

VII. Streszczenie

Otyłość zaliczana jest do najważniejszych przewlekłych chorób niezakaźnych. Jest szóstym czynnikiem ryzyka, odpowiedzialnym za liczbę zgonów na świecie [98-102]. W ostatnich latach w Polsce obserwowana jest tendencja wzrostowa częstości występowania nadwagi i otyłości w populacji rozwojowej [107,109-117]. Tkanka tłuszczowa u osób otyłych, ulegając nieustannemu procesowi przebudowy, powoduje uogólniony, przewlekły stan zapalny o niskim (subklinicznym) nasileniu [72]. Występowanie otyłości w wieku rozwojowym jest bardzo niepokojące – ze względu na negatywne konsekwencje, które przenoszą się na wiek dorosły (m. in zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, nadciśnienie, kamica pęcherzyka żółciowego). Osoby z otyłością stanowią także wyzwanie dla działań chirurgicznych, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań okołoperacyjnych [119,120]. Otyłość utrudnia gojenie ran, wskutek destabilizacji pierwotnej macierzy, która stanowi podłoże do interakcji komórek biorących udział w gojeniu ran [122].

Zabieg operacyjny wyzwała miejscową reakcję zapalną i zaburzenia równowagi pomiędzy syntezą a degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej w mikrośrodowisku jamy otrzewnej. W wyniku zabiegu dochodzi do uwalniania czynnych biologicznie substancji, aktywacji MMP, które początkowo działając lokalnie, inicjują kaskadę wewnątrzystrojowych zjawisk określanych mianem reakcji zapalnej.

Unikatową rodziną w obrębie metaloproteinaz (MMP) stanowią żelatynazy do których zaliczamy MMP-2 (żelatynaza A) i MMP-9 (żelatynaza B) [16]. Jedną z najistotniejszych funkcji żelatynaz jest degradacja kolagenu typu IV, głównego składnika naczyniowej błony podstawnej. Uszkodzenie tej bariery ułatwia migrację komórek w czasie reakcji zapalnej i wędrowkę leukocytów do miejsca, w którym toczy się reakcja zapalna. Aktywacja leukocytów przejawia się między innymi zdolnością do fagocytozy oraz uwalnianiem cytokin pro- i antyzapalnych oraz MMP. Decyduje to o ich roli w procesie gojenia ran, tworzenia blizn, a więc i procesach naprawczych po zabiegach operacyjnych: przebudowie tkanki oraz tworzeniu się zrostów wewnątrz jamy otrzewnej [12,33]. Poznanie mechanizmów gojenia otrzewnej może poprawić wpływ na procesy włóknienia, m.in. rozwiązując problem zrostów, szpecących blizn i ran przewlekłych [38,52,57,58,59].

Celem pracy była próba wykazania potencjalnie niekorzystnego wpływu otyłości na procesy zachodzące w jamie otrzewnej w okresie około i pooperacyjnym u dzieci.

Materiał badawczy stanowił płyn uzyskany z płukania jamy otrzewnej 0,9% roztworem chlorku sodu bezpośrednio po wprowadzeniu trokarów do jamy brzusznej oraz

bezpośrednio przed ich usunięciem od 21 dzieci. Pacjenci nie wykazywali klinicznych i biochemicznych wykładników czynnego stanu zapalnego, co potwierdzono za pomocą oznaczeń stężenia CRP oraz leukocytozy we krwi obwodowej 24h przed zabiegiem. Zmiany zachodzące w środowisku otrzewnej wskutek zabiegu laparoskopowego oceniono na podstawie stężeń MMP-2, MMP-9, TIMP-1 oraz TIMP-2 na początku i pod koniec operacji.

W niniejszej pracy wykazano, że otyłość wiąże się z występowaniem subklinicznego, przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Zaobserwowano, że zabieg laparoskopowy wyzwała silniejszą ogólnoustrojową reakcję zapalną u dzieci otyłych w porównaniu do dzieci szczupłych czego odbiciem były wyższe wartości wykładników stanu zapalnego, badane 24h po zabiegu.

Różnice w stężeniu badanych metaloproteinaz i ich specyficznych inhibitorów bezpośrednio po wprowadzeniu trokarów jak i przed ich usunięciem u dzieci z prawidłową masą ciała i u dzieci z otyłością różnią się w znamieny sposób. Może to wskazywać na odmienny metabolizm macierzy zewnątrzkomórkowej w otrzewnej w zależności od masy ciała operowanych dzieci, co może mieć istotny wpływ na różnice w gojeniu otrzewnej w badanych grupach.

W niniejszej pracy zaobserwowano wyższe stężenia MMP-2 i MMP-9 w płynie uzyskanym pod koniec zabiegu u dzieci otyłych, zjawisko to może wydłużać okres gojenia ran wewnątrzotrzewnowych, spowodowanych operacją laparoskopową.

Summary

Obesity is considered to be the most important non-infectious disease. It is the sixth most common cause of death worldwide [98-102]. In recent years in Poland there has been a growing tendency in the incidence of obesity and overweight among Polish adolescents. Fat tissue in obese people by undergoing continuous rebuilding causes a continuous subclinical inflammatory condition [72]. The occurrence of obesity in the developmental age is alarming in terms of negative consequences in adulthood (e.g. metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, hypertension, cholelithiasis). Obese people are at substantial risk of complications of both para- and intra-surgical procedures [119,120], as compared to the normal weight population. Obesity also prolongs wound healing as a consequence of extracellular matrix destabilization, which is the basis for the interaction of cells involved in wound healing [122].

The operative procedure triggers a local inflammatory reaction and leads to imbalances between synthesis and degradation of the extracellular matrix in the peritoneal microenvironment. Surgery causes a release of biologically active substances and activates metalloproteinases, which initially act locally and initiate a cascade known as inflammation.

Gelatinases MMP-2 (gelatinase A) and MMP-9 (gelatinase B) make up a unique family of MMPs [16]. One of the most important functions of gelatinases is degradation of type IV collagen, a main component of the basement membrane. Damage to this barrier facilitates cell migration during the inflammatory reaction and may affect leukocyte migration to the inflammatory area. The activation of leukocytes is manifested by the ability of phagocytosis and release of *pro-/anti-inflammatory cytokines and MMPs*.

It determines their role in wound healing, scar formation and repair processes after surgery: tissue rebuilding and formation of peritoneal adhesions [12,33]. Better knowledge of peritoneal wound healing may improve the effect on fibrosis processes, e.g. solving the problem of prolonged, chronic wounds in children with obesity and those with normal body mass [38,52,57,58,59].

The aim of the study was an attempt to show a potentially adverse effect of obesity on the processes on going in the peritoneum in the course and after surgery in children.

The study material contained peritoneal fluid obtained from 21 children by rinsing the peritoneum with 0.9% NaCl directly after insertion of trocars to the abdominal cavity and before their removal. None of the patients showed the clinical or biochemical inflammatory indices, which was confirmed with CRP and peripheral leukocytosis 24h prior to surgery. Changes in the peritoneal environment due to laparoscopy were assessed taking into account

the concentrations of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 at the start and near the end of the operation.

In this review, the data demonstrate that obesity is associated with subclinical and chronic inflammation. In patients with high body weight, laparoscopy triggers more severe inflammation than in children with normal body weight.

Differences in the concentrations of MMPs and TIMPs directly after introduction of trocars to the abdominal cavity and before their removal in children with normal body mass and from obese children are significant. This can indicate different metabolism of the extracellular matrix in the peritoneum depending on body weight of the operated children, which can lead to differences in wound healing in the study groups.

The concentrations of MMP-2 and MMP-9 in the peritoneal fluid in obese patients were found to be higher than in children with normal body weight. This may prolong the healing period of wounds in the peritoneal cavity, caused by laparoscopy.