

Otyłość jest poważnym problemem XXI wieku. W 2014 roku ponad 600 milionów osób na całym świecie zostało sklasyfikowanych jako otyli, a ponad 1,9 mld dorosłych, jako osoby z nadwagą. Otyłość, w której wskaźnik BMI przekracza 35 i towarzyszą jej dodatkowe choroby, to otyłość olbrzymia (*Morbid Obesity* - MO). W Polsce częstość otyłości olbrzymiej w populacji ogólnej wynosi 1%, a w USA 5%. Nadmierne odkładanie lipidów u pacjentów z MO powoduje zaburzenia metaboliczne i naczyniowe, hamując działanie insuliny i prowadząc do zaburzeń metabolizmu lipidów w tkance tłuszczowej, wątrobie, trzustce, nerkach, mięśniach szkieletowych i sercu. Wg epidemiologicznych danych problem otyłości w ostatniej dekadzie w USA wzrósł o 30%, a na podstawie szacowań organizacji *Trust for America's Health* udział osób otyłych do 2030r może przekroczyć 50% , a do 2015 roku u około 2,3 mld dorosłych będzie mieć problem z nadwagą, zaś ponad 700 mln będzie otyłych.

Zabieg bariatryczny jest jedną z metod leczenia MO. W przeciwieństwie do diety i leczenia farmakologicznego, charakteryzuje się on wysoką skutecznością i skutkuje ograniczeniem spożycia pokarmów, zmniejszeniem ich trawienia oraz wchłaniania, a także indukuje zmiany wydzielania hormonów przewodu pokarmowego. Jednak jak każda terapia zabieg bariatryczny pociąga za sobą negatywne skutki, jak ryzyko hipoglikemii, konieczność reoperacji, przewlekłe problemy z żołądkiem i jelitami, ryzyko nieszczelności zespolenia jelitowego, problemy natury psychologicznej, czy niedobory bioaktywnych składników i mikroelementów oraz niezbędnych składników odżywczych.

Głównym przedmiotem realizowanego projektu jest ocena, jak zabieg bariatryczny (*omega loop gastric bypass*) wpływa na poziom bioaktywnych lipidów, lipofilowych cząsteczek sygnałowych, które wykazują medyczne/ prozdrowotne właściwości, a występują w niewielkich ilościach. Badania te wykażą związek między zaburzeniami bioaktywnych lipidów w krwi (rozgałęzione i nieparzyste kwasy tłuszczowe oraz produkty oksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych – oksylipiny), a stanem zdrowia pacjentów z otyłością olbrzymią po zabiegu bariatrycznym. Wyniki badań umożliwią także identyfikację niedoborów ważnych bioaktywnych lipidów u badanych pacjentów.

Rozgałęzione (RKT) i nieparzyste (NPKT) kwasy tłuszczowe krążą w ludzkiej krwi i wykazują działanie przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe, a nawet immunosupresyjne. Jak wykazały nasze pilotażowe badania, ilość *iso*-RKT jest znacząco zmniejszona u otyłych pacjentów. RKT, podobnie jak nienasycone kwasy tłuszczowe, zwiększają płynność błon komórkowych, przy czym są one mniej podatne na proces utleniania niż nienasycone kwasy tłuszczowe, a wiele z nich ma właściwości przeciwnowotworowe. Z kolei, NPKT posiadają właściwości przeciwutleniające hamując działanie rodników hydroksylowych. Wysokie stężenie NPKT związane jest z niższym stężeniem cholesterolu we krwi, zmniejszeniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) oraz zaburzeń metabolicznych. Pobieranie pokarmów obfitujących w kwasy 15 i 17-węglowe jest zalecane już od dzieciństwa, co przeciwdziała ChSN w późniejszym wieku. Pomimo szerokiego spectrum pozytywnych płynących z obecności i działania RKT i NPKT niewiele wiadomo o składzie i działaniu długołańcuchowych RKT i NPKT, a dostępna literatura opiera się głównie na charakterystyce kwasów tłuszczowych 15:0 i 17:0.

Stan zapalny gra istotną rolę w rozwoju otyłości olbrzymiej. Dlatego poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) zmienia się w trakcie progresji choroby, a tym samym poziom ich utlenionych pochodnych (oksylipin) także będzie ulegał zmianie. Ponadto oksylipiny wykazują właściwości prozapalne (n-6) lub przeciwzapalne (n-3), co wskazuje, że istotne są ich prawidłowe proporcje we krwi.

W projekcie zostanie przeanalizowany szeroki zakres profilu kwasów tłuszczowych wraz z parametrami klinicznymi opisującymi stan zdrowia pacjentów i ryzyko wystąpienia chorób towarzyszących. Badanie zależności pomiędzy wybranymi kwasami tłuszczowymi i oksylipinami a markerami stanu zdrowia pacjentów z otyłością olbrzymią przed i po zabiegu bariatrycznym ujawnią znaczenie zmian lipidowych w tym, dotyczących bioaktywnych lipidów. Dodatkowo, wyniki analizy całego profilu kwasów tłuszczowych i oksylipin, mogą dostarczyć odpowiedzi na pytanie, czy zaburzenia w profilu KT są jedną z przyczyn postępu otyłości olbrzymiej, czy też zaburzenia te są wynikiem postępującej choroby. Porównanie grupy kontrolnej z pacjentami z MO i cukrzycą oraz z MO bez stwierdzonej cukrzycy, a także, badania *in vitro* mogą przyczynić się do rozwiązania tego problemu. Analiza ekspresji genów związanych z syntezą lipidów, utlenianiem kwasów tłuszczowych oraz katabolizmem rozgałęzionych aminokwasów (jako potencjalnych prekursorów RKT i NPKT) w tkance tłuszczowej pobranej podczas zabiegu bariatrycznego oraz w wątrobie i tkance tłuszczowej eksperymentalnie otyłych myszy, dostarczą dowodów na rolę endogennego metabolizmu lipidów w formowaniu profilu lipidów w krwi pacjentów. Podsumowując, oczekuje się, że poprzez realizację tych badań będzie można określić związek między składem kwasów tłuszczowych i oksylipin we krwi pacjentów, progresją choroby i chorobami towarzyszącymi otyłości. Otrzymane wyniki wskażą także na konieczność uzupełnienia niektórych ważnych bioaktywnych lipidów w przypadku ich niedoboru u pacjentów po operacji bariatrycznej.