

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU
WYDZIAŁ LEKARSKI II

Czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki
u osób otyłych

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Angelika Kargulewicz

Promotor: Prof. dr hab. med. Marian Grzymisławski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 2015

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi pracy

Prof. dr hab. med. Marianowi Grzymisławskiemu

za serdeczność, życzliwość i ukierunkowanie w pracy

oraz Prof. dr hab. med. Jarosławowi Walkowiakowi

za możliwość realizacji badań laboratoryjnych

Spis treści

1. Objaśnienie skrótów.....	4
2. Wstęp.....	8
2.1. Czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki.....	8
2.2. Wpływ czynników zewnętrznych na funkcję egzokrynną trzustki	9
2.3. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.....	10
2.3.1. Występowanie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób z cukrzycą typu 1 i 2	10
2.3.2. Wpływ cukrzycy na czynność trzustki.....	11
2.4. Diagnostyka niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki	12
2.5. Otyłość.....	14
2.5.1. Definicja otyłości	14
2.5.2. Podział otyłości	20
2.5.3. Epidemiologia otyłości	20
2.5.4. Etiopatogeneza otyłości	24
2.5.5. Otyłość – leczenie	25
2.6. Wpływ otyłości na proces zapalny w obrębie trzustki	26
2.7. Stłuszczenie trzustki u osób otyłych.....	27
2.7.1. Wpływ stłuszczenia trzustki na aktywność komórek β wysp trzustkowych	29
2.8. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u osób z otyłością.....	30
2.8.1. Stężenie elastazy-1 w kale u osób z nadmierną masą ciała	30
3. Cel pracy	31
4. Materiał i metody	32
4.1. Badana populacja.....	32

4.2. Metody badań	33
4.2.1 Badania antropometryczne.....	33
4.2.2. Badania laboratoryjne	33
4.2.3. Analiza statystyczna.....	37
5. Wyniki badań	38
5.1. Struktura demograficzna grupy osób z otyłością	38
5.2. Charakterystyka pacjentów otyłych – parametry gospodarki węglowodanowej	39
5.3. Charakterystyka parametrów antropometrycznych	40
5.4. Stężenie elastazy-1 w kale	42
5.5. Wyniki testów oddechowych trawienia trójglicerydów	42
5.5.1. Porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między wszystkimi grupami	44
5.6. Wyniki testów oddechowych trawienia skrobi.....	46
5.6.1. Porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między wszystkimi grupami	47
5.7. Zależność między wynikami trójglicerydowego mieszanego testu oddechowego a parametrami gospodarki węglowodanowej	49
5.8. Zależność między wynikami trójglicerydowego mieszanego testu oddechowego a parametrami antropometrycznymi.....	50
5.9. Zależność między wynikami trójglicerydowego mieszanego testu oddechowego a pozostałymi parametrami	51
5.10. Zależność między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami gospodarki węglowodanowej.....	52
5.11. Zależność między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi	53
5.12. Zależność między wynikami testu trawienia skrobi a pozostałymi parametrami	55
6. Omówienie wyników i dyskusja	57
7. Wnioski	67

8. Streszczenie	68
9. Summary	70
10. Indeksy	72
Indeks tabel	72
Indeks rycin	73
Indeks wykresów	73
11. Piśmiennictwo	74

1. Objaśnienie skrótów

BIA	bioimpedancja (ang. bioelectrical impedance analysis)
BDNF	neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (ang. brain derived neurotrophic factor)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BMR	podstawowa przemiana materii (ang. basal metabolic rate)
CTFR	błonowy regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
¹³C MTG-BT	mieszany trójglicerydowy test oddechowy (ang. mixed triglyceride breath test – ¹³ C MTG-BT)
CPDR	kumulacyjny odsetek odzysku dawki (ang. cumulative percentage dose recovery)
DXA	rentgenowska absorpcjometria podwójnej energii (ang. dual-energy x-ray absorptiometry)
E1	elastaza-1 (ang. elastase 1)
EBV	wirus Epsteina-Barr (ang. Epstein-Barr virus)
ECW	woda zewnątrzkomórkowa (ang. extracellular water)
FFM	beztłuszczowa masa ciała (ang. fat free mass)
FXR	receptor X farnesoidu (ang. farnesoid X receptor)
GLP – 1	glukagonopodobny peptyd-1 (ang. glucagon-like peptide-1)
HFD	dieta wysokotłuszczowa (ang. high fat diet)
HGF	czynnik wzrostu hepatocytów (ang. hepatocyte growth factor)
HOMA-IR	model oceny insulinooporności (ang. homeostatic model assessment of insulin resistance)

ICW	woda wewnątrzkomórkowa (ang. intracellular water)
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. impaired fasting glucose)
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. impaired glucose tolerance)
IR	insulinooporność (ang. insulin resistance)
IŻŻ	Instytut Żywności i Żywienia
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
LEP	leptyna (ang. leptin)
LEPR	receptor leptyny (ang. leptin receptor)
MA	wiek metaboliczny (ang. metabolic age)
MCP-1	monocytny chemotaktyczny czynnik białkowy 1 (ang. monocyte chemoattractant protein-1)
MC4R	receptor melanokortyny 4 (ang. melanocortin receptor 4)
NAFLD	niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. nonalcoholic fatty liver disease)
NAFPD	niealkoholowa stłuszczeniowa choroba trzustki (ang. non-alcoholic fatty pancreatic disease)
NASH	niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. nonalcoholic steatohepatitis)
NGT	prawidłowa glikemia na czczo (ang. normal glucose tolerance)
NTRK2	receptor o aktywności neurotropowej kinazy tyrozynowej 2 (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase 2)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. organisation for economic co-operation and development)
OGTT	doustny test obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test)

OZT	ostre zapalenie trzustki (ang. acute pancreatitis)
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. plasminogen activator inhibitor-1)
PABA	kwask para-aminobenzoesowy (ang. para-amino benzoic acid)
PCO	zespół policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome)
PLT	test pankreolaurylowy (ang. pancreolauryl test)
POMC	proopiomelanokortyna (ang. proopiomelanocortin)
PPM	podstawowa przemiana materii (ang. basal metabolic rate)
PRSSI	kationowy trypsynogen (ang. cationic trypsinogen)
PSCK1	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typ 1 (ang. proprotein convertase subtilisin/kexin type 1)
PZT	przewlekłe zapalenie trzustki (ang. chronic pancreatitis)
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species)
SAT	podskórna tkanka tłuszczowa (ang. subcutaneous adipose tissue)
SDS	zespół Shwachmana-Diamonda (ang. Shwachmann-Diamond syndrome)
SIM1	zdetereminowany 1 (ang. single-minded 1)
SPINK-1	inhibitor trypsynogenu 1 (ang. trypsinogen inhibitor 1)
TBW	całkowita zawartość wody w ustroju (ang. total body water)
Tg	trójglicerydy (ang. triglyceride)
TGF-β 1	transformujący czynnik wzrostu beta 1 (ang. transforming growth factor beta 1)
TGR5	związany z białkiem G receptor kwasu żółciowego (ang. G-protein-coupled bile acid receptor 5)

TNF- α czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor- α)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

2. Wstęp

Otyłość stanowi istotny problem kliniczny oraz społeczny na całym świecie. Częstość występowania nadwagi nieustannie wykazuje tendencję wzrostową pomimo podejmowania wielu działań z zakresu profilaktyki zdrowotnej. Nadmierna masa ciała zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej, insulinooporności, bezdechu sennego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego i wątroby. Kumulowanie w organizmie tkanki tłuszczowej trzewnej w obrębie serca, wątroby, a także trzustki wpływa na funkcjonowanie wspomnianych narządów i stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia.

Z uwagi na rosnącą epidemię otyłości kluczowym wydaje się poznanie wpływu nadmiernej masy ciała na funkcjonowanie narządów ludzkiego organizmu, w tym na zewnątrzwydzielniczą czynność trzustki. Jedyne nieliczne doniesienia naukowe potwierdzają upośledzenie funkcji egzokrynnej trzustki u osób z nadmierną masą ciała. W celach diagnostycznych stosuje się badania obrazowe i laboratoryjne, takie jak oznaczanie stężenia elastazy-1 w kale oraz test sekretynowo-pankroozyminowy. Istotne znaczenie poznawcze mogą mieć nieinwazyjne testy oddechowe trawienia skrobi oraz trójglicerydów, które umożliwiają ocenę zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki.

2.1. Czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki

Trzustka jest narządem, który pełni funkcję zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczą [1, 2]. Miąższ trzustki charakteryzuje się budową zrazikową, zawiera liczne pęcherzyki wydzielnicze, które stanowią 80 – 85 % masy trzustki. Każdy pęcherzyk posiada przewód wyprowadzający, które łączą się w sieć przewodów, a następnie ulegają połączeniu z głównym przewodem trzustkowym. Główny przewód trzustkowy uchodzi do dwunastnicy poprzez brodawkę Vatera (brodawka większa) [1]. W trzustce można wyróżnić również wyspy trzustkowe (Langerhansa), które stanowią jedynie 2 % masy trzustki. Wyspy Langerhansa wydzielają glukagon, insulinę, somatostatynę oraz polipeptyd trzustkowy.

Trzustka wydziela dziennie ok. 1 – 4 litrów izoosmotycznego, zasadowego soku, którego ilość zależy od konsumowanych produktów spożywczych [1]. W soku trzustkowym znajdują się enzymy trawiące białka, tłuszcz, węglowodany i kwasy nukleinowe, niewielka ilość śluzu oraz elektrolity [1]. Enzymy trzustkowe są produkowane przez komórki pęcherzykowe. Do enzymów proteolitycznych produkowanych przez trzustkę zalicza się trypsynę, chymotrypsynę, karboksypeptydazę A i B oraz elastazę. Trypsyna i chymotrypsyna

wydzielane są w postaci proenzymów: trypsynogen i chymotrypsynogen, które następnie aktywowane są przez enzym enterokinazę, produkowaną w dwunastnicy. Aktywowana trypsyna może aktywować kolejne zymogeny. Mechanizmem zabezpieczającym trzustkę przed samostrawieniem jest produkcja inhibitora trypsyny (PSTI) [1]. Do enzymów lipolitycznych trzustki należą: lipaza, fosfolipaza oraz esteraza. Enzymem glikolitycznym soku trzustkowego jest α -amylaza, która odpowiada za rozkład skrobi do maltozy, maltotrioz i dekstryn. Enzymy nukleolityczne trzustki – rybonukleaza i deoksyrybonukleaza odpowiadają za rozkład kwasów nukleinowych do oligo- i mononukleotydów [1]. Czynnikiem regulującym wydzielanie enzymów trzustkowych jest spożycie pokarmu oraz mechanizm neurohormonalny. Bodźce stymulujące uwalnianie enzymów trzustkowych to włókna eferentne nerwu błędnego oraz cholecystokinina [1].

2.2. Wpływ czynników zewnętrznych na funkcję egzokrynną trzustki

Proces patologiczny w obrębie trzustki wpływa na funkcjonowanie części zewnątrz- jak i wewnątrzwydzielniczej, co jest spowodowane spójnością funkcjonalną oraz anatomiczną narządu [3]. Zmiany, które mogą wystąpić to: włóknienie, stłuszczenie oraz hiperplazja nabłonkowa. Powyższe stany są naturalną konsekwencją procesów starzenia i upośledzają zarówno funkcję zewnątrz-, jak i wewnątrzwydzielniczą trzustki. Zmniejszona produkcja enzymów trzustkowych prowadzi do upośledzenia procesu trawienia składników odżywczych i wystąpienia objawów klinicznych w postaci biegunki, dolegliwości bólowych w jamie brzusznej oraz utraty masy ciała. Najczęstszą przyczyną niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest przewlekłe i ostre zapalenie trzustki (ang. acute pancreatitis, OZT), zwłóknienie torbielowate, zespół Swachmana-Diamonda, choroba trzewna oraz nieswoiste zapalenia jelit [4].

Wśród czynników ryzyka ostrego zapalenia trzustki wyróżnia się kamice pęcherzyka żółciowego, spożycie alkoholu, uraz, stosowane leki (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, sulfonamidy, tetracykliny, metyldopa, estrogeny, furosemid, kortykosteroidy, pochodne kwasy acetylosalicylowego), infekcje (np. spowodowane przez wirusy: świnki; EBV, Epstein-Barr virus; coxsackie, echowirus; ospy wietrznej lub bakterie: *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*), choroby trzustki o podłożu autoimmunologicznym, czynniki dziedziczne (mutacje w genach PRSSI, cationic trypsinogen; CTFR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator lub SPINK-1, trypsinogen inhibitor), hiperkalcemię, hipertriglicerydemię, nieprawidłowości rozwojowe i naczyniowe

trzustki oraz przyczyny idiopatyczne (najczęstsza prawdopodobna przyczyna to mikrolitiaz) [5].

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest spowodowane nawracającymi epizodami zapalnymi w obrębie narządu. Prawdopodobna przyczyna to niewydolność zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielnicza trzustki. W przebiegu PZT często dochodzi do rozwoju zespołu złego wchłaniania, który jest spowodowany deficytem enzymów trzustkowych. Ponadto, na skutek niedoboru insuliny, może rozwinąć się cukrzyca. Pacjent wymaga suplementacji enzymatycznej, a w przypadku wystąpienia cukrzycy, stosowania insuliny [5].

Zespół Shwachmana-Diamonda (Shwachmann-Diamond Syndrome, SDS) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, która manifestuje się niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki. Cechy kliniczne zespołu Shwachmana-Diamonda to neutropenia, niedokrwistość oraz trombocytopenia [6]. Wśród pozostałych objawów można wymienić zmiany w układzie kostnym, zaburzenia wzrastania, defekty immunologiczne oraz tendencję do nawracających infekcji. Choroba predysponuje do rozwoju nowotworów w obrębie układu krwiotwórczego [2, 6].

2.3. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej

2.3.1. Występowanie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób z cukrzycą typu 1 i 2

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki koreluje z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, które często towarzyszą otyłości. Z kolei do rozwoju cukrzycy mogą prowadzić ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zabiegi operacyjne, hemochromatoza, zwłóknienie torbielowate oraz rak trzustki. Powyższe stany patologiczne są przyczyną ok. 0,5 – 1,15 % przypadków cukrzycy [7].

Niewydolność egzokrynną występuje u ok. 52,4 % (18 – 100 %) osób z cukrzycą. W doniesieniach naukowych podkreśla się, iż niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki dotyczy 50 % osób z cukrzycą typu 1 oraz 30 – 50 %, a w niektórych badaniach nawet 80 % osób z cukrzycą typu 2 [7, 8]. W badaniu Pezzilli i wsp. udokumentowano obecność niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u 14,3 % pacjentów z cukrzycą typu 2 [9]. Zazwyczaj jest to niewydolność o słabym nasileniu i nie prowadzi do klinicznie jawnej biegunki tłuszczowej (*steatorrhea*).

2.3.2. Wpływ cukrzycy na czynność trzustki

Otyłość zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 2, co w następstwie może determinować czynność trzustki, w tym jej funkcję egzokrynną [10]. W przebiegu cukrzycy obserwuje się zmiany morfologiczne trzustki, które mogą prowadzić do stopniowego zaniku narządu. Pacjenci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej prezentują statystycznie istotną niższą masę trzustki aniżeli osoby zdrowe [8]. Atrofia narządu u pacjentów z cukrzycą jest spowodowana zanikiem mięszu zewnątrzwydzielniczego trzustki [7]. W młodzieńczej postaci cukrzycy stwierdza się zwłóknienie, spadek napływu kwasów tłuszczowych oraz utratę komórek acinarnych [7]. Powyższe zmiany częściej występują u pacjentów z cukrzycą typu 1, natomiast u osób z cukrzycą typu 2 odwrotnie korelują ze stężeniem C-peptydu [7]. Ponadto, przewlekły stan zapalny w obrębie trzustki stwierdzono u 11,2 % pacjentów z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej oraz tylko u 5,3 % zdrowych ochotników [11]. Biegunka tłuszczowa, jako wskaźnik zaburzeń w trawieniu składników odżywczych została rozpoznana u 60 % osób z cukrzycą [12]. U tych pacjentów występowanie biegunki tłuszczowej odwrotnie korelowało ze stężeniem elastazy-1 w kale. Czas trwania cukrzycy ma wpływ na progresję zmian morfologicznych w obrębie trzustki. Stwierdza się postępowy zanik narządu oraz obniżoną produkcję trzustkowych enzymów trawiennych [13]. Celowym badaniem u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest oznaczenie stężenia elastazy-1 w kale jako wskaźnika zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki.

Większość pacjentów z cukrzycą nie odczuwa specyficznych objawów klinicznych związanych z egzokrynną niewydolnością trzustki. Nie mniej jednak stopień sekrecji enzymów trzustkowych jest znacznie niższy, szczególnie u pacjentów z wieloletnimi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [13]. W swoim badaniu przeprowadzonym u ludzi Rathmann i wsp. nie wykazali, iż stężenie elastazy-1 w kale zmniejsza się wraz z czasem trwania cukrzycy [14]. Jednakże pacjenci z niewyrównaną, nieprawidłowo leczoną cukrzycą wykazują statystycznie niższe stężenie elastazy-1 w kale niż pacjenci z prawidłowo kontrolowaną cukrzycą oraz utrzymaną normoglikemią [13]. Powyższa zależność jest częściej obserwowana u pacjentów ze współistniejącą nadmierną masą ciała w postaci otyłości.

Istnieje wiele hipotez tłumaczących wpływ cukrzycy na wystąpienie zaburzeń w obrębie trzustki. Jedną z teorii jest rola insuliny jako czynnika troficznego dla

zewnątrzwydzielniczej części trzustki [8]. Wskazuje się, że insulina zwiększa produkcję enzymów trawiennych przez trzustkę.

Badanie przeprowadzone przez Adlera wykazało, że podaż glukozy, a jednocześnie wzrost stężenia insuliny w surowicy krwi powoduje wzrost produkcji amylazy u szczurów bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej [15]. Należy zaznaczyć, że stężenie lipazy oraz chymotrypsynogenu było niższe niż w grupie kontrolnej. U szczurów z cukrzycą, pomimo wysokiego stężenia glukozy, aczkolwiek niskiego stężenia insuliny zaobserwowano zmniejszoną produkcję amylazy, co wskazuje na domniemaną rolę insuliny w procesie syntezy białka oraz uwalniania zymogenu.

Kolejna hipoteza dotyczy wpływu cukrzycy na zmiany w zakresie produkcji pozostałych hormonów wysp trzustkowych [8]. Niektórzy autorzy kojarzą dysfunkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki z podwyższonym stężeniem glukagonu oraz somatostatyny. Badacze wskazują, że czynnikiem etiopatogenetycznym u osób z cukrzycą może być również angiopatia, która przyczynia się do zmian w obrębie tętnic, włóknienia oraz atrofii narządu [7].

Inna przyczyna niewydolności egzokrynnej trzustki to problem autoimmunizacji. Kobayashi wykazał, że 39 % pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 prezentuje przeciwciała skierowane przeciw trzustkowej cytokeratynie [16]. Powyższe przeciwciała występowały tylko u 0,9 % osób z cukrzycą typu 2. Uważa się również, że nadekspresja TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1, transformujący czynnik wzrostu beta 1) może powodować zapalenie trzustki w modelu zwierzęcym, a w dalszej konsekwencji rozwój cukrzycy [7]. Ponadto, przyczyn zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki upatruje się w cukrzycowej neuropatii, która powoduje zaburzenie funkcji osi jelitowo-trzustkowej oraz zmiany w uwalnianiu peptydów żołądkowo-jelitowych.

2.4. Diagnostyka niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki

W diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki zastosowanie znajdują badania czynnościowe bezpośrednie, które oceniają jakościowo oraz ilościowo sok trzustkowy i/lub aktywność enzymów trzustkowych, a także testy pośrednio określające czynność egzokrynną trzustki [13, 17].

Próby bezpośrednio obejmują test sekretynowo-cholecystokininowy (sekretynowo-ceruleinowy albo sekretynowo-pankreozyminowy) oraz test Lundha. Badania te mają charakter inwazyjny, ponieważ wymagają wprowadzenia zgłębnika do dwunastnicy [17]. Złotym standardem w diagnozowaniu niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest test sekretynowo-pankreozyminowy. Badanie polega na analizie objętości soku trzustkowego oraz zawartości wodorowęglanów po stymulacji narządu sekretyną i cholecysto-pankreozyminą. Powyższa metoda jest kosztowna oraz inwazyjna, dlatego zastosowanie znajdują metody pośrednie, wśród nich oznaczanie elastazy-1 w kale [13, 17]. Elastaza-1, nazywana również pankreatopeptydazą jest glikoproteiną o właściwościach enzymatycznych, odporną na rozkład przez florę bakteryjną. Pomiar stężenia E1 w kale jest metodą odznaczającą się wysoką czułością (93 – 100 % w przypadku niewydolności trzustki o średnim nasileniu oraz 96 – 100 % w przypadku ciężkiej niewydolności trzustki) oraz wysoką swoistością (93 – 98 %) [7, 8, 13]. Wartością prawidłową jest stężenie E1 w g kału > 200 µg. Ilość elastazy w granicach 100 – 200 µg/g kału świadczy o lekkiej i średnio ciężkiej niewydolności trzustki, z kolei < 100 µg/g kału o ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [13, 17].

Wśród innych badań pośrednich cechujących się jednakże niższą miarodajnością niż test z oznaczeniem E1 wymienia się badanie mikroskopowe kału, które pozwala na oznaczenie niestrawionych resztek pokarmowych, badanie NBT-PABA, test pankreolaurylowy (ang. pancreolauryl test, PLT) oraz oznaczenie chymotrypsyny w stolcu [18, 19]. Test NBT-PABA polega na doustnej podaży N-benzylo-L-tyrozylo pochodnej kwasy paraaminobenzoowego, która jest wybiórczo hydrolizowana przez chymotrypsynę trzustkową do kwasu para-aminobenzoowego (ang. para-aminobenzoic acid, PABA). PABA ulega wchłanianiu i jest oznaczany w moczu [20]. Kolejnym badaniem pośrednim jest test PLT, który polega na doustnym przyjęciu laurynianiu fluoresceiny. Wspomniany związek jest swoiście rozkładany przez arylesterazę trzustkową na kwas laurowy oraz fluoresceinę oznaczaną w moczu [20]. Prosta pośrednią metodą, która nie wymaga specjalistycznego sprzętu laboratoryjnego jest oznaczenie chymotrypsyny w kale. Zawartość chymotrypsyny w stolcu jest zależna od produkcji enzymu w trzustce oraz jego dezaktywacji w przewodzie pokarmowym [20].

Do oceny czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki wykorzystuje się również testy oddechowe, które polegają na pomiarze stabilnych izotopów wydalanych w wydychanym powietrzu [20, 21]. W trakcie badania pacjentowi podaje się doustnie posiłek testowy razem

z substratem znakowanym węglem. Substrat jest hydrolizowany w dwunastnicy przez enzymy trzustkowe, a następnie metabolizowany w wątrobie. Badanie polega na oznaczeniu w wydychanym powietrzu zawartości dwutlenku węgla znakowanego radioizotopem [20, 21]. Testy oddechowe pozwalają na ocenę w warunkach fizjologicznych procesu asymilacji tłuszczów, węglowodanów oraz białka [22]. Wśród testów oddechowych wyróżnia się:

- Mieszany trójglicerydowy test oddechowy (ang. mixed triglyceride breath test – ^{13}C MTG-BT) – mieszane trójglicerydy składają się z kwasu oktanowego o średniej długości łańcucha znakowanego węglem ^{13}C , który znajduje się w pozycji 2 glicerolu oraz z dwóch długołańcuchowych kwasów stearynowych w pozycjach 1 i 3 [22]. Trójglicerydy stanowią substrat dla aktywności lipazy [22]. Dwa kwasy stearynowe muszą ulec odłączeniu od cząsteczki glicerolu w wyniku aktywności lipazy zanim znakowany stabilnym izotopem węgla monogliceryd oktanowy zostanie wchłonięty i zmetabolizowany. Kwasy tłuszczowe są utleniane do $^{13}\text{CO}_2$, którego ilość w wydychanym powietrzu odzwierciedla proces trawienia i wchłaniania tłuszczu. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za proces trawienia tłuszczu jest lipaza trzustkowa. Lipaza żołądkowa hydrolizuje lipidy tylko w 15 % [23].
- Test oddechowy trawienia skrobi (ang. ^{13}C -starch breath test) – substratem dla aktywności amylazy jest znakowana węglem skrobia, która może być pozyskiwana również z naturalnych produktów, takich jak na przykład skrobia kukurydziana [22]. Test cechuje się niższą czułością niż ^{13}C MTG-BT [22]. Ponadto, za proces trawienia skrobi odpowiada nie tylko amylaza trzustkowa, ale także enzymy produkowane przez ślinianki przyuszne.
- Test oddechowy trawienia białka (ang. ^{13}C -protein breath test) – pozwala na ocenę aktywności trypsyny. Posiłkiem testowym jest białko jaja kurzego. Wynik testu jest trudny do interpretacji z uwagi na fakt, że białko jest trawione także przez pepsynę i enzymy rąbka szczoteczki jelita. Ponadto, proteiny są również metabolizowane przez florę bakteryjną jelita grubego, wpływając tym samym na wynik badania [22].

2.5. Otyłość

2.5.1. Definicja otyłości

Otyłość definiuje się jako nadmierną masę ciała spowodowaną kumulacją tkanki tłuszczowej w organizmie [24]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health

Organization, WHO) otyłość jest postrzegana w kategoriach ogólnoświatowej epidemii i stanowi nie tylko istotny problem kliniczny, ale też społeczny zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci oraz młodzieży [25, 26]. W rozwoju otyłości u dzieci kluczową rolę odgrywa proces formowania się liczby komórek tłuszczowych. Nadwaga w wieku rozwojowym w sposób znaczący zwiększa prawdopodobieństwo występowania tej przypadłości w latach późniejszych i potęguje ryzyko licznych zaburzeń metabolicznych przedstawionych w tabeli nr 1 [27]. Nadmierna masa ciała jest czynnikiem ryzyka rozwoju szeregu zaburzeń, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze krwi oraz hipercholesterolemia. Szczególnie niebezpieczna jest otyłość trzewna (androidalna), która koreluje w sposób istotny statystycznie z rozwojem insulinooporności, hiperinsulinemią oraz wysokim poziomem uwalnianych adipokin o działaniu prozapalnym i prooksydacyjnym [28 – 39]. Nadmierna ilość tłuszczu ektopowego w organizmie prowadzi do rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Biopsja wątroby osoby otyłej potwierdza obecność ziarniników tłuszczowych, miejscowej martwicy oraz zapalenia miększu [40]. Stłuszczone wątroba produkuje nadmiar glukozy oraz trójglicerydów, prowadząc tym samym do rozwoju zaburzeń metabolicznych. Gromadzenie lipidów w obrębie hepatocytów może indukować stłuszczenie wątroby powikłane procesem zapalnym (NASH), a nawet progresję raka wątrobowokomórkowego. Istnieją nieliczne doniesienia na temat destrukcyjnego wpływu trzustkowego tłuszczu ektopowego na metabolizm. W badaniu przeprowadzonym u dzieci Maggio i wsp. wykazali, że kumulacja lipidów w trzustce koreluje z występowaniem zespołu metabolicznego oraz nieprawidłowej odpowiedzi insulinowej [39].

Otyłość rozpoznaje się, gdy wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI) jest większy lub równy 30 kg/m^2 (tabela 2) [41]. Powyższy współczynnik oblicza się dzieląc masę ciała wyrażoną w kg przez wzrost podany w metrach do kwadratu [27]. BMI nie pozwala na określenie ilości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie.

Do specjalistycznej oceny rozmieszczenia i ilości tkanki tłuszczowej w organizmie wykorzystuje się metody obrazowe: tomografię komputerową oraz magnetyczny rezonans jądrowy. Pomiar odbywa się przy pomocy odpowiedniego oprogramowania. Kolejną metodą jest rentgenowska absorpcjometria podwójnej energii (ang. dual-energy x-ray absorptiometry, DXA).

Tabela 1 Konsekwencje zdrowotne związane z nadmierną masą ciała [27]

Zaburzenia sercowo-naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • Miażdżycy • Nadciśnienie tętnicze krwi • Choroba wieńcowa serca • Niewydolność krążenia • Zakrzepica żylna
Zaburzenia w obrębie układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół bezdechu sennego • Astma oskrzelowa • Niedotlenienie
Zaburzenia w obrębie układu ruchu	<ul style="list-style-type: none"> • Zwyródnienia w układzie kostno-stawowym • Bóle stawów
Zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa • Kamica pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia w obrębie układu moczowo-płciowego	<ul style="list-style-type: none"> • Niepłodność • Nieregularne miesiączki • Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCO) • Nietrzymanie moczu
Choroby nowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory jelita grubego, pęcherzyka żółciowego, trzustki • Nowotwory nerek • Chłoniak, białaczka • Nowotwory szyjki macicy, jajnika, piersi • Nowotwór prostaty

Tabela 2 Ocena stanu odżywienia na podstawie wskaźnika masy ciała BMI [41]

BMI [kg/m ²]	Stan odżywienia
< 18,5	Niedożywienie
18,5 – 24,9	Prawidłowa masa ciała
25 – 29,9	Nadwaga
30 – 34,9	Otyłość I stopnia
35 – 39,9	Otyłość II stopnia
≥ 40	Otyłość III stopnia

Prostą, szybką i nie generującą wysokich kosztów metodą, która znajduje zastosowanie w ocenie składu ciała jest bioimpedancja (ang. bioelectrical impedance analysis, BIA) [42, 43]. Polega ona na określeniu różnicy w przewodzeniu prądu elektrycznego w przedziale wodnym i tłuszczowym.

2.5.1.1 Bioimpedancja jako metoda służąca do oceny stanu odżywienia w praktyce klinicznej

Analiza BIA to pomiar, podczas którego przez ciało przepływa impuls elektryczny o niskim natężeniu, a następnie dokonywany jest odczyt impedancji (oporności) na wysyłany sygnał [44]. Analiza składu ciała jest metodą bezpieczną i nieszkodliwą dla zdrowia.

Analiza składu ciała pozwala na uzyskanie następujących parametrów:

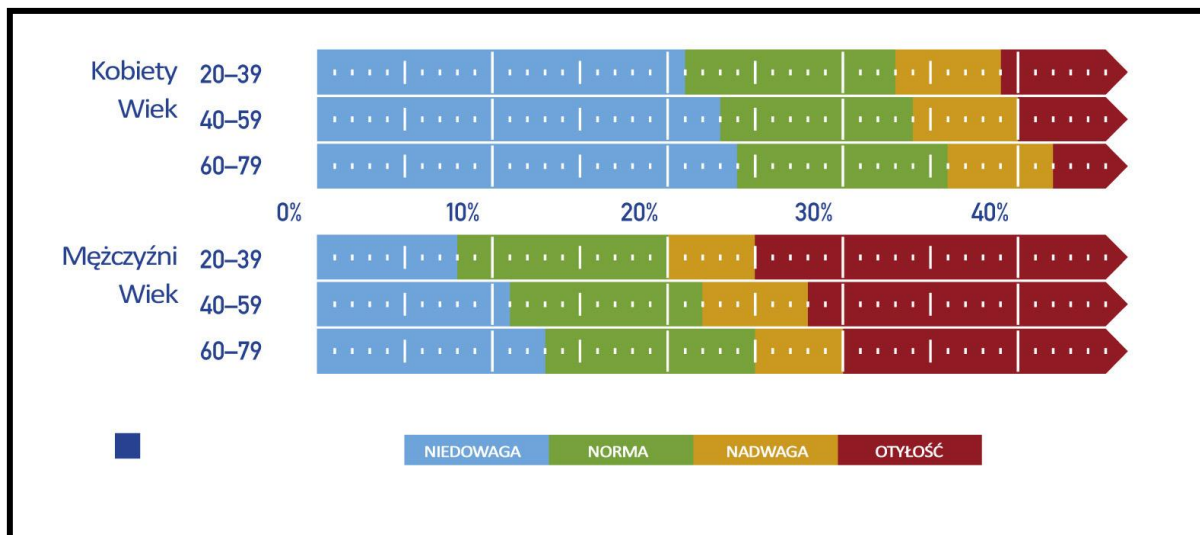
- masa ciała [kg]
- zawartość tkanki tłuszczowej [kg], [%]
- beztłuszczowa masa ciała FFM (fat free mass) [kg]
- masa mięśni [kg]
- wskaźnik masy ciała BMI
- wiek metaboliczny (metabolic age; MA), który stanowi porównanie podstawowej przemiany materii uzyskanej podczas pomiaru z innymi grupami wiekowymi

- podstawowa przemiana materii BMR
- wskaźnik tkanki tłuszczowej trzewnej
- zawartość całkowitej wody w organizmie TBW (total body water) [kg] [%]
- woda zewnątrzkomórkowa ECW (extracellular water) [kg]
- woda wewnątrzkomórkowa ICW (intracellular water) [kg]
- stosunek wody zewnątrzkomórkowej do ogólnej ilości wody w organizmie
- analiza segmentowa masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej
- wskaźnik budowy ciała, który informuje o typie sylwetki osoby analizowanej
- zmineralizowana masa kości

Wartości pożądane są zgodne z normami określonymi przez WHO. Poniżej zostały przedstawione wartości prawidłowe dla poszczególnych parametrów:

- zawartość tkanki tłuszczowej (rycina 1)
- wskaźnik tkanki tłuszczowej trzewnej:
 - wartości 1-12: prawidłowy poziom tkanki tłuszczowej wisceralnej
 - wartości 13-59: nadmierne otłuszczenie narządów wewnątrz jamy brzusznej
- zawartość całkowitej wody w organizmie TBW dla dorosłych zdrowych osób:
 - kobiety: 45 – 60%
 - mężczyźni: 50 – 65 %
- stosunek wody zewnątrzkomórkowej do ogólnej ilości wody w organizmie

Optimalny stosunek wody zewnątrzkomórkowej do całkowitej zawartości wody w organizmie powinien wynosić 40 %.



Rycina 1 Procentowy zakres tkanki tłuszczowej u kobiet i mężczyzn od 18 roku życia [44]

- analiza segmentowa masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej
 - ujemny wynik punktowy (-2, -3...): masa mięśniowa/tkanka tłuszczowa jest zbyt niska o punkty jednostek
 - wynik 0, -1, +1: wynik pomiarowy jest prawidłowy
 - dodatni wynik punktowy (+2, +3...): masa mięśniowa/tkanka tłuszczowa jest zbyt wysoka o punkty jednostek
- zmineralizowana masa kości (tabela nr 3 i 4)

Tabela 3 Normy na zmineralizowaną masę kości u kobiet [44]

KOBIETY			
Masa ciała [kg]	Poniżej 50	50 – 75	Powyżej 75
Masa kości [kg]	1,95	2,40	2,95

Tabela 4 Normy na zmineralizowaną masę kości u mężczyzn [44]

MĘŻCZYŹNI			
Masa ciała [kg]	Poniżej 65	65 – 95	Powyżej 95
Masa kości [kg]	2,66	3,29	3,69

2.5.2. Podział otyłości

W praktyce klinicznej stosuje się dwa podziały otyłości, jeden ze względu na etiologię jej powstania, a drugi z uwagi na wskaźniki antropometryczne. Podział odnoszący się do przyczyn jej występowania wyróżnia otyłość prostą, która jest spowodowana dodatnim bilansem energetycznym oraz otyłość wtórną, towarzyszącą schorzeniom endokrynologicznym lub będącą skutkiem uszkodzeń podwzgórza, mutacji genowych czy też stosowania leków.

Biorąc pod uwagę pomiary antropometryczne, rozróżnia się otyłość brzuszna (trzewna lub typu jabłko) i pośladkowo-udową (gynoidalna). Otyłość brzuszna można rozpoznać na podstawie pomiaru obwodu talii w połowie odległości między dolnym łukiem żeber, a górnym brzegiem grzebienia kości udowej [45]. Jest ona stwierdzana u mężczyzn z obwodem talii ≥ 94 cm oraz ≥ 80 cm u kobiet [27]. Otyłość androidalna koreluje z występowaniem zaburzeń metabolicznych oraz powikłań sercowo-naczyniowych [27]. Drugi typ stanowi otyłość gynoidalna, która jest związana z odkładaniem tkanki tłuszczowej w okolicach pośladków i bioder. W mniejszym stopniu wpływa na ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, ale upośledza jakość życia pacjenta. Otyłość typu gruszka koreluje z występowaniem żyłaków naczyń kończyn dolnych oraz zwyrodnień układu kostno-stawowego [27].

2.5.3. Epidemiologia otyłości

2.5.3.1. Występowanie otyłości w populacji dzieci i młodzieży

Szczególnie istotnym problemem klinicznym jest wzrost rozpoznawania nadmiernej masy ciała w populacji dzieci i młodzieży [46]. Zgodnie z raportem WHO przewiduje się, że częstość występowania otyłości na świecie u dzieci < 5 roku życia wzrośnie z 42 milionów (dane z 2013 roku) do 70 milionów w roku 2025 [47]. W 2000 roku 5 % dzieci do lat 5 cierpiało na otyłość, w roku 2010 zaobserwowano wzrost o jeden punkt procentowy,

natomiast prognozy na rok 2025 przewidują, że problem nadwagi będzie dotyczył 11 % najmłodszych osób w populacji.

Tendencję wzrostową obserwuje się w regionach o niskich i średnich dochodach, przede wszystkim w krajach azjatyckich i afrykańskich. Między 2010 a 2013 rokiem częstość występowania nadmiernej masy ciała u dzieci poniżej 5 roku życia wzrosła z 11 do 19 % w krajach Południowej Afryki oraz z 3 do 7 % w Azji Południowo-Wschodniej [47]. W 2013 roku odnotowano około 18 milionów dzieci < 5 roku życia z nadmierną masą ciała w Azji, 11 milionów w Afryce oraz 4 miliony w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach [47].

Największy wzrost zapadalności na nadwagę i otyłość wśród dzieci odnotowuje się w krajach rozwijających się, gdzie przyrost częstości występowania otyłości jest o 30 % wyższy w porównaniu do państw rozwiniętych [47]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej 41,2 % populacji młodzieży (12 – 19 lat) afroamerykańskiej oraz 42,4 % latynoamerykańskiej mieści się w zakresie > 85 centyla dla wskaźnika masy ciała BMI [46]. Dla porównania nadmierna masa ciała dotyczy 30 % młodzieży kaukaskiej.

Rozpatrując sytuację na terenie Polski, zgodnie z badaniami przeprowadzonymi przez Instytut Żywności i Żywienia (IŻŻ) w 2010 roku, nadmierną masę ciała stwierdzono u 23,7 % chłopców oraz 22,8 % dziewcząt [48]. W reprezentatywnym badaniu IŻŻ z roku 2013 wykazano, że nadwaga i otyłość dotyczyła 28 % chłopców oraz 22 % dziewcząt. Powyższe dane świadczą o tym, że tendencja wzrostowa nie została zahamowana [48].

Model doświadczalny potwierdza, że sposób żywienia matki wpływa na fizjologię i zachowanie potomstwa determinując ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych i poznawczych, zwiększoną wrażliwość na stres oraz depresję [49]. Otyłość kobiety ciężarnej, znaczny przyrost masy ciała w ciąży i związane z tym przeciążenie płodu składnikami odżywczymi to główne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych i otyłości u potomstwa [50].

Jednoznacznie zostało udokumentowane, że otyłość wieku dziecięcego wpływa negatywnie na aktywność edukacyjną i rekreacyjną dzieci oraz powoduje szereg problemów natury ekonomicznej na poziomie rodzinnym i społecznym [47]. Zależność między otyłością wieku dziecięcego a dorosłego jest znacząca. Otyłe dzieci w znacznie większym stopniu są narażone na rozwój otyłości i powikłań z nią związanych w wieku dorosłym, aniżeli ich

rówieśnicy z prawidłowym BMI [51]. Obecne doniesienia naukowe potwierdzają wpływ czynników biologicznych i socjalnych związanych z otyłością w wieku dziecięcym na całe życie dorosłe. Istotnym aspektem jest kształtowanie odpowiednich wzorców zachowań dotyczących żywienia i aktywności fizycznej już w wieku dziecięcym [49].

2.5.3.2. Występowanie otyłości w populacji osób dorosłych

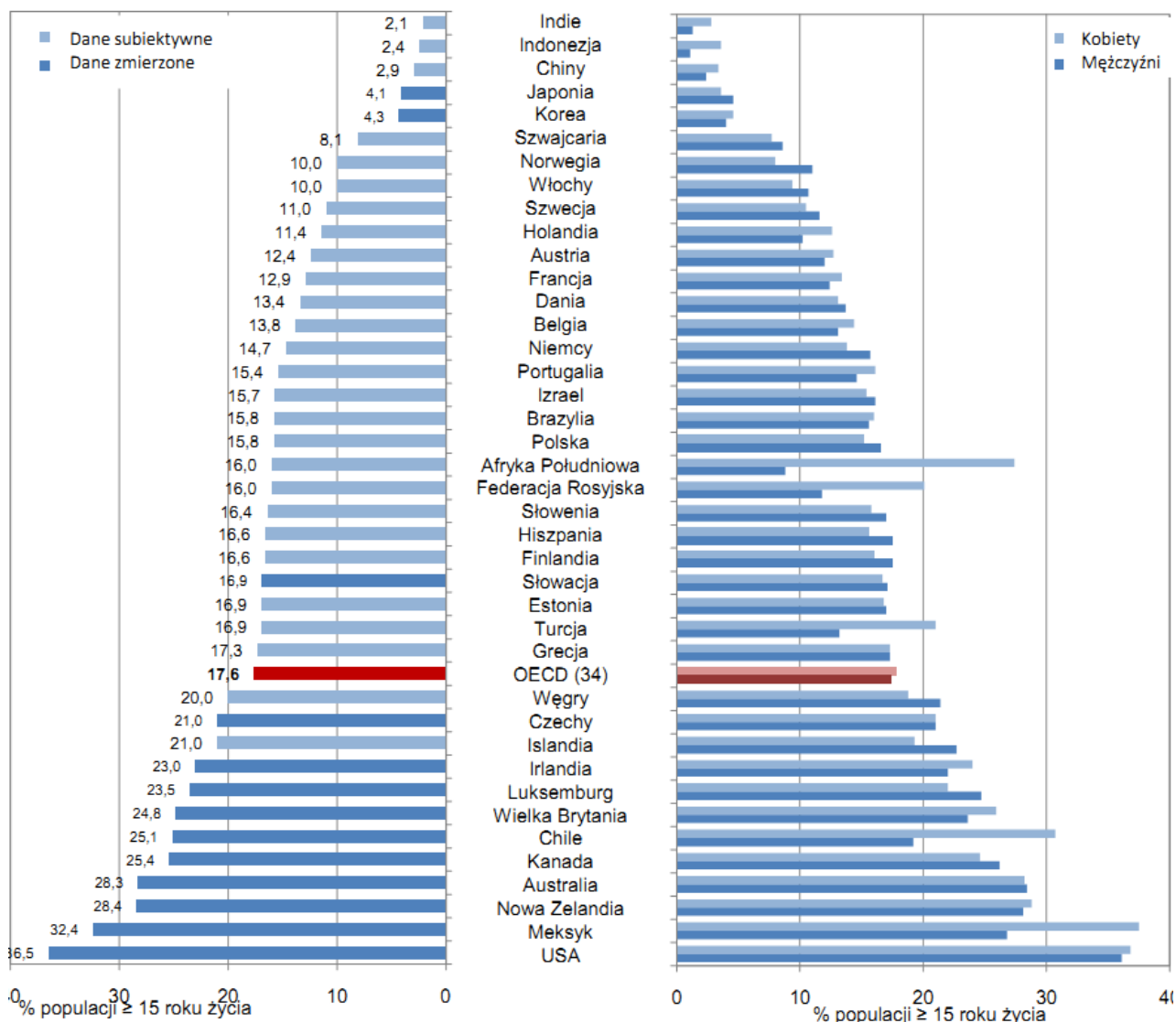
W 1980 roku 28,8 % (95 % UI 28,4 – 29,3) mężczyzn oraz 29,8 % (29,3 – 30,2) kobiet na świecie prezentowało wskaźnik masy ciała BMI ≥ 25 kg/m², z kolei w roku 2013 36,9 % (36,3 – 37,4) mężczyzn i 38 % (37,5 – 38,5) kobiet cechowało się nadwagą [52]. W 2006 roku zaobserwowano spadek liczby otyłych osób dorosłych w krajach rozwiniętych [52]. W 2010 roku nadwaga oraz otyłość były przyczyną ok. 3,4 miliona przypadków śmierci [52]. W tabeli nr 5 zostały przedstawione dane epidemiologiczne na temat światowej częstości występowania nadmiernej masy ciała wg raportu WHO z 2015 roku, natomiast rycina 2 obrazuje dane wg organizacji OECD (organisation for economic co-operation and development, organizacja współpracy gospodarczej i rozwoju) z 2013 roku [53].

Tabela 5 Częstość występowania nadwagi i otyłości u obu płci na świecie, raport WHO 2015 [54]

Kontynent	Częstość występowania nadwagi [%]	Częstość występowania otyłości [%]
Ameryka Północna i Południowa	62	26
Europa	46	23
Azja Południowo-Wschodnia	14	3

W krajach rozwiniętych nadwaga dotyczy w większym stopniu mężczyzn, z kolei w krajach rozwijających się kobiet [52]. Rozpatrując sytuację na terenie Polski, dane z roku 2014 wskazują, że w ciągu 5 lat częstość występowania nadmiernej masy ciała wzrosła o 9 %

w populacji mężczyzn oraz o 6 % w populacji kobiet. Dane statystyczne dotyczące epidemiologii otyłości w Polsce zostały przedstawione w tabeli nr 6 [48].



Rycina 2 Występowanie otyłości wśród światowej populacji osób dorosłych, dane z roku 2013

Źródło: OECD Health Statistics 2013, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>; national sources for non OECD-countries

Tabela 6 Występowanie nadmiernej masy ciała w polskiej populacji kobiet i mężczyzn [48]

Badanie	Kobiety	Mężczyźni
Household Food Consumption and Anthropometric Survey, Instytut Żywności i Żywienia, 2000	48,6 %	56,7 %
NATPOL 2002	48 %	58 %
WOBASZ 2003 – 2005	48,6 %	61,5 %
GUS 2004	39,1 %	52,1 %
GUS 2011	44,6 %	61,4 %

Globalna epidemia nadwagi na przestrzeni ostatnich 33 lat jest tłumaczona wzrostem spożycia kilokalorii, zmianami jakościowymi w diecie, zmniejszonym poziomem aktywności fizycznej oraz modyfikacją w zakresie składu mikroflory przewodu pokarmowego [52].

2.5.4. Etiopatogeneza otyłości

Otyłość jest chorobą wieloczynnikową. Podstawową przyczyną prowadzącą do rozwoju nadmiernej masy ciała w blisko 95 % przypadków jest dodatni bilans energetyczny [27, 55, 56]. Wysoka podaż kilokalorii pobieranych wraz z pożywieniem, która nie zostanie zużyta w celach energetycznych, przekształci się w tkankę tłuszczową. Wśród innych przyczyn rozwoju otyłości wyróżnia się czynniki genetyczne i neurohormonalne [55]. Predyspozycja do nadmiernej masy ciała jest przekazywana dziedzicznie. Badania przeprowadzone na bliźniętach wykazały, że predyspozycja genetyczna może przyczynić się do rozwoju nadwagi aż w 70 procentach przypadków [56]. Osoby o pyknicznej budowie ciała, które charakteryzują się szeroką klatką piersiową oraz niskim wzrostem wykazują zwiększoną tendencję do rozwoju znacznej ilości tkanki tłuszczowej [55].

Otyłość może być uwarunkowana monogenowo, wówczas stwierdza się mutację w obrębie jednego genu, lub wielogenowo, kiedy polimorfizm wielu genów w połączeniu ze sprzyjającymi czynnikami środowiskowymi prowadzi do kumulowania nadmiernej ilości

tkanki tłuszczowej w organizmie [56]. W otyłości monogenowej w modelu zwierzęcym zdefiniowano 8 genów kandydujących (LEP, leptin; LEPR, leptin receptor; PCSK1, proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC, proopiomelanocortin; MC4R, melanocortin receptor 4; SIM1, single-minded 1; BDNF, brain derived neurotrophic factor; oraz NTRK2, neurotrophic tyrosine receptor kinase 2) odpowiedzialnych za predyspozycję do rozwoju otyłości [56]. Mutacje powyższych genów mogą przyczynić się do występowania hiperfagii, niskiego stężenia leptyny w surowicy krwi oraz niedoczynności tarczycy [56].

Wśród czynników hormonalnych predysponujących do rozwoju otyłości wyróżnia się niedoczynność tarczycy, chorobę Cushinga, niedobór hormonu wzrostu oraz testosteronu. Otyłość podwzgórzowa może być spowodowana obecnością guzów w mózgu, urazów mózgowia, przerzutów do mózgu lub stanu zapalnego. Przyjmowane leki (glikokortykosteroidy, leki o działaniu psychotropowym i uspokajającym, estrogeny oraz progesteron) również mogą przyczyniać się do rozwoju otyłości [55].

2.5.5. Otyłość – leczenie

Zasadniczym celem terapii otyłości jest redukcja masy ciała, uzyskana poprzez modyfikację stylu życia polegającą na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu poziomu aktywności fizycznej. Dieta stosowana w celu redukcji masy ciała powinna uwzględniać deficyt kaloryczny. Całkowite zapotrzebowanie energetyczne należy ustalić indywidualnie biorąc pod uwagę podstawową przemianę materii (ang. basal metabolic rate, BMR) oraz poziom aktywności fizycznej [55]. Zalecany model żywieniowy to dieta bogatoresztkowa o umiarkowanej zawartości białka oraz kontrolowanej zawartości cukrów prostych [55, 57]. Komponując plan posiłków należy wybierać produkty o niskim indeksie glikemicznym, wysokiej zawartości włókna pokarmowego oraz artykuły spożywcze obfitujące w antyoksydanty. Podstawowym elementem diety odchudzającej jest restrykcja kaloryczna, która ma wpływ na redukcję masy ciała. Dużym wyzwaniem jest zmotywowanie pacjenta do sumiennego przestrzegania wyznaczonego planu żywieniowego [58]. Warto nadmienić, że diety odchudzające są tylko wówczas skuteczne, kiedy się je stosuje.

W leczeniu nadwagi zastosowanie znajduje również leczenie farmakologiczne, chirurgiczne oraz terapia psychologiczna [55, 59]. Powyższe metody stosuje się wówczas, kiedy zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów.

Zalecana redukcja masy ciała powinna wynosić 0,5 – 1 kg na tydzień. Zbyt szybkie tempo chudnięcia nie jest wskazane, ponieważ może wpłynąć negatywnie na parametry metaboliczne, np. poprzez nasilenie cech stłuszczenia wątroby. Pacjent powinien być świadomy, że zredukowanie wyjściowej masy ciała nawet o 5 – 10 % pozwala na znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań metabolicznych związanych z otyłością [27].

2.6. Wpływ otyłości na proces zapalny w obrębie trzustki

Otyłość charakteryzuje się jako przewlekły stan zapalny stymulujący uwalnianie destrukcyjnych cząsteczek, takich jak monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy 1 (ang. monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor- α , TNF- α), czynnik wzrostu hepatocytów (ang. hepatocyte growth factor, HGF), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), interleukiny 6 i 8 oraz obniżenie syntezy adiponektyny [60, 61].

Nadprodukcja adipokin wpływa na rozwój systemowej odpowiedzi zapalnej w modelu OZT. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym potwierdzają, że zarówno otyłość, jak i dieta wysokotłuszczowa (ang. high fat diet, HFD) są czynnikami ryzyka zapalenia trzustki i nasilają ciężkość jego przebiegu. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na otyłych myszach wykazano, że osobniki z nadmierną masą ciała i jednocześnie większą ekspresją TNF- α prezentują wyższy wskaźnik śmiertelności z powodu OZT niż zwierzęta z grupy kontrolnej [60].

Otyłość może być też czynnikiem prognostycznym służącym do oceny stopnia ciężkości ostrego zapalenia trzustki (OZT) [60, 62]. Powikłania OZT są znacznie cięższe u pacjentów z otyłością, aniżeli u osób prezentujących prawidłową masę ciała [60, 62]. U pacjentów z większą ilością tkanki tłuszczowej częściej stwierdza się ciężką postać ostrego zapalenia trzustki niż postaci o umiarkowanym oraz lekkim nasileniu [60].

Otyłość jest także związana z nadmierną produkcją reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS), które z kolei powodują uszkodzenie tkanek, w tym komórek trzustki. U osób z OZT, zwiększony stres oksydacyjny spowodowany nadmierną masą ciała jest spotęgowany niedoborem glutationu oraz nasiloną peroksydacją lipidów. Niedobór glutationu u osobników otyłych przyczynia się do zmniejszenia potencjału antyoksydacyjnego i bardziej nasilonego uszkodzenia narządu w przebiegu zapalenia trzustki [60]. Dodatkowo

wskazuje się, że otyłość i HFD mogą zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju raka trzustki [63].

Osoby z nadmierną masą ciała wykazują również zwiększone stężenie izoprostanów, które przyczyniają się do pogorszenia funkcji trzustki. Izoprostany powstają w wyniku wolnorodnikowej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz mają zdolność aktywacji receptorów tromboksanowych, co wpływa na wzrost odczynu zapalnego w narządzie [60]. W przebiegu zapalenia trzustki dochodzi do powstawania ognisk martwiczych w tkance tłuszczowej, która jest źródłem prozapalnych cytokin, natomiast ekspresja przeciwzapalnej interleukiny 10 ulega obniżeniu [60]. W badaniu przeprowadzonym przez Pereda i wsp. wykazano, iż u osobników otyłych martwica tkanki tłuszczowej spowodowana procesem zapalnym w trzustce jest bardziej nasiloną w porównaniu do osobników z prawidłową masą ciała. Powyższy fakt pozwala na stwierdzenie, że jednostki z nadmierną masą ciała, z powodu znacznej ilości komórek tłuszczowych, wykazują większy stopień uszkodzenia funkcji trzustki [61]. Kluczową rolę w martwicy adipocytów w ostrego przebiegu zapalenia trzustki u osób otyłych odgrywa lipaza trzustkowa, która wykazuje duże powinowactwo do białej tkanki tłuszczowej. Czynnikiem stymulującym uszkodzenie trzustki w przebiegu OZT u osób otyłych jest także hipertrójglicydemia [60].

2.7. Słuszczenie trzustki u osób otyłych

Dotychczasowe wyniki badań potwierdziły tendencję u osób otyłych do magazynowania tłuszczu w tkankach ekotopowych, takich jak mięśnie oraz wątroba [61, 64, 65]. Tkanka tłuszczowa kumuluje się także w obrębie trzustki, prowadząc do rozwoju niealkoholowej słuszczeniowej choroby trzustki (ang. non-alcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD) [66, 67, 68, 69]. Powyższe zjawisko jest określane również jako lipomatoza narządu [70, 71]. Słuszczenie trzustki było opisywane wielokrotnie w doniesieniach naukowych. Przykładem jest pionierska praca Ogilvie, który wykazał, że średnia procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w trzustce osoby otyłej jest statystycznie istotnie wyższa niż u osoby z prawidłową masą ciała (średnia 17,1% ranga 0 – 48,5 vs. średnia 9,3 % ranga 2,5 – 23,6) [72]. Wśród predyktorów słuszczenia trzustki wyróżnia się: słuszczenie wątroby, spożycie alkoholu oraz wysoki wskaźnik masy ciała BMI [73]. Warto nadmienić, że proces słuszczenia trzustki postępuje wraz z wiekiem. Stwierdzono także dodatnią korelację między NAFPD a występowaniem miażdżycy [71]. Aktualne wyniki analiz naukowych dostarczają

dowodów, że NAFLD częściej występuje w populacji mężczyzn niż kobiet, niezależnie od wskaźnika BMI, insulinooporności, czy podaży tłuszczu wraz z dietą [74]. Okazuje się również, że stopień kumulacji tłuszczu w obrębie trzustki jest wyższy u osób narodowości Hiszpańskiej aniżeli u Afroamerykanów [75]. Podobna zależność występuje w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Pochodzenie Hiszpańskie jest czynnikiem ryzyka NAFLD.

W badaniu z udziałem 138 osób otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) pochodzenia hiszpańskiego oraz afroamerykańskiego w wieku 13-25 lat wykazano, że poziom tłuszczu trzustkowego dodatnio korelował z zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej, stopniem stłuszczenia wątroby oraz stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi [61].

Wysokie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych może wywoływać efekt lipotoksyczności i intensyfikować dysfunkcję trzustki [76]. W licznych publikacjach podkreśla się również współwystępowanie stłuszczenia trzustki oraz wątroby w populacji osób otyłych, dostarczając dowodów na wspólną etiologię powyższych zjawisk [77]. Jednakże badanie przeprowadzone na grupie 50 osób otyłych w wieku 10-16 lat nie potwierdza powyższej zależności, wskazując na odmienną patofizjologię stłuszczenia trzustki oraz wątroby [39].

Upośledzenie funkcji trzustki na skutek otyłości może wystąpić w każdym okresie życia. Okazuje się, że nadmierna masa ciała oraz dieta wysokotłuszczowa u kobiety w ciąży może wpływać na rozwój zaburzeń czynności trzustki u potomstwa [78]. Udokumentowany został upośledzony wzrost komórek β oraz zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy typu 2 u potomstwa otyłych ciężarnych. Obecność nadmiernej tkanki tłuszczowej ma implikacje zdrowotne także u dzieci starszych. W badaniu przeprowadzonym u 100 otyłych osób w wieku 12 – 17 lat, u 70 % zaobserwowano stłuszczenie trzustki [79]. Występowanie cech stłuszczenia narządu uznano za trzustkową manifestację zespołu metabolicznego współistniejącą z otyłością oraz stłuszczeniem wątroby.

U otyłej młodzieży wykazano, że zawartość tłuszczu w trzustce $> 5 \%$ masy narządu istotnie statystycznie koreluje z występowaniem zespołu metabolicznego (wg klasyfikacji International Diabetes Federation consensus for children and adolescents). W badaniu przeprowadzonym przez Toledo wykazano, że obecność tłuszczu ektopowego w obrębie trzustki i wątroby u otyłej młodzieży jest skojarzona z występowaniem stanu

przedcukrzycowego, niezależnie od masy ciała [46]. W niektórych doniesieniach wskazuje się, że zaburzenia metaboliczne są przede wszystkim skutkiem gromadzenia tłuszczu ektopowego w obrębie hepatocytów i komórek trzustki, a nie wynikiem podwyższonej zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej [46].

2.7.1. Wpływ stłuszczenia trzustki na aktywność komórek β wysp trzustkowych

Występowanie stłuszczenia trzustki, a w konsekwencji upośledzenie funkcji komórek β może być spowodowane ograniczeniem zdolności podskórnych adipocytów do magazynowania substancji lipidowych. Nadmierna ilość wolnych kwasów tłuszczowych jest przekształcana do trójglicerydów i następnie gromadzona w tkankach ektopowych, w tym również w trzustce [80]. Obciążenie komórek trzustki trójglicerydami prowadzi do zaburzenia jej czynności wewnątrzwydzielniczej [80, 81]. Zarówno w modelu doświadczalnym, jak i ludzkim nadmierna masa ciała powoduje przyrost pozakomórkowej macierzy w adipocytach [82, 83]. W stymulowaniu procesu włóknienia tkanki tłuszczowej prawdopodobny jest również udział makrofagów. Nie został w pełni poznany mechanizm przebudowy tkanki tłuszczowej (ang. adipose tissue remodeling), który oddziałuje negatywnie na metabolizm ogólnoustrojowy. Podkreśla się udział apoptozy adipocytów, hipoksji oraz przewlekłego procesu zapalnego. Powyższe czynniki prawdopodobnie wpływają na wzrost syntezy macierzy pozakomórkowej w tkance tłuszczowej u osób z nadmierną masą ciała [80].

Gromadzenie trójglicerydów w miejscach innych niż podskórna tkanka tłuszczowa (SAT; subcutaneous adipose tissue) jest związane z rozwojem insulinooporności oraz odgrywa istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 [61]. W badaniu na szczurach rasy Zucker udowodniono, że stłuszczenie trzustki powoduje toksyczność w obrębie komórek β [46]. Z kolei podwyższone stężenie trójglicerydów oraz ich patogennych produktów (np. ceramid) prowadzi do apoptozy komórek wysp Langerhansa. W modelu doświadczalnym wykazano, że to nadmiar przyjmowanych z pożywieniem kilokalorii indukuje wzrost stężenia kwasów tłuszczowych i w konsekwencji hiperplazję komórek β wysp trzustkowych z następczą hipersekrecją insulinową [46].

W badaniach u ludzi potwierdzono, iż nadmierne gromadzenie trójglicerydów w komórkach trzustki koreluje z występowaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej o typie nieprawidłowej glikemii na czczo oraz upośledzonej tolerancji glukozy [46]. Obecność tkanki tłuszczowej w trzustce jest związana ze zmniejszeniem insulino-wrażliwości

oraz upośledzoną sekrecją insuliny mierzoną z wykorzystaniem testu obciążenia glukozą oraz modelu oceny insulinooporności (ang. homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) [61]. Wartość współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0 [84]. Wyższe wartości potwierdzają występowanie insulinooporności obwodowej lub pochodzenia wątrobowego.

Zależność pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego i stłuszczeniem trzustki, podobnie jak wpływ stłuszczenia trzustki na jej wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczą funkcję wymagają przeprowadzenia dalszych badań.

2.8. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u osób z otyłością

2.8.1. Stężenie elastazy-1 w kale u osób z nadmierną masą ciała

W badaniu przeprowadzonym przez Teichmanna i wsp. wykazano, iż u kobiet otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) stwierdza się zmniejszone stężenie E1 (elastase-1, elastaza-1) w kale w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała [85]. Obniżone stężenie E1 w kale było niezależne od zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, schorzeń trzustki oraz pęcherzyka żółciowego.

U osób z cukrzycą prezentujących nadmierną masę ciała ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności egzokrynnej trzustki [13]. W badaniu przeprowadzonym przez Hahn'a i współautorów stwierdzono stężenie E1 w kale $< 200 \text{ }\mu\text{g/g}$ u 11 pacjentów z cukrzycą oraz nadmierną masą ciała, natomiast przy braku obecności nadwagi i otyłości tylko 4 pacjentów diabetologicznych wykazywało stężenie E1 $< 200 \text{ }\mu\text{g/g}$ kału [86]. W pracy nie wykazano zależności między zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, a nadmierną masą ciała, jeśli jednocześnie nie występowała cukrzyca.

Wyniki badań Hahn i wsp. z 2008 roku potwierdzają istnienie korelacji pomiędzy wartością wskaźnika masy ciała BMI, a stężeniem E1 w kale [86]. Mechanizm odpowiedzialny za powyższą zależność nie jest do końca wyjaśniony i wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.

3. Cel pracy

Wpływ otyłości na czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki został już udokumentowany w licznych badaniach klinicznych. Nadmierna masa ciała koreluje z występowaniem cukrzycy typu 2. U osób otyłych stwierdza się zmniejszoną produkcję insuliny z jednoczesnym spadkiem wrażliwości na ten hormon tkanek obwodowych. Czynnikiem determinującym rozwój insulinooporności jest niewątpliwie zbyt wysoka zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. Z uwagi na rosnącą epidemię otyłości kluczowym wydaje się poznanie wpływu nadmiernej masy ciała na funkcjonowanie narządów, w tym również na egzokrynną funkcję trzustki.

Cele realizowane w niniejszej rozprawie doktorskiej obejmują:

- ocenę wpływu otyłości na efektywność trzustki w zakresie trawienia i wchłaniania lipidów
- ocenę wpływu potencjalnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki u pacjentów z otyłością
- ocenę wpływu otyłości na efektywność trzustki w zakresie trawienia i wchłaniania skrobi
- ocenę wpływu zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie osób otyłych na skuteczność trawienia i wchłaniania skrobi
- odpowiedź na pytanie, czy stężenie elastazy-1 w kale może być przydatnym markerem do oceny egzokrynną funkcji trzustki u osób otyłych

4. Materiał i metody

4.1. Badana populacja

Badaniem objęto grupę 30 osób z otyłością leczonych ambulatoryjnie w Klinice Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w okresie od stycznia 2013 roku do marca 2015 roku. Każdy uczestnik przed przystąpieniem do prób klinicznych otrzymał informacje dotyczące badania. Działania badawcze zostały podjęte po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentów. Badanie zaakceptowała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu zgodnie z Uchwałą nr 31/13 na posiedzeniu z dnia 3 stycznia 2013 roku.

U każdego z pacjentów wykonano badanie podmiotowe i przedmiotowe. Zastosowano następujące kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 i ≤ 40 roku życia
- wskaźnik masy ciała BMI ≥ 30 kg/m²

Do kryteriów wyłączenia z badania należały: ostra i przewlekła biegunka, zapalenie trzustki, choroba trzewna, nieswoiste zapalenia jelit, marskość wątroby oraz inne choroby przewlekłe. Badanych pacjentów otyłych podzielono na dwie grupy: grupę z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo (< 100 mg/dl) oraz grupę z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo (≥ 100 mg dl oraz < 126 mg/dl).

Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe ($n = 32$) w wieku ≥ 18 i ≤ 40 roku życia z prawidłową masą ciała (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²) i pozostałymi parametrami antropometrycznymi oraz prawidłowym wynikiem doustnego testu obciążenia glukozą. U osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono współistniejących zaburzeń metabolicznych.

4.2. Metody badań

4.2.1 Badania antropometryczne

4.2.1.1 Analiza składu ciała

Analiza składu ciała została wykonana metodą bioimpedancji przy użyciu analizatora marki TANITA model MC-980 (*Tanita, Tokyo, Japan*).

Oceniono następujące parametry (rycina 3):

- masa ciała [kg]
- zawartość tkanki tłuszczowej [kg], [%]
- beztłuszczowa masa ciała FFM (fat free mass) [kg]
- masa mięśni [kg]
- wskaźnik masy ciała (BMI)
- podstawowa przemiana materii (BMR)
- wskaźnik tkanki tłuszczowej trzewnej
- zawartość całkowitej wody w organizmie (TBW; total body water) [kg]

4.2.2. Badania laboratoryjne

4.2.2.1. Doustny test obciążenia glukozą OGTT

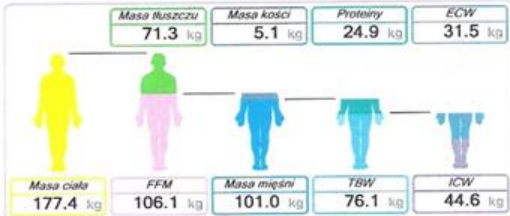
Doustny test obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT) wykonano po 12-godzinnym poście nocnym. W surowicy krwi oceniano stężenie glukozy i insuliny na czczo oraz po upływie 120 minut od momentu podania 75 g glukozy rozpuszczonej w 200 ml wody. Stężenie glukozy w surowicy krwi w 0 i 120 minucie testu zostało oznaczone metodą enzymatyczną z heksokinazą (*Roche diagnostic, Mannheim, Germany*) przy użyciu analizatora Integra COBAS (*Roche diagnostic, Rotkreuz, Switzerland*). Zakres pomiarowy wynosił 0,12 – 40,0 mmol/l. Stężenie insuliny w surowicy krwi w 0 i 120 minucie testu oznaczono metodą elektrochemiluminescencji. Zakres wartości referencyjnych dla stężenia insuliny w surowicy krwi na czczo wynosi 3 – 17 $\mu\text{U/ml}$ (*Roche diagnostic, Mannheim, Germany*). Insulinooporność oceniono przy użyciu wskaźnika HOMA-IR. Wartość HOMA-IR wyliczono ze wzoru: $\text{HOMA-IR} = [\text{glukoza (mmol/L)} * \text{insulina 0. minucie } (\mu\text{U/mL}) / 22,5]$ [87]. W tabeli nr 7 przedstawiono kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej [88, 89].

ID	
Nazwa	
Wzrost	200.0 cm
Wiek	24
Mężczyzna	
Typ	Normalny
PT	1.0 kg

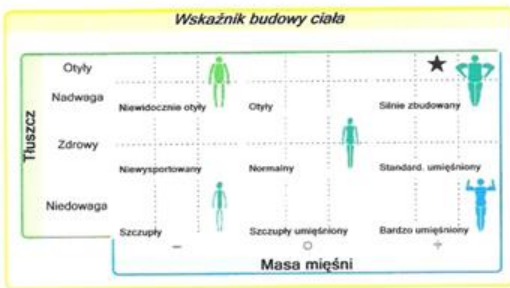
6.09.2013
test we TB

■ Szczegółowe wyniki

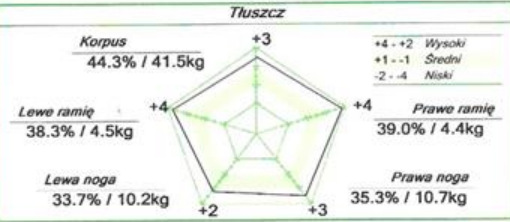
	Wynik	Pożądane	Docelowe
Masa ciała	177.4 kg	74.0 - 99.6 kg	kg kg
Tłuszcz	40.2 %	8.0 - 19.9 %	% %
Masa tłuszczu	71.3 kg	9.2 - 26.4 kg	kg kg
FFM	106.1 kg		
Masa mięśni	101.0 kg	67.8 - 85.9	
BMI	44.4	18.5 - 24.9	
Metabolic Age	39		



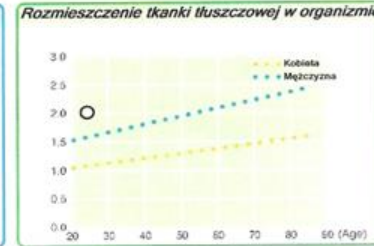
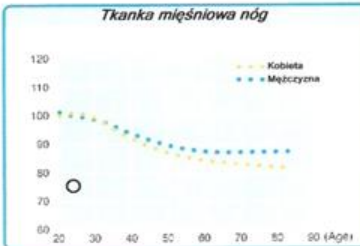
■ BMR VFR TBW



■ Analiza segmentowa

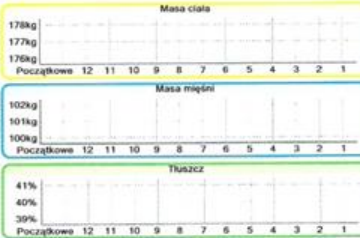


■ Bilans



■ Historia pomiarów

Bieżący	Masa ciała	Masa mięśni	Tłuszcz
	177.4	101.0	40.2
Początkowy	177.4	101.0	40.2



Reactance Resistance

	1kHz	5kHz	50kHz	250kHz	500kHz	1000kHz	Phase
H-L	527.2	507.5	440.7	397.5	383.9	378.0	-6.1
RL	-13.2	-27.4	-47.0	-37.3	-38.8	-55.2	-5.5
LL	226.5	218.3	190.5	174.3	168.8	163.4	-6.0
RH	-6.0	-11.8	-18.4	-14.7	-15.9	-19.8	-6.7
LH	278.7	269.1	234.0	209.7	203.1	200.5	-6.1
L-L	455.3	438.6	381.1	347.6	337.1	324.9	-5.7

Rycina 3
MC-980

Wynik analizy składu ciała wykonany analizatorem marki TANITA model

Tabela 7 Kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej [88, 89]

Pomiar	Wynik	Interpretacja
Glikemia przygodna – w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	cukrzyca (przy współwystępowaniu objawów hiperglikemii, takich jak: polidypsja, poliuria, osłabienie)
Glikemia na czczo – w próbce krwi pobranej 8 – 14 godzin od ostatniego posiłku	70 – 99 mg/dl (3,9 – 5,5 mmol/l)	prawidłowa glikemia na czczo (ang. normal glucose tolerance, NGT)
	100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l)	nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. (ang. impaired fasting glucose, IFG)
	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	cukrzyca – w celu postawienia diagnozy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest dwukrotne potwierdzenie zaburzeń
Glikemia w 120. minucie OGTT	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	prawidłowa tolerancja glukozy
	140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/l)	nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. impaired glucose tolerance, IGT)
	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	cukrzyca – w celu postawienia diagnozy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest dwukrotne potwierdzenie zaburzeń

4.2.2.2. Oznaczenie stężenia elastazy-1 w kale

W próbkach kału osób badanych oznaczano stężenie elastazy-1 metodą immunoenzymatyczną ELISA (*Biopharm, Darmstadt, Germany*) [90]. Prawidłowe stężenie elastazy-1 w kale wynosi $> 200 \mu\text{g/g}$.

4.2.2.3. Mieszany trójglicerydowy test oddechowy

Mieszany trójglicerydowy test oddechowy jest nieinwazyjną techniką badawczą, która polega na ocenie ilości nieszkodliwego izotopu C^{13} w wydychanym powietrzu.

Trójglicerydowy test oddechowy wykonano u wszystkich pacjentów na czczo, po okresie nocnego, 12-godzinnego postu. Test polegał na spożyciu posiłku testowego, który składał się ze 150 mg mieszanych trójglicerydów znakowanych C^{13} , 0.25 mg masła na 1 kg masy ciała pacjenta (maksymalnie 12.5 g masła) oraz kromki pieczywa pszennego. Próbki powietrza pobrano na czczo oraz w 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 i 360 minucie po spożyciu posiłku testowego. Próbki powietrza zostały zanalizowane przy pomocy urządzenia IRIS ^{13}C -Analyser System (*Wagner, Bremen, Germany*) (rycina 4 i 5). Wynik został przedstawiony w postaci kumulacyjnego odsetku odzysku dawki (ang. cumulative percentage dose recovery, CPDR). Wartość CPDR odzwierciedla proces trawienia i wchłaniania lipidów. Im wyższa wartość CPDR w powietrzu wydychanym, tym sprawniej zachodzą procesy trawienia i wchłaniania. Jako wynik prawidłowy przyjęto wartość CPDR powyżej 13 % (Lisowska i wsp., 2011) [90, 91].



Rycina 4 IRIS ^{13}C -Analyser System



Rycina 5 Zestaw toreb do pobrania próbek powietrza

4.2.2.4 Test oddechowy trawienia skrobi

Test oddechowy trawienia skrobi jest nieinwazyjną techniką badawczą, która polega na ocenie ilości nieszkodliwego izotopu C^{13} w wydychanym powietrzu [22].

Test trawienia skrobi został wykonany u wszystkich pacjentów na czczo, po okresie nocnego, 12-godzinnego postu. Test polegał na spożyciu posiłku testowego, który składał się z 50 g płatków kukurydzianych znakowanych C^{13} oraz 100 ml mleka o 1 % zawartości tłuszczu [92]. Próbki powietrza pobrano na czczo oraz w 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 i 240 minucie po spożyciu posiłku testowego. Próbki powietrza zostały zanalizowane przy pomocy urządzenia IRIS ^{13}C -Analyser System (Wagner, Bremen, Germany) (rycina 4 i 5). Wynik został przedstawiony w postaci kumulacyjnego odsetku odzysku dawki. Wartość CPDR odzwierciedla proces trawienia i wchłaniania skrobi. Im wyższa wartość CPDR w powietrzu wydychanym, tym sprawniej zachodzą procesy trawienia i wchłaniania. Jako wynik prawidłowy przyjęto wartość CPDR powyżej 13 % (Lisowska i wsp., 2011) [90, 91].

4.2.3. Analiza statystyczna

Badane parametry przedstawiono za pomocą średniej, wartości minimalnej i wartości maksymalnej oraz odchylenia standardowego dla wszystkich badanych grup. Za pomocą testu Shapiro – Wilka sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym. W przypadku takiej zgodności do porównań wykorzystano testy parametryczne, a w przypadku braku zgodności z rozkładem Gaussa do porównań użyto testów nieparametrycznych. Do wykazania różnic

między grupą z nieprawidłową glikemią na czczo a grupą z prawidłową glikemią na czczo dla wyników analizy składu ciała, stężenia elastazy w kale oraz wyników testów oddechowych użyto nieparametrycznego testu Manna – Whitney’a. Porównanie wyników trawienia trójglicerydów między trzema grupami wykonano za pomocą testu ANOVA z testem post-hoc. Ocenę wyników trawienia skrobi między trzema badanymi grupami wykonano za pomocą testu Kruskala – Wallisa z testem post-hoc. Porównanie wyników testu trawienia skrobi w 90 minucie, wykazujących zgodność z rozkładem normalnym porównano testem ANOVA.

Za pomocą korelacji rang Spearmana sprawdzono zależności między wynikami testów trawienia trójglicerydów i skrobi oraz parametrami antropometrycznymi i wynikami stężenia glukozy oraz insuliny w surowicy krwi.

Obliczenia wykonano za pomocą programu STATISTICA PL v10.0 firmy StatSoft. Wszystkie wyniki uznano za istotne statystycznie przy $p < 0,05$.

5. Wyniki badań

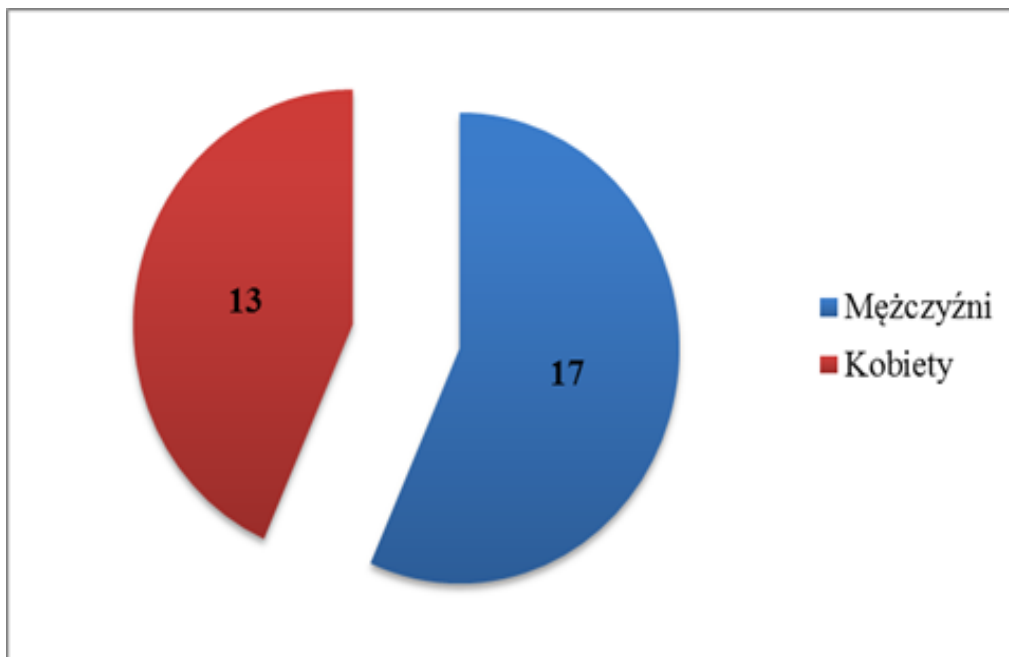
5.1. Struktura demograficzna grupy osób z otyłością

W badaniu wzięło udział 30 pacjentów otyłych, 13 kobiet oraz 17 mężczyzn. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie wieku między pacjentami z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo a grupą IFG.

Tabela 8 Charakterystyka pacjentów otyłych – struktura demograficzna

Parametr	Grupa z nieprawidłową glikemią na czczo - IFG (n = 14)	Grupa z prawidłową glikemią na czczo - NGT (n = 16)	p
(średnia ± odch. std.; zakres)			
Wiek [lata]	31 ± 5,9 (21 – 39)	29 ± 7,5 (18 – 39)	0,3769

* Kolorem szarym zaznaczono parametry z rozkładem normalnym (test Shapiro – Wilka)



Rycina 6 Struktura płci badanej grupy osób otyłych

5.2. Charakterystyka pacjentów otyłych – parametry gospodarki węglowodanowej

Pacjenci otyli zostali podzieleni na dwie grupy: IFG – osoby z nieprawidłową glikemią na czczo (100 – 125 mg/dl) oraz grupa NGT – pacjenci z prawidłowym wynikiem stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo (< 100 mg/dl) (tabela nr 9).

Średnie stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo w grupie IFG było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie NGT ($p=0,0001$). W grupie NGT średnia wartość stężenia insuliny w surowicy krwi na czczo wynosiła $14,81 \pm 6,81 \mu\text{U/ml}$ i mieściła się w zakresie wartości referencyjnych (3 – 17 $\mu\text{U/ml}$).

Na podstawie wyniku badania OGTT, u żadnej z osób nie rozpoznano cukrzycy. Średnia wartość wskaźnika HOMA-IR była statystycznie istotnie wyższa w grupie IFG niż w grupie pacjentów otyłych z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo ($p=0,0373$). W obu grupach średnia wartość wskaźnika HOMA-IR wynosiła $> 1,0$.

Tabela 9 Charakterystyka pacjentów otyłych – parametry gospodarki węglowodanowej

Parametr	Grupa z nieprawidłową glikemią na czczo - IFG (n = 14)	Grupa z prawidłową glikemią na czczo - NGT (n = 16)	p
(średnia ± odch. std.; zakres)			
Glukoza 0' [mg/dl]	113,00 ± 30,16 (100 – 125)	92,31 ± 4,24 (84 – 98)	0,0001
Glukoza 120' [mg/dl]	113,31 ± 45,09 (57 – 190)	115,56 ± 21,48 (57 – 139)	0,4753
Insulina 0' [μU/ml]	17,42 ± 6,70 (11,68 – 30,62)	14,81 ± 6,81 (6,68 – 31,63)	0,1330
Insulina 120' [μU/ml]	86,83 ± 98,62 (27,22 – 381,80)	105,36 ± 136,11 (9,39 – 588,60)	0,5369
HOMA-IR	4,53 ± 1,81 (2,91 – 8,38)	3,39 ± 1,60 (1,5 – 7,01)	0,0373

* Kolorem szarym zaznaczono parametry z rozkładem normalnym (test Shapiro – Wilka)

5.3. Charakterystyka parametrów antropometrycznych

Rozpatrując parametry antropometryczne, średnia masa ciała w grupie IFG i NGT nie różniły się istotnie statystycznie (p=0,7901). Średnia procentowa zawartość tkanki tłuszczowej na poziomie 39 % w grupie norma i 36 % w grupie IFG były wyższe niż przyjęta górna granicy normy dla kobiet (32 %) oraz mężczyzn (25 %). W obu grupach badanych średnia wartość wskaźnika tkanki tłuszczowej wskazywała na ilość tłuszczu okołonarządowego wyższą niż przyjęta norma, czyli powyżej 12.

Tabela 10 Charakterystyka pacjentów otyłych – parametry antropometryczne

Parametr	Grupa z nieprawidłową glikemią na czczo - IFG (n = 14)	Grupa z prawidłową glikemią na czczo - NGT (n = 16)	p
(średnia ± odch. std.; zakres)			
Masa ciała [kg]	117,04 ± 26 (85,40 – 177,40)	111,64 ± 18,02 (80,70 – 154,50)	0,7901
Wzrost [cm]	178 ± 9,41 (166 – 200)	172 ± 11,36 (158 – 194)	0,1011
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	36,56 ± 5,50 (30,30 – 46,30)	37,79 ± 4,61 (30,20 – 45,80)	0,6670
Masa tłuszczu [kg]	42,76 ± 12,70 (27,10 – 71,30)	43,76 ± 10,32 (25,50 – 62,10)	0,4475
Zawartość tkanki tłuszczowej [%]	36,29 ± 4,63 (28,90 – 41,30)	39,15 ± 6,76 (25,60 – 48,80)	0,1794
Masa mięśni [kg]	70,61 ± 14,74 (50,70 – 101,00)	64,51 ± 12,30 (46,30 – 87,90)	0,2237
Podstawowa przemiana materii [kcal]	2303,64 ± 521,84 (1625 – 3471)	2120,25 ± 411,25 (1539 – 2997)	0,3997
Wskaźnik tkanki trzewnej	14 ± 5,96 (7 – 25)	13 ± 3,88 (6 – 19)	0,8861
Beztłuszczowa masa ciała [kg]	74,27 ± 15,44 (53,40 – 106,10)	67,88 ± 12,89 (48,80 – 92,40)	0,2237
Zawartość wody [kg]	53,70 ± 11,66 (38,20 – 76,10)	48,71 ± 9,29 (35,10 – 67,10)	0,2572

* Kolorem szarym zaznaczono parametry z rozkładem normalnym (test Shapiro – Wilka)

5.4. Stężenie elastazy-1 w kale

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do stężenia elastazy-1 w kale. U wszystkich osób otyłych stężenie E1 w kale było prawidłowe i wynosiło > 200 µg/g.

Tabela 11 Stężenie elastazy-1 w kale osób otyłych

Parametr	Grupa z nieprawidłową glikemią na czczo - IFG (n = 14)	Grupa z prawidłową glikemią na czczo - NGT (n = 16)	p
(średnia ± odch. std.; zakres)			
Elastaza-1 [µg/g]	1342,93 ± 424,40 (490 – 1870)	1375,81 ± 530,94 (384 – 2320)	0,8538

* Kolorem szarym zaznaczono parametry z rozkładem normalnym (test Shapiro – Wilka)

5.5. Wyniki testów oddechowych trawienia trójglicerydów

Tabela nr 12 obrazuje wyniki mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego trawienia trójglicerydów u pacjentów z grupy IFG, NGT oraz grupy kontrolnej. Stopień trawienia oraz wchłaniania lipidów został odzwierciedlony w postaci kumulacyjnego odsetka odzysku dawki.

Można zaobserwować, że średnia wartość CPDR w grupie pacjentów otyłych z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej jest prawidłowa dopiero w 270. minucie testu. U osób z BMI > 30 kg/m², ale z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo, średnia wartość CPDR jest prawidłowa od 240. minuty testu. Prawidłowa wartość kumulacyjnego odsetku odzysku dawki najwcześniej została zaobserwowana u osób z grupy kontrolnej, czyli już w 180. minucie testu.

Tabela 12 Trawienie oraz wchłanianie lipidów wyrażone jako kumulacyjny odsetek odzysku dawki – grupa IFG, NGT, kontrola

CPDR [%]	Grupa IFG (n = 14)	Grupa NGT (n = 16)	Grupa kontrolna (n = 32)
(średnia ± odch. std.; zakres)			
Tg 0'	0,0	0,0	0,0
Tg 30'	0,2 ± 0,3 (0 – 0)	0,2 ± 0,4 (0 – 1,4)	0,5 ± 0,7 (0 – 3,0)
Tg 60'	0,9 ± 1 (0 – 3,4)	0,8 ± 1,4 (0 – 4,9)	1,7 ± 2,1 (0 – 8,7)
Tg 90'	2,2 ± 2,1 (0 – 6,6)	2,1 ± 2,7 (0 – 9,3)	3,7 ± 3,5 (0 – 12,6)
Tg 120'	4 ± 3,9 (0 – 13,8)	4,1 ± 4,3 (0 – 14,1)	6,5 ± 4,8 (0 – 15,7)
Tg 150'	5,5 ± 5,4 (0 – 19,4)	6,8 ± 6,3 (0 – 19,2)	9,7 ± 6,0 (0 – 21,2)
Tg 180'	7,4 ± 6,3 (0 – 21,0)	9,4 ± 8,2 (0 – 24,3)	13,1 ± 7,2 (0 – 27,2)
Tg 210'	9,5 ± 6,9 (0 – 21,4)	12,1 ± 9,9 (0 – 28,8)	17,1 ± 8,1 (3,3 – 34,0)
Tg 240'	11,9 ± 7,4 (0 – 21,6)	14,9 ± 11,5 (0 – 32,8)	21,3 ± 8,7 (5,8 – 40,6)
Tg 270'	13,8 ± 8,2 (0 – 24,4)	17,4 ± 12,8 (0 – 37,7)	25,6 ± 9,0 (8,8 – 47,6)
Tg 300'	15,3 ± 9,2 (0 – 28,3)	19,5 ± 14 (0 – 43,7)	29,9 ± 9,6 (12,5 – 57,6)
Tg 330'	16,3 ± 9,9 (0 – 31,8)	21,1 ± 15,1 (0 – 48,5)	33,7 ± 10,1 (15,8 – 64,5)
Tg 360'	16,7 ± 10,5 (0 – 33,3)	22,2 ± 16,1 (0 – 52,0)	37,0 ± 11,2 (18,4 – 72,3)

* Kolorem szarym zaznaczono parametry z rozkładem normalnym (test Shapiro – Wilka)

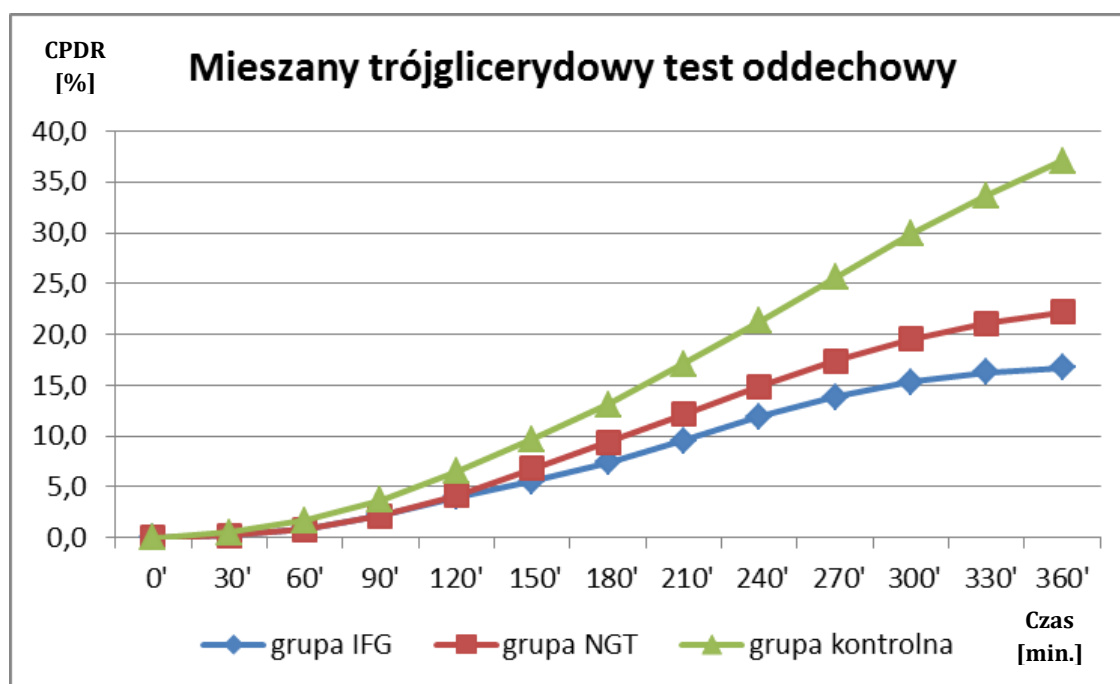
Tg – trójglicerydy; **IFG** – nieprawidłowa glikemia na czczo; **NGT** – prawidłowa glikemia na czczo; **CPDR** - kumulacyjny odsetek odzysku dawki

5.5.1. Porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między wszystkimi grupami

Wykres nr 1 oraz tabela nr 13 przedstawiają porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między trzema grupami – IFG, NGT oraz grupą kontrolną.

W 210, 240, 270, 300, 330 oraz 360 minucie mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego stwierdzono różnice istotne statystycznie między grupą kontrolną a pacjentami otyłymi z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo. Dodatkowo, od 300 minuty testu można zaobserwować różnice istotne statystycznie także między grupą NGT a grupą kontrolną (tabela nr 13).

Na podstawie informacji przedstawionych na wykresie numer 1 można stwierdzić, że stopień trawienia oraz wchłaniania lipidów jest niższy w grupie pacjentów z otyłością, aniżeli w grupie kontrolnej. Ponadto, współistnienie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej dodatkowo potęguje powyższą zależność.



Wykres 1 Porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między trzema grupami (IFG, NGT, kontrola)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; **NGT** – prawidłowa glikemia na czczo; **CPDR** – kumulacyjny odsetek odzysku dawki

Tabela 13 Porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między trzema grupami

Parametr	p testu ANOVA	p testu post - hoc
Tg 0'	Grupy jednorodne, we wszystkich grupach ten sam wynik	-
Tg 30'	0,1705	-
Tg 60'	0,1488	-
Tg 90'	0,1103	-
Tg 120'	0,1031	-
Tg 150'	0,0902	-
Tg 180'	0,0521	-
Tg 210'	0,0158	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0199)
Tg 240'	0,0074	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0094)
Tg 270'	0,0016	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0024)
Tg 300'	0,0002	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0004) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0179)
Tg 330'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0001) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0098)
Tg 360'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0001) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0041)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; **NGT** – prawidłowa glikemia na czczo; **Tg** – trójglicerydy

5.6. Wyniki testów oddechowych trawienia skrobi

Tabela nr 14 obrazuje wyniki testu oddechowego trawienia skrobi u pacjentów z grupy IFG, NGT oraz grupy kontrolnej. Stopień trawienia oraz wchłaniania skrobi został odzwierciedlony w postaci kumulacyjnego odsetka odzysku dawki CPDR.

Na podstawie przeprowadzonych badań można zaobserwować, że pacjenci otyli, zarówno bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, jak i z nieprawidłową glikemią na czczo przez cały czas trwania testu nie uzyskali wartości prawidłowych. Dla porównania, u osób z grupy kontrolnej w 210. oraz 240. minucie testu średnia wartość kumulacyjnego odsetka odzysku dawki wynosiła > 13 %.

Tabela 14 Trawienie oraz wchłanianie skrobi wyrażone jako kumulacyjny odsetek odzysku dawki – grupa IFG, NGT, kontrola

CPDR [%]	Grupa IFG (n = 14)	Grupa NGT (n = 16)	Grupa kontrolna (n = 32)
(średnia ± odch. std.; zakres)			
skrobia 0'	0,0	0,0	0,0
skrobia 30'	0,1 ± 0,2 (0 – 0,5)	0,1 ± 0,3 (0 – 0,9)	0,2 ± 0,2 (0,0 – 0,8)
skrobia 60'	0,3 ± 0,5 (0 – 1,4)	0,03 ± 0,8 (0 – 2,6)	0,8 ± 0,7 (-0,2 – 2,6)
skrobia 90'	0,85 ± 1,1 (0 – 2,6)	0,7 ± 1,6 (0 – 4,7)	2,3 ± 1,5 (0,0 – 4,9)
skrobia 120'	1,7 ± 2,5 (0 – 7,4)	1,2 ± 2,6 (0 – 7,6)	4,8 ± 2,3 (0,0 – 9,2)
skrobia 150'	3 ± 3,9 (0 – 12,3)	2,1 ± 3,9 (0 – 10,8)	7,7 ± 3,2 (0,0 – 14,1)
skrobia 180'	4,4 ± 4,7 (0 – 15,0)	3,1 ± 5,2 (0 – 13,8)	10,8 ± 4,1 (0,0 – 19,0)
skrobia 210'	5,6 ± 5,5 (0 – 16,4)	4,3 ± 6,2 (0 – 17,0)	13,7 ± 5,1 (0,0 – 23,9)
skrobia 240'	6,6 ± 6,2 (0 – 17,3)	5,4 ± 7,5 (0 – 21,0)	16,2 ± 6,1 (0,4 – 27,8)

* Kolorem szarym zaznaczono parametry z rozkładem normalnym (test Shapiro – Wilka)
starch – skrobia

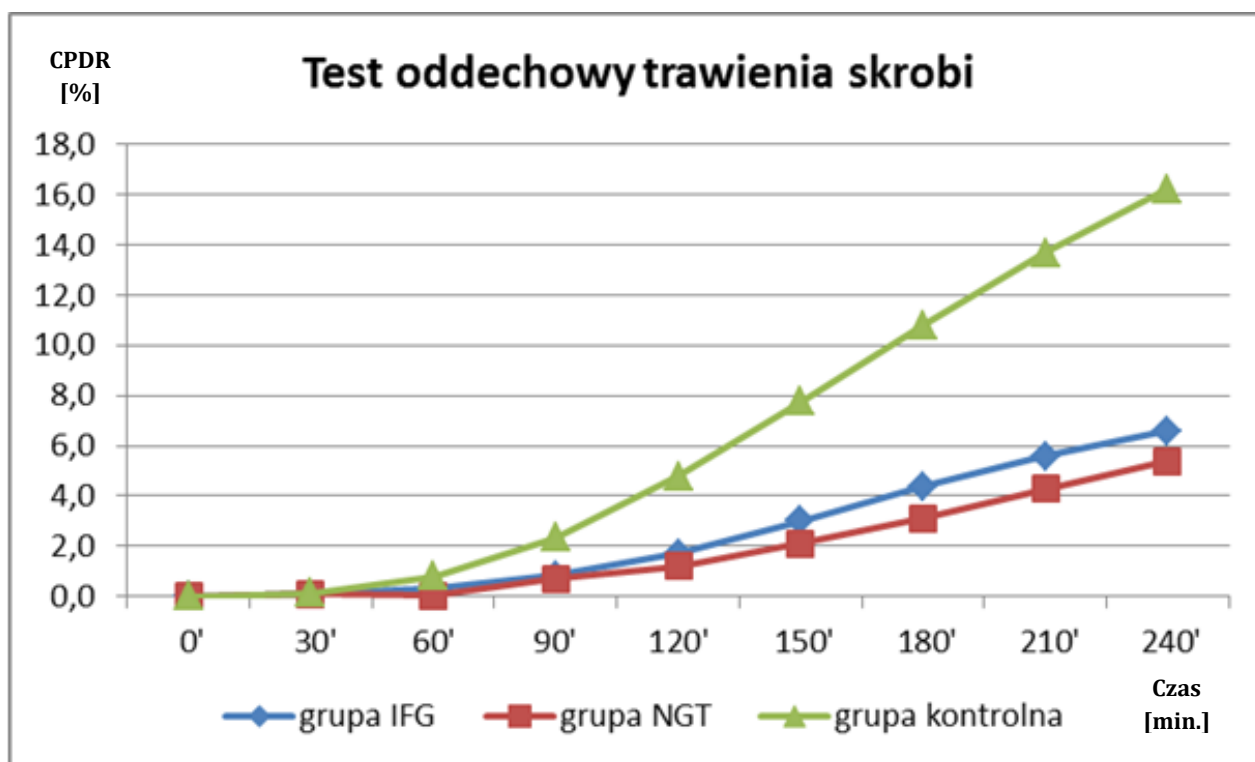
IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; NGT – prawidłowa glikemia na czczo, CPDR – kumulacyjny odsetek odzysku dawki

5.6.1. Porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między wszystkimi grupami

Wykres nr 2 oraz tabela nr 15 przedstawiają porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między trzema grupami – IFG, NGT oraz grupą kontrolną.

Rozpatrując wyniki oddechowego testu trawienia skrobi stwierdzono różnice istotne statystycznie między grupą kontrolną a pacjentami otyłymi (tabela nr 15). Powyższe różnice stwierdzono zarówno w grupie IFG, jak i u pacjentów otyłych z prawidłową glikemią na czczo.

Na podstawie informacji przedstawionych na wykresie numer 2 można stwierdzić, że stopień trawienia oraz wchłaniania skrobi jest niższy w obu grupach badanych aniżeli w grupie kontrolnej.



Wykres 2 Porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między trzema grupami (IFG, NGT, kontrola)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; **NGT** – prawidłowa glikemia na czczo; **CPDR** – kumulacyjny odsetek odzysku dawki

Tabela 15 Porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między trzema grupami

Parametr	p testu ANOVA (dla skrobia 90') oraz p testu Kruskala - Wallisa dla pozostałych	p testu post – hoc lub wielokrotnych porównań
skrobia 0'	Grupy jednorodne, we wszystkich grupach ten sam wynik	-
skrobia 30'	0,0008	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0141) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0029)
skrobia 60'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0088) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0002)
skrobia 90'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0072) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0001)
skrobia 120'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0033) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0001)
skrobia 150'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0029) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0001)
skrobia 180'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0019) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0002)
skrobia 210'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0018) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0002)
skrobia 240'	0,0001	różnica między grupą IFG a grupą kontrola (p=0,0014) oraz między grupą NGT a grupa kontrolną (p=0,0002)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; **NGT** – prawidłowa glikemia na czczo

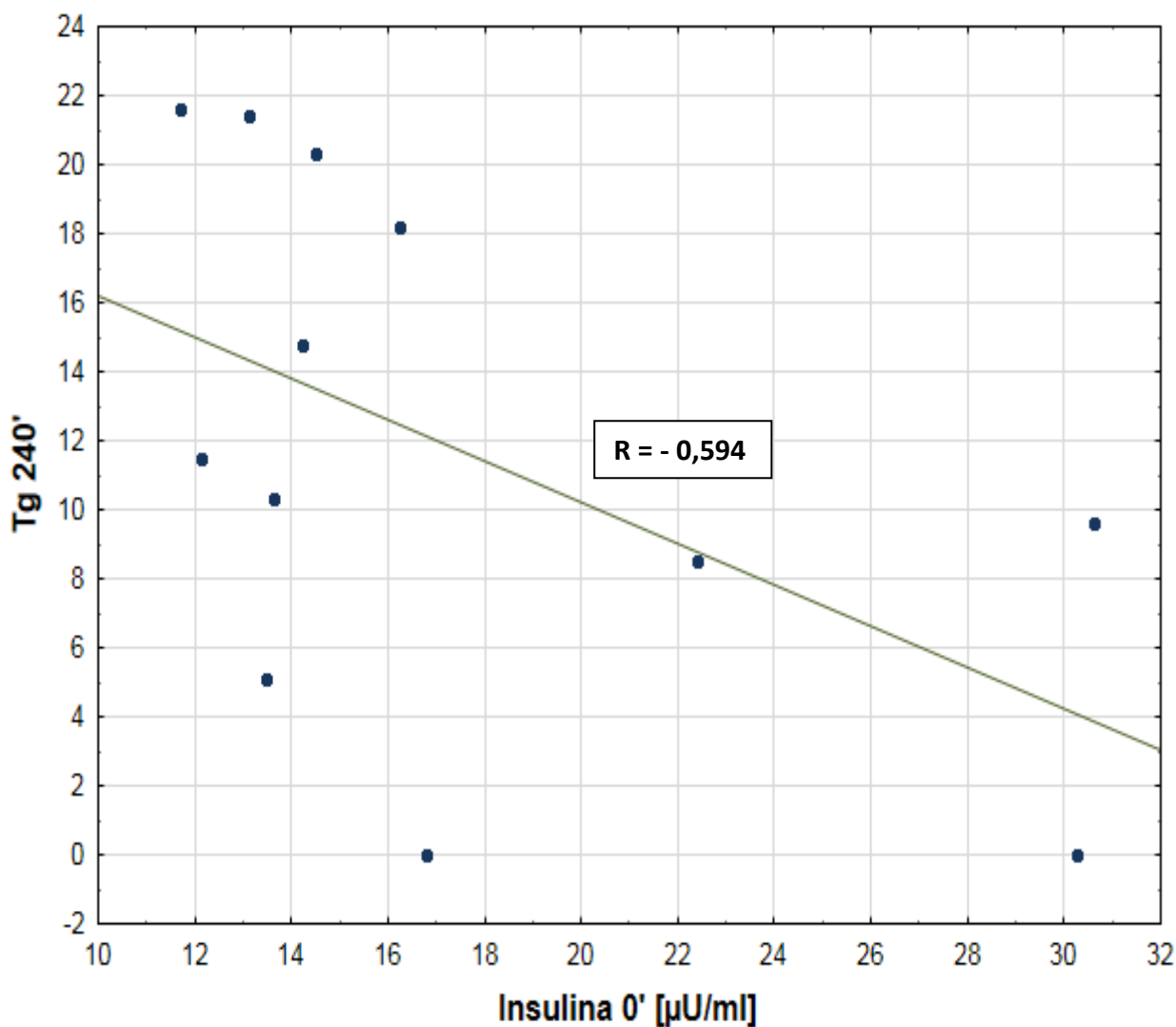
5.7. Zależność między wynikami trójglicerydowego mieszanego testu oddechowego a parametrami gospodarki węglowodanowej

W tabeli nr 16 została przedstawiona analiza korelacji między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a parametrami gospodarki węglowodanowej. Na podstawie danych z tabeli można zaobserwować, że istnieje przeciętna ujemna korelacja między wynikiem trawienia trójglicerydów w 240. minucie testu a stężeniem insuliny w surowicy krwi na czczo (współczynnik korelacji $R = -0,594$; $p < 0,05$). Im wyższe stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo tym niższy poziom trawienia oraz wchłaniania lipidów (wykres nr 3). Powyższa korelacja została potwierdzona tylko w grupie pacjentów otyłych z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo.

Tabela 16 Zależność (R) między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a parametrami gospodarki węglowodanowej

	Głukoza 0' [mg/dl]	Głukoza 120 ' [mg/dl]	Insulina 0' [μU/ml]	Insulina 120' [μU/ml]	Głukoza 0' [mg/dl]	Głukoza 120 ' [mg/dl]	Insulina 0' [μU/ml]	Insulina 120' [μU/ml]
Tg 0'								
Tg 30'	-0,001	0,159	-0,095	0,159	0,128	0,098	0,350	0,139
Tg 60'	0,022	0,347	0,102	0,252	0,163	0,040	0,288	0,079
Tg 90'	-0,095	0,297	0,021	0,245	0,149	0,021	0,253	0,054
Tg 120'	-0,102	0,280	-0,070	0,140	0,239	0,055	0,269	0,099
Tg 150'	-0,093	0,275	-0,175	0,056	0,178	0,080	0,252	0,078
Tg 180'	-0,007	0,390	-0,336	0,112	0,171	0,068	0,224	0,068
Tg 210'	0,004	0,396	-0,476	0,119	0,143	0,091	0,171	0,050
Tg 240'	-0,020	0,357	-0,594*	0,154	0,143	0,097	0,162	0,056
Tg 270'	0,118	0,346	-0,434	0,105	0,223	0,068	0,174	0,021
Tg 300'	0,060	0,418	-0,343	0,217	0,215	0,115	0,226	0,091
Tg 330'	0,073	0,374	-0,336	0,161	0,259	0,174	0,244	0,162
Tg 360'	0,071	0,313	-0,336	0,112	0,287	0,222	0,285	0,224
	Grupa IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo)				Grupa NGT (prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo)			

* $p < 0,05$; Tg - trójglicerydy



Wykres 3 Zależność między trawieniem i wchłanianiem lipidów a stężeniem insuliny w surowicy krwi na czczo

Tg - trójglicerydy

5.8. Zależność między wynikami trójglicerydowego mieszanego testu oddechowego a parametrami antropometrycznymi

W tabeli nr 17 została przedstawiona analiza korelacji między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a parametrami antropometrycznymi. Nie wykazano korelacji pomiędzy wynikami testu trawienia lipidów a parametrami takimi, jak masa ciała, zawartość tłuszczu, mięśni, czy wskaźnik tkanki tłuszczowej trzewnej.

Tabela 17 Zależność (R) między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a parametrami antropometrycznymi

	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]	Masa tłuszczu [kg]	Masa mięśni [kg]	Wskaźnik tkanki trzewnej	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]	Masa tłuszczu [kg]	Masa mięśni [kg]	Wskaźnik tkanki trzewnej
Tg 0'										
Tg 30'	0,238	0,042	0,08	0,24	0,18	0,129	0,377	0,331	0,043	0,274
Tg 60'	0,359	0,170	0,19	0,33	0,31	-0,044	0,318	0,206	-0,097	0,120
Tg 90'	0,385	0,182	0,30	0,35	0,29	-0,078	0,312	0,169	-0,107	0,091
Tg 120'	0,305	0,182	0,38	0,27	0,21	-0,074	0,337	0,205	-0,144	0,049
Tg 150'	0,204	0,178	0,41	0,15	0,09	-0,047	0,356	0,205	-0,102	0,088
Tg 180'	0,182	0,209	0,43	0,10	0,10	-0,047	0,356	0,209	-0,109	0,068
Tg 210'	0,138	0,209	0,44	0,05	0,06	0,003	0,374	0,235	-0,050	0,092
Tg 240'	0,152	0,196	0,42	0,05	0,07	0,029	0,362	0,247	-0,015	0,110
Tg 270'	0,305	0,336	0,49	0,20	0,25	0,035	0,385	0,300	-0,038	0,089
Tg 300'	0,248	0,270	0,38	0,13	0,20	0,124	0,406	0,368	0,038	0,162
Tg 330'	0,266	0,305	0,41	0,15	0,20	0,097	0,306	0,309	0,043	0,102
Tg 360'	0,218	0,235	0,37	0,09	0,16	0,026	0,259	0,235	-0,097	0,030
	Grupa IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo)					Grupa NGT (prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo)				

BMI – wskaźnik masy ciała; **Tg** - trójglicerydy

5.9. Zależność między wynikami trójglicerydowego mieszanego testu oddechowego a pozostałymi parametrami

Tabela 18 obrazuje analizę korelacji między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a pozostałymi parametrami. Nie stwierdzono korelacji zarówno w grupie osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo, jak i w grupie NGT.

Tabela 18 Zależność (R) między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a pozostałymi parametrami

	PPM [kcal]	FFM [kg]	TBW [kg]	Elastaza $\mu\text{g/g}$	PPM [kcal]	FFM [kg]	TBW [kg]	Elastaza $\mu\text{g/g}$
Tg 0'								
Tg 30'	0,24	0,24	0,24	0,36	0,056	0,043	0,043	0,067
Tg 60'	0,33	0,33	0,35	0,52	-0,085	-0,097	-0,094	0,031
Tg 90'	0,35	0,35	0,35	0,50	-0,096	-0,107	-0,102	0,037
Tg 120'	0,26	0,27	0,25	0,41	-0,132	-0,144	-0,138	-0,016
Tg 150'	0,14	0,15	0,12	0,31	-0,084	-0,102	-0,097	0,031
Tg 180'	0,09	0,10	0,08	0,23	-0,091	-0,109	-0,103	0,024
Tg 210'	0,04	0,05	0,02	0,13	-0,038	-0,050	-0,044	0,000
Tg 240'	0,05	0,05	0,01	0,03	-0,006	-0,015	-0,009	0,009
Tg 270'	0,19	0,20	0,16	-0,08	-0,029	-0,038	-0,032	-0,062
Tg 300'	0,12	0,13	0,09	-0,07	0,050	0,038	0,032	0,000
Tg 330'	0,14	0,15	0,12	-0,04	0,059	0,059	0,056	0,026
Tg 360'	0,09	0,09	0,06	-0,02	0,003	0,006	0,003	0,029
	Grupa IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo)				Grupa NGT (prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo)			

FFM – beztłuszczowa masa ciała; **PPM** – podstawowa przemiana materii; **TBW** – całkowita zawartość wody w ustroju; **Tg** - trójglicerydy

5.10. Zależność między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami gospodarki węglowodanowej

W tabeli nr 19 została przedstawiona analiza korelacji między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami gospodarki węglowodanowej. Na podstawie danych zawartych w tabeli można zaobserwować, że zarówno w grupie NGT, jak i u osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi brak jest korelacji pomiędzy wynikami testu trawienia skrobi a parametrami gospodarki węglowodanowej.

Tabela 19 Zależność (R) między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami gospodarki węglowodanowej

	Głukoza 0' [mg/dl]	Głukoza 120' [mg/dl]	Insulina 0' [μU/ml]	Insulina 120' [μU/ml]	Głukoza 0' [mg/dl]	Głukoza 120' [mg/dl]	Insulina 0' [μU/ml]	Insulina 120' [μU/ml]
skrobia 0'								
skrobia 30'	0,060	-0,315	0,056	0,000	0,102	-0,024	-0,275	-0,340
skrobia 60'	0,024	-0,328	0,088	-0,004	0,040	-0,051	-0,270	-0,374
skrobia 90'	-0,238	-0,282	-0,250	0,014	0,007	-0,123	-0,236	-0,337
skrobia 120'	-0,289	-0,181	-0,336	0,133	-0,110	-0,303	-0,202	-0,344
skrobia 150'	-0,271	-0,168	-0,081	0,154	-0,079	-0,259	-0,091	-0,224
skrobia 180'	-0,289	-0,083	0,004	0,210	-0,067	0,104	0,037	0,103
skrobia 210'	-0,311	0,000	-0,021	0,280	-0,195	0,238	0,022	0,224
skrobia 240'	-0,331	0,033	0,028	0,322	-0,124	0,257	0,079	0,252
	Grupa IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo)				Grupa NGT (prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo)			

5.11. Zależność między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi

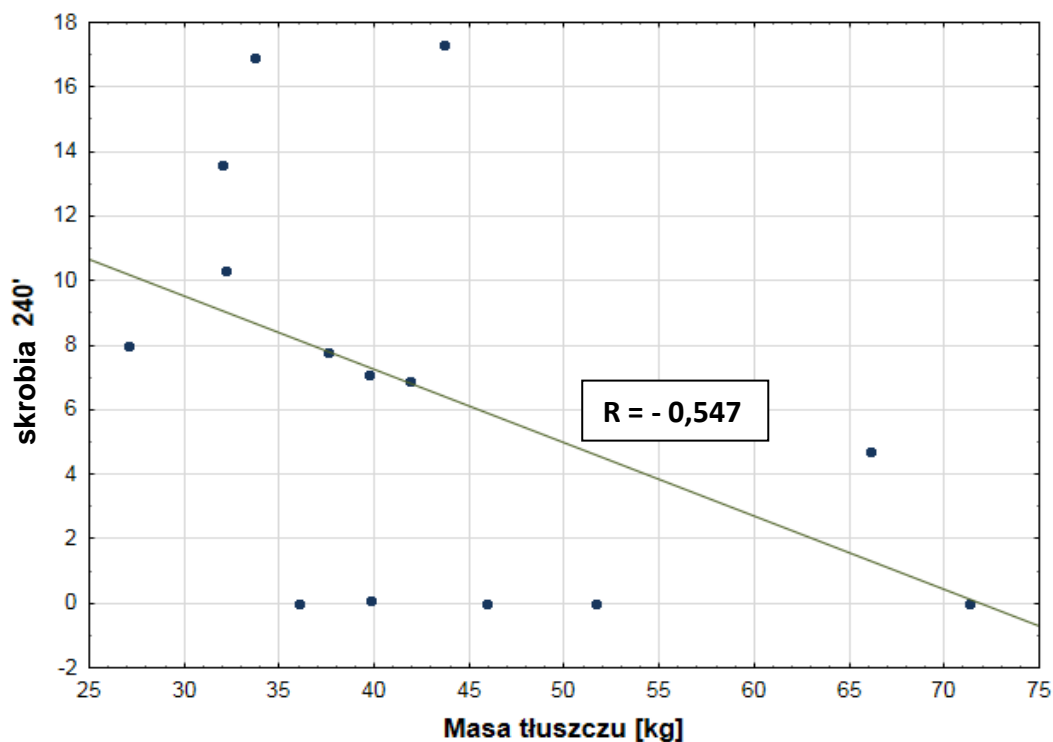
W tabeli nr 20 została przedstawiona analiza korelacji między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi. W grupie pacjentów otyłych z nieprawidłową glikemią na czczo stwierdzono przeciętną ujemną korelację między wartością wskaźnika masy ciała BMI i wynikami testu trawienia skrobi (starch 90' R= - 0,544, starch 120' R= - 0,587, starch 150' R= - 0,561 oraz starch 180' R= - 0,541) oraz zawartością tłuszczu w organizmie i wynikiem trawienia węglowodanów w 240. minucie trwania testu (R= - 0,547). Im wyższa wartość wskaźnika masy ciała BMI oraz zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie tym niższy stopień trawienia oraz wchłaniania skrobi (wykresy nr 4 i 5).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi w grupie osób otyłych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

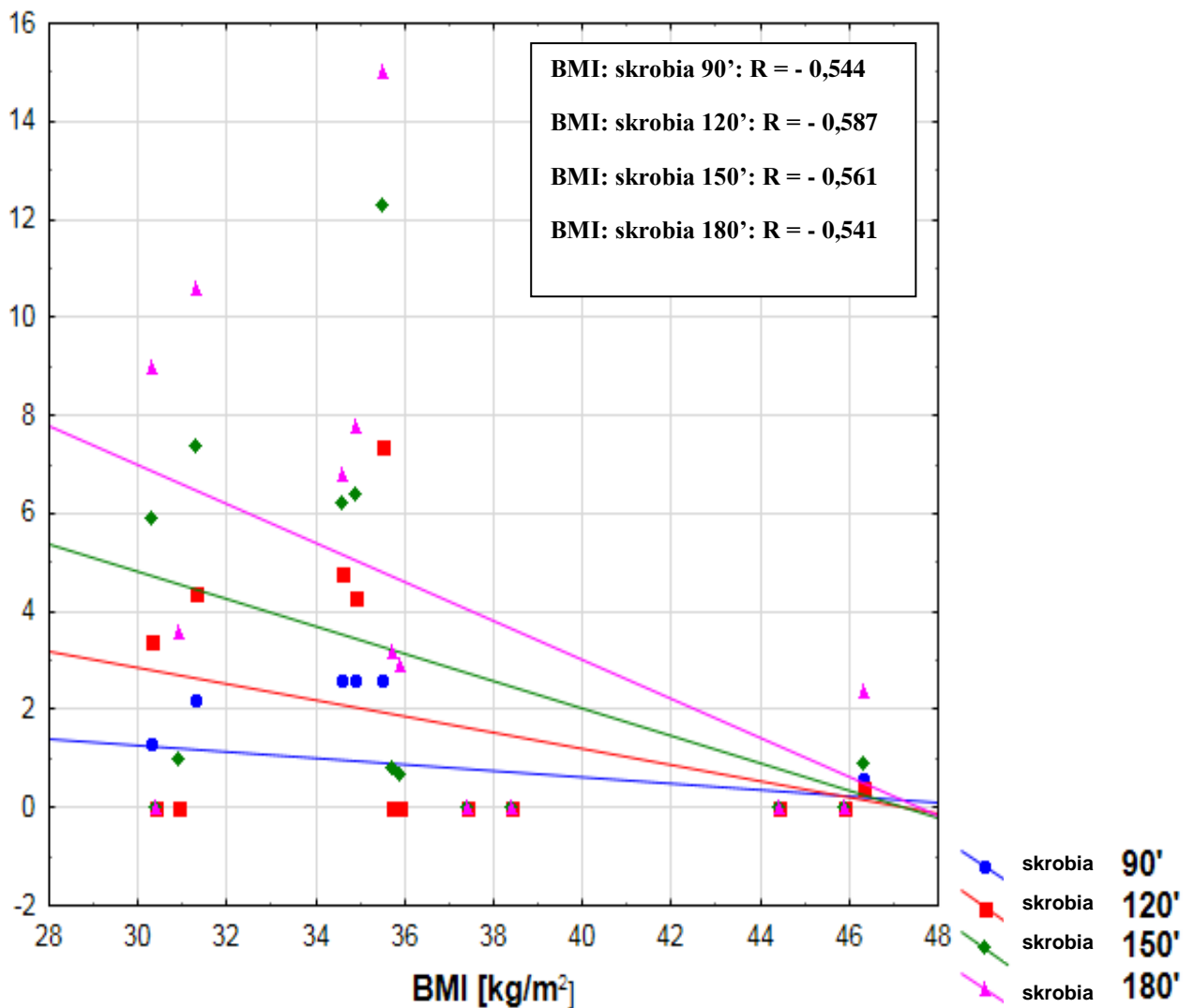
Tabela 20 Zależność (R) między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi

	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]	Masa tłuszczu [kg]	Masa mięśni [kg]	Wskaźnik tkanki trzewnej	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]	Masa tłuszczu [kg]	Masa mięśni [kg]	Wskaźnik tkanki trzewnej
skrobia 0'										
skrobia 30'	-0,020	-0,307	-0,409	0,081	0,029	-0,423	-0,009	0,151	-0,213	-0,358
skrobia 60'	-0,026	-0,313	-0,401	0,064	0,008	-0,320	0,032	0,119	-0,094	-0,239
skrobia 90'	-0,285	-0,544*	-0,504	-0,239	-0,266	-0,283	0,022	0,134	-0,019	-0,185
skrobia 120'	-0,385	-0,587*	-0,495	-0,378	-0,377	-0,254	0,106	0,130	0,004	-0,117
skrobia 150'	-0,378	-0,561*	-0,510	-0,368	-0,381	-0,206	0,126	0,085	0,047	-0,092
skrobia 180'	-0,403	-0,541*	-0,506	-0,403	-0,435	-0,075	0,081	0,049	0,196	-0,020
skrobia 210'	-0,402	-0,521	-0,525	-0,398	-0,432	-0,060	0,104	0,113	0,202	0,023
skrobia 240'	-0,429	-0,530	-0,547*	-0,411	-0,445	-0,025	0,131	0,068	0,212	0,063
	Grupa IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo)					Grupa NGT (prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo)				

* p < 0,05; BMI – wskaźnik masy ciała



Wykres 4 Zależność między trawieniem i wchłanianiem skrobi a zawartością tłuszczu w organizmie



Wykres 5 Zależność między trawieniem i wchłanianiem skrobi a wartością wskaźnika masy ciała BMI

BMI – wskaźnik masy ciała

5.12. Zależność między wynikami testu trawienia skrobi a pozostałymi parametrami

Tabela 21 obrazuje analizę korelacji między wynikami testu oddechowego trawienia skrobi a pozostałymi parametrami. Nie stwierdzono korelacji zarówno w grupie osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo, jak i w grupie NGT.

Tabela 21 Zależność (R) między wynikami testu oddechowego trawienia skrobi a pozostałymi parametrami

	PPM [kcal]	FFM [kg]	TBW [kg]	Elastaza μg/g	PPM [kcal]	FFM [kg]	TBW [kg]	Elastaza [μg/g]
skrobia 0'								
skrobia 30'	0,084	0,081	0,069	0,144	-0,251	-0,213	-0,201	-0,108
skrobia 60'	0,070	0,064	0,066	0,258	-0,127	-0,094	-0,081	-0,099
skrobia 90'	-0,234	-0,239	-0,248	0,261	-0,047	-0,019	0,000	-0,058
skrobia 120'	-0,380	-0,378	-0,398	0,178	-0,006	0,004	0,029	-0,035
skrobia 150'	-0,370	-0,368	-0,365	0,328	0,044	0,047	0,074	0,009
skrobia 180'	-0,407	-0,403	-0,396	0,411	0,181	0,196	0,210	0,171
skrobia 210'	-0,402	-0,398	-0,389	0,402	0,190	0,202	0,210	0,256
skrobia 240'	-0,415	-0,411	-0,398	0,429	0,197	0,212	0,218	0,230
	Grupa IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo)				Grupa NGT (prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo)			

FFM – beztłuszczowa masa ciała; **PPM** – podstawowa przemiana materii; **TBW** – całkowita zawartość wody w ustroju;

6. Omówienie wyników i dyskusja

Epidemia otyłości stanowi duże zagrożenie dla ludzkiego zdrowia i życia. Nadmierna masa ciała to jedna z głównych przyczyn rozwoju insulinooporności oraz istotny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów [63]. Otyłość stymuluje powstawanie wielu schorzeń metabolicznych na skutek współistniejącego przewlekłego stanu zapalnego o niskim natężeniu. Nadmierna masa ciała, podobnie jak wysokotłuszczowa dieta powoduje uszkodzenie mitochondriów oraz rozwój i progresję chorób trzustki [93]. Szczególnie niebezpieczna dla zdrowia jest tkanka tłuszczowa trzewna, która stanowi główne źródło cytokin prozapalnych. Dochodzi do wzrostu stężenia TNF- α , IL-1, IL-6 oraz IL-18. Adipokiny uwalnianie z ektopowej tkanki tłuszczowej upośledzają funkcję komórek i przyczyniają się do rozwoju zaburzeń, takich jak np. niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby czy cukrzyca typu 2. Biopsja wątroby osoby otyłej potwierdza obecność ziarninaków tłuszczowych, miejscowej martwicy oraz zapalenia mięszu. Stłuszczone wątroba produkuje nadmiar glukozy oraz trójglicerydów, prowadząc tym samym do rozwoju zaburzeń metabolicznych. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym potwierdzają, że zarówno otyłość, jak i wysokotłuszczowa dieta są czynnikami ryzyka zapalenia trzustki i nasilają ciężkość jego przebiegu. Dodatkowo wskazuje się, że otyłość i HFD mogą zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju raka trzustki.

Wpływ otyłości na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki nie został jeszcze wystarczająco udokumentowany. Tłuszcz zgromadzony w obrębie komórek β powoduje upośledzenie ich funkcji na skutek nadprodukcji wolnych kwasów tłuszczowych, gromadzenia produktów przemiany trójglicerydów, obecności stresu oksydacyjnego oraz uwalniania cytokin prozapalnych. Efektem jest zaburzony metabolizm glukozy i insuliny manifestujący się zmniejszoną insulino-wrażliwością oraz nadprodukcją wspomnianego hormonu [94]. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym potwierdzają, że podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych prowadzi do hiperplazji komórek β wysp trzustkowych z następczą hipersekrecją insulinową [95]. Efektem jest również gromadzenie trójglicerydów w obrębie trzustki i nasilenie jej stłuszczenia. Współwystępowanie hiperinsulinizmu oraz dysfunkcji komórek β może prowadzić do wczesnego etapu metabolicznej dekomensacji organizmu, a następnie do rozwoju klinicznie jawnych zaburzeń metabolicznych. Udokumentowano, że stopień stłuszczenia trzustki koreluje z rozwojem stanu przedcukrzycowego i cukrzycy. Istnieją doniesienia potwierdzające, że

stłuszczenie trzustki może być potencjalnym markerem pozwalającym na identyfikację osób z ryzykiem rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy typu 2. Nawet niewielki stopień stłuszczenia trzustki (0 – 14 %) determinuje parametry gospodarki węglowodanowej zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci [94]. Przypuszcza się, że stłuszczenie wspomnianego narządu może prowadzić do upośledzenia jego funkcji egzokrynej. Czynnikiem intensyfikującym powyższą zależność jest obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej [96]. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się zmniejszoną insulinowrażliwością oraz nasiloną insulinoopornością. Obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej determinuje infiltrację kwasów tłuszczowych przez trzustkę. Doniesienia naukowe potwierdzają, że stłuszczenie trzustki koreluje z występowaniem NAFLD odgrywając tym samym rolę etiopatogenetyczną w rozwoju szeregu zaburzeń metabolicznych. Występowanie niskiego stężenia adiponektyny u osób z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby uwrażliwia komórki β wysp trzustkowych na negatywne działanie wolnych kwasów tłuszczowych, czynnika TNF- α oraz nasyconych kwasów tłuszczowych dostarczanych wraz z dietą.

Enzymy syntetyzowane przez egzokrynną część trzustki odgrywają kluczową rolę w procesie trawienia substratów dostarczanych wraz z pożywieniem, a w konsekwencji wpływają na stopień absorpcji tłuszczu i innych składników odżywczych oraz ich metabolizm w organizmie ludzkim. Doniesienia naukowe potwierdzają, że czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki jest regulowana przez ilość i rodzaj konsumowanych kwasów tłuszczowych. Wysokie spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, które często są spożywane przez osoby prezentujące nadmierną masę ciała wpływa toksycznie na czynność egzokrynną trzustki, co zostało udowodnione w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Eksperymenty prowadzone na modelu zwierzęcym potwierdzają, że osobniki z genetycznie uwarunkowaną otyłością cechują się zaburzeniami w zakresie czynności egzokrynej trzustki. Podaż wysokotłuszczowej diety wpływa na zmiany w zakresie ekspresji mRNA trzustkowych enzymów trawiennych determinując tym samym proces trawienia lipidów. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że zmiany w zakresie ekspresji mRNA lipazy trzustkowej występują dopiero wówczas, kiedy udział energii z tłuszczu w diecie przekroczy 45 % całkowitej podaży energetycznej. W eksperymencie przeprowadzonym na myszach żywionych dietą wysokotłuszczową przez okres 12 tygodni zaobserwowano zmniejszoną ekspresję lipazy trzustkowej. Tłumaczy się, że leptyno- oraz insulinooporność może negatywnie wpływać na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki, a w szczególności na aktywność lipazy trzustkowej. Zmiany w zakresie insulinowrażliwości wpływają także na aktywność amylazy

produkowanej przez trzustkę. Występowanie insulinooporności u szczurów z cukrzycą wpływa na niższą ekspresję amylazy trzustkowej. Z uwagi na rosnącą częstość występowania nadmiernej masy ciała i jej powikłań kluczowym wydaje się poznanie wpływu nadmiernej masy ciała na funkcjonowanie narządów ludzkiego organizmu, w tym na zewnątrzwydzielniczą czynność trzustki.

W prezentowanym badaniu ocenie poddano grupę osób otyłych, w której nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, z wyjątkiem stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo oraz wskaźnika HOMA-IR. Badanych podzielono na dwie grupy: NGT (osoby otyłe z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo) oraz IFG (osoby otyłe z nieprawidłową glikemią na czczo). Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie zdiagnozowana na podstawie bioimpedancji przekraczała wartość przyjętą za normę u mężczyzn $> 25\%$ oraz $> 32\%$ dla kobiet. Obecność tłuszczu w obrębie narządów wewnętrznych określona na podstawie wskaźnika tkanki tłuszczowej trzewnej wskazywała na zwiększone ryzyko występowania zaburzeń metabolicznych. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej wisceralnej koreluje z występowaniem cukrzycy, dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego. Wyniki dużego badania kohortowego wykazały, że nadmierna ilość tłuszczu trzewnego jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, z kolei tkanka tłuszczowa podskórna koreluje z mniejszym prawdopodobieństwem powstania wspomnianego schorzenia [97]. W badaniu Wang i wsp. podkreśla się rolę otyłości trzewnej (wisceralnej) jako predyktora ogólnej śmiertelności oraz występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Jest ona uważana za lepszy wskaźnik ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych aniżeli BMI [98]. Wśród czynników zwiększających ilość tkanki tłuszczowej trzewnej wymienia się wiek, płeć męską, przewlekły stres oraz spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych i fruktozy. Warto podkreślić, że w niniejszym badaniu w obu analizowanych grupach wszystkie parametry antropometryczne potwierdzały obecność zarówno nadmiernej masy ciała, jak i tkanki tłuszczowej, w tym tłuszczu okołonarządowego.

W obu grupach (IFG oraz NGT) można stwierdzić cechy upośledzonej homeostazy węglowodanowej. U żadnej z osób nie zdiagnozowano klinicznie jawnej cukrzycy. Nieprawidłowa glikemia na czczo została potwierdzona u 14 pacjentów, średnie stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo w tej grupie wynosiło 113 mg/dl. W grupie bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, średnie stężenie glukozy w surowicy krwi stanowiło około 92

mg/dl. Istnieją dowody naukowe potwierdzające wpływ stłuszczenia trzustki na wystąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej o typie IFG oraz IGT [46]. Wśród przyczyn stłuszczenia trzustki, a w konsekwencji rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej wymienia się nieprawidłowo zbilansowaną dietę ze zwiększoną podażą tłuszczu oraz cukrów prostych [77]. W badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym podkreśla się zależność między występowaniem stłuszczenia trzustki a parametrami zespołu metabolicznego, w tym obecnością insulinooporności [77]. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, które rutynowo wykorzystuje się do oceny stanu narządów wewnętrznych może być również stosowane w celu określenia echogeniczności trzustki i szacowania ryzyka jej stłuszczenia [77]. Obecność stłuszczenia trzustki to potencjalny predyktor insulinooporności i pozostałych zaburzeń metabolicznych. W niniejszym badaniu w grupie IFG, średnie stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo było wyższe niż w grupie NGT, ale nie stwierdzono istotności statystycznej. Obie grupy prezentowały wysokie wartości stężenia insuliny w surowicy krwi w 120. minucie testu OGTT (grupa IFG – 86,83 μ U/ml; grupa NGT – 105,36 μ U/ml). Może to świadczyć o predyspozycji do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy typu 2 w przyszłości. Zwiększone stężenie insuliny w surowicy krwi stymuluje odkładanie tkanki tłuszczowej w organizmie, przyczyniając się tym samym do pogłębienia problemu otyłości. Hiperinsulinizm nasila również powstawanie wolnych rodników oraz intensyfikuje proces fibrogenyzy, co może być czynnikiem etiologicznym NAFPD [99]. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba trzustki jest coraz częściej rozpoznawanym schorzeniem metabolicznym, które charakteryzuje się jako nadmierne odkładanie tłuszczu w obrębie trzustki, zapalenie, a w konsekwencji zwłóknienie narządu [100]. W obu grupach osób otyłych wskaźnik HOMA-IR wynosił > 1 , co świadczy o insulinooporności (ang. insulin resistance, IR). W badaniach naukowych jednoznacznie podkreśla się zależność między IR potwierdzoną wskaźnikiem HOMA-IR, a stłuszczeniem trzustki i wątroby [68, 69]. Oporność tkanek na działanie insuliny dodatkowo potęguje ryzyko rozwoju szeregu zaburzeń metabolicznych oraz schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby nowotworowe i autoimmunologiczne [101]. Insulinooporność stymuluje aterogenezę i destabilizację blaszki miażdżycowej w wyniku nasilenia działania prozapalnego i aktywowania komórek odpornościowych. W związku z powyższym IR stanowi czynnik ryzyka rozwoju oraz progresji chorób układu sercowo-naczyniowego [102, 103].

Doniesienia naukowe potwierdzają upośledzenie funkcji komórek β wysp trzustkowych u osób z otyłością trzewną. Natomiast nie jest zupełnie znany wpływ

nadmiernej masy ciała na czynność egzokrynną trzustki. Istnieją dowody naukowe wskazujące, że otyłość androidalna może przyczynić się do jej upośledzenia bez występowania klinicznie jawnych objawów niewydolności narządu [9]. W prezentowanej pracy czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki u osób otyłych oceniono za pomocą oddechowych testów trawienia trójglicerydów i skrobi oraz oznaczenia stężenia elastazy-1 w kale. Stopień trawienia i wchłaniania lipidów oraz skrobi odzwierciedla kumulacyjny odsetek odzysku dawki. Jako wynik prawidłowy przyjęto wartość CPDR powyżej 13 % (Lisowska i wsp., 2011) [90, 91]. Do klinicznie jawnych objawów niewydolności trzustki dochodzi dopiero wówczas, kiedy rezerwa funkcjonalna narządu ulegnie obniżeniu o 90 %.

Elastaza-1 to pankreatopeptydaza, która jest oporna na działanie proteaz i enzymów produkowanych przez florę bakteryjną w przewodzie pokarmowym człowieka [7, 8, 13]. Stężenie elastazy-1 w kale jest uznanym badaniem wykorzystywanym przede wszystkim w diagnostyce przewlekłego zapalenia trzustki [14]. Za wartość prawidłową uznaje się stężenie enzymu na poziomie $> 200 \mu\text{g/g}$ kału [14, 104]. Dane literaturowe określają czułość i swoistość badania elastazy-1 w kale na 83 % i 95 % w przypadku ciężkiej niewydolności trzustki [105]. Stężenie E1 stosowane w celu diagnozowania niewydolności egzokrynej o łagodnym i umiarkowanym nasileniu cechuje się zdecydowanie niższą czułością (40 %) [105]. Doniesienia naukowe dostarczają dowodów, że test z elastazą odznacza się ograniczoną przydatnością i niewystarczającą swoistością w łagodnych schorzeniach trzustki [17]. Wspomniane badanie nie nadaje się do badań przesiewowych, ponieważ może generować nieprawidłowe wyniki u prawie połowy pacjentów, którzy nie cierpią na niewydolność trzustki [106].

W niniejszym badaniu oznaczenie stężenia E1 w kale zostało wykonane w celu określenia stopnia dysfunkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób otyłych. Wszystkie badane osoby otyłe prezentowały prawidłowe stężenie enzymu, które wynosiło $> 200 \mu\text{g/g}$ kału. Jednakże wyniki testów oddechowych trawienia trójglicerydów oraz skrobi odbiegały od wartości przyjętych za normę (kumulacyjny odsetek odzysku dawki $> 13 \%$). Na uwagę zasługuje fakt prawidłowej interpretacji wyników w kontekście zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki. Stężenie elastazy-1 w kale wydaje się być nieodpowiednim markerem do oceny czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki z uwagi na niższą czułość wspomnianego testu u osób otyłych.

Na podstawie przeprowadzonych testów trawienia trójglicerydów można zaobserwować, że średnia wartość CPDR była prawidłowa dopiero w 270. minucie trwania badania w grupie osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo, natomiast w grupie NGT w 240. minucie. Dla porównania, u osób z grupy kontrolnej już w 180. minucie testu średnia wartość kumulacyjnego odsetka odzysku dawki była prawidłowa. Wykazano, że stopień trawienia oraz wchłaniania lipidów jest zdecydowanie niższy w grupie pacjentów z otyłością, aniżeli w grupie kontrolnej. Ponadto, współistnienie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej dodatkowo potęguje powyższą zależność. Zgodnie z nielicznymi doniesieniami naukowymi zaburzenia homeostazy węglowodanowej u osób z nadmierną masą ciała wpływają na pogorszenie egzokrynnej czynności trzustki [9]. W badaniu przeprowadzonym przez Keller i wsp., którego celem była ocena funkcji trzustki u pacjentów z cukrzycą z wykorzystaniem zmodyfikowanego mieszanego testu trójglicerydowego potwierdzono, że osoby z cukrzycą typu 1 oraz 2 prezentują niższą aktywność lipazy trzustkowej w porównaniu do osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [107]. W badaniu zasugerowano, że jelitowa lipoliza może być upośledzona także przez inne czynniki aniżeli niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki [108]. Doniesienia naukowe potwierdzają, że przyczyną upośledzenia funkcji egzokrynnej trzustki u osób z cukrzycą mogą być zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, zmniejszone uwalnianie enzymów trawiennych na skutek hiperglikemii oraz współistniejące schorzenia przewodu pokarmowego, takie jak zespół przerostu bakteryjnego czy choroba trzewna [109].

Warto podkreślić, iż jelitowa lipoliza jest skomplikowanym endogennym procesem w przewodzie pokarmowym człowieka katalizowanym przez enzymy. Za trawienie lipidów odpowiedzialne są trzy główne czynniki: lipaza trzustkowa, kolipaza oraz kwasy żółciowe. Wymienione substancje są uwalniane do przewodu pokarmowego na skutek działania różnorodnych cząsteczek oraz sygnałów neurohormonalnych. Badania własne pozwalają na stwierdzenie, że otyłość wpływa na gorszy stopień trawienia i wchłaniania trójglicerydów, a występowanie nieprawidłowej glikemii na czczo dodatkowo intensyfikuje zewnątrzwydzielniczą dysfunkcję trzustki. W badaniu własnym użyty mieszanym trójglicerydowy test oddechowy pozwolił na ocenę aktywności lipazy trzustkowej poprzez oszacowanie ilości wydalanego wraz z wydechem $^{13}\text{CO}_2$. Na podstawie wyników badania można przypuszczać, że aktywność lipazy trzustkowej jest zmieniona u osób z $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$. Warto nadmienić, że w terapii otyłości od lat wykorzystywano substancje pochodzenia roślinnego oraz farmaceutyki, których zadaniem było właśnie zmniejszenie stopnia

przyswajania lipidów. Przykładem jest zastosowanie ekstraktów z herbaty, soi, żeń-szenia, yerba mate, czy winorośli jako naturalnych inhibitorów lipazy trzustkowej [110 – 112].

Niektóre doniesienia naukowe potwierdzają, że wydzielanie enzymów trzustkowych, w tym lipazy może być zmniejszone na skutek podwyższonego stężenia polipeptydu trzustkowego, GLP – 1 (ang. glucagon-like peptide-1, glukagonopodobny peptyd-1), peptydu YY, greliny oraz leptyny [113]. Stężenie leptyny w surowicy krwi u pacjentów otyłych jest statystycznie istotnie wyższe niż u osób z prawidłową masą ciała [114]. Czynnikiem wpływającym na proces trawienia lipidów są również kwasy żółciowe, które emulgują tłuszcze, a tym samym zwiększają aktywność lipazy trzustkowej. Obecnie podkreśla się także rolę kwasów żółciowych jako kluczowych regulatorów ogólnoustrojowego metabolizmu [115, 116]. Kwasy żółciowe wchodzi w interakcje z jądrowym receptorem farnesoidu (FXR, ang. farnesoid X receptor) oraz błoną receptora TGR5 (ang. G-protein-coupled bile acid receptor 5), tym samym wpływając na uwalnianie hormonów inkretynowych, metabolizm cholesterolu oraz wydatek energetyczny. Warto nadmienić, że stężenie oraz dystrybucja kwasów żółciowych u osób z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi są zaburzone [115]. Wśród przyczyn zmniejszonego trawienia oraz wchłaniania lipidów wymienia się również opóźnione opróżnianie żołądkowe [109]. W badaniu własnym zaobserwowano zmniejszoną ilość $^{13}\text{CO}_2$ wydalaną w wydychanym powietrzu, aczkolwiek nie jest do końca poznana przyczyna zmniejszonego trawienia oraz wchłaniania tłuszczów.

Uzyskane wyniki oddechowych testów trawienia lipidów potwierdziły obecność przeciętnej ujemnej korelacji między wynikiem trawienia trójglicerydów w 240 minucie testu a stężeniem insuliny w surowicy krwi na czczo (współczynnik korelacji $R = -0,594$). Im wyższe stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo tym niższy stopień trawienia oraz wchłaniania lipidów. Powyższa korelacja została zaobserwowana tylko w grupie pacjentów otyłych z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo. Można sądzić, że wysokie stężenie insuliny w surowicy krwi przekłada się na gorsze trawienie i wchłanianie lipidów. Hiperinsulinemia jest zaburzeniem metabolicznym o destrukcyjnym wpływie na organizm ludzki. Wysokie stężenie insuliny w surowicy krwi przy współistniejącej insulinooporności wywołuje efekt prozapalny oraz nasila dysfunkcję komórek tłuszczowych [117]. Można wysunąć wniosek, że hiperinsulinemia jako czynnik zaburzający pracę organizmu, pośrednio negatywnie oddziałuje na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki,

a tym samym na proces trawienia i wchłaniania lipidów. Analiza statystyczna nie potwierdziła zależności między parametrami antropometrycznymi a wynikami oddechowego testu trawienia trójglicerydów. Nie stwierdzono korelacji między aktywną metabolicznie tkanką tłuszczową trzewną a stopniem trawienia i wchłaniania lipidów.

Na uwagę zasługuje także fakt prawidłowej interpretacji wyników testu trawienia lipidów, ponieważ w grupie kontrolnej, czyli u osób zdrowych, prawidłowy wynik zarejestrowano dopiero w połowie czasu trwania testu, czyli w 180. minucie.

Do oceny trawienia i wchłaniania węglowodanów został wykorzystany oddechowy test trawienia skrobi. Główne wskazanie do zastosowania powyższego badania to diagnostyka czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób dorosłych z chorobami tego narządu oraz u dzieci z mukowiscydozą. Badanie pozwala także na monitorowanie skuteczności terapii preparatami enzymatycznymi [118].

W badaniu dotyczącym trawienia i wchłaniania skrobi u osób otyłych zaobserwowano podobną zależność, jak w przypadku oddechowego testu trawienia trójglicerydów. Osoby otyłe zarówno bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, jak i z nieprawidłową glikemią na czczo przez cały czas trwania testu nie uzyskały prawidłowych wartości. Dla porównania, u osób z grupy kontrolnej w 210 oraz 240 minucie testu średnia wartość kumulacyjnego odsetka odzysku dawki wynosiła $> 13\%$, co pozwoliło na sformułowanie wniosku, że osoby te prawidłowo trawią oraz wchłaniają węglowodany. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy dwoma grupami (NGT i IFG) a kontrolą. W związku z powyższym można jednoznacznie stwierdzić, że stopień trawienia i wchłaniania skrobi jest niższy u pacjentów otyłych aniżeli u osób z prawidłową masą ciała. Jest to podobny wniosek, jak w przypadku wyniku trawienia trójglicerydów. Działania przemysłu farmaceutycznego w kierunku leczenia otyłości mają na celu właśnie zahamowanie aktywności enzymatycznej lipazy, czy amylazy trzustkowej, natomiast z przedstawionej analizy wynika, że osoby otyłe w mniejszym stopniu trawią skrobię oraz lipidy [119]. W literaturze fachowej można znaleźć niewiele doniesień potwierdzających upośledzenie trawienia i wchłaniania węglowodanów u osób z nadmierną masą ciała. Test trawienia skrobi był wykonywany u osób zdrowych w celu określenia wpływu procesu starzenia na czynność egzokrynną trzustki [120]. W badaniu przeprowadzonym przez Jonderko i wsp. wykazano, że nie ma różnic istotnych statystycznie między grupą zdrowych osób w wieku 20 – 30 lat a grupą 40 – 60 latków w zakresie trawienia i wchłaniania skrobi [120].

W prezentowanym badaniu zaobserwowano, że w odróżnieniu do testu trójglicerydowego, w teście trawienia skrobi nie istnieją korelacje między parametrami gospodarki węglowodanowej a kumulacyjnym odsetkiem odzysku dawki. Potwierdzono natomiast istnienie korelacji w grupie osób otyłych z nieprawidłową glikemią na czczo między wskaźnikami antropometrycznymi a trawieniem i wchłanianiem skrobi. Im wyższy wskaźnik masy ciała oraz zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie tym niższy stopień trawienia oraz wchłaniania węglowodanów. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi w grupie osób otyłych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Warto nadmienić, że oddechowy test trawienia skrobi cechuje się mniejszą swoistością niż mieszany test trójglicerydowy [22]. Ponadto, w procesie trawienia skrobi znaczącą rolę odgrywa też amylaza ślinowa, więc nie można jednoznacznie stwierdzić, że niższy stopień trawienia i wchłaniania węglowodanów u osób otyłych jest spowodowany upośledzoną funkcją egzokrynną trzustki.

Przedstawione wyniki badań pozwalają na stwierdzenie, że proces trawienia i wchłaniania trójglicerydów oraz węglowodanów poddany ocenie z wykorzystaniem testów oddechowych przebiega inaczej u pacjentów otyłych aniżeli u osób z prawidłową masą ciała. Warto jednakże podkreślić, że badana grupa osób otyłych cechowała się stosunkowo małą liczebnością, w związku z czym wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Standardowe, dotychczas wykonywane w praktyce klinicznej nieinwazyjne badanie w postaci oznaczenia stężenia elastazy-1 w kale wydaje się nie odzwierciedlać złożonego procesu trawienia i wchłaniania makroskładników odżywczych u osób z otyłością. Oddechowe testy trawienia trójglicerydów i skrobi mogą stanowić nieinwazyjną alternatywę dla testów pośrednio określających czynność narządu i posłużyć do oceny egzokrynną dysfunkcji trzustki o łagodnym nasileniu. Obecność nadmiernej masy ciała i tkanki tłuszczowej koreluje z mniejszym stopniem trawienia i wchłaniania skrobi, natomiast zaburzenia w gospodarce węglowodanowej wpływają negatywnie na proces trawienia i wchłaniania lipidów. Przyczyny, które prowadzą do wspomnianej sytuacji klinicznej u osób z otyłością nie są do końca poznane i wymagają przeprowadzenia dalszych prób klinicznych. Dotychczasowe doniesienia naukowe wskazują na potencjalną rolę tkanki tłuszczowej trzewnej zlokalizowanej w obrębie trzustki, która wpływa na czynność zarówno części endokrynną, jak i egzokrynną. Czynnikiem determinującym czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki jest

również stan gospodarki węglowodanowej organizmu. Hiperinsulinizm i insulinnoporność to zaburzenia, które wpływają na funkcję komórek trzustki i potencjalnie mogą oddziaływać na jej aktywność trawienną.

Istotnym elementem terapii jest edukacja osób otyłych dotycząca zalecanego stylu życia, który obejmuje racjonalną dietę i aktywność fizyczną. Prawidłowo zbilansowany plan żywieniowy pozwala na zmniejszenie ryzyka rozwoju otyłości i powikłań z nią związanych. Odpowiednia ilość i rodzaj kwasów tłuszczowych oraz węglowodanów ma decydujące znaczenie dla funkcjonowania ludzkiego organizmu. Nadmierne spożycie kwasów tłuszczowych nasyconych i trans, a także podaż cukrów prostych wpływa negatywnie na czynność komórek trzustki. Wdrożenie odpowiedniego postępowania dietetycznego, a także zwiększenie poziomu aktywności fizycznej pozwala na redukcję masy ciała i poprawę parametrów metabolicznych, co może mieć istotne znaczenie dla funkcjonowania narządów ludzkiego organizmu, w tym również dla czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki.

7. Wnioski

1. Otyłość zmniejsza stopień trawienia oraz wchłaniania lipidów. Ponadto, współistnienie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej dodatkowo potęguje powyższą zależność.
2. Wysokie stężenie insuliny w surowicy krwi u osób otyłych z nieprawidłową glikemią na czczo wydaje się wpływać na efektywność trawienia i wchłaniania lipidów.
3. Nadmierna masa ciała, niezależnie od współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej może powodować upośledzenie trawienia i wchłaniania skrobi.
4. Wysoka zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie osób otyłych może determinować skuteczność trawienia i wchłaniania skrobi.
5. Oznaczenie stężenia elastazy-1 w kale może cechować się niższą czułością u osób otyłych i nie stanowić odpowiedniego markera do monitorowania czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki we wspomnianej grupie badanych.

8. Streszczenie

Otyłość stanowi istotny problem kliniczny oraz społeczny na całym świecie. Pomimo podejmowania wielu działań z zakresu profilaktyki zdrowotnej, częstość występowania nadwagi nieustannie wykazuje tendencję wzrostową. Nadmierna masa ciała promuje powstawanie wielu schorzeń metabolicznych na skutek towarzyszącego nadwadze przewlekłego stanu zapalnego o niskim natężeniu. Wysoki odsetek tłuszczu w organizmie wpływa na pogorszenie funkcji wielu narządów. W literaturze naukowej można znaleźć doniesienia świadczące o upośledzeniu funkcji komórek β wysp trzustkowych w wyniku gromadzenia nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej trzewnej. Natomiast niezupełnie jest znany wpływ nadmiernej masy ciała na czynność egzokrynną trzustki.

Z uwagi na rosnącą epidemię otyłości kluczowym wydaje się poznanie wpływu nadmiernej masy ciała na funkcjonowanie narządów ludzkiego organizmu, w tym na zewnątrzwydzielniczą czynność trzustki.

W prezentowanej pracy badaniem objęto 30 osób otyłych, które podzielono na dwie grupy. Za czynnik różnicujący uznano stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo. W przeprowadzonym badaniu, wszystkie osoby prezentowały stężenie elastazy-1 w kale $> 200 \mu\text{g/g}$. W niniejszej pracy doktorskiej czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki została poddana ocenie z wykorzystaniem testów oddechowych trawienia trójglicerydów i skrobi. Stopień trawienia i wchłaniania lipidów oraz skrobi odzwierciedla kumulacyjny odsetek odzysku dawki. Wartości poniżej 13 % są rozpatrywane jako nieprawidłowe.

Przeprowadzona analiza pozwala na stwierdzenie, że otyłość wpływa na gorszy stopień trawienia i wchłaniania trójglicerydów, a występowanie nieprawidłowej glikemii na czczo dodatkowo intensyfikuje zewnątrzwydzielniczą dysfunkcję trzustki. Uzyskane wyniki oddechowych testów trawienia lipidów potwierdziły także obecność ujemnej przeciętnej korelacji między wynikiem trawienia trójglicerydów a stężeniem insuliny w surowicy krwi na czczo. Im wyższe stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo tym niższy stopień trawienia oraz wchłaniania lipidów. Powyższa korelacja została zaobserwowana tylko w grupie pacjentów otyłych z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi na czczo. Biorąc pod uwagę trawienie i wchłanianie węglowodanów można zaobserwować podobną zależność, jak w przypadku oddechowego testu trawienia trójglicerydów. Osoby otyłe zarówno bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, jak i z nieprawidłową glikemią na

czczo przez cały czas trwania testu nie uzyskały prawidłowych wartości. Ponadto, im wyższy wskaźnik masy ciała BMI oraz zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie tym niższy stopień trawienia oraz wchłaniania węglowodanów.

Przedstawione wyniki badań pozwalają na stwierdzenie, że proces trawienia i wchłaniania trójglicerydów oraz skrobi poddany ocenie z wykorzystaniem testów oddechowych przebiega inaczej u pacjentów otyłych aniżeli u osób z prawidłową masą ciała. Obecność nadmiernej masy ciała i tkanki tłuszczowej koreluje z mniejszym stopniem trawienia i wchłaniania lipidów oraz cukrowców, a współistnienie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej dodatkowo intensyfikuje powyższą zależność.

9. Summary

Obesity is a serious clinical and social problem all over the world. The incidence of overweight is increasing perpetually despite of many actions which are taken to prevent this tendency. Excessive body mass promotes development of metabolic disorders due to the chronic low grade inflammation which accompanies obesity. A high level of body fat content causes deterioration in functioning of human organs. Pancreatic steatosis was described many times in a scientific literature. Academic publications provide evidence that the function of pancreatic islets is worsen as a result of excessive visceral fat accumulation. On the other hand, the influence of increased adipose tissue on exocrine pancreatic function is not well established.

Due to the fact that a global number of obese people is rising unceasingly, it is crucial to get to know the effects of abundant body mass on the functioning of human organs including the pancreatic exocrine function.

In a presented work 30 obese patients had taken part in a research. They were divided into two groups. A differentiating factor was the mean fasting serum glucose level. In a conducted study, all participants exhibited the level of fecal elastase-1 above 200 $\mu\text{g/g}$. In this doctoral dissertation the function of exocrine pancreas was evaluated using triglyceride and starch breath tests. The degree of triglyceride and starch digestion as well as absorption was reflected as a cumulative percentage dose recovery. The values below 13 % are considered to be abnormal.

Based on conducted research it might be stated that obesity deteriorates digestion and absorption of lipids and additionally the coexistence of impaired fasting glucose intensifies exocrine pancreatic dysfunction. Obtained breath triglyceride test results confirmed the mean negative correlation between serum insulin level and the degree of lipid digestion and absorption. The higher fasting insulin level, the lower triglyceride digestion and absorption. Above mentioned correlation was noted only in a group with impaired fasting glucose. Considering carbohydrates digestion and absorption, a similar tendency was observed. Obese subjects from both groups (the norm and IFG) during the whole test time did not achieve normal values. Furthermore, the higher body mass index and body fat content, the lower level of starch digestion as well as absorption.

The presented results show that the process of lipid and starch digestion and absorption evaluated using breath tests is altered in people with obesity in comparison to the normal weight subjects. Excessive body mass and fat content correlate with the lower level of triglyceride and starch digestion and absorption. It is worth to mention that the coexistence of impaired carbohydrates balance causes the amplification of the above relation.

10. Indeksy

Indeks tabel

Tabela 1	Konsekwencje zdrowotne związane z nadmierną masą ciała [27]	16
Tabela 2	Ocena stanu odżywienia na podstawie wskaźnika masy ciała BMI [41]	17
Tabela 3	Normy na zmineralizowaną masę kości u kobiet [44].....	19
Tabela 4	Normy na zmineralizowaną masę kości u mężczyzn [44].....	20
Tabela 5	Częstość występowania nadwagi i otyłości u obu płci na świecie, raport WHO 2015 [54]	22
Tabela 6	Występowanie nadmiernej masy ciała w polskiej populacji kobiet i mężczyzn [48]	24
Tabela 7	Kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej [88, 89].....	35
Tabela 8	Charakterystyka pacjentów otyłych – struktura demograficzna	38
Tabela 9	Charakterystyka pacjentów otyłych – parametry gospodarki węglowodanowej...	40
Tabela 10	Charakterystyka pacjentów otyłych – parametry antropometryczne.....	41
Tabela 11	Stężenie elastazy-1 w kale osób otyłych.....	42
Tabela 12	Trawienie oraz wchłanianie lipidów wyrażone jako kumulacyjny odsetek odzysku dawki – grupa IFG, NGT, kontrola	43
Tabela 13	Porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między trzema grupami.....	45
Tabela 14	Trawienie oraz wchłanianie skrobi wyrażone jako kumulacyjny odsetek odzysku dawki – grupa IFG, NGT, kontrola	46
Tabela 15	Porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między trzema grupami	48
Tabela 16	Zależność (R) między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a parametrami gospodarki węglowodanowej.....	49
Tabela 17	Zależność (R) między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a parametrami antropometrycznymi	51
Tabela 18	Zależność (R) między wynikami trójglicerydowego testu oddechowego a pozostałymi parametrami	52

Tabela 19 Zależność (R) między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami gospodarki węglowodanowej.....	53
Tabela 20 Zależność (R) między wynikami testu trawienia skrobi a parametrami antropometrycznymi.....	54
Tabela 21 Zależność (R) między wynikami testu oddechowego trawienia skrobi a pozostałymi parametrami	56

Indeks rycin

Rycina 1 Procentowy zakres tkanki tłuszczowej u kobiet i mężczyzn od 18 roku życia [44] 19	
Rycina 2 Występowanie otyłości wśród światowej populacji osób dorosłych, dane z roku 2013 23	
Rycina 3 Wynik analizy składu ciała wykonany analizatorem marki TANITA model MC-980 34	
Rycina 4 IRIS ¹³ C-Analyser System	36
Rycina 5 Zestaw toreb do pobrania próbek powietrza	37
Rycina 6 Struktura płci badanej grupy osób otyłych	39

Indeks wykresów

Wykres 1 Porównanie wyników mieszanego trójglicerydowego testu oddechowego między trzema grupami (IFG, NGT, kontrola)	44
Wykres 2 Porównanie wyników testu oddechowego trawienia skrobi między trzema grupami (IFG, NGT, kontrola)	47
Wykres 3 Zależność między trawieniem i wchłanianiem lipidów a stężeniem insuliny w surowicy krwi na czczo	50
Wykres 4 Zależność między trawieniem i wchłanianiem skrobi a zawartością tłuszczu w organizmie	54
Wykres 5 Zależność między trawieniem i wchłanianiem skrobi a wartością wskaźnika masy ciała BMI	55

11. Piśmiennictwo

1. Dąbrowski A, Jurkowska G, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U. Choroby trzustki [w:] Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie. Szczeklik A. (red.), wyd. Medycyna Praktyczna, Warszawa, 2007, 857-880.
2. Yamada T, Hasler WL, Inadomi JM. Structural anomalies and hereditary diseases of the pancreas [w:] Gastroenterology. Yamada Y. (red.), wyd. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005:80-90.
3. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z, Wittmann T, et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology*. 2009; 9(4):351-359.
4. Herzig KH, Purhonen AK, Rasanen KM, Idziak J, et al.: Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal disease or diabetes mellitus. *Geriatrics*. 2011;11(4):1-5.
5. Keshav S, Culver E. Choroby przewodów żółciowych i trzustki [w:] Gastroenterologia. Przypadki kliniczne. Rydzewska G. (red.), wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2014:147-159.
6. Gokce M, Tuncer M, Cetin M, Gumruk F, et al. Molecular diagnosis of Shwachmann-Diamond syndrome presenting with pancytopenia at an early age: The first report from Turkey. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013;29(3):161-163.
7. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Schnell-Kretschmer H, et al. Pancreatic exocrine function in patients with type I and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2000;37(3):105-110.
8. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in Diabetes Mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes ? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-7.
9. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7930-7946.
10. Andreassi MG, Barale R, Iozzo P, Picano E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Mutagenesis*. 2011;26(1):77-83.
11. Blumenthal HT, Probst JG, Berns AW. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg*. 1963;87:844-850.

12. Hardt PD, Hausenchild A, Jaeger C, Teichmann J, et al.: High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci.* 2003;48(9):1688-1692.
13. Nunes ACR, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2672-2675.
14. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(10):1056-1061.
15. Adler G, Kern HF. Regulation of Exocrine Pancreatic Secretory Process by Insulin In Vivo. *Horm Metab Res.* 1975;7(4):290-296.
16. Kobayashi T, Naknishi K, Kajio H, Morinaga S, et al. Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetol.* 1990;33(6):363-370.
17. Mikołajewska A, Jasińska, Paradowski L. Oznaczanie elastazy trzustkowej w kale w diagnostyce czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki. *Gastroenterol Pol.* 2002;9(3):225-229.
18. Loser C, Mollgaard, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996;39(4):580-586.
19. Stein J, Jung M, Szigoleit A, Zeuzem S, et al. Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996; 42(2):222-226.
20. Gąsiorowska A, Małecka-Panas E. Diagnostyka i leczenie przewlekłego zapalenia trzustki. *Przew Lek.* 2008;1:76-86.
21. Stawarski A. Diagnostyka i leczenie przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci. *Nowa Pediatria.* 2002;3:168-173.
22. Braden B. ¹³C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas.* 2010;39(7):955-959.
23. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in human. *Gastroenterol.* 1993;105(3):876-888.
24. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, et al. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16:378-400.

25. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Raport of a WHO consultation. Geneva, WHO Technical Raport Series 894, 2000.
26. Bryl W, Miczke A, Pupek-Musialik D. Nadciśnienie tętnicze i otyłość – narastający problem wieku rozwojowego. *Endokrynol Otyłość*. 2005;1(1):26-29.
27. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. Finer N, et al. Postępowanie w otyłości dorosłych: europejskie wytyczne dla praktyki klinicznej. *Endokrynol Otyłość*. 2009;5(3):87-98.
28. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, et al. Obesity related metabolic syndrome: Mechanism of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013; doi: 10.1155/2013/865965
29. Lamber E, Straznicki NE, Dawood T, Ika-Sari C, et al. Change in sympathetic nerve firing pattern associated with dietary weight loss in the metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2011;2(52):1-7.
30. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire ? *J Clin Invest*. 2006;116(1):33-35.
31. Donoso MA, Munoz-Calvo MT, Barrios V, Martinez G, et al. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(5):363-370.
32. Abd El-Kader MS, Al-Jiffiri O, Ashmawy EM. Impact of weight loss on markers of systemic inflammation in obese Saudi children with asthma. *Afr Health Sci*. 2013;13(3):682-688.
33. Keen-Rhinehart E, Ondek K, Schneider JE. Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Front Neurosci*. 2013;7(213):1-11.
34. Varady KA, Tussing L, Bhutani S, Braunschweig CL, et al. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and fat cell size in severely obese women. *Metabolism*. 2009;58(8):1096-1101.
35. Polak J, Kovacova Z, Holst C, Verdich C, et al. Total adiponectin and adiponectin multimeric complexes in relation to weight loss-induced improvements in insulin sensitivity in obese women: the NUGENOB study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):533-541.
36. Klempel MC, Varady KA. Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutr Rev*. 2011;69(3):145-154.

37. Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Int Med.* 2013;274(2):163-175.
38. Zargarani ZH, Salehi M, Heydari ST, Babajafari C, et al. The effects of 6 isocaloric meals on body weight, lipid profiles, leptin and adiponectin in overweight subjects (BMI > 25). *Int Cardiovasc Res.* 2014;8(2):52-56.
39. Maggio AB, Mueller P, Wacker J, Viallon M, et al. Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):720-726.
40. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2014;5(4):415-419.
41. WHO: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
42. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry and impedance methods. *Nutrition.* 1998;14:296-310.
43. Barreira TV, Staiano AE, Katzmarzyk PT. Validity assessment of a portable bioimpedance scale to estimate body fat percentage in white and African American children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2013;8(2):29-32.
44. Tanita corporation of America, www.tanita.com. Professional scales overview, body composition analyzers.
45. Snopak S, Szostak-Węgierek D, Ziółkowska A. Rozpowszechnienie cech stylu życia zwiększających ryzyko zaburzeń lipidowych u młodych mężczyzn – studentów medycyny. *Probl Hig Epidemiol.* 2009;90(4):598-603.
46. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Hu HH, Nayak K, et al. Ectopic fat deposition in prediabetic overweight and obese minority adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1115-1121.
47. WHO: Second meeting of the Commission on Ending Childhood Obesity (ECHO). January 13-14, 2015.
48. Instytut Żywności i Żywienia: Ogólnopolskie działania w zakresie zwalczania nadwagi i otyłości, ze szczególnym uwzględnieniem dzieci i młodzieży. Warszawa, 2013.

49. Sullivan EL, Nousen LL, Chamlou K. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav.* 2014;123:236-242.
50. Tanvig M. Offspring body size and metabolic profile – effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. *Dan Med J.* 2014;61(7):1-29.
51. Kaur H, Hyder ML, Postin WS. Childhood overweight: an expanding problem. *Treat Endocrinol.* 2003;2(6):375-388.
52. Nq M, Fleming T, Robinson M, Graetz N, et al. Global, regional and national prevalence of obesity in children and adults during 1980 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-781.
53. OECD Health Statistics 2013, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>; national sources for non OECD-countries
54. WHO: Global Healty Observatory (GHO) data, Obesity, Situation and trends, 2015.
55. Rudnicka A.: Żywnienie w otyłości [w:] *Dietetyka Żywnienie Zdrowego i Chorego Człowieka.* Wyd. PZWL, Warszawa, 2007, 435-445.
56. Apal Sammy YD, Mohamed Z. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum Genet.* 2015;134(4):361-374.
57. Valtuena S, Pellegrini N. Dietary glyceimic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):136-142.
58. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;312(9):923-933.
59. Gillies CL, Abrams KL. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334(299):1-9.
60. Pereda J, Perez S, Escobar J, Arduini A, et al. Obese rats exhibit high levels of fat necrosis and isoprostanes in taurocholate-induced acute pancreatitis. *PLoS one.* 2012;7(9):1-10.
61. Le KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care.* 2011;34(2):485-490.
62. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology.* 2006;6(3):206-209.

63. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, et al. Inflammation, autophagy and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol*. 2013;144(6):1199-1209.
64. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab*. 2008;19:371-379.
65. Lingvay I, Esser V, Jaime L, Price Al, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4070-4076.
66. Mathur A, Marine M, Lu D. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*. 2007;9(4):312-318.
67. Kovanklikaya A, Mittelman SD, Ward A, Geffner ME, et al. Obesity and fat quantification in lean tissues using three – point Dixon MR imaging. *Pediatr Radiol*. 2005;35(6):601-607.
68. Ou HY, Wang CY, Yang YC. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *Plos one*. 2013;3:8(5):e62561.
69. Patel NS, Peterson MR, Lin GY. Insulin resistance increases MRI-estimated pancreatic fat in nonalcoholic fatty liver disease and normal controls. *Gastroenterol Res Pract*. 2013:1-8.
70. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(77):1-6.
71. Calculli L, Festi D, Pezzilli R. Enlarged pancreas: not always a cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(1):107-108.
72. Ogilvie RF. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol*. 1933;7:473-481.
73. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case control study. *Pancreas*. 2009;38:672-675.
74. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity*. 2011;19:1747-1754.
75. La KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2011;34:485-490.

76. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-942.
77. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009;15(15):1869-1875.
78. O'Dowd JF, Stocker CJ. Endocrine pancreatic development: impact of obesity and diet. *Front Physiol.* 2013;4:1-11.
79. Aleshina EI, Novikova VP, Gur'eva VA, Burnysheva IA, et al. Hepatic steatosis and fatty pancreas – 2 targets of metabolic syndrome in children. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;8:16-20.
80. Suganami T, Tanaka M, Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J.* 2012;59(10):849-857.
81. Solinas G, Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J.* 2010;24(8):2596-2611.
82. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen IV. *Mol Cell Biol.* 2009;29(6):1575-1591.
83. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, et al. Deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat med.* 2009;15(8):940-945.
84. Wesołowski P, Wańkiewicz Z. Insulinooporność – metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nefrologia i Dializoterapia Polska.* 2011;14(4):243-246.
85. Teichmann J, Riemann JF, Lange U. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: Assessment by pancreatic fecal elastase 1. *Gastroenterol.* 2011;2011:1-5.
86. Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas.* 2008;36(3):274-178.
87. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetol.* 1985;28(7):412-419.
88. Sztefko K. Badania laboratoryjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Nad Tęć.* 2009;13(2):120-132.

89. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Wyd. Via Medica Diabetol Klin. 2014;3:3-5.
90. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2005;40(2):107-114.
91. Walkowiak J, Bajerska J, Kargulewicz A, Lisowska A, et al. Single dose of green tea extract decreases lipid digestion and absorption from a test meal in humans. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(3):481-483.
92. Amarri S, Harding M, Coward WA, Evans TJ, et al. 13C and H2 breath test to study extent and site of starch digestion in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(3):327-331.
93. Matsuda A, Makino N, Tozawa T, Shirahata N, et al. Pancreatic fat accumulation, fibrosis and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat fed a chronic high-fat diet. *Pancreas.* 2014;43(5):735-743.
94. Cohen M, Catriona S, Meghan D, Wells G, et al. Ectopic fat in youth: The contribution of hepatic and pancreatic fat to metabolic disturbances. *Obes.* 2014;22:1280-1286.
95. Birk RZ, Rubio-Aliaga I, Boekschoten MV, Danino H, et al. Differential regulation of pancreatic digestive enzymes during chronic high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *Br J Nutr.* 2014;112:154-161.
96. Mirrakhimov AE. Nonalcoholic fatty pancreatic disease and cardio- metabolic risk: is there a place for obstructive sleep apnea ? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(29):1-6.
97. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
98. Wang CY, Ou HY, Chen MF. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc.* 2014;8(5):1-9.
99. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40 Suppl 1:17-29.
100. Carter R, Muralidarane A, Soeda J, Ray S, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms. *PLoS One.* 2014;9(3):e89505.

101. Gayoso –Diz P, Otero – Gonzalez A, Rodriguez – Alvarez MX, Gude F, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPRICE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(47):1-10.
102. Bertoni AG, Wong ND, Shea S, Ma S, et al. Insulin resistance, metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2007;30(11):2951-2956.
103. Montecucco F, Steffens S, Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability. *Mediators Inflamm.* 2008;doi:10.1155/2008/767623
104. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, et al. Sensitivity and specificity of an abbreviated ¹³C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(4):288-294.
105. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V, et al. Fecal elastase-1 and acid steatocrit estimation in chronic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28(6):201-205.
106. Luth S, Teysen S, Forssmann K, Kolbel C, et al. Fecal elastase-1 determination: ‘gold standard’ of indirect pancreatic function tests ? *Gastroenterol.* 2001;36:1092-1099.
107. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7930-7946.
108. Keller J, Layer P, Bruckel S, Jahr C, et al. ¹³C-mixed triglyceride breath test for evaluation of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. *Pancreas.* 2014;43(6):842-848.
109. Lam WF, Gielkens HA, Coenraad M, Souverijn JH, et al. Effect of insulin and glucose on basal and cholecystokinin –stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. *Pancreas.* 1999;18(3):252-258.
110. De La Garza AL, Milagro FI, Boque N, Campion J, et al. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Med.* 2011;77(8):773-785.

111. Zhy YT, Ren XY, Yuan L, Liu YM, et al. Fast identification of lipase inhibitors in oolong tea by using lipase functionalised Fe₃O₄ magnetic nanoparticles coupled with UPLC – MS/MS. *Food Chem.* 2015;173:521-526.
112. Wilcox MD, Brownlee IA, Richardson JC, Dettmar PW, et al. The modulation of pancreatic lipase activity by alginates. *Food Chem.* 2014;146:479-484.
113. Brownlee IA, Forster DJ, Wilcox MD, Dettmar PW, et al. Physiological parameters governing the action of pancreatic lipase. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):146-154.
114. Pandey G, Shihabudeen MS, David HP, Thirumurugan E, et al. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14(24):1-6.
115. Ma H, Patti ME. Bile acids, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):573-583.
116. Kerfelec B, Allouche M, Coiln D, Van Eyck MH, et al. Computational study of colipase interaction with lipid droplets and bile salt micelles. *Proteins.* 2008;73(4):828-838.
117. Pedersen DJ, Guilherme A, Danai LV, Heyda L, et al. A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation. *Mol Metab.* 2015;4(7):507-518.
118. Dewit O, Prentice A, Coward WA, Weaver LT. Starch digestion in young children with cystic fibrosis measured using a ¹³C breath test. *Pediatr Res.* 1992;32(1):45-49.
119. Marrelli M, Loizzo MR, Nicoletti M, Menichini F, et al. Inhibition of key enzymes linked to obesity by preparations from Mediterranean dietary plants: effects on α -amylase and pancreatic lipase activities. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013;68(4):340-346.
120. Jonderko K, Spinakova M, Kamińska M, Kasicka-Jonderko A. Ability to digest starch assessed noninvasively with a ¹³CO₂ breath test – comparison of results obtained in two groups of different age. *Med Sci Monit.* 2009;15(3):128-133.