

Ewelina Polak

„Stężenie cytokin i adipokin a styl życia, skład masy
ciała, spoczynkowa przemiana materii
u osób otyłych”

Rozprawa doktorska- Streszczenie

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Jacek Tabarkiewicz

Częstość występowania otyłości i nadwagi w krajach rozwiniętych stała się poważnym problemem zarówno zdrowotnym jak i społecznym. Światowa Organizacja Zdrowia zgromadziła statystyki od 1975 do 2016 roku. W Polsce nastąpił wzrost częstości występowania otyłości z 10,7% do 23,1%. Na Świecie w 2016 r. wśród pełnoletnich osób aż 39% miało nadwagę ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), a 11% mężczyzn i 15% kobiet było otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Co w przeliczeniu daje 2 miliardy osób z nadwagą i ponad pół miliarda z otyłością. Sugeruje się nawet, że w 2030 roku nadwaga oraz otyłość osiągną poziom odpowiednio 89% i 85% u mężczyzn i kobiet.

Nadmiar tkanki tłuszczowej jest wynikiem spożywania zbyt dużej ilości kalorii w porównaniu z wydatkami energetycznymi organizmu. Przyczyny nadwyżki spożywanych pokarmów są różne, np.: zmiany w jakości żywności, uprzemysłowienie, brak ruchu na skutek częstszego używania środków transportu i siedzącego trybu życia, mała ilość snu, geny, czynniki przed i okołoporodowe, stan zdrowia fizycznego i społecznego, zażywanie leków oraz niski poziom edukacji.

Masa ciała ponad normę występująca w średnim wieku skraca oczekiwaną długość życia o 4-7 lat. Dodatkowo nadmiar tkanki tłuszczowej zwiększa możliwość wystąpienia takich chorób jak insulinooporność, cukrzyca typu 2, nadciśnienie, choroby serca, dyslipidemia. Wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej rośnie także zapadalność na nowotwory i ryzyko wystąpienia komplikacji po urazach i operacjach. Nadmierna tkanka tłuszczowa wydłuża również czas hospitalizacji i rekonwalescencji, co wiąże się z większymi wydatkami służby zdrowia.

Celem pracy było określenie zależności pomiędzy dietą, stylem życia, składem masy ciała, spoczynkową przemianą materii oraz stężeniem mediatorów związanych ze stanem zapalnym (interleukin: IL-1, IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-21, IL-22, IL-23, IFN- γ , TNF- α) i otyłością (grelina, adiponektyna, rezystyna, leptyna, glukoza, glukagon, insulina).

Materiał i metody: Badaniami objęta została grupa pełnoletnich pacjentów z $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość wg. Klasyfikacji WHO). Przebadanych zostało 84 osób, w tym 62 kobiety, 22 mężczyzn, w wieku od 18 do 74 lat. Pacjenci zgłaszali się w godzinach porannych (od 7:00-10:00) do Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego w celu przeprowadzenia badań antropometrycznych, ankietowych i laboratoryjnych. Warunkiem wykonania badań był stan na czczo, po ponad 24 godzinnej abstynencji od używek, środków diuretycznych i wysiłku

fizycznego Dyskwalifikowane z badań były kobiety w ciąży, osoby z rozrusznikiem serca lub protezami, niezdolne do utrzymania wyprostowanej postawy ciała, chorzy na epilepsję, nowotwory i przewlekłe stany zapalne. Z grupy badanej odrzucane były osoby zażywające na stałe leki sterydowe, przeciwcukrzycowe (metformina), przeciwzapalne, statyny, stosujące terapię insuliną.

Krew została pobrana, odwirowana i zamrożona. Następnie po zakończeniu badań przy pomocy komercyjnych zestawów wykorzystujących metodę Luminex zostały oznaczone: IL-1, IL-6, IL-17A, IL-17E, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IFN- γ , TNF- α a także grelina, adiponektyna, rezystyna, leptyna, glukagon i insulina. Każdemu badanemu zmierzono dwukrotnie wzrost a wynik uśredniono. Następnie każdemu badanemu wykonano analizę składu ciała, nieinwazyjną metodą bioimpedancji elektrycznej analizatorem masy ciała zatestem medycznym. Kalorymetria była wykonywana w godzinach porannych. W celu zminimalizowania wpływu stresu, w pomieszczeniu, w którym wykonywano badania zadbane o pokojową temperaturę i spokój (maksymalnie dwie osoby, możliwość przykrycia się kocem, muzyka relaksacyjna, łagodne światło). Urządzeniem wykorzystywanym do mierzenia spoczynkowej przemiany materii był kalorymetr pośredni, również opatrzony certyfikatem medycznym. Pomiar trwał 15 minut. Badani uzupełnili również ankietę związaną ze stylem życia oraz częstotliwością spożywania poszczególnych grup żywności ze szczególnym uwzględnieniem czynników wpływających na stan zapalny. Każdy uczestnik przed zgłoszeniem się na badania miał uzupełnić dziennik żywieniowy zawierający 3 dni (2 robocze, 1 weekendowy) zwyczajowego żywienia. Sposób uzupełnienia dziennika był szczegółowo wyjaśniony wszystkim badanym i musiał zawierać godziny oraz skład posiłków z uwzględnieniem wagi lub miar domowych produktów oraz sposobu obróbki. Analizę statystyczną zebranego materiału przeprowadzono w pakiecie Statistica 13.1. firmy StatSoft.

Wyniki: Minimalna masa ciała wśród badanych to 70,6 kg, maksymalna natomiast to 156,4 kg, średnia masa ciała wynosiła $103,01 \pm 18,23$ kg. Badani mierzyli od 149 do 192 cm wzrostu (średnio $167,44 \pm 9,01$ cm). Minimalne BMI wśród badanych to $30,0 \text{ kg/m}^2$, zaś maksymalne to $58,1 \text{ kg/m}^2$. Średnie BMI grupy to $36,65 \pm 5,27 \text{ kg/m}^2$. Badanych z otyłością I i II stopnia było równo po 34 osoby (40,5%), zaś osób cierpiących na otyłość III stopnia było 16 (19,0%).

Stan zdrowia, leki i suplementy: W grupie 25% chorowało na nadciśnienie tętnicze, 3% na stłuszczenie wątroby, 2% na miażdżycę a 6% na niedoczynność tarczycy. Pacjenci, którzy chorowali na miażdżycę mieli podwyższony poziom interleukin takich jak IL-6, IL-1 β , IL-17F,

IL-23 oraz adiponektyny, chorzy na niedoczynność tarczycy zażywający lewotyroksynę mieli podwyższone wartości IL-1 β i TNF- α . Wraz z wiekiem wartość ciśnienia tętniczego rośnie. U kobiet odnotowuje się jego niższą wartość niż u mężczyzn. Wzrasta ono liniowo wraz ze wzrostem masy ciała a także wraz z zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej, masą tkanki beztłuszczowej i masą mięśni. Dodatkowe czynniki wpływające na RR to składniki odżywcze zawarte w nabiale jak laktoza, wapń i witamina B₂ oraz pierwiastki regulujące pracę tarczycy jak selen i jod. Okazjonalne stosowanie leków z grupy NLPZ powoduje spadek poziomu adiponektyny.

Analiza składu ciała: Masa ciała i jej skład wpływał na poziom adipokin oraz cytokin. BMI korelowało dodatnio z poziomem adiponektyny, rezystyny, leptyny, IL-17E, IL-17F, IL-21. Tkanka tłuszczowa podskórna była związana ze zwiększoną ilością IL-6, IL-17F, insuliny, leptyny oraz rezystyny. Poziom tkanki tłuszczowej wisceralnej był ujemnie skorelowan z poziomem greliny w organizmie. Wartość adiponektyny była odwrotnie zależna od ilości tkanki beztłuszczowej (masa mięśni, wody, kości) w ujęciu segmentowym (kończyny).

Styl życia: Istotna statystycznie okazała się zależność między poziomem glukozy we krwi a ilością spożywanego błonnika, magnezu, potasu, witaminy C, co może wynikać z dużej ilości spożywanych przez respondentów owoców. Znalazło to potwierdzenie w wynikach badań własnych związanych z częstotliwością spożycia poszczególnych produktów. Poziom insuliny jest niższy u badanych, spożywających więcej cholesterolu i witaminy D, co wiąże się z większym spożyciem jajek przez respondentów. Dodatkowo ujemnie z poziomem insuliny i glukagonu jest związane spożycie cukru mlecznego tzw. galaktozy. Poziom glukagonu we krwi obniża większa częstotliwość spożycia ziemniaków, mięsa czerwonego, mleka i jajek. Spożycie źródeł białka takich jak ryby i mięso czerwone oraz częste picie herbaty wpływa na obniżenie poziomu greliny. Spożywanie kwaśnych przetworów mlecznych obniża poziom leptyny w organizmie. Dodatkowo wysoki udział witaminy D₃ w diecie a także jodu obniża poziom leptyny w surowicy. Osoby suplementujące witaminę D₃, miały niższy poziom adiponektyny, natomiast jej wysoki poziom dodatnio korelował z wysokim indeksem glikemicznym potraw, spożywaniem alkoholu oraz wysiłkiem fizycznym. Wartość rezystyny wykazuje ujemną zależność z częstotliwością spożycia alkoholu, pozytywną z ilością spożywanego białego makaronu i czerwonego mięsa. Spożywane dużych ilości aminokwasy o właściwościach przeciwzapalnych jak arginina, alanina i glicyna obniża poziom IL-1 β w surowicy. Natomiast większe spożycie maltozy, składnika syropu glukozowo-

fruktozowego było skorelowane z wysokim poziomem IL-1 β . Wyższy poziom IL-22 występuje u osób spożywających lizynę i tyrozynę (składniki białka zwierzęcego). Częste spożycie beta-krotenu i jodu podnosi poziom IL-22 we krwi. Duże ilości spożywanej sacharozy i galaktozy sprzyjały podwyższeniu poziomu TNF- α . Wraz ze wzrostem współczynnika PRAL diety osób badanych, rósł poziom IL-17E. Supresyjnie na poziom IL-17F, działało wysokie spożycie potasu, żelaza, witaminy B6, witaminy C, kwasu foliowego. Występuje ujemna zależność między ilością IL-23 w surowicy a indeksem glikemicznym (dodatnia z węglowodanami złożonymi) oraz spożywaniem alkoholu. Częstotliwość spożywania poszczególnych grup żywności modyfikowała odpowiedź immunologiczną wpływając na poziom cytokin. Spożywanie cukru i produktów mlecznych owocowych (bogate w cukier lub syrop F-G) sprzyja wzrostowi poziomu IL-6. Poziom IL-17A ma dodatnią korelację ze wspomagającym stan zapalny pieczywem cukierniczym, zaś ujemną ze zdrowymi produktami żywnościowymi takimi jak warzywa, kasze i jajka. Supresyjnie na poziom IL-17F we krwi badanych, działało częste spożywanie mięsa czerwonego. Poziom IL-17F we krwi, podnosiło spożycie pieczywa cukierniczego i płatków śniadaniowych w dużych ilościach. Poziom IL-17E podnosiło częste spożycie fast-foodów. Styl życia w tym aktywność fizyczna i używki mają duży wpływ na poziom interleukin w surowicy krwi. Aktywność fizyczna podnosi poziom IL-6 natomiast obniża poziom IL-22. Palenie papierosów również ujemnie koreluje z poziomem IL-22. Spożywanie alkoholu w już istniejącym stanie zapalnym (np. *low grade inflammation* u osób otyłych) powoduje zmniejszenie ilości IL-6, IL-22, IL-23, IL-17E, IL-17F.

Wyniki kalorymetrii: Pojawiła się ujemna korelacja między poziomem adiponektyny a spoczynkową przemianą materii mierzoną metodą kalorymetrii oraz dodatnia między wartością insuliny a RMR. Na pojemność życiową ujemny wpływ miał poziom IL-1 β , TNF- α , i wartość ciśnienia tętniczego. Ujemna korelacja wystąpiła między zużyciem tlenu a poziomem adiponektyny. Pojawiła się ujemna korelacja między ilością IL-1 β , TNF- α w surowicy a częstotliwością oddechów i zawartością procentową CO₂ w wydychanym powietrzu. Ujemna korelacja pojawiła się między poziomem leptyny i rezystyny a VO₂/kg. Wysokie ciśnienie tętnicze wiązało się z wyższą pojemnością powietrza w jednostce czasu.