

Endokrynnne implikacje otyłości i zabiegów bariatrycznych

Michał Dyaczyński¹, Colin G. Scanes², Helena Koziec³,
Krystyna Pierzchała-Koziec⁴

¹Oddział Chirurgii Ogólnej, Szpital Miejski, ul. 1 Maja 9, Siemianowice Śląskie

²Center in Excellence in Poultry Science, University of Arkansas, Fayetteville, Arkansas, USA

³Szpital Kliniczny im. Dr. Józefa Babińskiego w Krakowie, ul. Mehoffera 10, Kraków

⁴Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Al. Mickiewicza 24/28, Kraków

Streszczenie

Otyłość jest szeroko rozpowszechnioną w świecie chorobą związaną z zaburzeniami układu endokrynnego. W ostatnich latach przeważa opinia, że jedynym skutecznym sposobem leczenia otyłości jest zabieg bariatryczny.

Dlatego też celem niniejszej pracy przeglądowej było porównanie publikowanych w ciągu ostatniej dekady poglądów na hormonalną regulację apetytu, przyczyn rozwoju otyłości i procedur bariatrycznych.

Publikacje zostały wybrane pod kątem: 1. przyczyn i konsekwencji otyłości, głównie zaburzeń hormonalnych; 2. rozwoju metod bariatrycznych, począwszy od pierwszej do obecnie stosowanych i perspektywicznych mniej agresywnych; 3. oceny wpływu zabiegów bariatrycznych na endokrynnny status pacjenta.

Najczęściej występującymi hormonalnymi zaburzeniami kojarzonymi z otyłością są: dysfunkcja podwzgórzowych szlaków związanych z pobieraniem pokarmu, insulinooporność, zmiany aktywności hormonów jelitowych i patologiczna aktywność hormonalna adipocytów. Obecnie najbardziej rekomendowane procedury bariatryczne to laparoskopowe wyłączenie żołądkowo-jelitowe na pętli Roux-en-Y, mankiotowa resekcja żołądka, regulowana opaska żołądkowa. Procedury bariatryczne, głównie kombinacje restrykcyjne i ograniczające wchłanianie, obniżają masę ciała i eliminują wiele, ale nie wszystkie komponenty syndromu metabolicznego.

Wnioski:

1. Głód i sytość regulowane są przez interakcję nerwowych i endokrynnych sygnałów.
2. Wydzielanie adipokiny ze zdrowej tkanki tłuszczowej warunkuje stan przeciwzapalny, zwiększenie insulinooporności i działanie kardioprotekcyjne. Przy zwiększonej objętości tkanki tłuszczowej adipokiny mają działanie prozapalne, aterosogenne, mogą wywołać insulinooporność i ogólnie negatywne zmiany systemowe.
3. Zabiegi bariatryczne nie są rozwiązaniem dla wszystkich otyłych pacjentów.
4. Długotrwała, pozabiegowa obserwacja zmian profilu hormonalnego jest niezbędna i powinna być obowiązkowa.

Słowa kluczowe: otyłość, zaburzenia endokrynnne, zabiegi bariatryczne, hormony żołądkowo-jelitowe

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2018; 69 (5): 574–586

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Dyaczyński M., Scanes C.G., Koziec H., Pierzchała-Koziec K. Endocrine implications of obesity and bariatric surgery. Endokrynol Pol 2018; 69 (5): 587–597. DOI: 10.5603/EP.2018.0059)

Wstęp

Otyłość jest szeroko rozpowszechnioną w świecie chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną nadmiarem pożywienia, brakiem aktywności fizycznej lub zaburzeniem aktywności osi podwzgórzowo-żołądkowo-jelitowej. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej wydzielają leptynę i insulinę, które razem z hormonami żołądkowo-jelitowymi wpływają na metabolizm lipidów, węglowodanów i zaburzają równowagę między pobieraniem i wydatkowaniem energii [1, 2].

Głód i sytość regulowane są przez interakcję sygnałów z układu nerwowego i endokrynnego. Regulacja pobierania pokarmu zgodnie z zapotrzebowaniem energetycznym organizmu zachodzi dzięki interakcji neurotransmiterów podwzgórza i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego [3].

Otyłość ołbrzymia była uznana za chorobę dopiero w drugiej połowie XX wieku. W wysoko rozwiniętych krajach chorobliwa otyłość szybko się rozprzestrzeniła i stwierdzono, że od 1980 roku liczba otyłych osób uległa podwojeniu. W 1997 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała otyłość jako globalną epidemię [4–6].

Przyczynowe leczenie otyłości wciąż jest trudne do interpretacji z powodu indywidualnych różnic i braku danych koniecznych do porównania parametrów stanu zdrowia pacjenta.

Wszystkie te przyczyny powodują, że stosowanie klasycznych metod leczenia otyłości, takich jak dieta, środki farmakologiczne lub psychologiczne, skazane są na niepowodzenie i nigdy nie dają wymaganych efektów [7]. W dłuższym okresie czasu efektywność metod obniżania masy ciała bez efektu „jo-jo” określa się tylko na 5% [8]. Niektóre z tych metod (np. drutowanie szczęki), mimo dość dobrych skutków, nie mogą być stosowane z powodów humanitarnych [9]. W ostatnich latach uważa się, że jedynym efektywnym sposobem utraty masy ciała pozostaje zabieg chirurgiczny. Należy jednak podkreślić, że zabieg bariatryczny, pomimo obniżenia pobierania pokarmu, ma silny wpływ na układ hormonalny i metabolizm, głównie węglowodanów i lipidów [10].

Dlatego też, opierając się na różnych opiniach o skuteczności metod leczenia chorobliwej otyłości, celem niniejszego artykułu jest porównanie istotnych poglądów na regulację pobierania pokarmu, przyczyny rozwoju otyłości i procedur bariatrycznych (metod, uznawalności, popularności i skutków ubocznych) na podstawie publikacji z ostatnich lat.

Publikacje wybrano na podstawie:

- przyczyn i konsekwencji otyłości, głównie zmian hormonalnych;
- rozwoju metod chirurgicznych od pierwszego zabiegu bariatrycznego do współczesnych i przyszłościowych, mniej agresywnych;

- określenia wpływu zabiegów bariatrycznych na endokrynną status pacjenta.

Regulacja pobierania pokarmu przez oś podwzgórzowo-żołądkowo-jelitową

Według wczesnych odkryć naukowych regulacja pobierania pokarmu odbywa się za pomocą dwóch ośrodków podwzgórzowych: anoreksygenne (hamującego pobierania pokarmu) zlokalizowanego w części brzuszno-przyśrodkowej i oreksygenne (stymulującego apetyt) w obszarze tylnego podwzgórza [11]. Sygnały z obwodowych organów docierają do podwzgórza dwiema drogami – nerwową, za pomocą przede wszystkim nerwu błędnego, oraz endokrynną, dzięki insulinie, grelinie i leptynie wydzielanym do krwi. Reakcja podwzgórza polega na zmianie aktywności dwóch szlaków nerwowych – anoreksygenne i oreksygenne, które regulują pobieranie pokarmu i wydatkowanie energii (ryc. 1) [12].

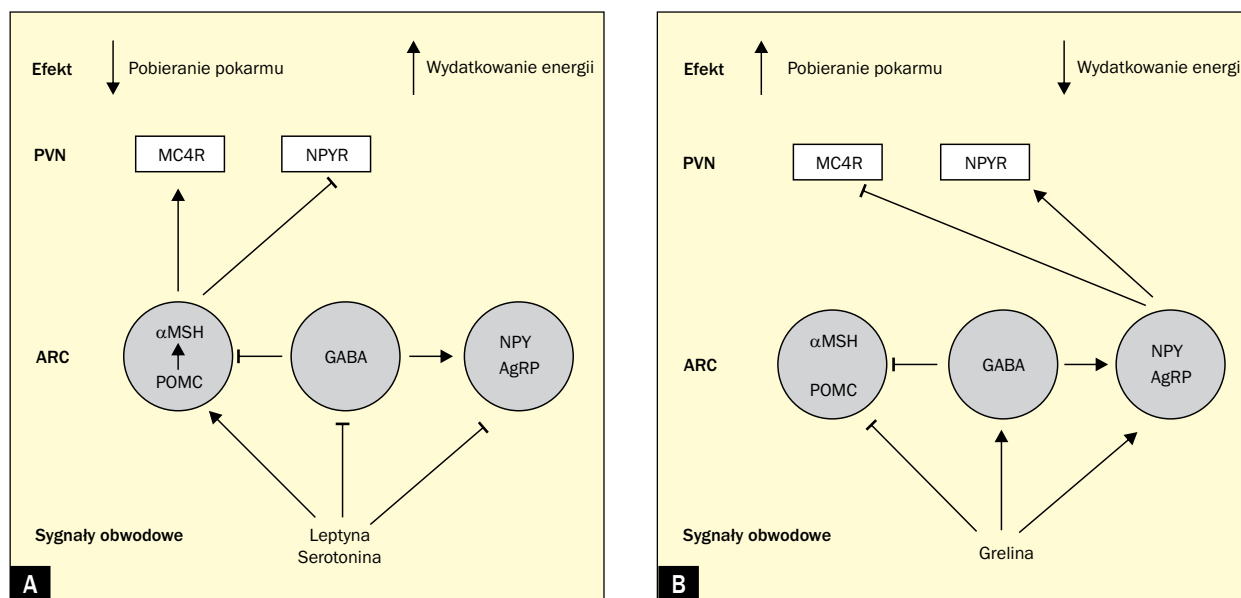
Szlak oreksygeny

Neurony neuropeptydu Y (NPY) i AgRP (*agouti related peptide*) mogą wydzielać kwas gammaaminomastowy (GABA, hamujący neurotransmitter), który hamuje wydzielanie proopiomelanokortyny (POMC, *pro-opiomelanocortin*) oraz oksytocyny w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN, *paraventricular nucleus*). Neurony (PVN) syntetyzujące PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*, polipeptyd stymulujący przysadkową cyklazę adenylową) wydzielają kwas glutaminowy (stymulujący neurotransmitter), który aktywuje neurony NPY/AgRP [13].

Szlak anoreksygeny stymulowany jest przez receptory leptyny zlokalizowane w jądrze łukowatym podwzgórza (ARC, *arcuatus*). Efektem przyłączenia leptyny do tych receptorów jest wydzielenie POMC stymulującej receptory melanokortyny w PVN (skutkujące hamowaniem pobierania pokarmu) i *intermediolateral* (IML) (jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego) odpowiedzialnego za zwiększone wydatkowanie energii [14–16].

W ostatnich latach pojawiła się hipoteza o regulacji pobierania pokarmu nie przez zmianę aktywności jąder podwzgórza, lecz tylko wyspecjalizowanych neuronów zlokalizowanych w tych jądrach podwzgórzowych. Zgodnie z tą hipotezą, można wyróżnić trzy drogi sygnałowe głodu i sytości dochodzące z narządów obwodowych:

- krótkotrwałe sygnały (oreksygenne lub anoreksygenne) przekazywane za pomocą hormonów żołądkowo-jelitowych) [17];
- bezpośrednie bodźce mechaniczne dochodzące z żołądka i jelit [17];
- długotrwałe sygnały przekazywane przez hormony tkanki tłuszczowej [18].



Rycina 1. Podwzgórzowe szlaki regulujące apetyt i sytość. **A.** Szlak anoreksygeny. **B.** Szlak oreksygeny; AgRP – białko agouti podobne; ARC – jądro łukowate; GABA – kwas gammaaminomasłowy; α MSH – hormon α stymulujący melanocyty; MC4R – receptor hormonu α stymulującego melanocyty; NPY-peptyd Y; NPYR – receptor peptydu Y; POMC – proopiomelanokortyna; PVN – jądro przykomorowe

Szybki rozwój metod i technik badawczych-genetycznych, optogenetycznych, molekularnych pozwolił na lepsze zrozumienie szlaków nerwowych regulujących zachowania związane z odżywianiem.

Hormony przewodu pokarmowego

Hormony przewodu pokarmowego (GI, *gastrointestinal*) są polipeptydami syntetyzowanymi i wydzielanymi przez wyspecjalizowane komórki endokrynne żołądka i jelit. Peptydy te zaangażowane są w regulację motoryki, sekrecji, absorpcji, wzrostu i rozwoju przewodu pokarmowego. Wiele z tych hormonów zostało zlokalizowanych także w ENS (*enteric nervous system*) oraz w centralnym układzie nerwowym. Na podstawie konserwatywnej sekwencji aminokwasowej sugerującej wspólne pochodzenie hormony żołądkowo-jelitowe zostały przyporządkowane do odpowiednich rodzin [18]. Do tej pory zidentyfikowano ponad 40 enterohormonów o zróżnicowanym wpływie na pobieranie pokarmu, aczkolwiek należy podkreślić, że większość z nich ma działanie hamujące. W tabeli I zamieszczono wybrane hormony, które można podzielić na pięć grup:

- odpowiedzialne za regulację procesów trawiennych i kontrolę motoryki (cholecystokinina, sekretyna, gastryna, motylina, galanina, GLP-2);
- hormony regulujące metabolizm glukozy/inkretyny – GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*);

- peptydy regulujące sytość – oksyntomodulina, PYY₃₋₃₆ (*peptide YY*), obestatyna, leptyna;
- hormony wpływające na odczuwanie głodu – grelina, opioidy;
- peptyd hamujący aktywność większości hormonów żołądkowo-jelitowych – somatostatyna.

Hormony obwodowe wydzielane z trzustki – insulina, glukagon, amyлина i polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*) ściśle współpracują z hormonami przewodu pokarmowego, nie tylko w procesie kontroli metabolizmu glukozy.

Cholecystokinina (CCK, cholecystokinin) syntetyzowana jest w dwunastnicy (komórki I) i wydzielana w obecności aminokwasów oraz kwasów tłuszczowych. Stymuluje wydzielanie enzymów trawiennych z trzustki, żółci z wątroby i spowalnia opróżnianie żołądka. Jest także włączona w regulację sytości i metabolizmu glukozy [19, 20].

Sekretyna syntetyzowana jest w komórkach S dwunastnicy w odpowiedzi na niskie pH treści pokarmowej. Sekretyna zwiększa w trzustce syntezę dwuwęglanów i stymuluje sekrecję insuliny. Ponadto, sekretyna redukuje syntezę kwasu solnego, wydzielanie gastryny oraz spowalnia motorykę żołądka oraz dwunastnicy [21].

Rodzina gastryn obejmuje kilka peptydów o różnej liczbie aminokwasów i aktywności biologicznej. Wydzielane są z żołądka i dwunastnicy w odpowiedzi na obecność pokarmu oraz rozciągnięcie żołądka. Gastryny stymulują wydzielanie kwasu solnego, enzymów żołądkowych i trzustkowych oraz hamują apetyt [22].

Tabela I. Żołądkowo-jelitowe i trzustkowe hormony regulujące apetyt

Hormon	Miejsce syntezy	Działanie
Hormony żołądkowo-jelitowe		
Cholecystokinina	Dwunastnica	Wydzielanie egzokrynne trzustki Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego
Sekretyna	Jelito	Wydzielanie egzokrynne trzustki
Motylina	Jelito	Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego
Gastryna	Żołądek	Wydzielanie kwasu solnego
Peptyd P	Jelito cienkie	Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego
Galanina	Jelito cienkie	Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego
GLP-2	Jelito cienkie	Inhibitor insuliny Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego
Oksyntomodulina	Jelito cienkie	Inkretyna Sytość
PYY ₃₋₃₆	Jelito cienkie	Sytość
Obestatyna	Żołądek	Sytość
Leptyna	Żołądek	Sytość
Grelina	Żołądek	Stymulacja ośrodka głodu Wydzielanie GH
Opioidy	Jelito	Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego, stymulacja ośrodka głodu Sekrecja endo- i egzokrynna
GLP-1	Jelito cienkie	Inkretyna
GIP	Jelito cienkie	Inkretyna
Somatostatyna	Jelito	Hamowanie sekrecji endo- i egzokrynnej Hamowanie aktywności motorycznej przewodu pokarmowego
Hormony trzustki endokrynnej		
Insulina	Komórki beta	Homeostaza glukozy
Glukagon	Komórki alfa	Homeostaza glukozy
Amylina	Komórki beta	Homeostaza glukozy Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego
Polipeptyd trzustkowy PP	Komórki PP	Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego Sytość

GH (growth hormone) – hormon wzrostu, GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) – polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) – glukagonopodobny peptyd-1, GLP-2 (glucagon-like peptide-2) – glukagonopodobny peptyd-2, PP (pancreatic polypeptide) – polipeptyd trzustkowy

Motylina zapoczątkowuje III fazę MMC (*migrating myoelectric/motor complex*) (żołądkowo-jelitowego kompleksu wędrującego), jest niezbędna do pobudzenia międzyposiłkowych ruchów perystaltycznych. Podobnie jak grelina, motylina nie jest wydzielana poposiłkowo. Otyłość powoduje zmiany w przebiegu fazy III MMC od żołądka do dwunastnicy. Stwierdzono, że u osób otyłych wysoki poziom motyliny w czasie MMC zmniejsza się przed fazą III i tym samym dochodzi do zwiększenia odczuwania głodu [23].

Galanina zbudowana jest u większości zwierząt z 29 aminokwasów z grupą amidową na C-końcu. Natomiast u ludzi galanina ma 30 aminokwasów i nie posiada grupy amidowej. Galanina zaangażowana jest w regulację wielu fizjologicznych procesów, począwszy od percepcji i pamięci, odczuwania bólu, zachowań żywieniowych i seksualnych do zmian w syntezie, wydzielaniu hormonów oraz motoryki przewodu pokarmowego. Wyższe stężenie galaniny w osoczu krwi obserwowano u pacjentów z nadwagą i cukrzycą [24].

Glukagonopodobny peptyd-2 (GLP-2) jest 33-aminokwasowym peptydem wydzielanym po posiłku z komórek L zlokalizowanych w dalszej części jelita cienkiego i jelicie grubym. GLP-2 zwiększa powierzchnię wchłaniania przez stymulację proliferacji oraz hamowanie apoptozy komórek śluzówki jelit. GLP-2 stymuluje sekrecję insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu z trzustki oraz reguluje wydzielanie hormonów GI i motorykę jelit [25].

Glukozozależny insulinotropowy peptyd (GIP), nazywany także hormonem inkretynowym, syntetyzowany jest w komórkach K zlokalizowanych w jelicie cienkim. Jest on 42-aminokwasowym peptydem stymulującym wydzielanie insuliny po spożyciu glukozy, stanowi część osi jelitowo-trzustkowej [26]. Receptory GIP zlokalizowane są w komórkach beta trzustki, w tkance tłuszczowej, centralnym układzie nerwowym, sercu i korze nadnerczy [26].

Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) jest hormonem inkretynowym, zwiększającym sekrecję insuliny i obniżającym stężenie glukozy. Działanie GLP-1 jest zachowane u pacjentów z cukrzycą typu 2. Okres półtrwania endogennego peptydu wynosi około 2 minut ponieważ GLP-1 jest degradowany przez DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*), endopeptydazę 24.11 (NEP 24.11, *neutral endopeptidase 24.11*) oraz usuwany przez nerki. Leczenie oparte na działaniu GLP-1 skutkuje utratą masy ciała i niskim ryzykiem hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 [27, 28].

Obestatyna jest 23-aminokwasowym peptydem odkrytym w żołądku, hamującym pobieranie pokarmu, motorykę jelit i tycie prawdopodobnie przez aktywację receptorów sprzężonych z białkiem G (GPR39, *G-protein coupled receptor 39*). Obestatynę uważano za hormon działający przeciwnie do greliny; obydwa peptydy powstają na drodze potranslacyjnej modyfikacji z preprogreliny kodowanej przez gen greliny. Wykazano, że obestatyna może regulować pobieranie pokarmu przez działanie centralne i obwodowe. Stężenie obestatyny jest zmienione w krwi pacjentów z cukrzycą i otyłością.

Mimo że wyniki badań nad rolą obestatyny są kontrowersyjne, można wnioskować o zaangażowaniu peptydu w metabolizm lipidów, steroidów, kwasów żółciowych, glutationu oraz czynnika aktywującego płytki (PAF, *platelet-activating factor*) u osób poddanych diecie odchudzającej [29].

Peptyd YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆), wydzielany przez komórki L jelit hamuje sekrecję żołądka, jelit i trzustki. Wpływ peptydu na motorykę jelit oraz pobieranie pokarmu, pomimo wielu badań, nie został jednoznacznie określony [30].

Oksyntomodulina (OXM, oxyntomodulin) jest anorektycznym hormonem wydzielanym razem z PYY₃₋₃₆ oraz GLP-1 z komórek L jelit. Podawanie OXM hamowało głód, pobieranie pokarmu, poziom greliny oraz zmniejszało wydzielanie soku żołądkowego i motorykę dwunastnicy [31].

Grelina

Grelina jest 28-aminokwasowym peptydem z grupą acylowaną przy serynie w pozycji 3 i działającym przez swoje receptory GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*) [32]. Głównym źródłem greliny są komórki endokrynne X/A dna żołądka [33]. Grelina jest także syntetyzowana w każdej części przewodu pokarmowego, przysadce, nerkach, płucach, trzustce. Grelina stymuluje apetyt, wydzielanie hormonu wzrostu, motorykę przewodu pokarmowego, ponadto wpływa na regulację układu krążenia, immunologicznego i nerwowego.

Grelina jest głównym regulatorem smaku, pobierania pokarmu oraz apetytu. Poza oreksygennym charakterem, peptyd ten postrzegany jest jako główny regulator otyłości, insulinoniewrażliwości i cukrzycy, często niezależnie od wpływu na pobieranie pokarmu [34, 35]. Działanie greliny na metabolizm polega na hamowaniu sekrecji insuliny i modulowaniu uwalniania glukozy z wątroby, obniżaniu stopnia termogenezy oraz redukowaniu wydatkowania energii. Należy podkreślić kardioprotekcyjne działanie greliny w mięśni sercowym oraz zapobiegające atrofii mięśni szkieletowych. Wykazano, że u hemodializowanych pacjentów grelina na działanie oreksygenne, anaboliczne, przeciwzapalne i kardioprotekcyjne [36].

Opioidy

Endogenne peptydy opioidowe należą do trzech rodzajów – proopiomelanokortyny (POMC), proenkefaliny (PENK, *proenkephalin*) i prodynorfiny (PDYN, *prodynorphin*). Przedstawiciele POMC, endorfiny, działają przez receptory mi (μ); pięcioaminokwasowe peptydy Met- i Leu-enkefaliny, enzymatycznie oddzielone od PENK, są ligandami dla delta (δ) receptorów; dynorfiny powstałe z PDYN wiążą się do kappa (κ) receptorów [37].

Paradoksalnie, proopiomelanokortyna, anorektyczny regulator pobierania pokarmu, jest prekursorem kilku endogennych peptydów opioidowych, które stymulują apetyt. Endorfiny i enkefaliny są syntetyzowane w ośrodkowym układzie nerwowym i w narządach obwodowych, przewodzie pokarmowym, naczyniach krwionośnych, trzustce.

Obecność opioidów w strukturach układu pokarmowego oraz jądrach podwzgórza zaangażowanych w regulację pobierania pokarmu (jądro łukowate, jądro przykomorowe) wyraźnie dowodzi, że peptydy te biorą udział w regulacji odżywiania [38].

Endogenne peptydy opioidowe i ich receptory są głównymi „graczami” w funkcjonowaniu układu nagrody, przyjemności oraz regulowaniu równowagi energetycznej. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach potwierdzają istotną rolę neurotransmisji opioidowej w regulacji zachowań związanych z odżywianiem. Ponadto, stwierdzono, że gęstość receptorów opioidowych w prążkowiu i wzgórzu jest ujemnie skorelowana z wartością wskaźnika BMI (*body mass index*) [38].

Otyłość jest ściśle związana z zaburzeniem neurotransmisji opioidowej na poziomie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Otyli pacjenci mają podwyższony poziom osoczowej β -endorfiny, który koreluje ze zmianami aktywności receptorów opioidowych w mózgu. Prawdopodobnie, spadek aktywności receptorów opioidowych jest główną przyczyną nadmiernego apetytu kompensującego brak pozytywnych emocji. Potwierdzeniem tej hipotezy jest możliwość prewencji otyłości u zwierząt eksperymentalnych genetycznie obciążonych otyłością po zastosowaniu antagonistów receptorów opioidowych [39].

Według naukowców oreksygenne opioidy (endorfiny i enkefaliny) oraz ich receptory mogą być rozważane jako efektywne cele w przeciwdziałaniu otyłości [39].

Somatostatyna

Somatostatyna (STS) jest tetradekapeptydem wyizolowanym z podwzgórza owcy we wczesnych latach 70. ubiegłego wieku [40]. Somatostatyna znajduje się w każdym narządzie organizmu, centralnym układzie nerwowym, sercu, tarczycy, skórze, oku, grasicy, ale jej największe stężenie odnotowano w komórkach D oraz komórkach nerwowych przewodu pokarmowego. Somatostatyna hamuje wiele procesów fizjologicznych, działając jako hormon, neurotransmitter lub parakryny regulator.

Działanie somatostatyny przebiega za pomocą pięciu podtypów receptorów (sts1–5), z których dwa – sts2 i sts5 są charakterystyczne dla przewodu pokarmowego [41].

Biologicznie aktywne cząsteczki somatostatyny mają 14 lub 28 aminokwasów, są produktami potranslacyjnego przekształcenia prekursora kodowanego przez gen somatostatynowy (STS-1). Krótsza forma somatostatyny (STS-14) dominuje w mózgu, a forma STS-28 jest głównym peptydem enteroendokrynnym komórek [42].

Somatostatyna była pierwotnie odkryta jako inhibitor wydzielania hormonu wzrostu, obecnie jest głównym hormonem hamującym wiele procesów zachodzących w przewodzie pokarmowym, np. sekrecję soku żołądkowego, opróżnianie żołądka, motorykę jelit i wydzielanie hormonów żołądkowo-jelitowych [40]. Ponadto, STS hamuje wydzielanie GH (*growth hormone*) i TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) oraz wywiera neuromodulacyjny wpływ na przebieg procesu uczenia, funkcje kognitywne, aktywność lokomotoryczną, depresję i pobudliwość [41]. W ostatnich latach, zsyntetyzowano selektywne ligandy receptorów somatostatyny, zarówno agonistów, jak i antagonistów, które pozwalają na pełniejsze zrozumienie funkcji somatostatyny w przewodzie pokarmowym [43].

Hormonalna aktywność tkanki tłuszczowej

Biała tkanka tłuszczowa poza adipocytami, zawiera leukocyty, fibroblasty, komórki macierzyste adipocytów, komórki endotelium, które wydzielają peptydy zaangażowane

w regulację wielu procesów fizjologicznych. Postrzeganie tkanki tłuszczowej tylko jako magazynu lipidów zmieniło się w kierunku uznania tej tkanki jako gruczołu endokrynnego regulującego/modulującego metabolizm energetyczny organizmu, procesy zapalne i immunologiczne dzięki sekrecji bioaktywnych cząsteczek, takich jak adipokiny, enzymy, hormony i czynniki wzrostowe [44]. Cząsteczki te zaangażowane są w regulację rozrodu, apoptozy, zapalenia, ciśnienia krwi, fibrynolizy przez wpływ na proliferację i hiperplazję, szczególnie często występujące w otyłości. Adipocyty posiadają receptory tych czynników i reagują na zmiany metaboliczne, głównie glukozy i energii [45–47].

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wykazują, że tkanka tłuszczowa może syntetyzować i wydelać ponad 50 różnych adipokin [48–51] zaangażowanych w procesy, które można podzielić na trzy grupy:

- metabolizm lipidów i glukozy;
- prozapalne;
- regulujące ciśnienie krwi i hemostazę [45].

Najważniejsze adipokiny regulujące metabolizm lipidów i glukozy oraz wydatkowanie energii

Niektóre adipokiny, takie jak TNF- α (*tumor necrosis factor α*), serpina E1, HB-EGF (*heparin binding epidermal growth factor*) nie są specyficzne dla tkanki tłuszczowej, ale przyczyniają się do jej szkodliwego wpływu na organizm. Leptyna kontrolująca apetyt i działająca prozapalnie oraz adiponektyna stymulująca aktywność insuliny, ale mniej aktywna w otyłości, są hormonami specyficznymi dla tkanki tłuszczowej.

Leptyna (LEP) jest 16kDa peptydem, którego główną funkcją jest regulacja masy ciała przez obniżanie pobierania pokarmu i zwiększenie wydatkowania energii. Ponadto, leptyna jest zaangażowana w regulację aktywności osi neuroendokrynną, procesu zapalnego oraz ciśnienia krwi. Gen *LEP* zlokalizowany jest na chromosomie 7q31.3, który koduje 167-aminokwasowe białko prekursorowe. Leptyna stymuluje szlak anoreksygeny w ARC podwzgórza kilkoma drogami, ponadto zmniejsza aktywność oreksygeny neuronów NPY [52–54].

Rezystyna jest białkiem o masie 12 kDa zidentyfikowanym u myszy jako jeden z czynników, których geny są wyciszane przez agonistę receptora jądrowego PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Ze względu na indukowanie insulinooporności u myszy, peptyd ten nazwano rezystyną. Rezystyna należy do rodziny czterech protein nazwanych FIZZ (*found in inflammatory zone*) i nosi nazwę FIZZ3 [55].

U myszy ekspresja rezystyny zwiększa się podczas różnicowania adipocytów oraz w otyłości indukowanej dietą [56]. Niski poziom rezystyny prowadzi do obniżenia ekspresji enzymów glukoneogenicznych i obniżenia syntezy

wątrobowej glukozy. Natomiast wzrost poziomu rezystyny związany jest ze wzrostem syntezy glukozy w wątrobie i indukowaniem nietolerancji glukozowej. Nadmierna ekspresja hormonu w hepatocytach ludzi obniża obrót glukozy i syntezę glikogenu [56]. Wykazano także prozapalny efekt rezystyny w komórkach mięśni gładkich [56].

Adiponektyna była odkryta przez cztery niezależne laboratoria i została nazwana jako: adiponektyna; ACRP30; BGP28 oraz apM1. Gen kodujący dla adiponektyny (ADIPOQ) zlokalizowany jest na chromosomie 3q27.3, a dwa mRNA kodują takie samo 244 aminokwasowe białko. Aktywny hormon istnieje jako glikowany trimer, heksamer oraz oligomer [57].

W przeciwieństwie do leptyny, poziom adiponektyny jest obniżony u otyłych i chorych na cukrzycę typu 2, a podwyższony u pacjentów z anoreksją.

Adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość i oksydację kwasów tłuszczowych [58]. Aktywność adiponektyny jest hamowana przez stymulację adrenergiczną oraz glikokortykoidy [59, 60]. Synteza i wydzielanie adiponektyny jest stymulowane przez insulinę i hamowane przez TNF-1 α . Adiponektyna wpływa natomiast na proces zapalny przez hamowanie syntezy i sekrecji TNF-1 α oraz IL-6 (*interleukin*). Działanie adiponektyny odbywa się przez dwa błonowe receptory – AdipoR1 (*adiponectin receptor 1*) występującym w mięśniach szkieletowych oraz AdipoR2 (*adiponectin receptor 2*) obecnym w wątrobie [61].

Wisfatyna

Wisfatyna znana także jako (PBEF, *pre-B cell colony-enhancing factor*) jest 52-kDa białkiem obecnym w wszystkich gatunków zwierząt, syntetyzowanym przez trzewną tkankę tłuszczową. Ekspresja wisfatyny zwiększa się u pacjentów z otyłością brzuszną i cukrzycą typu 2. PBEF/wisfatyna

ma działanie antyapoptotyczne i reguluje metabolizm energetyczny podczas stresu oraz reakcji immunologicznej. Wisfatyna obniża stężenie glukozy dzięki pobudzeniu aktywności receptora insuliny [62, 63].

Waspina

Waspina jest serpiną należącą do rodziny inhibitorów proteazy serynowej (SERPINA12, *visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor*) syntetyzowaną głównie w trzewnej tkance tłuszczowej, podwzgórzu, żołądku, wątrobie i trzustce [64].

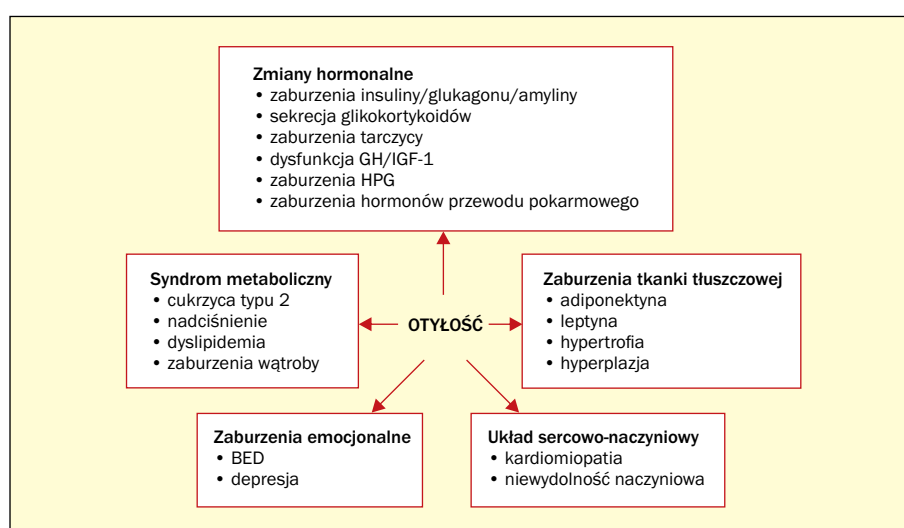
Waspinę zidentyfikowano po raz pierwszy jako adipokinę wydzielaną przez adipocyty szczurów OLEFT (*Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty*), modelu do badań otyłości i cukrzycy typu 2 [65].

Ekspresja waspiny jest pozytywnie skorelowana z BMI, insulinowrażliwością, wzrostem tolerancji glukozy *in vivo*, co sugeruje kompensacyjną rolę tej adipokiny w odpowiedzi do zmniejszonej aktywności insuliny w otyłości. Ostatnie badania wskazują, że waspina może być dobrym kandydatem do opracowania leku stosowanego w leczeniu insulinooporności i stanu zapalnego u otyłych pacjentów [57].

Tkanka tłuszczowa zdrowych ludzi wydziela adipokiny koordynujące procesy przeciwzapalne, kardioprotekcyjne oraz insulinowrażliwość. Natomiast w przypadku zwiększenia masy tkanki tłuszczowej wydzielane adipokiny mają charakter prozapalny, promujący miażdżycę, insulinooporność, pogarszający ogólny stan zdrowia (ryc. 2).

Procedury bariatryczne

Celem chirurgii bariatrycznej jest leczenie skrajnej otyłości, określanej jako otyłość olbrzymia (*morbid obesity*, BMI > 40), niosącej liczne zagrożenia dla życia pacjentów. Klasyfikacja otyłości według Światowej Organizacji Zdro-



Rycina 2. Choroby i zaburzenia wywołane otyłością

wia (WHO) wskazuje na nadwagę przy BMI większym lub równym 25, a na otyłość przy BMI wyższym lub równym 30 [5]. Według wytycznych towarzystw bariatrycznych, pacjenci z BMI mniejszym niż 40 powinni być objęci leczeniem zachowawczym, tj. opieką psychologiczną, dietetyką i trenera fitness. Niestety, metody te skutkują obniżeniem masy ciała tylko u 5–7% pacjentów. Dlatego też uważa się, że chirurgia bariatryczna jest najbardziej skuteczną metodą w leczeniu otyłości.

Zgodnie z wytycznymi NIH, *American College of Surgeons* (ACS) oraz *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBSQ) kwalifikacja do zabiegu chirurgicznego powinna uwzględniać:

- BMI ≥ 40 ;
- BMI ≥ 35 z co najmniej dwoma współistniejącymi schorzeniami związanymi z otyłością, takimi jak cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), nadciśnienie, zespół bezdechu w śnie, choroby układu oddechowego, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, zapalenie kości i stawów, zaburzenia lipidowe, żołądkowo-jelitowe, choroby serca;
- utrzymująca się niemożność stopniowej utraty masy ciała pomimo podejmowanych w tym kierunku wysiłków [66, 67].

Kamienie milowe w rozwoju procedur bariatrycznych

Publikacje napisane zarówno w XX wieku, jak i w pierwszych latach obecnego wieku przedstawiały długą listę różnych procedur chirurgicznych (tab. II), mimo że wiele z nich było nadmiernie optymistyczne. Obecnie, procedury bariatryczne postrzegane są jako zabiegi metaboliczne, co jest wynikiem raczej wyciągania wniosków z długotrwałych ich efektów niż ewolucyjnego podejścia [68, 69].

W ostatnich latach procedury bariatryczne grupowane są w trzech kategoriach:

1. Procedury wyłączające, które zmniejszają objętość żołądka lub limitują objętość pobieranego pokarmu (mankietowa resekcja żołądka — SG, *sleeve gastrectomy*; regulowana opaska żołądkowa; eksperymentalna procedura — plikacja żołądkowa — GP, *gastric plication*) [70].
2. Procedury ograniczające wchłanianie (wyłączenie trzustkowo-żółciowe — BPD, *biliopancreatic diversion*; wyłączenie trzustkowo-żółciowe — wyłączenie dwunastnicze — BPD-DS, *biliopancreatic diversion with duodenal switch*). Procedury ograniczające wchłanianie zmieniają kierunek przepływu żółci i enzymów trzustkowych, zmniejszają objętość przewodu pokarmowego biorącego udział we wchłanianiu składników pokarmowych [71].
3. Kombinacja procedur wyłączających i ograniczających wchłanianie (wyłączenie żołądkowo-jelitowe na pętli Roux-en-Y, zwane RYGB; miniwyłączenie żołądkowo-jelitowe — MGB, *mini-gastric bypass*) [72].

Tabela II. Historia procedur bariatrycznych

Rok	Procedura
1954–1970	Połączenie jelitowe
1967–1995	Wyłączenie żołądkowo-jelitowe
1978–1985	Poziome wyłączenie żołądkowo-jelitowe
1980–1990	Pionowe wyłączenie żołądkowo-jelitowe
1978–nadal	Wyłączenie trzustkowo-żółciowe
1990–2000	Wyłączenie trzustkowo-żółciowe — wyłączenie dwunastnicze
1990–2000	Pionowa plastyka żołądkowa
1990–2000	Nieregulowana opaska żołądkowa
1990–nadal	Regulowana opaska żołądkowa
1993	Laparoskopowa regulowana opaska żołądkowa
1995	Laparoskopowe wyłączenie żołądkowo-jelitowe na pętli Roux-en-Y
2000–nadal	Mankietowa resekcja żołądka
2002	Laparoskopowa mankieta resekcja żołądka
2005–nadal	Plikacja krzywizny większej żołądka
2010–nadal	Procedury endoskopowe

Kombinacja procedur ograniczających i wyłączających wchłanianie

Procedury te mają zarówno komponenty ograniczające, jak i wyłączające wchłanianie. Wyłączenie żołądkowo-jelitowe, RYGB, jest zmodyfikowaną procedurą częściowego pionowego wyłączenia żołądkowo-jelitowego.

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wyraźnie wskazują, że główne skutki procedur bariatrycznych, szczególnie RYGB i GP, nie mogą być tłumaczone tylko efektami wywołanymi ograniczeniem pobierania pokarmu. Wykazano, że procedury bariatryczne powodują wiele skutków, takich jak zmiany w wydzielaniu hormonów przewodu pokarmowego, wydatkowaniu energii, kolonizacji bakterii jelitowych, w metabolizmie kwasów żółciowych, a także są przyczyną zmian epigenetycznych modyfikujących ekspresję genów [73]. Okazało się także, że wszystkie te zmiany mają ogromny wpływ na poprawę negatywnych skutków wielu chorób, między innymi cukrzycy.

Począwszy od 1993 roku, wszystkie obecnie stosowane zabiegi bariatryczne zostały zmodyfikowane przez wdrożenie laparoskopii i innych technik chirurgicznych.

Zabiegi bariatryczne, zarówno wyłączające, jak i kombinacje wyłączających oraz ograniczających, są obarczone skutkami ubocznymi, które mimo tego, że liczbowo nie przekraczają 3%, wywołują poważne problemy zdrowotne (tab. III).

Tabela III. Negatywne efekty metod restrykcyjnych i restrykcyjno-wyłączających

Powikłania chirurgiczne	Zwężenie
	Nieszczelność/przeciek
	Rozejście się zespolenia
	Przetoka w zespoleniu
	Zwężenie zespolenia
	Przepuklina wewnętrzna
	Zsuniecie się przewiązki (30%)
	Migracja przewiązki do światła żołądka
	Późne problemy związane z przewiązką a wymagające reoperacji (50%)
Przewód pokarmowy	Wymioty/ulewania
	Powikłania zakrzepowo-zatorowe
	Owrzodzenie w zespoleniu
	Obrzęk zespolenia
	Refluks żołądkowo-przełykowy
	Przerostowe poszerzenie przełyku
	Pokarmowe bezoary w proksymalnej części przedzielnego żołądka
	<i>Dumping syndrome</i>
	Żółciowopochodne przewlekłe zapalenie żołądka
Powikłania metaboliczne	Niedobory witaminowe
	Obniżony poziom wapnia
	Niska efektywność dodatków słodzących
Powikłania endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy
	Podwyższony poziom GLP-1

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) – glukagonopodobny peptyd-1

Większość dostępnych publikacji ocenia ryzyko śmiertelności zabiegów bariatrycznych we wczesnym okresie pooperacyjnym na około 1%. Współautor tego opracowania (M.D.) po wykonaniu 350 zabiegów bariatrycznych w ciągu ostatnich 10 lat donosi o wystąpieniu skutków ubocznych u około 5% pacjentów (krwawienie, przeciekanie, przetoki).

Metaboliczne i endokrynne aspekty zabiegów bariatrycznych

W ostatnich 15 latach stwierdzono, że skutki zabiegów bariatrycznych mają znacznie większy zasięg i mogą zaważyć na regulacji wewnątrzkomórkowego metabolizmu. Wykazano, że kombinacja zabiegów wyłączających i ograniczających wchłanianie nie tylko obniża masę ciała chorobliwie otyłych pacjentów, ale także wpływa na wszystk-

Tabela IV. Zmiany hormonów po zabiegach bariatrycznych

Hormony	Rękawowa resekcja żołądka	By-pass żołądkowy
Grelina	↓ ↔	↓↑
PYY ₃₋₃₆	↑	↑
GLP-1	↑	↑
Leptyna	↓	↓
Insulina	↔	↓
OXM	↔	↑
Adiponektyna	↔	↑
Rezystyna	↓	↔
Amylina	↔	↓
CCK	↑	↔

↑ wzrost; ↓ spadek; ↔ brak zmian; PYY₃₋₃₆ (peptide YY) – peptyd YY, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) – glukagonopodobny peptyd-1, OXM (oxyntomodulin) – oksyntomodulina, CCK (cholecystokinin) – cholecystokina

ie komponenty syndromu metabolicznego (nadciśnienie, cukrzyca typu 2, hiperlipidemie, choroby serca, zakrzepicę, stłuszczenie wątroby), które poprzednio były uważane za autonomiczne choroby.

Ponad wszelką wątpliwość udowodniono, że chirurgiczne wyłączenie dwunastnicy i pierwszej części jelita cienkiego spowodowało (na zasadzie działania inkretyn) unormowanie metabolizmu glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2. W 10-letnich obserwacjach [74] odkryto, że wyłączenie dwunastnicy było także skuteczne w długotrwałej regulacji metabolizmu glukozy u nieotyłych pacjentów. Liczne badania sugerują, że pooperacyjne zmiany hormonów mogą być ściśle związane ze stopniem utraty masy ciała oraz redukcją pobierania energii (tab. IV) [75].

Pooperacyjne obniżenie stężenia greliny z równoległym wzrostem stężenia PYY i GLP-1 mogą wpływać na zmniejszenie głodu i stymulację sytości. Wykazano także, że pooperacyjne zmiany w stężeniu tych hormonów mogą rzutować na aktywność struktur mózgowych w odpowiedzi na sygnały z ośrodka apetytu [76].

Peptydy jelitowe mogące przekraczać barierę krew-mózg i indukujące aktywność neuronów są prawdopodobnymi czynnikami warunkującymi efekty zabiegów bariatrycznych. Grelina, PYY, GLP-1, CCK, insulina i leptyna, wydzielane w narządach obwodowych, mogą działać pośrednio za pomocą nerwu błędnego lub bezpośrednio na docelowe obszary podwzgórza [77–79].

Najważniejsze hormonalne zmiany po zabiegach bariatrycznych

Cholecystokina

Poposiłkowe stężenie CCK wzrosło po zabiegu bariatrycznym prawdopodobnie na skutek stymulacji nerwów

sympatycznych. Uważa się, że wysoki poziom CCK wpływa na zwiększenie sytości oraz poprawia homeostazę glukozy po RYGB [80].

Sekretyna

Zabiegi bariatryczne obniżały poposiłkowe stężenie sekretyny, ale efekt ten był zależny od rodzaju operacji. Wyniki wcześniejszych badań sugerowały, że żołądkowo-jelitowe zespolenia zawierające dużą liczbę komórek wydzielających sekretynę, mogą zapobiegać dysfunkcji trzustki po gastrektomii i innych chirurgicznych rekonstrukcjach [80].

Gastryna

Redukcja liczby komórek G na skutek procedur bariatrycznych (RYGB) obniżała sekrecję gastryny. Można sugerować, że wzrost stężenia sekretyny i somatostatyny po zabiegu bariatrycznym także wpływa na hamowanie sekrecji gastryny. Niektóre zabiegi bariatryczne (opaska żołądkowa, rękawowa resekcja) mogą skutkować wzrostem stężenia gastryny, ale wyniki te nie są jednoznaczne [80].

Motylin

Wykazano, że po RYGB poziom motyliny jest obniżony równolegle ze stopniem odczuwania głodu, co zapoczątkowuje fazę III MMC [23].

Anoreksygenne i oreksygenne hormony jelitowe

Wydzielanie anoreksygennych hormonów jelitowych – GLP-1, PYY₃₋₃₆ i OXM było zwiększone po zabiegu bariatrycznym u wielu pacjentów.

Stały wzrost stężenia GLP-1 po podaniu glukozy obserwowano u pacjentów po zabiegu RYGB podobnie jak stężenia GIP i PYY₃₋₃₆. Pomimo długo utrzymujących się zmian w stężeniu inkretyn (nawet do 2 miesięcy po zabiegu) konieczne są dalsze badania mające pomóc zrozumieć rolę tych hormonów w regulacji bilansu energetycznego [80].

Stężenie greliny wzrasta na skutek ograniczenia pobierania energii i może negatywnie wpływać na skutki manipulacji dietetycznych w kontroli otyłości po zabiegu

bariatrycznym. Udział greliny w krótko- i długotrwałych regulacjach procesów metabolicznych po zabiegach chirurgicznych jest kontrowersyjny, uzależniony od rodzaju zabiegu i stanu pacjenta [81]. Zastosowanie opaski żołądkowej wywołało wzrost stężenia greliny. Wyniki badań prowadzonych przez 12 miesięcy u 33 pacjentów poddanych RYGB wyraźnie wykazały ujemną korelację między stężeniem greliny i stopniem utraty masy ciała. Niestety, nie wszystkie wyniki badań ujawniły taki wpływ RYGB na stężenie greliny u pacjentów i modeli zwierzęcych [82, 83]. Interesujące wyniki uzyskali Dirksen i wsp. [84], wykazując, że usunięcie gruczołów żołądkowych syntetyzujących grelinę podczas zabiegu rękawowej resekcji żołądkowej, spowodowało istotne obniżenie stężenia krążącej greliny [82, 83].

Wyniki doświadczeń

Zabiegi chirurgiczne wywierają wpływ na neuroendokrynną status pacjenta, który jest niemożliwy do porównania z efektami operacji „kontrolnej”. W takich przypadkach konieczne jest określenie wpływu samej operacji bariatrycznej na zmiany hormonalne.

Dlatego też celem naszych eksperymentów prowadzonych na nieotyłych szczurach było porównanie wpływu różnych zabiegów chirurgicznych na neuroendokrynną status zdrowych zwierząt.

Dorosłe samce szczurów poddano laparotomii, rękawowej resekcji żołądka lub plikacji żołądkowej. Po 14 dniach pobrano krew, podwzgórze, przysadkę i nadnercza. Podwzgórzowy poziom neurotransmitera, Met-enkefaliny, był podwyższony u szczurów poddanych rękawowej resekcji żołądkowej i obniżony po plikacji żołądkowej. Zabiegi bariatryczne wpłynęły na aktywność osi przysadkowo-nadnerczowej, powodując obniżenie poziomu ACTH w przysadce z jednoczesnym wzrostem kortykosteronu w nadnerczach i krwi (tab. V). Laparotomia spowodowała tylko wzrost poziomu kortykosteronu w porównaniu ze szczurami kontrolnymi [85].

Publikowane w ostatnich latach wyniki metaanaliz wskazują na pozytywny wpływ procedur bariatrycznych na metabolizm glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 [86, 87].

Tabela V. Neuroendokrynnie zmiany po zabiegach bariatrycznych u nieotyłych szczurów

	Podwzgórzowa Met-enkefalina [pmol/mg tk.]	Przysadkowa ACTH [pmol/mg tk.]	Nadnerczowy kortykosteron [nmol/mg tk.]	Osoczkowy kortykosteron [nmol/ml]
Kontrola	4,1 ± 0,03	0,43 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,028 ± 0,002
Laparotomia	3,9 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,042 ± 0,003*
Gastrektomia rękawowa	6,5 ± 0,11*	0,27 ± 0,01*	0,23 ± 0,02*	0,200 ± 0,03*
Plikacja żołądkowa	3,1 ± 0,01*	0,24 ± 0,01*	0,24 ± 0,02*	0,110 ± 0,01*

*P < 0,001 w stosunku do kontroli

Tabela VI. Wpływ laparoskopowej rękawowej gastrektomii na aktywność nadnerczy i trzustki u nieotyłych prosiąt

	Nadnercza		Trzustka	
	Kontrola		Doświadczenie	
	Kortyzol [pmol/ml]		Insulina [μIU/ml]	
Poziom w osoczu krwi	87,35 ± 5,82	145,72 ± 9,93*	1,91 ± 0,90	15,74 ± 0,71*
	Nadnercza [pmol/mg]		Trzustka [μIU/mg]	
Koncentracja	2,57 ± 0,16	13,74 ± 0,61*	8,05 ± 0,72	5,65 ± 0,43*
Wydzielanie <i>in vitro</i>	Nadnercza (fmol/mg/20')		Trzustka (nIU/mg/20')	
• podstawowe	11,86 ± 0,60	25,13 ± 0,91*	4,82 ± 0,23	6,19 ± 0,34*
• stymulowane	Deksametazon		Hiperglikemia	
	11,37 ± 0,59	7,75 ± 0,30 ^a	3,96 ± 0,12 ^a	3,62 ± 0,11 ^a

*P < 0,05–0,001 między kontrolnymi i doświadczalnymi prosiętami, ^aP < 0,001 między podstawowym i stymulowanym wydzielaniem hormonów

Doświadczenia wykonane na świniach (nieotyłych) wykazały, że po 30 dniach od rękawowej resekcji żołądka przeprowadzonej laparoskopowo, aktywność nadnerczy i trzustki była istotnie zmieniona (tab. VI, dane niepublikowane). Stężenie kortyzolu w osoczu krwi, nadnerczach i jego wydzielanie *in vitro* z gruczołu były istotnie wyższe po zabiegu bariatrycznym. Niespodziewanie stężenie insuliny we krwi i trzustce było niższe u świń doświadczalnych. Bazalne wydzielanie *in vitro* insuliny z trzustki było natomiast podwyższone, a hiperglikemiczne medium obniżyło zdolność trzustki do sekrecji insuliny.

Uzyskane wyniki tego eksperymentu potwierdzają wpływ zabiegu bariatrycznego (przynajmniej rękawowej resekcji żołądka) na aktywność nadnerczy i trzustki zdrowych świń i pozwalają sugerować, że regulacja metabolizmu glukozy u otyłych osobników może być także ulepszona [88].

Przypuszcza się, że ryzyko zabiegów bariatrycznych może być związane z zaburzeniem interakcji neuroendokrynej na poziomie mózgu i w narządach obwodowych niezależnie od zaburzeń układu trawiennego.

Wcześniejsze doświadczenia wykonane na różnych modelach zwierzęcych wykazały zmiany endogennej peptydu opioidowego, Met-enkefaliny, zaangażowanej w regulację bólu, apetytu, greliny i reakcji stresowej [85]. Wykazano także, że Met-enkefalina współdziała z greliną na poziomie przewodu pokarmowego i centralnego układu nerwowego w reakcji stresowej [85]. Dlatego też włączono badania zmian stężenia Met-enkefaliny i greliny do profilu hormonalnego pacjentów poddanych zabiegom bariatrycznym.

W trakcie rutynowych badań pobrano krew od pacjentów 24 godziny przed i 72 godziny po zabiegu bariatrycznym. Zabieg bariatryczny istotnie obniżył stężenie Met-enkefaliny w krwi kobiet i zwiększył stężenie greliny w osoczu krwi wszystkich pacjentów (tab. VII, dane niepublikowane). Należy podkreślić, że pomimo zróżnicowanych poziomów wyjściowych w krwi kobiet i mężczyzn, odsetek zmian hormonów był podobny u obojga płci.

Tabela VII. Stężenie met-enkefaliny i greliny w osoczu krwi pacjentów przed i po zabiegu bariatrii

	Kobiety	Mężczyźni
Met-enkefalina [pmol/ml]		
A (n = 30)	1,05 ± 0,04	1,14 ± 0,05 ^a
B (n = 30)	0,44 ± 0,02*	0,50 ± 0,02*
Grelina [fmol/ml]		
A (n = 20)	22,9 ± 0,01	31,83 ± 2,56 ^a
B (n = 20)	30,01 ± 2,50*	41,41 ± 2,99** ^a

A – 24 h przed zabiegiem, B – 72 h po zabiegu, *P < 0,01 między A i B, ^aP < 0,05 pomiędzy kobietami i mężczyznami, **P < 0,01 między kobietami i mężczyznami

Procedury bariatryczne są bezpieczne i efektywne zarówno pod względem utraty masy ciała, jak i kontroli współistniejących chorób u otyłych pacjentów. Procedury ograniczające wchłanianie mają silniejszy wpływ na utratę masy ciała, ale pacjentom zagraża także większe niebezpieczeństwo niedożywienia. Zarówno RYGB, jak i rękawowa resekcja żołądka dają podobne wyniki z niewielkim ryzykiem niedożywienia i hipowitaminozy [89].

Podsumowanie

Głód i sytość regulowane są przez interakcję sygnałów nerwowych i endokrynnych. Sygnalizacja nerwowa i hormonalna regulująca pobieranie pokarmu zgodnie z zapotrzebowaniem energetycznym odbywa się między podwzgórzem, strukturami ośrodkowego układu nerwowego, organami obwodowymi, przede wszystkim układem pokarmowym oraz tkanką tłuszczową.

Postrzeżenie tkanki tłuszczowej zmieniło się od definicji organu będącego tylko magazynem lipidów do uznania jej jako narządu endokrynnego regulującego homeostazę energetyczną, metabolizm, a także zapalne i immunologiczne reakcje dzięki wydzielaniu wielu bioaktywnych cząsteczek zwanych adipokinami.

Prawidłowa fizjologicznie tkanka tłuszczowa wydziela adipokiny działające przeciwzapalnie, kardioprotekcyjnie, stymulujące aktywność insuliny. Jednak w przypadku nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej ten korzystny schemat wydzielania adipokin zmienia się w profil prozapalny, insulinooporny i aterogenny, powodując patologiczne zmiany w organizmie.

Niezwykle ważne jest zrozumienie, że zabieg bariatryczny nie jest skutecznym rozwiązaniem dla wszystkich pacjentów i powinien być rekomendowany tylko w przypadku braku skuteczności innych metod. Ponadto, zabieg bariatryczny może być stosowany tylko w przypadku chorobliwej otyłości zagrażającej życiu. Długotrwałe obserwacje zmian profilu hormonalnego są niezbędne i powinny być obowiązkowe.

Finansowanie

DS-3243/KFiEZ/17-18

Piśmiennictwo

- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000; 404(6778): 632–634, doi: [10.1038/35007504](#), indexed in Pubmed: [10766249](#).
- Dhillon WS. Appetite regulation: an overview. *Thyroid*. 2007; 17(5): 433–445, doi: [10.1089/thy.2007.0018](#), indexed in Pubmed: [17542673](#).
- de Lima-Júnior JC, Velloso LA, Geloneze B. The Obese Brain—Effects of Bariatric Surgery on Energy Balance Neurocircuitry. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17(10): 57, doi: [10.1007/s11883-015-0536-3](#), indexed in Pubmed: [26300554](#).
- World Health Organization. Report of a WHO Consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic Geneva, Switzerland WHO, 2000.
- World Health Organisation. Ten facts on obesity 2013 (5/9/2013). <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/index.html>.
- Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007; 29: 1–5, doi: [10.1093/epirev/mxm012](#), indexed in Pubmed: [17569676](#).
- Kozakowski J, Lebowitz HE, Zgliczyński W, et al. Gastric Contractility Modulation — a novel method for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(5): 579–584, doi: [10.5603/EP.2017.0061](#), indexed in Pubmed: [29168547](#).
- Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7631): 1194–1199, doi: [10.1136/bmj.39385.413113.25](#), indexed in Pubmed: [18006966](#).
- Rodgers S, Burnet R, Goss A, et al. Jaw wiring in treatment of obesity. *Lancet*. 1977; 1(8024): 1221–1222, indexed in Pubmed: [68326](#).
- Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg*. 2009; 19(12): 1605–1611, doi: [10.1007/s11695-009-0014-5](#), indexed in Pubmed: [19885707](#).
- Beck B. Neuropeptides and obesity. *Nutrition*. 2000; 16(10): 916–923, doi: [10.1016/s0899-9007\(00\)00410-x](#).
- Steele CA, Cuthbertson DJ, MacFarlane IA, et al. Hypothalamic obesity: prevalence, associations and longitudinal trends in weight in a specialist adult neuroendocrine clinic. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(4): 501–507, doi: [10.1530/EJE-12-0792](#), indexed in Pubmed: [23293322](#).
- Menyhárt J, Wittmann G, Hrabovszky E, et al. Interconnection between orexigenic neuropeptide Y- and anorexigenic alpha-melanocyte stimulating hormone-synthesizing neuronal systems of the human hypothalamus. *Brain Res*. 2006; 1076(1): 101–105, doi: [10.1016/j.brainres.2005.12.118](#), indexed in Pubmed: [16473335](#).
- Williams KW, Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. *Nat Neurosci*. 2011; 14(3): 277–278, doi: [10.1038/nn0311-277](#), indexed in Pubmed: [21346745](#).
- Zhan C, Zhou J, Feng Q, et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci*. 2013; 33(8): 3624–3632, doi: [10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013](#), indexed in Pubmed: [23426689](#).
- Lei L, Gu Y, Murphy JG, et al. Brainstem raphe pallidus and the adjacent area contain a novel action site in the melanocortin circuitry regulating energy balance. *Life Sci J*. 2008; 5(3): 1–13.
- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117(1): 13–23, doi: [10.1172/JCI30227](#), indexed in Pubmed: [17200702](#).
- Bloomgarden ZT. Gut and adipocyte peptides. *Diabetes Care*. 2006; 29(2): 450–456, indexed in Pubmed: [16443906](#).
- Ockander L, Hedenbro JL, Rehfeld JF, et al. Jejunoileal bypass changes the duodenal cholecystokinin and somatostatin cell density. *Obes Surg*. 2003; 13(4): 584–590, doi: [10.1381/096089203322190781](#), indexed in Pubmed: [12935359](#).
- Matson CA, Reid DF, Cannon TA, et al. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278(4): R882–R890, doi: [10.1152/ajpregu.2000.278.4.R882](#), indexed in Pubmed: [10749775](#).
- Whitmore TE, Holloway JL, Lofton-Day CE, et al. Human secretin (SCT): gene structure, chromosome location, and distribution of mRNA. *Cytogenet Cell Genet*. 2000; 90(1-2): 47–52, doi: [10.1159/000015658](#), indexed in Pubmed: [11060443](#).
- Baldwin GS, Patel O, Shulkes A. Evolution of gastrointestinal hormones: the cholecystokinin/gastrin family. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(1): 77–88, doi: [10.1097/MED.0b013e328334e535](#), indexed in Pubmed: [19952740](#).
- Sanger GJ, Wang Y, Hobson A, et al. Motilin: towards a new understanding of the gastrointestinal neuropharmacology and therapeutic use of motilin receptor agonists. *Br J Pharmacol*. 2013; 170(7): 1323–1332, doi: [10.1111/bph.12075](#), indexed in Pubmed: [23189978](#).
- Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev*. 2015; 67(1): 118–175, doi: [10.1124/pr.112.006536](#), indexed in Pubmed: [25428932](#).
- Amato A, Baldassano S, Mulè F. GLP2: an underestimated signal for improving glycaemic control and insulin sensitivity. *J Endocrinol*. 2016; 229(2): R57–R66, doi: [10.1530/JOE-16-0035](#), indexed in Pubmed: [27048234](#).
- Nauck M, Schmidt WE, Ebert R, et al. Insulinotropic properties of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in man: interactions with glucose, phenylalanine, and cholecystokinin-8. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69(3): 654–662, doi: [10.1210/jcem-69-3-654](#), indexed in Pubmed: [2668324](#).
- Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(8): 673–688, doi: [10.1111/dom.12251](#), indexed in Pubmed: [24373150](#).
- Vidal J, de Hollanda A, Jiménez A. GLP-1 is not the key mediator of the health benefits of metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;

- 12(6): 1225–1229, doi: [10.1016/j.soard.2016.02.029](https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.02.029), indexed in Pubmed: [27313195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313195/).
29. Gourcerol G, St-Pierre DH, Taché Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept.* 2007; 141(1-3): 1–7, doi: [10.1016/j.regpep.2006.12.023](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2006.12.023), indexed in Pubmed: [17321609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321609/).
30. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJB, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology.* 2006; 147(1): 3–8, doi: [10.1210/en.2005-0972](https://doi.org/10.1210/en.2005-0972), indexed in Pubmed: [16166213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16166213/).
31. Laferrère B, Swerdlow N, Bawa B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 4072–4076, doi: [10.1210/jc.2009-2767](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2767), indexed in Pubmed: [20501690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501690/).
32. Willesen MG, Kristensen P, Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology.* 1999; 70(5): 306–316, doi: [10.1159/000054491](https://doi.org/10.1159/000054491), indexed in Pubmed: [10567856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10567856/).
33. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999; 402(6762): 656–660, doi: [10.1038/45230](https://doi.org/10.1038/45230), indexed in Pubmed: [10604470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604470/).
34. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 2000; 141(11): 4255–4261, doi: [10.1210/endo.141.11.7757](https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7757), indexed in Pubmed: [11089560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11089560/).
35. Pournaras DJ, le Roux CW. Ghrelin and metabolic surgery. *Int J Pept.* 2010; 2010, doi: [10.1155/2010/217267](https://doi.org/10.1155/2010/217267), indexed in Pubmed: [20700402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20700402/).
36. Dickson SL, Egecioglu E, Landgren S, et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 340(1): 80–87, doi: [10.1016/j.mce.2011.02.017](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.02.017), indexed in Pubmed: [21354264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354264/).
37. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2012; 79(8): 807–814, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182662098](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182662098), indexed in Pubmed: [22915176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22915176/).
38. Gosnell BA, Levine AS. Reward systems and food intake: role of opioids. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33 Suppl 2: S54–S58, doi: [10.1038/ijo.2009.73](https://doi.org/10.1038/ijo.2009.73), indexed in Pubmed: [19528981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528981/).
39. Davis CA, Levitan RD, Reid C, et al. Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(6): 1220–1225, doi: [10.1038/oby.2009.52](https://doi.org/10.1038/oby.2009.52), indexed in Pubmed: [19282821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282821/).
40. Guillemin R. Somatostatin: the beginnings, 1972. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 286(1-2): 3–4, doi: [10.1016/j.mce.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.025), indexed in Pubmed: [18395969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395969/).
41. Rigamonti AE, Cella SG, Bonomo SM, et al. Effect of somatostatin infusion on peptide YY secretion: studies in the acute and recovery phase of anorexia nervosa and in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(3): 421–427, doi: [10.1530/EJE-11-0312](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0312), indexed in Pubmed: [21677050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677050/).
42. Martinez V. Somatostatin. *Handbook of Biologically Active Peptides.* 2013: 1320–1329, doi: [10.1016/b978-0-12-385095-9.00180-9](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385095-9.00180-9).
43. Ando H. Somatostatin. *Handbook of Hormones.* 2016: 36-e5–4, doi: [10.1016/b978-0-12-801028-0.00005-2](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801028-0.00005-2).
44. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol.* 2011; 174(1): 1–4, doi: [10.1016/j.ygcen.2011.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.06.018), indexed in Pubmed: [21781968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781968/).
45. Bilir BE, Güldiken S, Tunçbilek N, et al. The effects of fat distribution and some adipokines on insulin resistance. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(3): 277–282, doi: [10.5603/EP.a2016.0023](https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0023), indexed in Pubmed: [26884292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884292/).
46. García-Solís P, García OP, Hernández-Puga G, et al. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(3): 292–303, doi: [10.5603/EP.2018.0032](https://doi.org/10.5603/EP.2018.0032), indexed in Pubmed: [29952420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952420/).
47. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(5 Suppl): S192–S203, doi: [doi:10.2223/JPED.1709](https://doi.org/10.2223/JPED.1709), indexed in Pubmed: [17989837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989837/).
48. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines—energy regulation from the human perspective. *J Nutr.* 2006; 136(7 Suppl): 1935S–1939S, doi: [10.1093/jn/136.7.1935S](https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1935S), indexed in Pubmed: [16772463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772463/).
49. Krysiak R, Żmuda W, Marek B, et al. Age may determine the effect of hypolipidemic agents on plasma adipokine levels in patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(3): 271–276, doi: [10.5603/EP.a2016.0019](https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0019), indexed in Pubmed: [26884289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884289/).
50. Baranowska-Bik A, Baranowska B, Martyńska L, et al. Adipokine profile in patients with anorexia nervosa. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(4): 422–429, doi: [10.5603/EP.a2017.0035](https://doi.org/10.5603/EP.a2017.0035), indexed in Pubmed: [28604943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28604943/).
51. Sirbu AE, Buburuzan L, Kevorkian S, et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(3): 252–258, doi: [10.5603/EP.a2018.0026](https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0026), indexed in Pubmed: [29645064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645064/).
52. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(6704): 763–770, doi: [10.1038/27376](https://doi.org/10.1038/27376), indexed in Pubmed: [9796811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9796811/).
53. Khan SM, Hamnvik OPR, Brinkoetter M, et al. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J.* 2012; 53(4): 671–679, doi: [10.3349/ymj.2012.53.4.671](https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.671), indexed in Pubmed: [22665330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665330/).
54. Hwa JJ, Fawzi AB, Graziano MP, et al. Leptin increases energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in ob/ob mice. *Am J Physiol.* 1997; 272(4 Pt 2): R1204–R1209, doi: [10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1204](https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1204), indexed in Pubmed: [9140021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9140021/).
55. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13(1): 18–23, indexed in Pubmed: [11750858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11750858/).
56. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409(6818): 307–312, doi: [10.1038/35053000](https://doi.org/10.1038/35053000), indexed in Pubmed: [11201732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201732/).
57. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2563–2568, doi: [10.1210/jc.2004-0518](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0518), indexed in Pubmed: [15181024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181024/).
58. Wojciechowska C, Jacheć W, Romuk E, et al. The effect of BMI, serum leptin, and adiponectin levels on prognosis in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(1): 26–34, doi: [10.5603/EP.2017.0005](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0005), indexed in Pubmed: [28255978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255978/).
59. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005; 6(2): 7–14, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.003), indexed in Pubmed: [15823491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823491/).
60. Siemińska L, Borowski A, Marek B, et al. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(2): 120–127, doi: [10.5603/EP.a2018.0006](https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0006), indexed in Pubmed: [29465157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465157/).

61. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26(3): 439–451, doi: [10.1210/er.2005-0005](#), indexed in Pubmed: [15897298](#).
62. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307(5708): 426–430, doi: [10.1126/science.1097243](#), indexed in Pubmed: [15604363](#).
63. Davutoglu M, Ozkaya M, Guler E, et al. Plasma visfatin concentrations in childhood obesity: relationships with insulin resistance and anthropometric indices. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139(1-2): 22–27, doi: [smw-12400](#), indexed in Pubmed: [19142752](#).
64. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 60, doi: [10.1186/1471-2350-12-60](#), indexed in Pubmed: [21526992](#).
65. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012; 41(2): 176–182, doi: [10.1007/s12020-011-9572-0](#), indexed in Pubmed: [22139797](#).
66. Tham JCh, leRoux CW. Benefits of bariatric surgery and perioperative surgical safety. *EMJ Diabet.* 2015; 3: 66–71.
67. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, et al. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2): CD003641, doi: [10.1002/14651858.CD003641.pub3](#), indexed in Pubmed: [19370590](#).
68. Lucchese M, Scopinaro N. Metabolic surgery. In: Buchwald H. ed. Minimally invasive bariatric and metabolic surgery: principles and technical aspects. Springer 2015: 69–79.
69. Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg.* 2002; 194(3): 367–375, doi: [10.1016/s1072-7515\(01\)01175-9](#).
70. Moshiri M, Osman S, Robinson TJ, et al. Evolution of bariatric surgery: a historical perspective. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201(1): W40–W48, doi: [10.2214/AJR.12.10131](#), indexed in Pubmed: [23789695](#).
71. Chang SH, Stoll CRT, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014; 149(3): 275–287, doi: [10.1001/jama-surg.2013.3654](#), indexed in Pubmed: [24352617](#).
72. Melissas J. The bariatric multidisciplinary center. Lucchese M, Scopinaro N. ed. Minimally invasive bariatric and metabolic surgery: principles and technical aspects 2015: 59–67.
73. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007; 246(5): 780–785, doi: [10.1097/SLA.0b013e3180caa3e3](#), indexed in Pubmed: [17968169](#).
74. Demirpence M, Yilmaz H, Colak A, et al. The effect of sleeve gastrectomy on serum irisin levels in patients with morbid obesity. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(5): 481–486, doi: [10.5603/EP.a2016.0029](#), indexed in Pubmed: [26884298](#).
75. Laferrière B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7): 2479–2485, doi: [10.1210/jc.2007-2851](#), indexed in Pubmed: [18430778](#).
76. Chan JL, Mun EC, Stoyneva V, et al. Peptide YY levels are elevated after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(2): 194–198, doi: [10.1038/oby.2006.25](#), indexed in Pubmed: [16571843](#).
77. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110(4): 571–584, doi: [10.1016/j.jada.2009.12.023](#), indexed in Pubmed: [20338283](#).
78. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346(21): 1623–1630, doi: [10.1056/NEJMoa012908](#), indexed in Pubmed: [12023994](#).
79. Reinehr T, Roth CL, Schernthaner GH, et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obes Surg.* 2007; 17(12): 1571–1577, doi: [10.1007/s11695-007-9323-8](#), indexed in Pubmed: [18046613](#).
80. Zwirska-Korczala K, Konturek SJ, Sodowski M, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58 Suppl 1: 13–35, indexed in Pubmed: [17443025](#).
81. Christou NV, Look D, McLean AP. Pre- and post-prandial plasma ghrelin levels do not correlate with satiety or failure to achieve a successful outcome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2005; 15(7): 1017–1023, doi: [10.1381/0960892054621071](#), indexed in Pubmed: [16105400](#).
82. Gonzalez-Campoy JM, Richardson B, Richardson C, et al. Bariatric endocrinology: principles of medical practice. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 917813, doi: [10.1155/2014/917813](#), indexed in Pubmed: [24899894](#).
83. Lutz TA, Bueter M. The Use of Rat and Mouse Models in Bariatric Surgery Experiments. *Front Nutr.* 2016; 3: 25, doi: [10.3389/fnut.2016.00025](#), indexed in Pubmed: [27547753](#).
84. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37(11): 1452–1459, doi: [10.1038/ijo.2013.15](#), indexed in Pubmed: [23419600](#).
85. Pierzchała-Koziec K, Scanes CG, Zubel-Łojek J, et al. Met-enkephalin-like peptides and ghrelin mitigate negative effects of bariatric surgery in rats. *Acta Biol Cracovien ser Zool.* 2014; 55/56: 100–107.
86. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, et al. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg.* 2004; 70(1): 1–4; discussion 4, indexed in Pubmed: [14964537](#).
87. Fernández-Soto ML, Martín-Leyva A, González-Jiménez A, et al. Remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery - comparison between procedures. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(1): 18–25, doi: [10.5603/EP.2017.0004](#), indexed in Pubmed: [28255977](#).
88. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, et al. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides.* 2016; 77: 28–37, doi: [10.1016/j.peptides.2015.08.013](#), indexed in Pubmed: [26344355](#).
89. Ochner CN, Gibson C, Shanik M, et al. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35(2): 153–166, doi: [10.1038/ijo.2010.132](#), indexed in Pubmed: [20625384](#).