C.S., Mitsui A., Kamata M., Asano Y., Sugaya M., Kadon T., Masamoto Y., Kurokawa M., Yamauchi T., Kubota N., Kadowaki T., Sato S. 2015. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from gammadelta-T cells. *Nat Commun.* 6, 7687.
332. Sierżantowicz R., Razak Hady H., Kirpsza B., Trochimowicz L., Dadan J. 2012. Przygotowanie pacjentów z otyłością olbrzymią do leczenia bariatrycznego. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne.* 3, 105–108.
333. Sihan A.M., Rasha M.E., Spadek S., Rasha M., Hosny S. 2015. Transforming growth factor- β 1 in systemic lupus erythematosus patients and its relation to organ damage and disease activity. *The Egyptian Rheumatologist.* 4, 49–54.
334. Sigfrid L.A. 2003. Cytokines and nitric oxide inhibit the enzyme activity of catalase but not its protein or mRNA expression in insulin-producing cells. *J. Mol. Endocrinol.*, 31, 509–518.
335. Sindhu S., Thomson R., Shihab P., Sriraman D., Behbenhani K., Ahmed R. 2015. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *Plus One.* DOI: 10.1371/journal.pone.0133494.
336. Sivero L., Galloro G., Ruggiero S., Telesca D.A., Russo T., Amato M., Di Palma I., Iovino S., Amato B., Sivero S., Forestieri P. 2016. Morbid Obesity: treatment with Bioenterics Intra-gastric Balloon (BIB), psychological and nursing care: our experience *Open Med.* 11(1), 407–412.
337. Sjöström L., Narbro K., Sjöström C.D., Karason K., Larsson B., Wedel H., Lystig T., Sullivan M., Bouchard C., Carlsson B., Bengtsson C., Dahlgren S., Gummesson A., Jacobson P., Karlsson J., Lindroos A.K., Lonroth H., Naslund I., Olbers T., Stenlof K.,

- Torgerson J., Agren G., Carlsson L.M. 2007. Swedish obese subjects study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese study. *N. Engl. J. Med.* 8, 741–752.
338. Skinner A.C., Steiner M.J., Henderson F.W. 2010. Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics.* 125(4): e801–e809.
339. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P. 2005. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii.* 1(3), 21–29.
340. Sloan-Lancaster J., Abu-Raddad E., Polzer J., Miller J.W., Scherer J.C., De Gaetano A. 2013. Double-blind, randomized study evaluating the glyceemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1beta antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 36, 2239–46.
341. Smiley T., Oh P., Shane L.G. 2001. The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes: a systematic review. *Can J Cardiol.* 17, 797–805.
342. Sobczuk A., Wrona M., Sobotkowski J., Szymczak W., Pertyński T. 2007. Obesity, diabetes, high blood pressure and the risk of endometrium cancer In Polish: Otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze a ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy. *Przegląd Menopauzalny* 5, 289–297.
343. Sobrino A., Oviedo P.J., Novella S., Laguna-Fernandez A., Bueno C., Garcia-Perez M.A., Tarin J.J., Cano A., Hermenegildo C. 2010. Estradiol selectively stimulates endothelial prostacyclin production through estrogen receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 44, 237–246.
344. Song A., Fernstorm M.H. 2008. Nutritional and Psychological Considerations after Bariatric Surgery. *Aesthetic Surgery J.* 28, 2, 195–199.
345. Souvignet C., Cracowski J. L., Stanke-Labesque F., Bessard G. 2000. Are Isoprostans a Clinical Marker for Antioxidant Drug Investigation. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 14, 1–10.
346. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleiffson G., Jackson E.U. 2010. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat. Genet.* 42, 937–948.
347. Spite M., Claria J., Serhan Ch.N. 2014. Resolvins, Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators and their Potential Roles in Metabolic Diseases. *Cell Metab.* 1, 21–36.

348. Stępień-Wyrobiec O., Hrycek A., Wyrobiec G. 2008. Transformujący czynnik TGF- β , budowa, mechanizmy oddziaływania oraz jego rola w patogenezie tocznia różowatego układowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 62, 688–693.
349. Stitham J., Midgett Ch., Martin K.A., Hwa J. 2011. Prostacyclin: An Inflammatory Paradox. *Front Pharmacol.* 2,24. DOI: 10.3389/fphar.2011.00024.
350. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 121, 2094–2101.
351. Sun K., Tordjman J., Clément K., Scherer P.E. 2013. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab.* 18, 470–477.
352. Swanson D., Block R., Mousa S.A. 2012. ω -3 fatty acids EPA and DHA: Health benefits throughout life. *Adv. Nutr.* 3, 1–7.
353. Swarbrick M.M., T. Austrheim-Smith T., Stanhope K.L., Van Loan M.D., Ali M.R., Wolfe B.M., Have P.J. 2006. Circulating concentrations of high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 11: 2552–2558.
354. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D. 2010. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 1, 190–5.
355. Szafraniec-Porada A., Porada D., Konopelko M., Przybylska D., Puculek M. 2018. The importance of adiponectin In the human body. *J. Educ, Health Sport.* 8, 1493–1500.
356. Szczuko M., Komorniak N., Hoffman M., Walczak J., Jaroszek A., Kowalewski B., Kaseja K., Jamiol-Milc D., Stachowska E. 2017. Body Weight Reduction and Biochemical Parameters of the Patients After RYGB and SG Bariatric Procedures in 12-Month Observation. *Obes Surg.* 4, 940–947. DOI: 10.1007/s11695-016-2400-0.
357. Szmitko P.E., Teoh H., Stewart D., Verma S. 2007. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 292, H1655-H1663.
358. Tabata M., Kadomatsu T., Fukuhara S., Miyata K., Ito Y., Endo M., Urano T., Zhu H.J., Tsukano H., Tazume H., Kaikita K., Miyashita K., Iwawaki T., Shimabukuro M., Sakaguchi K. 2009. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.* 10, 178–188.
359. Tack J., Deloose E. 2014. Complications of bariatric surgery: Dumping syndrome, reflux and vitamin deficiencies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 28, 741–749.

360. Takahashi Y., Tokuoka S., Masuda T., Hirano Y., Nagao M., Tanaka H., Inagaki N., Narumiya S., Nagai H. 2002. Augmentation of allergic inflammation in prostanoid IP receptor deficient mice. *Br. J. Pharmacol.* 3, 315–22.
361. Tan J.T., McLennan S.V., Song W.W., Lo L.W., Bonner J.G., Williams P.F., Twigg S.M. 2008. Connective tissue growth factor inhibits adipocyte differentiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 295, 740–751.
362. Tang Y., Zhang M.J., Hellmann J., Kosuri M., Bhatnagar A., Spite M. 2013. Proresolution therapy for the treatment of delayed healing of diabetic wounds. *Diabetes.* 62, 618–627.
363. Tańska M, Rotkiewicz D. 2011. Quality of oils from oily plants used in production of selected types of bread. *Żyw. Nauk. Technol. Jakość.* 5, 62–74.
364. Tao T., Li S., Zhao A., Yanyun Z., Liu W. 2012. Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovaries syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 167, 705–713.
365. Tauman R., Shalition S., Lavie L. 2018. Oxidative stress in obese children and adolescents with and without type 2 diabetes mellitus is not associated with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing.* 1522–1709 (Online).
366. Tebyanian H., Bakhtiari A., Karami A., Ashraf Kariminik A. 2017. Antimicrobial activity of some *Lactobacillus* species against intestinal pathogenic bacteria. *Internat. Letters of Natural Sci.* 65, 10–15.
367. Tehrani A., Nezami B., Gewirtz A., Srinivasan S. 2012. Obesity and its associated disease: a role for microbiota? *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 305–311.
368. Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., van Hernijnen M.J., John S., Taams L.S. 2007. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104, 19446–19451.
369. Tilg H., Kaser A. 2009. Adiponectin and JNK metabolic/inflammatory pathways affecting gastrointestinal carcinogenesis. *Gut.* 58, 1576–1577.
370. Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. 2009. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology.* 136(5), 1476–1483.
371. Timmerman HM, Koning C.J., Mulder L., Pombouts F.M., Beynen A.C. 2004. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics –A comparison of functionality and efficacy. *Internat. J. Food Microbiol.* 96(3), 219–233.
372. Titos E., Rius B., Lopez-Vicario C., Alcaraz-Quiles J., García-Alonso V., Lopategi A., Dalli J., Lozano J.J., Arroyo V., Delgado S., Serhan Ch.N., Clària J. 2016. Signaling

- and immunoresolving actions of resolvin D1 in inflamed human visceral adipose tissue. *J. Immunol.* 19,1502522. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502522>.
373. Toma I., McCaffrey T.A. 2012. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell Tissue Res.* 1, 155–175. DOI: 10.1007/s00441-011-1189-3.
374. Tsurutani Y., Fujimoto M., Takemoto M., Irisuna H., Koshizaka M., Onishi S., Ishikawa T., Mezawa M., He P., Honjo S., Maezawa Y., Saito Y., Yokote K. 2011. The roles of transforming growth factor- β and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1, 68–73. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.02.106.
375. Tsutamoto T., Tanaka T., Sakai H., Ishikawa C., Fujii M., Yamamoto T., Horie M. 2007. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 28, 1723–1730.
376. Trakhtenbroit M.A., leichman J.G., Algahim M.F., Miller C.C., Moody F.G., Taegtmeier H. 2009. Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery. *Am. J. Med.* 5, 435–442. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.10.035.
377. Traustadóttir T., Davies S.S., Stock A.A., Su Y., Heward C.B., Roberts L.J., Harman S.M.. 2009. Tart cherry juice decreases oxidative stress in healthy older men and women. *J. Nutr.* 139,1896–1900.
378. Trayhurn P. 2013. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 93, 1–21.
379. Tremaroli V., Bäckhed F. 2012. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 489, 242–249.
380. Turnbaugh P., Ley R., Mahowald M., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 444, 1027–1031.
381. Turnbaugh P., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 7228, 480–484.

382. Tyson C., Appel L., Vollmer W., Jerome G., Brantley P., Hollis J., Stevens V., Dard J., Patel U., Svetkey L. 2013. Impact of five year weight change on blood pressure: Results from the Weight Loss Maintenance trial. *J Clin Hypertens.* 7, 458–464.
383. Uzun H., Konukoglu D., Gelisgen R. Zengin K., Taskin M. 2007. Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* 17, 1367–1373.
384. Walley A.J, Asher J.E., Froguel P. 2009. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat. Rev. Genet.* 10, 431–42.
385. Waller D.G., Sampson A.P. 2018. 11 – Haemostasis. *Medical Pharmacology and Therapeutics.* DOI:10.1016/B978-0-7020-7167-6.00011-7.
386. Waller D.G., Sampson A.P. 2018. 6 - Systemic and pulmonary hypertension. *Medical Pharmacology and Therapeutics* doi: 10.1016/B978-0-7020-7167-6.00006-3.
387. Wang J., Yu J.C., Kang W.M., Ma Z.Q. 2012. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial. *Nutrition* 28, 623–629.
388. Wayah S.B., Koshy P. 2018. Characterization, yield optimization, scale up and biopreservative potential of fermencin SA715, a novel bacteriocin from *Lactobacillus fermentum* GA715 of goat milk origin. *Microbial Cell Factories.* 17,125.
389. Weijers R.N. 2012. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diabetes Rev.* 8, 390–400.
390. Wendel A. 1981. Glutathione peroxidase. *Met. Enzymol.* 77, 325–333.
391. Werz O., Gerstmeier J., Libreros S., De la Rosa X., Werner M., Norris P.C., Chiang N., Serhan Ch.N. 2018. Human macrophages differentially produce specific resolvins or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. *Nature Communications.* DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02538-5>.
392. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO 2005.13, 1–4.
393. Wilczyńska A., Retel M. 2011. Oszacowanie pobrania związków fenolowych z diety z uwzględnieniem udziału miodów pszczelich. *Probl. Hig. Epidemiol.* 4, 709–712.
394. Winer D.A., Winer S., Shen L., Wadia P.P., Yantha J., Paltser G., Tsui H., Wu P., Davidson M.G., Alonso M.N., Leong H., Glassford A., Caimol M., Kenkel J.A., Tedder T.F., Mclaughlin T., Miklos D.B., Dosch H.M., Engleman E.G. 2010. B Lymphocytes

- promote insulin resistance through modulation of T lymphocytes and production of pathogenic IgG antibody. *Nat Med.* 5, 610–617.
395. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H., Enrih B., Tilg H. 2004. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 323, 630–635.
396. Vael C., Verhulst S.L., Nelen V., Goossens H., Desager K.N. 2011. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog.* 3, 8.
397. Valezi A.C., Cabrera E.J., Delfino D.A., Barbosa D.S., Mali Junior J., Menezes M.A..2011. [Roux-en-Y gastric bypass and inflammatory activity of the adipose tissue]. *Rev. Col. Bras. Cir.* 3, 161–6.
398. Vane J., Corin R.E. 2003. Prostacyclin: a vascular mediator. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 6, 571–8.
399. Varghese J. F., Patel, Rohit P., Yadav U.C.S. 2018. Novel Insights in the Metabolic Syndrome-induced Oxidative Stress and Inflammation-mediated Atherosclerosis. *Current Cardiology Reviews*, 14, (1), 4–14
400. Veerman JL. 2011. On the futility of screening for genes that make you fat. *PLoS Med.* Nov; 8(11):e1001114. Epub 2011 Nov 1.
401. Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F., Riva E., Giovannini M. 2014. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients.* 6, 1711–1724.
402. Vetter M.L., Ritter S., Wadden T.A., Sarwer D.B. 2012. Porównanie operacji bariatrycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy: ich skuteczność I mechanizmy działania. *Diabetologia po dyplomie.* 9, 4: 10–22.
403. Xu M.X., Tan B.C., Zhou W., Wei T., Lai W.H., Tan J.W., Dong J.H. 2013. Resolvin D1, an endogenous lipid mediator for inactivation of inflammation-related signaling pathways in microglial cells, prevents lipopolysaccharide-induced inflammatory responses. *CNS Neurosci Ther.* 19, 235–243.
404. Yadav H., Quijano C., Kamaraju A., Gavrilova O., Malek R., Chen W., Zervas P., Zhigang D., Wwright E.C., Stuelten Ch., Sun P., Lonning S., Skarulis M., Sumner A. E., Finkel T., Rane S.G. 2011. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling. *Cell Metab.* 1, 67–79. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.04.013.

405. Yamauchi T., Kadowaki T. 2013. Adiponectin Receptor as a Key Player in Healthy Longevity and Obesity-Related Diseases. *Cell metabolism*. 17, 2, 185–196.
406. Yang J., Eiserich J.P., Cross C.E., Morrissey B.M., Hammock B.D. 2012. Metabolomic profiling of regulatory lipid mediators in sputum from adult cystic fibrosis patients. *Free Radic. Biol. Med.* 53, 160–171.
407. Yates C.M., Calder P.C., Rainger E.G. 2014. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacology & therapeutics*. 141, 272–282.
408. Yesilbursa D., Serdar Z., Serdar A., Sarac M., Coskun S., Jale C. 2005. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels. *Int J Obes* 1, 142–5.
409. Yin H., Cheng L., Langenbach R., Ju C. 2007. Prostaglandin I(2) and E(2) mediate the protective effects of cyclooxygenase-2 in a mouse model of immune-mediated liver injury. *Hepatology*. 1, 159–69.
410. Yuriy V. Marushko Y.V., Tatiana V. Hyschak T.V. 2015. Endothelium dependent factors of vasoconstriction (thromboxane B and vasodilation (6-prostaglandin F1 α In children with primary arterial hypertension. *Puls Uczelni* 3, 3–6. DOI: 10.5604/2081-2021.1170710.
411. Zagrodzki P. 2004. Selen a układ odpornościowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 58, 140–149.
412. Zhang H., DiBaise J., Zuccolo A., Kudma D., Braidotti M., Yu Y., Parameswaran P., Crowell M.D., Wing R., Rittmann B.E., Krajmalnik-Brown R. 2009. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 106, 2365–2370.
413. Zhou H., Guo W., Zhang T., Xu B., Zhang D., Teng Dapeng Z., Yujie T., Gao Y. 2018. Response of goose intestinal microflora to the source and level of dietary fiber. *Poultry Science*, 97, 6, 2086–2094.
414. Zivkovic A.M., Yang J., Georgi K., Hegedus C., Nording M.L., O’Sullivan A., German J.B., Hogg R.J., Weiss R.H., Bay C. 2012. Serum oxylipin profiles in IgA nephropathy patients reflect kidney functional alterations. *Metabolomics*. 8, 1102–1113.

415. Zmora N., Bashiardes S., Levy M., Elinav E. 2017. The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease. *Cell Metabolism*. 25(3), 506–521.

STRESZCZENIE

Według WHO, otyłość jest stanem charakteryzującym się zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej ponad 25% u mężczyzn i 30% u kobiet, spowodowanym hipertrofią i/lub hiperplazją adipocytów. Otyłość jest przewlekłą, niezakaźną chorobą zapalną osiągającą rozmiary epidemii, zwiększającą ryzyko rozwoju, lub nasilającą objawy w przebiegu: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, miażdżycy, zespołu metabolicznego. Jedną z metod leczenia nadwagi i otyłości I stopnia, jest mało inwazyjna technika endoskopowego wprowadzania balonu do żołądka – BIB (BioEnterics IntraGastric Balloon), a następnie konsekwentne stosowanie niskokalorycznej diety. Celem pracy była modyfikacja standardowo stosowanej diety odchudzającej tak, aby uzyskać jak największe ograniczenie przewlekłego stanu zapalnego. Dietę wzbogacono dodatkiem oleju lnianego, koktajli warzywno – owocowych i synbiotyków. W ciągu 6–8 miesięcy, badano jej wpływ na metabolizm chorych. W badaniach udział wzięło 150 pacjentek z BMI $31,6 \pm 4,7$ kg/m². I grupę kontrolną stanowiło 50 chorych, niestosujących się do zaleceń dietetycznych, II grupa – również 50 pacjentek, otrzymywała dietę standardową autorskiej modyfikacji. III grupa 50 odchudzanych, stosowała autorskie modyfikacje zaleceń standardowych. W racjach odtworzonych oceniono skład diety w modyfikacji własnej. Ponadto u pacjentek zbadano długotrwałe efekty odchudzające, stosowania zmodyfikowanej diety standardowej po zabiegu bariatrycznym metodą BIB. Poza redukcją wisceralnej tkanki tłuszczowej uzyskano zadowalające wartości odsetka utraty nadmiaru ciała (%EWL) oraz wskaźnika BMI (%EBMIL). Uzyskano poprawę parametrów stanu zapalnego i oksydacyjnego chorych. Była to normalizacja wyników badań biochemicznych oraz immunologicznych. Zmodyfikowana dieta odchudzająca wykazywała działanie przeciwzapalne obniżając stężenia prozapalnych cytokin (IL-1 β , TNF- α), a zwiększając przeciwzapalnych (IL-10, TGF- β , rezolwiny D1, adiponektyny, prostacykliny). Stosowanie diety zmodyfikowanej podwyższyło potencjał antyoksydacyjny ustroju, co przejawiało się wzrostem aktywności enzymów: katalazy, dysmutazy, peroksydazy glutationowej, a zmniejszeniem wartości MDA i izoprostanów. W badaniach biochemicznych u pacjentów po zastosowaniu zmodyfikowanej diety odchudzającej odnotowano normalizację: stężenia glukozy, całkowitego cholesterolu, triglicerydów, lipoprotein LDL i HDL. Stwierdzono też normalizację ciśnienia tętniczego krwi.

Porównując wyniki stosowania diety odchudzającej w autorskiej modyfikacji z danymi po stosowaniu standardowej diety odchudzającej można stwierdzić, że dieta

zmodyfikowana posiadała cechy żywności funkcjonalnej. Uzyskane wyniki badań własnych potwierdziły konieczność odpowiedniej opieki dietetycznej nad pacjentem, po zabiegu BIB.

ABSTRACT

According to the WHO, obesity is a condition characterized by adipose tissue mass increase by over 25% in men and by over 35% in women caused by hypertrophy and/or hyperplasia of adipocytes. Obesity is a chronic, noninfectious inflammatory disease reaching epidemic proportions, which increases the risk of development or aggravates symptoms in the course of: arterial hypertension, diabetes, atherosclerosis, and the metabolic syndrome. One of the methods used to treat overweight and 1st degree obesity is a little invasive method for endoscopic insertion of an intragastric balloon – BIB (BioEnterics Intragastric Balloon), which is followed by strict adherence to a low-energy diet. This work aimed to modify a standard weight-reducing diet so as to achieve the greatest possible alleviation of the chronic inflammatory condition. The diet was enriched with the addition of linseed oil, fruit-vegetable cocktails, and synbiotics. Its effect on patients' metabolism was monitored for 6–8 months. The study included 150 women patients with BMI $31.6 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$. The control group I included 50 women not following any dietetic recommendations, whereas control group II included also 50 women who followed recommendations of the standard diet. Group III included another 50 patients who followed modified American guidelines. Reconstituted food rations were used to evaluate the composition of diet in own modification. In addition, the women patients were surveyed for long-lasting weight-reduction effects of adhering to the modified standard diet after BIB procedure. Apart from reduction in visceral fatty tissue, satisfying values were achieved in the percentage of excess weight loss (%EWL) and BMI value (%EBMIL). Improvement was also noted in parameters of the inflammatory and oxidative condition of the patients, which included normalization of results of biochemical and immunological analyses. The modified weight-reducing diet had a strong anti-inflammatory effect and resulted in decreased concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) and increased concentrations of anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGF- β , resolvin D1, adiponectin, prostacyclin). Adherence to the modified diet increased the antioxidative potential of the body, which was manifested by enhanced activities of the following enzymes: catalase, dismutase, and glutathione peroxidase, and by decreased levels of MDA and isoprostanes. In the patients following the modified weight-reducing diet, biochemical analyses demonstrated normalization

of blood concentrations of: glucose, total cholesterol, triglycerides, as well as LDL and HDL lipoproteins. Their arterial blood pressure normalized as well.

When comparing results of patients adherence to the weight-reducing diet in own modification with these achieved in patients following a standard weight-reducing diet, it may be concluded that the modified diet had traits of functional food. Study results confirmed the necessity of providing appropriate dietetic care to patients after the BIB procedure.