



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Ευάγγελος ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ

Διδακτορική Διατριβή

**“Μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της λαπαροσκοπικής
επιμήκους γαστρεκτομής.”**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Κ. ΠΑΠΑΜΑΡΓΑΡΙΤΗ

Ειδικευόμενου Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2015

© 2015 Δημήτριος Παπαμαργαρίτης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί τμήμα μιας σημαντικής έρευνας που γίνεται τα τελευταία χρόνια στη χειρουργική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νοσογόνου Παχυσαρκίας. Ως και σήμερα περισσότερες από 250 επεμβάσεις έχουν πραγματοποιηθεί στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας και περισσότερες από 30 πραγματοποιούνται ετησίως, καθιστώντας την πανεπιστημιακή χειρουργική κλινική ένα από τα κέντρα αναφοράς στον Ελλαδικό χώρο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής της διατριβής μου, τον καθηγητή χειρουργικής Κωνσταντίνο Χατζηθεοφίλου για τις ευκαιρίες που μου έδωσε και τον αναπληρωτή καθηγητή χειρουργικής Γεώργιο Τζοβάρα για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου και την βοήθειά του στη συγγραφή των άρθρων. Ευχαριστώ με θέρμη τον αναπληρωτή καθηγητή χειρουργικής Δημήτριο Ζαχαρούλη για την υποστήριξη του, την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεχίσω την έρευνά μου στην Αγγλία και την χρηματοδότηση που εξασφάλισε για την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μέσω της συνεργασίας με το Imperial College of London του Ηνωμένου Βασιλείου. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αναπληρωτή καθηγητή ενδοκρινολογίας Γεώργιο Κουκούλη για την υποστήριξη του, την καθοδήγηση σε κάθε φάση της διατριβής και τη βοήθειά στη συγγραφή των επιστημονικών άρθρων

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή ερευνητικής ιατρικής Carel W. le Roux ο οποίος με εμπιστεύτηκε από την πρώτη στιγμή της άφιξής μου στην Αγγλία και χωρίς τη συμβολή του οποίου η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την ειδική χειρουργό Ελένη Σιώκα για την αμέριστη συμπαράστασή της και τη βοήθειά της στη συλλογή δεδομένων. Θα ήταν παράλειψή μου να μην εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στο τμήμα Αιμοληψίας του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας για την ανιδιοτελή βοήθειά τους στην εισαγωγή φλεβοκαθετήρων και στην αιμοληψία των ασθενών.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αφιερώνεται στους γονείς μου Άννα και Κώστα για την συνεχή και αδιάκοπη ψυχολογική και οικονομική στήριξη σε όλες τις δύσκολες στιγμές κατά τη διάρκεια αυτών των χρόνων και στον αδερφό μου Γιάννη για την ανιδιοτελή στήριξή του και το γεγονός ότι πάντα μου έδινε κίνητρο να προσπαθώ περισσότερο. Τέλος αφιερώνεται

και στη σύντροφό μου Αθηνά την οποία είχα την τύχη να γνωρίσω στην αρχή αυτού του μαγευτικού ταξιδιού στον κόσμο της έρευνας και η οποία επέδειξε τεράστια υπομονή κατά τη διάρκεια όλων αυτών των χρόνων ώστε να πραγματοποιήσω τις φιλοδοξίες μου.

Δημήτρης Παπαμαργαρίτης

Δεκέμβριος 2014

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Προσωπικές Πληροφορίες

Όνοματεπώνυμο: Δημήτριος Παπαμαργαρίτης

Διεύθυνση: 3 Apartment, 30 East Bond Street, Leicester, LE1 4SX,
Ηνωμένο Βασίλειο

e-mail: ri-tis@hotmail.com

Ημερομηνία Γέννησης: 29/05/1983

Εκπαίδευση

01/10/2001 – 26/11/2007 : Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Αριστοτέλειου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

15/10/2008 – 20/02/2015: Υποψήφιος διδάκτωρ του Τμήματος Ιατρικής
του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

08/10/2013 – Σήμερα: Μεταπτυχιακές Σπουδές στο Πανεπιστήμιο
του Leicester
(Master of Research in Clinical Sciences)

Κλινική εκπαίδευση – Εμπειρία

08/2013 – Σήμερα: Academic Clinical Fellow in Diabetes and
Endocrinology (Leicester, Ηνωμένο Βασίλειο)

08/2012 – 07/2013: Foundation Year 2 Doctor (Shrewsbury, Ηνωμένο Βασίλειο)

08/2011 – 07/2012: Foundation Year 1 Doctor (Cambridge/King's
Lynn, Ηνωμένο Βασίλειο)

08/2010 – 07/2011: Clinical/Research Fellow στο Imperial Weight
Center, Imperial College London, Ηνωμένο Βασίλειο

Κλινικές Εξετάσεις

MRCP Part 1: Pass (05/2013)

MRCP Part 2 Written: Pass (12/2013)

MRCP Part 2 PACES: Pass (02/2015)

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά που προήλθαν από τη συγκεκριμένη διατριβή.

- 1) **Papamargaritis D**, le Roux CW, Sioka E, Koukoulis G, Tzouvaras G, Zacharoulis D. “Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy.” *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2013, Mar-Apr;9(2):192-201.
- 2) **Papamargaritis D**, Koukoulis G, Sioka E, Zachari E, Bargiota A, Zacharoulis D, Tzouvaras G. “Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy.” *Obesity Surgery* 2012 Oct;22(10):1600-6.
- 3) Tzouvaras G, **Papamargaritis D**, Sioka E, Zachari E, Baloyiannis I, Zacharoulis D, Koukoulis G. “Symptoms suggestive of dumping syndrome after provocation in patients after laparoscopic sleeve gastrectomy.” *Obesity Surgery* 2012 Jan;22(1):23-28.
- 4) **Papamargaritis D**, Panteliou E, Miras AD, le Roux CW. “Mechanisms of Weight Loss, Diabetes Control and Changes in Food Choices After Gastrointestinal Surgery.” *Current Atherosclerosis Reports* 2012 Dec;14(6):616-23.
- 5) **Papamargaritis D**, Pournaras D, le Roux CW. “Techniques, assessment and effectiveness of bariatric surgery in combating obesity” *Open Access Surgery* 2010, 3:123-136, 20 October 2010
- 6) **Papamargaritis D**, Miras AD, le Roux CW. “Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins” *Nutricion Hospitalaria* 2013, 28 (Suppl.2): 95-103.

Άλλες δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά.

- 1) Zacharoulis D, Sioka E, **Papamargaritis D**, Lazoura O, Rountas C, Zachari E, Tzouvaras G.” Influence of the learning curve on safety and efficiency of laparoscopic sleeve gastrectomy.” *Obes Surg.* 2012 Mar;22(3):411-5.
- 2) Zacharoulis D, Sioka E, Oikonomou K, **Papamargaritis D**, Zachari E, Rountas C, Tzouvaras G. “The role of drain in laparoscopic sleeve gastrectomy.” *American Surgeon* 2012 Nov;78(11):465-6.
- 3) Lazoura O., Zacharoulis D, Triantafyllidis G, Fanariotis M, Sioka E, **Papamargaritis D**, Tzouvaras G. "Symptoms of Gastroesophageal Reflux Following Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Are Related to the Final Shape of the Sleeve as Depicted by Radiology." *Obesity surgery* 2011, Mar;21(3):295-9.
- 4) Sam AH; Busbridge M; Amin A; Webber L; White D; Franks S; Martin NM; Sleeth M; Ismail N; Mat Daud N; **Papamargaritis D**; le Roux CW; Chapman RS; Frost G; Bloom SR; Murphy KG. “Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome”. *Diabetic Medicine* 2013 Dec;30(12):1495-9
- 5) Cohen R, le Roux CW, **Papamargaritis D**, Salles J, Petry T, Correa J, Pournaras DJ, Galvao M, Martins B, Sakai P, Schiavon C, Sorli C. “ The role of the proximal gut exclusion from food on glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes”. *Diabetic Medicine* 2013 Dec;30(12):1482-6.
- 6) Chuah LL, **Papamargaritis D**, Pilai D, Krishnamoorthy A, le Roux CW. “ Morbidity and mortality of diabetes with surgery.” *Nutricion Hospitalaria* 2013, 28 (Suppl.2): 47-52.
- 7) Sioka E, Tzouvaras G, Oikonomou K, Katsogridaki G, Zachari E, **Papamargaritis D**, Pinaka O, Zacharoulis D. “Influence of eating profile on the outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy.” *Obes Surg.* 2013 Apr;23(4):501-8.

Ανακοινώσεις

Προφορικές ανακοινώσεις που προήλθαν από τη διατριβή

- 1) Tzouvaras G, Sioka E, **Papamargaritis D**, Baloyiannis I, Zachari E, Koukoulis G, Zacharoulis D. “Symptoms suggestive of Dumping Syndrome after Provocation in patients after laparoscopic sleeve gastrectomy”
1 Σεπτεμβρίου 2011 – Προφορική Ανακοίνωση στο 16^ο World Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, Αμβούργο, Γερμανία.
- 2) Τζοβάρας Γ., **Παπαμαργαρίτης Δ.**, Σιώκα Ε., Ζαχαρή Ε., Κουκούλης Γ., Ζαχαρούλης Δ. “Συμπτώματα συνδρόμου dumping μετά από δοκιμασία πρόκλησης με γλυκόζη σε παχύσαρκους ασθενείς μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.”
8 Μαΐου 2011 – Προφορική ανακοίνωση στο 7^ο Πανελλήνιο συνέδριο χειρουργικής κατά της Παχυσαρκίας, Αθήνα, Ελλάδα.
- 3) **Παπαμαργαρίτης Δ.**, le Roux CW, Σιώκα Ε, Vincent RP, Καπελούζου Α, Τζοβάρας Γ, Κουκούλης Γ, Ζαχαρούλης Δ. “Αλλαγές στις γαστρεντερικές ορμόνες και στην ομοιοστασία της γλυκόζης μετα από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή”
7 Απριλίου 2012 – Προφορική ανακοίνωση στο 39^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Αθήνα, Ελλάδα.

Αναρτημένες ανακοινώσεις που προήλθαν από τη διδακτορική διατριβή

- 1) **Papamargaritis D**, le Roux CW, Sioka E, Vincent RP, Kapelouzou A, Tzouvaras G, Koukoulis G, Zacharoulis D. “Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy”
7 Μαΐου 2012 – Παρουσίαση αναρτημένης ανακοίνωσης στο 14^ο European and International Congress for Endocrinology (ECE-ICE 2012), Φλωρεντία, Ιταλία.
- 2) **Papamargaritis D**, Tzouvaras G, Sioka E, Baloyiannis I, Zachari E, Zacharoulis D, Koukoulis G. “Symptoms suggestive of Dumping Syndrome after Provocation in patients after laparoscopic sleeve gastrectomy”
5 Μαρτίου 2012 – Παρουσίαση αναρτημένης ανακοίνωσης στο 2^ο National Undergraduate and Foundation Year Congress for General Surgery (NUCSG), Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

Άλλες ανακοινώσεις σε συνέδρια

- 1) **Papamargaritis D**, Aasheim ET, Sampson B, le Roux CW "Trace elements concentrations after bariatric surgery"
26 Μαΐου 2011 – Παρουσίαση Αναρτημένης Ανακοίνωσης στο Focus (Association for Clinical Biochemistry National Meeting) 2011 στο Harrogate, Ηνωμένο Βασίλειο.
- 2) Ζαχαρούλης Δ, Σιώκα Ε, Ζαχαρή Ε, Λαζούρα Ο, Τριανταφυλλίδης Γ, Φαναριώτης Μ, **Παπαμαργαρίτης Δ**, Τζοβάρας Γ. “Συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή”
8 Μαΐου 2011- Παρουσίαση αναρτημένης ανακοίνωσης στο 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο για την Χειρουργική κατά της Παχυσαρκίας, Αθήνα, Ελλάδα.
- 3) Cohen R, le Roux CW, **Papamargaritis D**, Salles J, Petry T, Correa J, Galvao M, Martins B, Sakai P, Schiavon C, Sorli C “Endoscopic Duodenal-jejunal Bypass: Effect on Insulin Sensitivity in Mildly Obese Diabetic Subjects”
8-12 Ιουνίου 2012 – Παρουσίαση αναρτημένης ανακοίνωσης στο 72^ο American Diabetes Association (ADA) Meeting, Φιλαδέλφια, ΗΠΑ.
- 4) Sam AH; Busbridge M; Amin A; Webber L; White D; Franks S; Martin NM; Sleeth M; Ismail N; Mat Daud N; **Papamargaritis D**; le Roux CW; Chapman RS; Frost G; Bloom SR; Murphy KG. “Insulin resistance is associated with inadequate hepcidin production.”
23-26 Ιουνίου 2012 – Προφορική ανακοίνωση στο ENDO 2012 [Συνέδριο της Αμερικάνικης Ενδοκρινολογικής Εταιρίας 2012], Χιούστον, ΗΠΑ.
- 5) D.J. Pournaras, R.V. Cohen, C.W. Le Roux, **D. Papamargaritis**, J. Salles, T. Petry, J. Correa, M.G. Neto, B. Martins, P. Sakai, C.A. Schiavon, C. Sorli “Glycaemic control after endoscopically placed duodenal-jejunal bypass liner in patients with type 2 diabetes and body mass index between 25 and 35 kg/m²”
2 Οκτωβρίου 2012 – Προφορική Ανακοίνωση στο 48^ο ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρίας για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD 2012), Βερολίνο, Γερμανία.

**“Μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της λαπαροσκοπικής
επιμήκουσ γαστρεκτομής.”**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Κ. ΠΑΠΑΜΑΡΓΑΡΙΤΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Κωνσταντίνος Χατζηθεοφίλου, MD, PhD

Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)

2. Δημήτριος Ζαχαρούλης, MD, PhD, FRCS (Ad eundem)

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3. *Γεώργιος Τζοβάρας, MD, PhD

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

***Σημείωση:** Ο Γεώργιος Τζοβάρας MD, PhD αντικατέστησε τον Γεώργιο Ν. Κουκούλη, MD, PhD (Αφυπηρετούντα Αναπληρωτή Καθηγητή Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) στην τριμελή επιτροπή.

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (4^η/17-12-2014 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος **Χατζηθεοφίλου**
*Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Δημήτριος **Ζαχαρούλης**
*Αναπλήρωτης Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος **Τζοβάρας**
*Αναπλήρωτης Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αλεξάνδρα **Μπαργιώτα**
*Επίκουρος Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Σπυρίδωνας **Ποταμιάνος**
*Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αθανάσιος **Γιαννούκας**
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος **Μαλίζος**
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Η επιμήκη γαστρεκτομή (SG) αποτελεί τη νεότερη από τις βαριατρικές επεμβάσεις και οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλεί απώλεια βάρους είναι υπό διερεύνηση. Οι αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών καθώς και η ύπαρξη συμπτωμάτων dumping μετεγχειρητικά έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί απώλειας βάρους μετά από SG. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τις αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1 (Glucagon Like Peptide-1, GLP-1) και Πεπτίδιο YY (Peptide YY, PYY), της γλυκόζης, της ινσουλίνης καθώς επίσης και την επίπτωση του συνδρόμου dumping μετά από SG ύστερα από δοκιμασία πρόκλησης με γλυκόζη (OGTT).

Μέθοδος: Τριάντα ένας παχύσαρκοι ασθενείς χωρίς διαβήτη (8 άνδρες, 23 γυναίκες) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από τους 31 ασθενείς, όλοι υποβλήθηκαν σε OGTT με 75 γραμμάρια γλυκόζης προεγχειρητικά και στις 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά, εικοσιπέντε προσήλθαν για OGTT στους 6 μήνες μετά την επέμβαση και δώδεκα από αυτούς επανέλαβαν την OGTT στους 12 μήνες μετεγχειρητικά. Η επίπτωση του συνδρόμου dumping υπολογίστηκε με το Sigstad σκορ, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για να διαχωρίσει τους dumpers από τους μη-dumpers. Επίσης το Arts σκορ χρησιμοποιήθηκε για το διαχωρισμό μεταξύ συμπτωμάτων πρώιμου και όψιμου dumping. Επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς σε κατάσταση νηστείας και κάθε 30 λεπτά για τις πρώτες 2 ώρες μετά τη λήψη της γλυκόζης. Σε 10 ασθενείς με παρακολούθηση προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετεγχειρητικά, τα επίπεδα του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY μετρήθηκαν σε κατάσταση νηστείας και κάθε 30 λεπτά για τις πρώτες 2 ώρες μετά τη λήψη της γλυκόζης.

Αποτελέσματα: Ο Δείκτης Μάζας Σώματος ελαττώνεται σημαντικά μετεγχειρητικά ($p < 0,001$). Τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού GLP-1 και ολικού PYY, μετρημένα με το Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη (EEKK) (0-120), βρέθηκε ότι είναι σημαντικά αυξημένα από την έκτη κιόλας μετεγχειρητική εβδομάδα σε σχέση με προεγχειρητικά ($p < 0,001$). Τα επίπεδα νηστείας της ινσουλίνης είναι σημαντικά ελαττωμένα μετεγχειρητικά σε όλες τις χρονικές στιγμές παρακολούθησης. Το EEKK για την ινσουλίνη φαίνεται να ελαττώνεται προοδευτικά με το πέρασμα του χρόνου κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου, ενώ το EEKK της γλυκόζης είναι σημαντικά ελαττωμένο στους 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά ($p < 0,01$ και για τα δύο).

Συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο dumping βρέθηκαν σε 48% των ασθενών τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα, και 40% και 33% στον έκτο και δωδέκατο μετεγχειρητικό μήνα αντίστοιχα. Το ερωτηματολόγιο του Art κατέδειξε ότι τα σκορ για τα συμπτώματα πρώιμου dumping είναι σημαντικά αυξημένο σε σχέση με προεγχειρητικά καθόλη τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου. Το σκορ για τα συμπτώματα όψιμου dumping αυξάνεται προοδευτικά με το πέρασμα του χρόνου και είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στους 12 μήνες μετά από SG. Υπογλυκαιμία συμβαίνει σε ποσοστό 36-40% των ασθενών στους έξι και στους δώδεκα μήνες μετεγχειρητικά.

Συμπεράσματα: Τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY είναι σημαντικά υψηλότερα 6 εβδομάδες μετά από SG σε σχέση με προεγχειρητικά και παραμένουν αυξημένα για όλο τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο. Συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο dumping μετά από OGTT εμφανίζονται από την έκτη μετεγχειρητική εβδομάδα και παραμένουν μέχρι και το τέλος του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (33-48%) περιλαμβάνοντας τόσο συμπτώματα πρώιμου dumping όσο και όψιμου dumping. Επιπλέον, υψηλή επίπτωση υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκε μετά από OGTT στους 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά. Οι αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών καθώς και τα συμπτώματα του συνδρόμου dumping ίσως ενέχονται τόσο στην απώλεια βάρους όσο και στην μακροχρόνια διατήρηση της μετά από SG καθώς και στις αλλαγές στην ομοιοστασία της γλυκόζης.

Abstract

Background: Mechanisms of weight loss after sleeve gastrectomy (SG), the newest of the bariatric operations, are still under investigation. Changes in gut hormone levels and symptoms of dumping syndrome postoperatively have been proposed as possible mechanisms of weight loss post-SG. The objective of the present study was to assess the changes in GLP-1, PYY, glucose and insulin levels as well as the incidence of dumping syndrome after an oral glucose tolerance test after SG.

Methods: Thirty-one morbidly obese patients (8 male, 23 female) without diabetes were evaluated with an oral glucose tolerance test (OGTT) preoperatively and at 6 weeks postoperatively. In addition, twenty-five of them repeated the OGTT at 6 months postoperatively and only twelve of them attended for the OGTT at 12 months after SG. In order to estimate the incidence of dumping syndrome, Sigstad score was used to separate dumpers from non-dumpers and Arts' questionnaire to differentiate between early and late dumping. Insulin and glucose levels were measured in all the patients in fasting state and every 30 minutes after glucose ingestion for a total time of 120 minutes. In 10 patients with follow-up preoperatively, at 6 weeks, 6 months and 12 months postoperatively, total GLP-1, and total PYY were measured in fasting state and every 30 minutes after glucose ingestion for a total time of 120 minutes.

Results: BMI decreased markedly postoperatively ($P < 0.001$). Postprandial total GLP-1 and total PYY responses, measured by the Area Under the Curve (0-120), were significantly increased by the sixth postoperative week compared with preoperative period ($P < 0.001$). Fasting insulin levels were markedly decreased postoperatively at all time points (all $P < 0.01$). Insulin AUC decreased progressively throughout the first postoperative year ($P = 0.04$), whereas glucose AUC decreased significantly at 6 and 12 months postoperatively (both $P < 0.01$).

Symptoms suggestive of dumping syndrome were recorded in 48 % of patients at the first postoperative month, in 40% at 6 months and in 33 % at 12 months postoperatively. Arts' questionnaire demonstrated that early dumping score is significantly higher compared to baseline throughout the first postoperative year. Late dumping scores increased gradually during the time and that difference was statistically significant at 12 months after SG. Hypoglycaemia occurred at 36-40% of patients at 6 and 12 months postoperatively.

Conclusion: Postprandial total GLP-1 and total PYY levels increased significantly at 6 weeks post-SG and remained elevated for at least 1 year. Symptoms suggestive of dumping syndrome after provocation exist from the 6th postoperative week and up to the end of the first year in a significant proportion of patients (33-48%) after SG and include both early and late dumping. These findings are consistent with the high incidence of hypoglycaemia after OGTT at 6 and 12 months postoperatively. Changes in gut hormones and symptoms of dumping syndrome may be implicated in better glucose homeostasis and weight loss maintenance after SG.

Συχνά χρησιμοποιούμενες συντομογραφίες

SG: Επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy)

AGB: Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (adjustable gastric band)

RYGB: γαστρική παράκαμψη κατά Roux –en-Y (Roux-en-Y gastric bypass)

BPD: χολοπαγκρεατική παράκαμψη (Biliopancreatic diversion)

BPD-DS: χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (Biliopancreatic diversion with duodenal switch)

T2ΣΔ: Τύπου 2 Σακχαρώδης Διαβήτης

LCD: Δίαιτα χαμηλού θερμιδικού φορτίου (Low calorie diet)

VLCD: Δίαιτα πολύ χαμηλού θερμιδικού φορτίου (Very low calorie diet)

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

EWL%: % απώλεια του επιπλέον βάρους σώματος (% Excess Weight Loss)

GLP-1: Προσομοιάζων την Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1 (Glucagon Like Peptide -1)

PYY: Πεπτίδιο YY (Peptide YY)

GIP: Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτίδιο (Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide or Gastric Inhibitory Peptide)

OXM: Οξυντομοντουλίνη (Oxyntomodulin)

CCK: Χολοκυστοκινίνη (Cholecystokinin)

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη (Area Under the Curve, AUC)

Πίνακας Περιεχομένων

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1. - Εισαγωγή	25
1.1 Ορισμός παχυσαρκίας.....	26
1.2 Ταξινόμηση Παχυσαρκίας	27
1.3 Επιπολασμός παχυσαρκίας στον κόσμο-Η.Π.Α – Ευρώπη - Ελλάδα	29
1.3.1 Η παχύσαρκια παγκοσμίως	
1.3.2 Η παχυσαρκία στις Η.Π.Α.	
1.3.3 Η παχυσαρκία στην Ευρώπη	
1.3.4 Η παχυσαρκία στην Ελλάδα	
1.4 Αίτια παχυσαρκίας.....	33
1.4.1 Γενετικά αίτια παχυσαρκίας	
1.4.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	
1.4.3. Δίαιτες υψηλού θερμιδικού φορτίου	
1.4.4.Περιορισμένη φυσική άσκηση	
1.4.5. Άλλοι λόγοι	
1.4.5.1.Ενδοκρινικές παθήσεις	
1.4.5.2 Υποθαλαμική παχυσαρκία	
1.4.5.3 Φαρμακευτικά σκευάσματα	
1.5. Ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας.....	36
1.5.1. Ρύθμιση της όρεξης	
1.5.2. Ρύθμιση του μεταβολισμού	
1.5.3 Ο ρόλος του ΚΝΣ	
1.5.3.1 Συντονισμός των μηχανισμών που προκαλούν την όρεξη	

- 1.5.3.2 Ο υποθάλαμος
- 1.5.3.3 Εγκεφαλικό στέλεχος
- 1.5.3.4 Μηχανισμοί που σχετίζονται με τη μνήμη και την ανταμοιβή (ηδονή)
- 1.5.4 Ο ρόλος των γαστρεντερικών ορμονών στον έλεγχο της όρεξης
 - 1.5.4.1 Οικογένεια πρωτεϊνών PP
 - 1.5.4.1.1. Πεπτίδιο YY (Peptide YY)
 - 1.5.4.1.2 Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)
 - 1.5.4.2 Πεπτίδια που προέρχονται από τη προγλυκαγόνη
 - 1.5.4.2.1 Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1 (Glucagon-Like Peptide -1)
 - 1.5.4.2.2 Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο 2 (Glucagon-Like Peptide -2)
 - 1.5.4.2.3 Οξυντομοντουλίνη.
 - 1.5.4.3 Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτίδιο (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide)
 - 1.5.4.4 Χολοκυστοκινίνη
 - 1.5.4.5. Γκρελίνη
- 1.5.5 Περιφερικά σήματα από τον λιπώδη ιστό
 - 1.5.5.1 Ινσουλίνη και Λεπτίνη
 - 1.5.5.2 Λιπονεκτίνη
 - 1.5.5.3 Ρεζιστίνη
- 1.6 Σύγχρονη αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....54
 - 1.6.1 Μη χειρουργικές μέθοδοι απώλειας βάρους
 - 1.6.1.1. Αλλαγή τρόπου ζωής – Δίαιτα
 - 1.6.1.2. Αλλαγή τρόπου ζωής – Άσκηση
 - 1.6.1.3 Απώλεια βάρους με φάρμακα

1.6.1.3.2 Σύγχρονη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 – Φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για απώλεια βάρους	
1.6.1.4.Συσκευές	
1.6.2 Βαριατρικές επεμβάσεις	
1.7 Κλινικά νοσήματα σχετιζόμενα με τη παχυσαρκία.....	63
1.7.1 Αναπνευστικό σύστημα και βαριατρική χειρουργική	
1.7.2 Δείκτης Μάζας Σώματος και βαριατρική χειρουργική	
1.7.3 Καρδιαγγειακή νόσος και βαριατρική χειρουργική	
1.7.4.Διαβήτη τύπου 2 και βαριατρική χειρουργική	
1.7.5 Καρκίνος και βαριατρική χειρουργική	
1.7.6 Μετεγχειρητική θνησιμότητα μετά από βαριατρικές επεμβάσεις	
1.8 Αλλαγές των επιπέδων των κύριων γαστρεντερικών ορμονών που ενέχονται στην ρύθμιση της ομοιοστασίας της ενέργειας και της γλυκόζης μετά από επεμβάσεις παχυσαρκίας.....	71
1.8.1.1 Επίπεδα GLP-1 μετά από RYGB	
1.8.1.2 Επίπεδα GLP-1 μετά από BPD.	
1.8.1.3 Επίπεδα GLP-1 μετά από AGB	
1.8.1.4 Επίπεδα GLP-1 μετά από SG	
1.8.2.1 Επίπεδα GIP μετά από RYGB	
1.8.2.2 Επίπεδα GIP μετά από BPD	
1.8.2.3 Επίπεδα GIP μετά από AGB	
1.8.3.1 Επίπεδα γκρελίνης μετά από RYGB	
1.8.3.2 Επίπεδα γκρελίνης μετά από BPD και μετά από BPD-DS	
1.8.3.3 Επίπεδα γκρελίνης μετά από AGB	
1.8.3.4 Επίπεδα γκρελίνης μετά από SG	
1.8.4.1 Επίπεδα PYY μετά από RYGB	

1.8.4.2 Επίπεδα PYY μετά από BPD και μετά από BPD-DS.	
1.8.4.3 Επίπεδα του PYY μετά από AGB	
1.8.4.4 Επίπεδα του PYY μετά από SG	
1.8.5. Πιθανοί μηχανισμοί για τις αλλαγές στα γαστρεντερικές ορμόνες μετά από διαφορετικές βαριατρικές επεμβάσεις	
1.8.5.1 Ανατομικές διαφορές μεταξύ των βαριατρικών επεμβάσεων	
1.8.5.2 Αλλαγές στην ταχύτητα κένωσης του στομάχου	
1.8.5.3 Διαφορές στην έκκριση χολικών οξέων	
1.8.5.4 Εντερική υπερτροφία και διαφορές στην δραστηριότητα του DPP-4	
1.9 Προτεινόμενοι μηχανισμοί απώλειας βάρους και βελτίωσης του T2ΣΔ μετά από βαριατρικές επεμβάσεις.....	80
1.9.1.1 Δυσασπορρόφηση	
1.9.1.2 Περιορισμός του μεγέθους του στομάχου	
1.9.1.3 Αλλαγές στην πείνα και στον κορεσμό – Ρόλος γαστρεντερικών ορμονών	
1.9.1.4 Αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες	
1.9.1.5 Αλλαγές στην κατανάλωση ενέργειας	
1.9.1.6 Εντερική Μικροχλωρίδα	
1.9.1.7 Λιπώδης ιστός	
1.9.1.8 Λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος	
1.9.1.9 Η υπόθεση «hindgut»	
1.9.1.10 Αντίσταση στην ινσουλίνη	
1.9.1.11 Η υπόθεση «foregut»	
1.9.1.12 Χολικά οξέα	
1.9.2.1 Σύνοψη των μηχανισμών απώλειας βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική	
1.9.2.2 Σύνοψη των μηχανισμών επίλυσης διαβήτη τύπου 2 μετά από βαριατρική χειρουργική.	
1.10 Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή και σκοπός της έρευνας.....	97

- 1.10.1 Νοσηρότητα και θνητότητα μετά από SG
- 1.10.2 Αποτυχία απώλειας βάρους και επανεγχειρήσεις
- 1.10.3 Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή και απώλεια βάρους
- 1.10.4 Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή και διαβήτης
- 1.10.5 Σύνοψη μηχανισμών απώλειας βάρους και βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και σκοπός της διδακτορικής διατριβής.

Ειδικό Μερός

Κεφάλαιο 2 – Αλλαγές των γαστρεντερικών ορμονών και της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από επιμήκη γαστρεκτομή.....107

2.1 Σκοπός107

2.2 Μέθοδος.....107

2.2.1. Μέθοδοι μέτρησης των γαστρεντερικών ορμονών, της γλυκόζης και ινσουλίνης.

2.2.2 Τεχνική λαπαροσκοπικής επιμήκους γαστρεκτομής

2.2.3 Δείκτες

2.2.4 Στατιστική ανάλυση

2.3 Αποτελέσματα.....112

2.3.1. Δείκτης Μάζας Σώματος

2.3.2 Ολικά επίπεδα GLP-1

2.3.3 Επίπεδα ολικού PYY

2.3.4 Επίπεδα ινσουλίνης

2.3.5 Επίπεδα γλυκόζης

2.3.6 Αντίσταση στην ινσουλίνη και ευαισθησία στην ινσουλίνη.

2.3.7 Έκκριση ινσουλίνης και δείκτες λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος.

2.4 Συζήτηση.....124

2.4.1 Περιορισμοί της μελέτης	
2.5 Συμπεράσματα.....	128

Κεφάλαιο 3 – Επίπτωση του συνδρόμου dumping και της υπογλυκαιμίας μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιμήκη γαστρεκτομή.....129

3.1 Εισαγωγή.....	129
-------------------	-----

3.2 Σκοπός.....	130
-----------------	-----

3.3 Μέθοδος.....	130
------------------	-----

3.3.1 Στατιστική ανάλυση

3.4 Αποτελέσματα.....	134
-----------------------	-----

3.5 Συζήτηση.....	142
-------------------	-----

3.5.1 Περιορισμοί της μελέτης

3.6 Συμπεράσματα.....	147
-----------------------	-----

Κεφάλαιο 4 - Σύνοψη των αποτελεσμάτων της Διδακτορικής Διατριβής.....148

4.1 Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	150
-----------------------------------	-----

Βιβλιογραφία.....	151
--------------------------	------------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση της σημερινής πανδημίας της παχυσαρκίας αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση της Υγείας (Π.Ο.Υ.), το 10% των ανδρών και το 14% των γυναικών παγκοσμίως ήταν παχύσαρκοι το έτος 2008 και ένα επιπλέον 35% των ενηλίκων κατατασσόταν ως υπέρβαροι(1). Το πρόβλημα της παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερος εμφανές στις Δυτικές κοινωνίες. Στην Ευρώπη παραδείγματος χάριν, το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων για το έτος 2008-2009 κυμαίνεται μεταξύ 36,9% και 56,7% για τις γυναίκες και μεταξύ του 51% και 69,3% για τους άνδρες(2). Τα ποσοστά παχυσαρκίας στον αναπτυσσόμενο κόσμο αντικατοπτρίζουν τις σημαντικές κοινωνικές αλλαγές που συντελέστηκαν τα τελευταία 20-30 χρόνια, οι οποίες δημιούργησαν ένα περιβάλλον που χαρακτηρίζεται από την καθιστική ζωή και τις δίαιτες υψηλού θερμιδικού φορτίου και περιεκτικότητας σε λίπη.

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια και πολυπαραγοντική νόσος με περιβαλλοντικά, γενετικά, μεταβολικά και ψυχολογικά αίτια(3). Ως «παχυσαρκία» ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις, απειλητικές για τη ζωή (4). Η βαρύτητα της παχυσαρκίας εκτιμάται με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.), και όταν ο Δ.Μ.Σ. είναι $>35\text{kg/m}^2$, η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται ως κλινικά σοβαρή και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε ένα εύρος από συνοδές παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Τέτοιες παθήσεις είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Τ2ΣΔ), η στεφανιαία νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η στεατοηπατίτιδα και ορισμένες μορφές καρκίνου(3). Υπολογίζεται ότι το προσδόκιμο επιβίωσης ενός παχύσαρκου ατόμου είναι ελαττωμένο κατά περίπου 5 με 20 χρόνια(5). Επίσης υπάρχουν και συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας τα οποία επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών όπως είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η οστεοαρθρίτιδα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η υπογονιμότητα.

Σήμερα, η βαριατρική χειρουργική φαίνεται ότι είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων της, καθώς μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε μια απώλεια βάρους της τάξεως του 20-25% του σωματικού βάρους(6, 7). Η διαίτα, η αλλαγή του τρόπου ζωής καθώς και κάποια φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελούν την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της παχυσαρκίας αλλά φαίνεται ότι έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα (μπορούν να οδηγήσουν σε μια απώλεια βάρους

μακροπρόθεσμα της τάξεως του 5-10%). Μια μεγάλη προοπτική συγκριτική μελέτη παρατήρησης στη Σουηδία [Swedish Obese Study, (SOS)], έδειξε ότι κατά τη διάρκεια 15 χρόνων παρακολούθησης των ασθενών, η συνολική θνησιμότητα για τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε βαριατρικές επεμβάσεις ήταν 30,7% χαμηλότερη σε σχέση με αυτούς που είχαν υποβληθεί σε συντηρητική θεραπεία(6). Μάλιστα τα πιο συχνά αίτια θανάτου ήταν τα καρδιαγγειακά επεισόδια και ο καρκίνος.

Η ελαττωμένη θνησιμότητα, η αποτελεσματική απώλεια βάρους και η μακροπρόθεσμη διατήρησή της μετά από βαριατρικές επεμβάσεις, αλλά και η εντυπωσιακή βελτίωση των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας μετεγχειρητικά, οδήγησαν στη ραγδαία ανάπτυξη της βαριατρικής χειρουργικής τα τελευταία χρόνια. Είναι χαρακτηριστικό ότι τη χρονιά 2011 πραγματοποιήθηκαν παγκοσμίως 340.768 βαριατρικές επεμβάσεις ενώ το 2003 είχαν πραγματοποιηθεί μόλις 146.301 επεμβάσεις(8). Τα τελευταία χρόνια μάλιστα, η προσοχή των ερευνητών έχει στραφεί στη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών πίσω από την μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους και την άμεση επίλυση του διαβήτη μετά από τις βαριατρικές επεμβάσεις. Ο απώτερος σκοπός των μελετών αυτών είναι η μελλοντική ανάπτυξη φαρμάκων ή/και λιγότερο επεμβατικών συσκευών που θα μιμούνται τις αλλαγές που συμβαίνουν σε επίπεδο παθοφυσιολογίας μετά από βαριατρικές επεμβάσεις και θα έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στην απώλεια βάρους και στη ρύθμιση της ομοιοστασίας τη γλυκόζης με λιγότερες επιπλοκές.

1.1 Ορισμός παχυσαρκίας

Ως «παχυσαρκία» ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, ενώ ως «υπερβάλλον βάρος» το πλεόνασμα σωματικού βάρους σε σχέση με το ύψος (4). Η παχυσαρκία έχει 2 τύπους - την κεντρική (σπλαχνική) παχυσαρκία με αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος, και την περιφερική παχυσαρκία με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς ή το συνδυασμό των δύο. Από τις δύο αυτές μορφές, η κεντρική παχυσαρκία είναι η πιο επικίνδυνη καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

Το σωματικό βάρος εξαρτάται από το ισοζύγιο ενέργειας, δηλαδή την πρόσληψη θερμίδων με την τροφή και την κατανάλωση θερμίδων με τη σωματική δραστηριότητα. Όταν η

πρόσληψη ενέργειας (θερμίδες) είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωσή της, αυξάνεται το σωματικό βάρος ενώ όταν συμβαίνει το αντίθετο, υπάρχει απώλεια σωματικού βάρους(4).

Το λίπος αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό και αποτελεί φυσιολογικό συστατικό του σώματος. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει ορμόνες και δε θεωρείται πλέον ένας αδρανής μεταβολικός ιστός. Το ποσοστό του σωματικού λίπους εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο, ενώ κοιτάζοντας ποιο είναι το φυσιολογικό ποσοστό λίπους σε έναν άνθρωπο, πρέπει να γνωρίζουμε ότι υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των ατόμων. Στα νεογνά, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, το λίπος αυξάνεται στο 25% της σύστασης του σώματος ενώ στη συνέχεια, πέφτει στο 15%, μέχρι την ηλικία των δέκα ετών. Στην προεφηβική ηλικία, η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα αρχίζει να γίνεται εμφανής, με τα κορίτσια να παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού λίπους (25%), ενώ τα αγόρια διατηρούν το ίδιο ποσοστό λίπους (περίπου 15%). Ύστερα από την εφηβεία, το ποσοστό λίπους αυξάνεται με την ηλικία και στους άνδρες και στις γυναίκες, χωρίς να είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο ή οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη τροφής ή/και την καθιστική ζωή. Στους ενήλικες άνδρες, τα φυσιολογικά ποσοστά λίπους κυμαίνονται μεταξύ 15 και 20% της σύστασης του σώματός τους, ενώ στις ενήλικες γυναίκες το ποσοστό είναι υψηλότερο, της τάξεως του 25-30%(9).

1.2 Ταξινόμηση Παχυσαρκίας

Η ταξινόμηση της παχυσαρκίας γινόταν παλαιότερα με βάση το «ιδανικό» σωματικό βάρος και βασιζόταν σε πίνακες των ασφαλιστικών εταιριών. Έτσι, η εκτίμηση του σωματικού βάρους γινόταν ανάλογα με τη σωματική διάπλαση (λεπτόσωμος, κανονικός, εύσωμος) σε σχέση με το ύψος και ως παχυσαρκία οριζόταν το σωματικό βάρος πάνω από το 120% του ιδανικού σωματικού βάρους. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) άλλαξε την ταξινόμηση της παχυσαρκίας, χρησιμοποιώντας το Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.), ο οποίος ορίζεται ως το βάρος του σώματος σε χιλιόγραμμα (Kg) διαιρούμενο από το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (m²)(10). Η ταξινόμηση των παχύσαρκων ατόμων, με βάση τον τύπο αυτό, είναι υπέρβαροι, παχύσαρκοι και νοσογόνα παχύσαρκοι.

$$\Delta.Μ.Σ. (BMI) = \text{Βάρος σώματος σε χιλιόγραμμα (kg)} / (\text{Ύψος σε μέτρα})^2 \text{ (m}^2\text{)}.$$

Με βάση την ταξινόμηση αυτή, ο Δ.Μ.Σ. σχετίζεται πολύ καλά με το ποσοστό του σωματικού λίπους στο γενικό πληθυσμό και έχει μικρή συσχέτιση με το ύψος. Έτσι όταν ένα άτομο είναι παχύσαρκο, έχει ποσοστό λίπους >25% στους άνδρες και >35% στις γυναίκες.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των παχύσαρκων ατόμων με το Δείκτη Μάζας Σώματος και κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με τη παχυσαρκία νοσημάτων.(4)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΔΜΣ (Kg/m ²)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
• Λιποβαρής	<18,5	Χαμηλός
• Φυσιολογικού βάρους	18,5-24,9	Φυσιολογικός
• Υπέρβαρος	25-29,9	Αυξημένος
• Παχύσαρκος		
- Στάδιο I	30-34,9	Μέτριος
- Στάδιο II	35-39,9	Σοβαρός
- Στάδιο III (σοβαρά παχύσαρκος)	>40	Πολύ σοβαρός

Ο Δ.Μ.Σ. δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες ή σε άτομα που επιδίδονται σε ανάπτυξη του μυϊκού συστήματος, γιατί θα οδηγήσει σε ψευδή συμπεράσματα. Στα παιδιά και στους εφήβους, η ταξινόμηση της παχυσαρκίας βασίζεται στις καμπύλες ανάπτυξης (National Center of Health Statistics) και ως παχυσαρκία θεωρείται όταν η αναλογία του ύψους προς το βάρος είναι πάνω από την ενενηκοστή θέση καμπύλης ανάπτυξης. Επίσης, χρησιμοποιούνται και καμπύλες με βάση το Δ.Μ.Σ. Ένα παιδί ή ένας έφηβος θεωρείται υπέρβαρος, όταν ο Δ.Μ.Σ. κυμαίνεται από την ογδοηκοστή πέμπτη έως την ενενηκοστή πέμπτη θέση της καμπύλης ανάπτυξης, και παχύσαρκος, εφόσον ο Δ.Μ.Σ. είναι πάνω από την ενενηκοστή πέμπτη θέση της καμπύλης ανάπτυξης.

Επίσης, η ταξινόμηση αυτή δείχνει, πολύ καλύτερα, τον κίνδυνο που διατρέχει ένα άτομο να εμφανίσει κάποιο σχετιζόμενο με την παχυσαρκία νόσημα (πίνακας 1). Εκτός από το Δ.Μ.Σ. στην ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται η μικρότερη περίμετρος μέσης (waist) ή η σχέση της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων (hip) (Waist to Hip ratio: WHR). Η συγκεκριμένη μέτρηση είναι απλούστερη και ιδιαίτερα η περίμετρος μέσης είναι μια απλή και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης και εκτίμησης της κεντρικής παχυσαρκίας και του κινδύνου ανάπτυξης συνοδών νοσημάτων, όπως ο Τ2ΣΔ και η στεφανιαία νόσος και είναι ανεξάρτητη του ύψους (πίνακας 2). Πρέπει να σημειωθεί ότι άτομα με αυξημένη περίμετρο μέσης και φυσιολογικό βάρος σώματος έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου(11).

Πίνακας 2.Κίνδυνος εμφάνισης συνοδών νοσημάτων, ανάλογα με τη μικρότερη περιφέρεια της μέσης και τη σχέση της μικρότερης περιφέρειας της μέσης προς τη μεγαλύτερη περιφέρεια των ισχίων(4).

		ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ		
		Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός
ΑΝΔΡΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	<94	94-102	>102
	WHR	<0,90	0,90-1,00	>1,00
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	<80	80-88	>88
	WHR	<0,75	0,75-0,85	>0,85

WHR: Waist Hip Ratio (λόγος της μικρότερης περιφέρειας της μέσης προς τη μεγαλύτερη περιφέρεια των ισχίων).

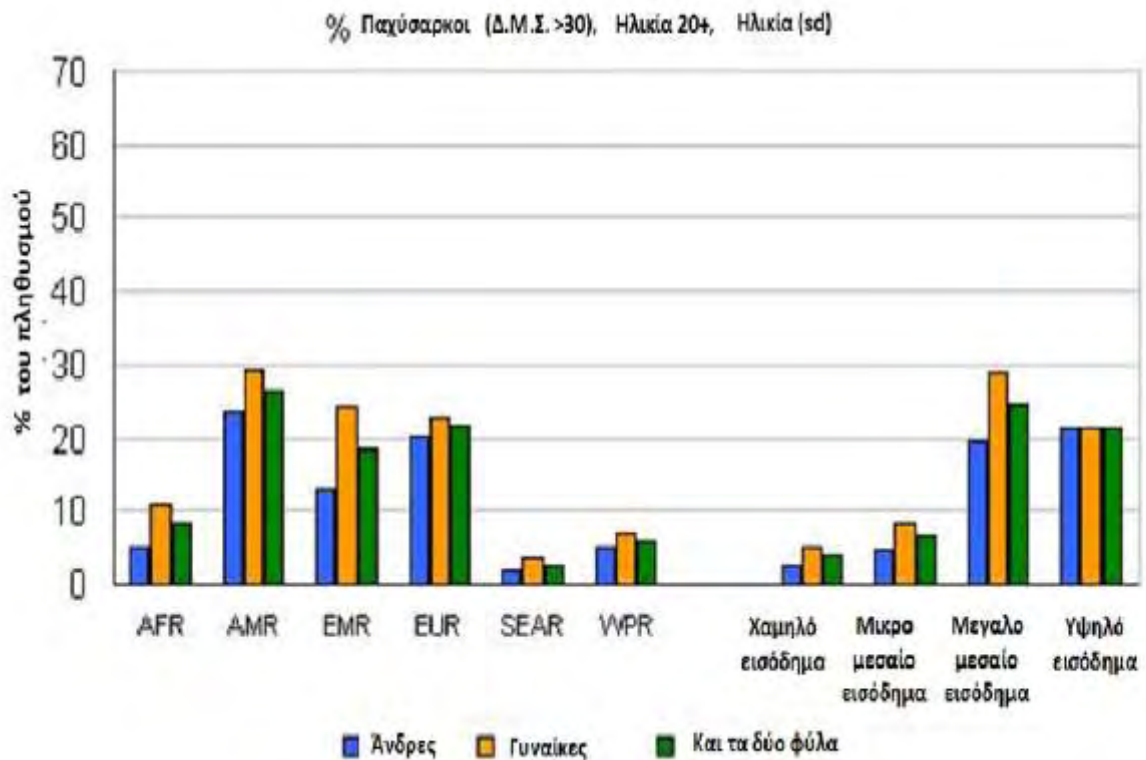
1.3 Επιπολασμός παχυσαρκίας στον κόσμο – Η.Π.Α – Ευρώπη - Ελλάδα

1.3.1 Η παχυσαρκία παγκοσμίως

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), το 2008, 35% των ενηλίκων ηλικίας μεγαλύτερης των 20 ετών είχαν Δ.Μ.Σ.>25 kg/m² (34% άνδρες και 35% γυναίκες)(1). Ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει σχεδόν διπλασιαστεί μεταξύ των ετών 1980 και 2008. Το 2008, 10% των ανδρών και 14% των γυναικών παγκοσμίως ήταν παχύσαρκοι (Δ.Μ.Σ.>30 kg/m²), σε σχέση με 5% των ανδρών και 8% των γυναικών που ήταν παχύσαρκοι το 1980. Υπολογίζεται ότι το 2008, συνολικά πάνω από μισό δισεκατομμύριο ενήλικοι παγκοσμίως ήταν παχύσαρκοι(1).

Ο επιπολασμός των υπέρβαρων ανθρώπων και της παχυσαρκίας είναι υψηλότερος στην Αμερική (62% υπέρβαροι και για τα δύο φύλα και 26% παχύσαρκοι) και χαμηλότερος στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας (14% υπέρβαροι και για τα δύο φύλα, και 3% παχύσαρκοι) (εικόνα 1).

Εικόνα 1. Ποσοστά παχυσαρκίας παγκοσμίως σε πληθυσμό ηλικίας μεγαλύτερης των 20 ετών. Κατάταξη ανάλογα με την ήπειρο και την οικονομική κατάσταση(1)



AFR: Africa Region (Αφρική), AMR: America Region (Αμερική) EMR: East Mediterranean Region (Ανατολική Μεσόγειος), EUR: Europe Region (Ευρώπη), SEAR: South East Asia Region (Νοτιοανατολική Ασία), WPR: Western Pacific Region (Δυτικός Ειρηνικός Ωκεανός), Δ.Μ.Σ.: Δείκτης Μάζας Σώματος.

1.3.2. Η παχυσαρκία στις Η.Π.Α.

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία από το Αμερικάνικο Ινστιτούτο για τον Έλεγχο των Νόσων και την Πρόληψη, περισσότερο από το ένα τρίτο (1/3) των ενηλίκων και περίπου το 17% των παιδιών και εφήβων (ηλικίας μέχρι 19 ετών) που ζούσαν στις Η.Π.Α. τη χρονιά 2011-2012 ήταν παχύσαρκοι(12). Συνολικά, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους ενήλικες της μέσης ηλικίας (40-59 χρονών) ήταν υψηλότερος σε σχέση με τους νεαρούς ενήλικες ηλικίας 20-39 χρονών ή σε σχέση με τους ενήλικες ηλικίας μεγαλύτερης των 60 χρονών.

Σε απόλυτους αριθμούς, περισσότερα από 78 εκατομμύρια ενήλικες ήταν παχύσαρκοι τη χρονιά 2011-2012. Η πλειοψηφία των παχύσαρκων ενηλίκων ήταν λευκοί. Σε

σχέση με τα στοιχεία της χρονιάς 2009-2010, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας φαίνεται να παραμένει ο ίδιος και συνολικά φαίνεται ότι από το 2004 και μετά υπάρχει μια σταθεροποίηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στις Η.Π.Α.(12).

1.3.3. Η παχυσαρκία στην Ευρώπη

Μεταξύ των 19 χωρών μελών της ευρωπαϊκής ένωσης, το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ανθρώπων στον ενήλικο πληθυσμό κυμαίνεται για το έτος 2008-2009 μεταξύ 36,9% και 56,7% στις γυναίκες και μεταξύ του 51% και 69,3% στους άνδρες(2).

Τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών, το μικρότερο ποσοστό παχυσαρκίας το 2008-2009 παρατηρήθηκε στη Ρουμανία (8% των γυναικών και 7,6% των ανδρών), Ιταλία (9,3% και 11,3% αντίστοιχα), Βουλγαρία (11,3% και 11,6%) και Γαλλία (12,7% και 11,7%). Από την άλλη μεριά, τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας στις γυναίκες παρατηρήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο (23,9%), τη Μάλτα (21,1%), τη Λετονία (20,9%), την Εσθονία (20,5%) και για τους άνδρες στη Μάλτα (24,7%), το Ηνωμένο Βασίλειο (22,1%), Ουγγαρία (21,4%) και την Τσεχία (18,4%)(2).

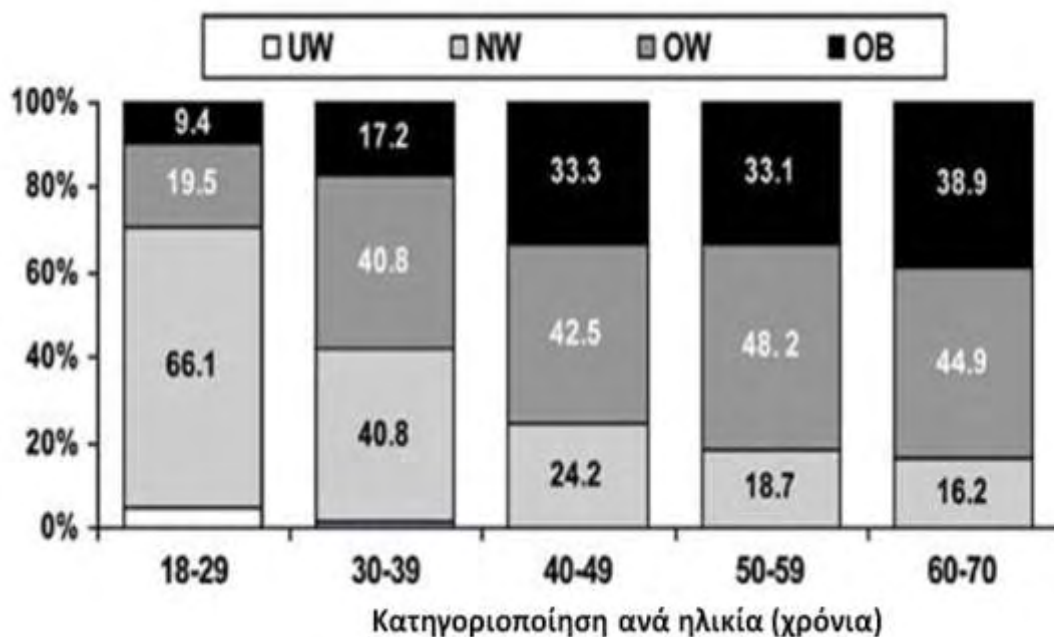
1.3.4. Η παχυσαρκία στην Ελλάδα

Ο Καπάνταης και οι συνεργάτες του στην πρώτη εθνική επιδημιολογική μελέτη για την παχυσαρκία και το σπλαχνικό λίπος χρησιμοποίησε ένα δείγμα 17341 ανδρών και γυναικών και έδειξε ότι ο συνολικός επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι 22,5% (26% για τους άνδρες και 18,2% για τις γυναίκες)(13). Αντίστοιχα, ο συνολικός επιπολασμός των υπέρβαρων ανερχόταν σε 35,2% (41,1% στους άνδρες και 29,9% στις γυναίκες). Στην ίδια μελέτη, φαίνεται ότι ο Δ.Μ.Σ. αυξάνει σημαντικά στους άνδρες κατά την 3^η-4^η δεκαετία της ζωής (από 24,7 σε 27,6 Kg/m²) και στη συνέχεια παραμένει σταθερός έως και την 7^η δεκαετία ενώ αντίθετα στις γυναίκες η αύξηση του Δ.Μ.Σ. είναι σταθερή με την ηλικία και φθάνει στις ανώτερες τιμές στην 7^η δεκαετία (Δ.Μ.Σ. 29,5 Kg/m²).

Πιο πρόσφατες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τοπικά στις περιοχές της Αττικής και της Βόρειας Ελλάδας βρήκαν σημαντικά μικρότερο επιπολασμό παχυσαρκίας σε σχέση με τη μελέτη του Καπάνταη(14, 15).

Η πιο πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα πάνω στον επιπολασμό της παχυσαρκίας στην Ελλάδα, έχει πραγματοποιηθεί στην περιφέρεια της Θεσσαλίας από τον Κουκούλη και τους

συνεργάτες του (16) και είναι πιθανόν η πιο άρτια μεθοδολογικά. Σε ένα δείγμα 852 ασθενών, ο συνολικός επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν 26,6%, και τα ποσοστά παχύσαρκων ήταν περίπου τα ίδια σε άνδρες (27,8%) και γυναίκες (25,6%) (επιπολασμός παχυσαρκίας με βάση το Δ.Μ.Σ.). Από την άλλη μεριά, ο επιπολασμός των υπέρβαρων ήταν 39,4% με τους άνδρες να υπερέχουν σαφώς στα ποσοστά (50,8% έναντι 29,3% των γυναικών, $p < 0,001$). Νοσογόνος παχυσαρκία βρέθηκε σε 3,5% του πληθυσμού, με υψηλότερα ποσοστά νοσογόνου παχυσαρκίας στις γυναίκες. Ο επιπολασμός της κεντρικής παχυσαρκίας με βάση την περίμετρο μέσης (οριζόμενη η παχυσαρκία ως περίμετρος μέσης >102 εκατοστά στους άνδρες και >88 εκατοστά στις γυναίκες), ήταν συγκρίσιμος ανάμεσα στους άνδρες (40,4%) και στις γυναίκες (35,3%). Υπήρξε επίσης μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κεντρική παχυσαρκία και την ηλικία. Ο επιπολασμός των υπέρβαρων (19,5%) και των παχύσαρκων (9,4%) στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 18 και 29 ετών σχεδόν διπλασιάστηκε στην επόμενη ηλικιακή ομάδα (30-39 ετών) και έφθασε στις υψηλότερες τιμές για τους υπέρβαρους στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 (48,2%) ετών και για τους παχύσαρκους στην ηλικιακή ομάδα των 60-70 ετών (38,9%).



Εικόνα 2. Ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες στην περιοχή της Θεσσαλίας (16)

UW: Λιποβαρείς (Underweight), NW: Φυσιολογικού βάρους (Normal Weight), OW: Υπέρβαροι (Overweight), OB: Παχύσαρκοι (Obese)

1.4 Αίτια παχυσαρκίας

1.4.1 Γενετικά αίτια παχυσαρκίας

Η πρόκληση παχυσαρκίας στους ανθρώπους από μονογονιδιακή έλλειψη είναι σπάνιο φαινόμενο. Εντούτοις, υπάρχουν παραδείγματα σπάνιων μεταλλάξεων σε γονίδια που εκφράζουν την λεπτίνη ή τον υποδοχέα της. Οι άνθρωποι που φέρουν αυτή τη μετάλλαξη υποφέρουν από πείνα την οποία δεν μπορούν να ελέγξουν και αναπτύσσουν παχυσαρκία από νεαρή ηλικία. Άλλα σύνδρομα με μονογονιδιακή έλλειψη έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία και περιλαμβάνουν την έλλειψη των σημάτων λεπτίνης, ιδιαίτερα στο γονίδιο της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) και στον υποδοχέα μελανοκορτίνης -4 (17).

Η νοσογόνος παχυσαρκία σχετίζεται με αρκετά κληρονομούμενα σύνδρομα. Το πιο συχνό από αυτά είναι το σύνδρομο Prader-Willi. Η τυπική εικόνα είναι παιδιά που αναπτύσσονται ελάχιστα τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής τους αλλά αργότερα αναπτύσσουν μια αδηφαγία, οδηγούμενα σε νοσογόνο παχυσαρκία και στις συνοδές της επιπλοκές όπως ο T2ΣΔ και η αποφρακτική άπνοια ύπνου. Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι οι μαθησιακές δυσκολίες, το κοντό ανάστημα, τα μικρά χέρια και πόδια και τα μάτια αμυγδαλωτού σχήματος. Το σύνδρομο συνήθως σχετίζεται με μία γονιδιακή μετάλλαξη σε τμήμα του πατρικού χρωμοσώματος 15, αλλά η βιολογική εξήγηση για την αυξημένη όρεξη και την παχυσαρκία στο σύνδρομο αυτό δεν είναι πλήρως κατανοητή (18).

Τέτοια κληρονομούμενα νοσήματα ευθύνονται μόνο για ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με παχυσαρκία.

Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες σε οικογένειες και σε δίδυμα αδέρφια ότι το σωματικό βάρος και η τάση να αναπτυχθεί παχυσαρκία είναι εν μέρει κληρονομικά, με ένα ποσοστό γενετικής ανάμιξης της τάξεως του 40-70%. Μελέτες γενετικής συσχέτισης έχουν ταυτοποιήσει αρκετές εκατοντάδες γονίδια τα οποία είναι πιθανόν να επηρεάζουν το σωματικό βάρος, αλλά λίγες μελέτες έχουν δείξει μια ξεκάθαρη συσχέτιση με την παχυσαρκία. Πιστεύεται, ότι το κάθε γονίδιο από αυτά ξεχωριστά ίσως σχετίζεται μόνο με ένα μικρό ποσοστό της συνολικής κληρονομικότητας πάνω στο σωματικό βάρος(18).

1.4.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η ταχεία αύξηση του μέσου σωματικού βάρους και των ποσοστών της παχυσαρκίας παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, μπορεί να έχει προκληθεί μόνο από περιβαλλοντικές επιδράσεις οι οποίες διαταράσσουν τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς της ενέργειας για τους οποίους θα μιλήσουμε παρακάτω. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη διαταραχή των ομοιοστατικών μηχανισμών. Σε γενικές γραμμές ισχύει ότι ο αυστηρός υποθαλαμικός έλεγχος της όρεξης κατανικιέται από την κοινωνική πίεση και τη διαφήμιση των τροφίμων. Παραδόξως, σε πολλές Δυτικές κοινωνίες, οι κοινωνικές ομάδες που βρίσκονται στα κατώτερα οικονομικά στρώματα εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας.

1.4.2.1 Δίαιτες υψηλού θερμιδικού φορτίου

Στις Δυτικές χώρες, σημαντικές διατροφικές αλλαγές έχουν συντελεστεί τα τελευταία 30-40 χρόνια, ιδιαίτερα με την αυξανόμενη κατανάλωση τροφών υψηλού θερμιδικού φορτίου και αναψυκτικών τα οποία περιέχουν υψηλές ποσότητες λιπαρών και/ή ζάχαρης(18). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοιες τροφές, και ιδιαίτερα αυτές που είναι πλούσιες σε λιπαρά, προκαλούν ένα λιγότερο έντονο αίσθημα κορεσμού σε σχέση με γεύματα πλούσια σε σύνθετους υδρογονάνθρακες, οδηγώντας στο φαινόμενο της παθητικής υπερκατανάλωσης(19). Εντούτοις, τα στοιχεία που έχουμε για την κατανάλωση τροφής από τους παχύσαρκους ασθενείς είναι ιδιαίτερος συγκεχυμένα, κυρίως λόγω της τάσης των παχύσαρκων ασθενών να υποεκτιμούν την ποσότητα τροφής που λαμβάνουν.

1.4.2.2 Περιορισμένη φυσική άσκηση

Ταυτόχρονα με τις αλλαγές στην πρόσληψη ενέργειας, τα τελευταία χρόνια υπήρξε ένας σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η μέση απόσταση που κάποιος περπατάει σήμερα είναι περίπου 40 χιλιόμετρα ανά εβδομάδα λιγότερη σε σχέση με την μέση απόσταση που διένυε ο μέσος Βρετανός του 1950(20). Επιπλέον, η χρήση των αυτοκινήτων και ο καθιστικός τρόπος διασκέδασης στον ελεύθερο χρόνο (παραδείγματος χάριν τηλεόραση, βιντεοπαιχνίδια) είναι πιθανόν να ενέχονται στον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας.

1.4.3. Άλλοι λόγοι

1.4.3.1.Ενδοκρινικές παθήσεις

Ενδοκρινικές παθήσεις που δεν έχουν προηγουμένως διαγνωστεί σπανίως είναι το αίτιο της παχυσαρκίας. Ο υποθυρεοειδισμός είναι σπάνια αιτία παχυσαρκίας και η αναπλήρωση της θυροξίνης από μόνη της προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους σε αυτούς τους ασθενείς. Το σύνδρομο Cushing είναι άλλη μια σπάνια αιτία παχυσαρκίας, αλλά είναι σημαντικό να υπάρχει στη διαφορική διάγνωσή μας όταν κάνουμε εκτίμηση του παχύσαρκου ασθενή. Οι ενήλικες που έχουν έλλειψη αυξητικής ορμόνης εμφανίζουν αυξημένο σωματικό λίπος και ελαττωμένη μυϊκή μάζα, τα οποία μπορούν να διορθωθούν με αναπλήρωση της αυξητικής ορμόνης. Η παχυσαρκία είναι συχνά ένα από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά η κύρια αιτία της παχυσαρκίας στο σύνδρομο αυτό δεν είναι ξεκάθαρη (18).

1.4.3.2 Υποθαλαμική παχυσαρκία

Είναι εξαιρετικά σπάνιο μία προηγουμένως αδιάγνωστη υποθαλαμική νόσος να παρουσιαστεί ως παχυσαρκία. Όγκοι στην περιοχή του υποθαλάμου (κυρίως κρानιοφαρυγγιώματα και μακροαδενώματα της υπόφυσης με υπερεφιπιακή επέκταση) προκαλούν συχνά βλάβη στις μεσοκοιλιακές υποθαλαμικές περιοχές οι οποίες ρυθμίζουν την πρόσληψη και την κατανάλωση ενέργειας. Παρόμοιες βλάβες έχουν παρατηρηθεί σε κάποιες περιπτώσεις μετά από τραύμα ή χειρουργείο. Οι ασθενείς αυτοί συχνά πάσχουν από σημαντική υπερφαγία, αλλά και έλλειψη ισορροπίας στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, η οποία τους οδηγεί σε υπερινσουλιαιμία. Η υπερινσουλιαιμία αυτή οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους και σε εναπόθεση λίπους. Η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να είναι περιορισμένη στους ασθενείς αυτούς ως αποτέλεσμα είτε απνίας είτε σε κάποιες περιπτώσεις της απώλειας όρασης. Οι ενδοκρινικές διαταραχές που προκαλούνται σε αυτή την ομάδα ανθρώπων (και κυρίως η έλλειψη της αυξητικής ορμόνης και ο υπογοναδισμός) ίσως ενέχονται σε δυσμενή κατανομή του σωματικού λίπους, αυξάνοντας τον κίνδυνο για μεταβολικά νοσήματα (18).

1.4.3.3 Φαρμακευτικά σκευάσματα

Πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα (κυρίως αυτά που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπως τα αντιεπιληπτικά και τα νευροληπτικά φάρμακα) οδηγούν σε πρόσληψη βάρους. Οι μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει η πρόσληψη βάρους εξαρτώνται από το κάθε φάρμακο και δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πιστεύεται ότι τα φάρμακα αυτά έχουν δράση τόσο στον κεντρικό μηχανισμό ρύθμισης της όρεξης (νευροληπτικά φάρμακα) όσο και στην περιφερική μεταβολική δράση του οργανισμού (υπογλυκαιμικά δισκία που λαμβάνονται από στόματος). Ασθενείς οι οποίοι παίρνουν αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να είναι ενήμεροι τόσο για τη συγκεκριμένη παρενέργεια, όσο και για πιθανές διαιτητικές αλλαγές που πρέπει να υιοθετήσουν έτσι ώστε να προληφθεί η πρόσληψη βάρους. Σε κάποιες περιπτώσεις, εναλλακτικές λύσεις που δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους είναι διαθέσιμες(18).

1.5. Ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας

Η ενεργειακή ισορροπία είναι συνήθως «αυστηρά» ρυθμιζόμενη. Ακόμα και σε κοινωνίες όπου η παχυσαρκία είναι κάτι σύνηθες, η μέση πρόσληψη βάρους είναι περίπου 1 κιλό ανά χρόνο, αντανακλώντας έτσι ένα πλεόνασμα ενέργειας περίπου 20 θερμίδων ανά ημέρα, η αλλιώς λιγότερο του 1% της ημερήσιας κατανάλωσης θερμίδων(18). Αυτή η τάση για πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής πιθανότατα αντανακλά το γεγονός ότι τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού έχουν εξελιχθεί κατά τη διάρκεια των ετών έτσι ώστε να προστατεύουν το οργανισμό από απώλεια βάρους και όχι από πρόσληψη βάρους.

Τόσο η πρόσληψη τροφής όσο και η κατανάλωση ενέργειας βρίσκονται σε σημαντικό βαθμό κάτω από τον έλεγχο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Προσαγωγή νευρικά και ορμονικά σήματα εγείρονται κυρίως από το γαστρεντερικό σωλήνα, το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό, ενώ απαγωγή νευρικά και ορμονικά σήματα επηρεάζουν την πέψη και τον μεταβολισμό της τροφής. Πιθανότατα υπάρχει μια μικρή ικανότητα του οργανισμού να «καίει» περιττές θερμίδες διαμέσου μιτοχονδριακών μηχανισμών – αυτό έχει δειχθεί ότι έχει σημαντικό ρόλο στον καφέ λιπώδη ιστό των τρωκτικών αλλά ο ρόλος του παραμένει υπό συζήτηση στους ανθρώπους.

1.5.1. Ρυθμιση της όρεξης

Η λήψη τροφής βρίσκεται κάτω τόσο από βραχυπρόθεσμο όσο και μακροπρόθεσμο έλεγχο.

Στο βραχυπρόθεσμο έλεγχο της όρεξης, το αίσθημα της πείνας αναπτύσσεται ως απάντηση στην ελαττωμένη συγκέντρωση στην κυκλοφορία συγκεκριμένων συστατικών (γλυκόζης, λιπαρών οξέων και πιθανόν ορισμένων αμινοξέων). Η ορμόνη γκρελίνη που εκκρίνεται από το στόμαχο μεταξύ των γευμάτων, διεγείρει τη λήψη τροφής και είναι ένα σημαντικό σήμα όρεξης. Μεταγευματικά, η συγκέντρωση των συστατικών που αναφέραμε παραπάνω αυξάνεται, όπως συμβαίνει επίσης και με τη συγκέντρωση αρκετών ορμονών που σχετίζονται με το αίσθημα κορεσμού (π.χ. χολοκυστοκινίνη (CCK), προσομοιάζων με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο -1 (GLP-1), οξυτομοντουλίνη (OXM), παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP), πεπτίδιο YY (PYY). Οι ανορεκτικές αυτές ορμόνες δρουν στον εγκέφαλο έτσι ώστε να περιορίσουν το αίσθημα της πείνας και να διεγείρουν το αίσθημα του κορεσμού(18).

Η μακροπρόθεσμη ρύθμιση της όρεξης πραγματοποιείται με σήματα τα οποία εξαρτώνται από τα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού συμπεριλαμβανομένης της ορμόνης λεπτίνης που προέρχεται από τα λιποκύτταρα. Όταν η ποσότητα του λιπώδους ιστού στον οργανισμό είναι χαμηλή και η συγκέντρωση της λεπτίνης είναι ελαττωμένη κάτω από ένα συγκεκριμένο επίπεδο, πολλαπλά ισχυρά σήματα που διεγείρουν το αίσθημα όρεξης ενεργοποιούνται στον υποθάλαμο. Σε γενικές γραμμές, τα σήματα αυτά οδηγούν σε αποθήκευση ενέργειας, διεγείροντας τη λήψη τροφής και αναστέλλοντας τη θερμογένεση. Από την άλλη, η απάντηση όταν ο οργανισμός έχει πλεόνασμα ενέργειας είναι σχετικά αδύναμη και έτσι ενώ τα σήματα που διεγείρουν την όρεξη καταστέλλονται και η θερμογένεση στον οργανισμό αυξάνεται, η λήψη τροφής δεν σταματά εντελώς. Συνολικά μπορούμε να πούμε ότι η τάση για αύξηση των ενεργειακών αποθεμάτων έστω και με τη μορφή λίπους όταν η τροφή είναι άφθονη είναι αποτέλεσμα της εξέλιξης του ανθρώπινου είδους.

1.5.2 Ρύθμιση του μεταβολισμού

Η ρύθμιση του μεταβολισμού εξαρτάται κυρίως από 3 συνιστώσες

A) Από τον βασικό μεταβολικό ρυθμό, ο οποίος ορίζεται από το ποσό της ενέργειας που απαιτείται από τον οργανισμό έτσι ώστε να διατηρείται ο κανονικός μεταβολισμός του σώματος. Κάτω από ειδικές συνθήκες, είναι δυνατόν να επιτευχθεί αποσύζευξη του

μηχανισμού της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης στα μιτοχόνδρια, διασκορπίζοντας με τον τρόπο αυτό την πλεονάζουσα ενέργεια ως θερμότητα. Σε τρωκτικά, η αποσύζευξη του μηχανισμού της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης συμβαίνει μετά από ενεργοποίηση του καφέ λιπώδη ιστού (λίπος πλούσιο σε μιτοχόνδρια) μέσου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση του καφέ λιπώδη ιστού είναι ένα σημαντικό τμήμα της απάντησης του οργανισμού στο κρύο αλλά πιθανόν συμβάλλει και στην ικανότητα του οργανισμού να αντισταθεί στην πρόσληψη βάρους εξαιτίας της υπερβολικής πρόσληψης τροφής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτοί οι μηχανισμοί ίσως δρουν και στους ανθρώπους, αλλά μέχρι σήμερα υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη δράση του καφέ λιπώδους ιστού και το ρόλο του στην πρόσληψη βάρους από τους ανθρώπους.

B) Από την θερμική δράση της τροφής (θερμογένεση της τροφής), η οποία είναι η ενέργεια που χρησιμοποιείται για την πέψη και την αποθήκευση του γεύματος. Η κατανάλωση ενέργειας για την πέψη και την αποθήκευση του γεύματος είναι υψηλότερη για γεύματα πλούσια σε πρωτεΐνη, ενδιάμεση για υδατάνθρακες και πολύ χαμηλή για λιπαρές τροφές. Το γεγονός αυτό ίσως εξηγεί εν μέρει γιατί η πρόσληψη τροφών με υψηλά λιπαρά είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε πρόσληψη βάρους.

Γ) Από την ενέργεια που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας και αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της συνολικής κατανάλωσης ενέργειας του οργανισμού. Οι παχύσαρκοι ασθενείς καταναλώνουν μεγαλύτερα ποσά ενέργειας σε σχέση με λεπτούς ασθενείς οι οποίοι περπατούν την ίδια απόσταση, πράγμα το οποίο πιθανότατα οφείλεται στη μεγαλύτερη μάζα του σωματός τους.

Ο μεταβολικός ρυθμός είναι στενά συνδεδεμένος με τη πρόσληψη ενέργειας, όπως έχει δείχθει για ένα ευρύ φάσμα Δ.Μ.Σ. Σε γενικές γραμμές, ο μεταβολικός ρυθμός είναι υψηλότερος σε παχύσαρκους σε σχέση με λεπτούς ανθρώπους, τόσο σε κατάσταση ανάπαυσης όσο και κατά τη διάρκεια δραστηριότητας.

1.5.3 Ο ρόλος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), τουλάχιστον 50 διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές απαντούν στα σήματα από τα θρεπτικά συστατικά καθώς και στα νευρικά και ορμονικά σήματα που έχουν περιγραφεί παραπάνω, προσδιορίζοντας το αίσθημα της πείνας και κορεσμού για τον οργανισμό. Με τον τρόπο αυτό ρυθμίζεται η πρόσληψη τροφής και επηρεάζεται ο μεταβολικός ρυθμός (διαμέσου ορμονών και του συμπαθητικού

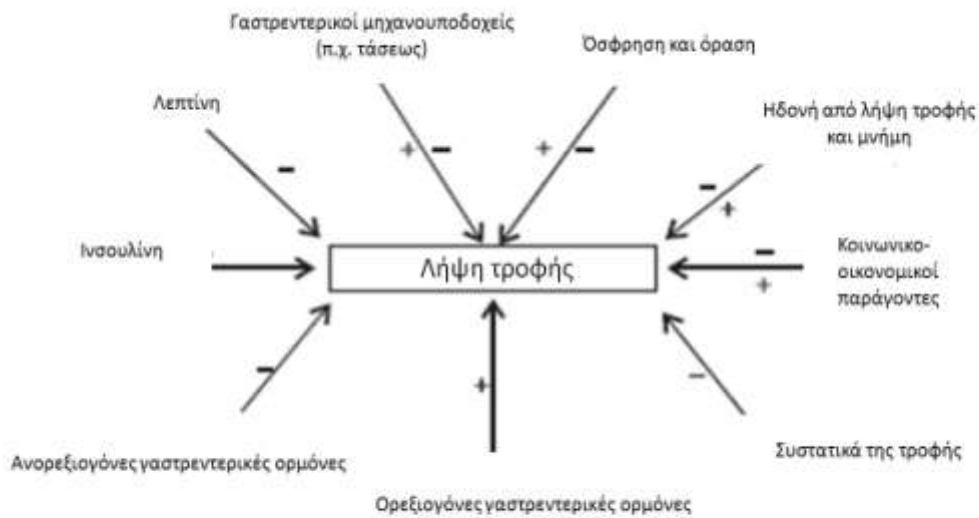
συστήματος). Σήματα τα οποία αυξάνουν τη λήψη τροφής τείνουν να ελαττώνουν τον μεταβολικό ρυθμό και το αντίστροφο. Υπάρχουν πάρα πολλά νευρωνικά κυκλώματα τα οποία επηρεάζονται σε διαφορετικά επίπεδα, εντούτοις ο ακριβής μηχανισμός για την πρόσληψη τροφής δεν είναι πλήρως κατανοητός. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα ελαττώνεται όταν το σωματικό λίπος ελαττώνεται, ενεργοποιώντας σήματα πείνας στον υποθάλαμο (π.χ. το νευροπεπτίδιο Y) και αναστέλλοντας τη δράση άλλων νευρώνων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που παράγουν την προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC). Αυτή η διαδικασία μπορεί να αναστραφεί όταν το σωματικό λίπος αυξηθεί σε ποσότητα ξανά, και με τον τρόπο αυτό διατηρείται η ομοιοστασία του σωματικού βάρους(18).

Άλλα συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των ενδογενών οπιοείδων και κανναβινοειδών ίσως επηρεάζουν την λήψη ενέργειας και την ηδονή (ευχαρίστηση) που λαμβάνει ο οργανισμός από την κατανάλωση τροφής(18).

1.5.3.1 Συντονισμός των μηχανισμών που προκαλούν την όρεξη

Μεταγευματικά, η ενεργοποίηση των μηχανοϋποδοχέων του γαστρεντερικού σωλήνα, οι αλλαγές στην κυκλοφορούσα συγκέντρωση των μικρο- και μακροθρεπτικών συστατικών αλλά και η έκκριση ανορεξιογόνων γαστρεντερικών ορμονών οδηγούν σε ελάττωση της λήψης τροφής(21). Μακροπρόθεσμα, τα σήματα ενεργειακής ισορροπίας που στέλνονται από το λιπώδη ιστό(π.χ τα επίπεδα της λεπτίνης) αλληλοεπιδρούν με τα κυκλώματα και τους μηχανισμούς του ΚΝΣ έτσι ώστε να ρυθμίσουν την πρόσληψη τροφής(22, 23). Παρόλα αυτά, εκτός από την παραδοσιακή ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας με μηχανισμό αμφίδρομης δράσης, μια ποικιλία άλλων παραγόντων φαίνεται να επηρεάζει την πρόσληψη τροφής. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν την εμφάνιση της τροφής, τη γεύση, τη διαθεσιμότητα καθώς επίσης και κοινωνικούς, περιβαλλοντικούς και οικονομικούς παράγοντες. Επιπλέον, υπάρχει μία τροποποίηση της λήψης τροφής από νευρωνικά κυκλώματα που σχετίζονται με το αίσθημα της ηδονής και τη μνήμη της τροφής(24). Οι τελευταίες θεωρίες υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία αλληλεπίδραση ανάμεσα σε ομοιοστατικούς και μη ομοιοστατικούς μηχανισμούς, οι οποίοι μαζί οδηγούν σε συντονισμό και πρόκληση είτε ορεξιογόνων είτε ανορεξιογόνων απαντήσεων από τον οργανισμό.

Εικόνα 3. Οι κύριοι ρυθμιστές της λήψης τροφής(25).



1.5.3.2 Ο υποθάλαμος

Ο υποθάλαμος, και κυρίως ο τοξοειδής πυρήνας που βρίσκεται εντός του υποθαλάμου, πιστεύεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης. Ο τοξοειδής πυρήνας βρίσκεται ιδανικά τοποθετημένος, σε ένα σημείο όπου ο ατελής αιματοεγκεφαλικός φραγμός επιτρέπει περιφερικά σήματα να περάσουν στο ΚΝΣ, έτσι ώστε να συντονίζει τη διατροφή. Βλάβες του τοξοειδούς πυρήνα έχουν ως αποτέλεσμα υπερφαγία και παχυσαρκία (26).

Εντός του τοξοειδούς πυρήνα, υπάρχει μια ομάδα νευρώνων, η οποία συνθέτει και εκκρίνει το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) και το agouti-related peptide (AgRP), η ενεργοποίηση των οποίων προκαλεί αύξηση της λήψης τροφής(27). Άλλη ομάδα νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα που έχει ανορεξιογόνο δράση περιλαμβάνει την προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC) και cocaine- and amphetamine – regulated transcript (CART). Το POMC είναι το πρόδρομο μόριο της α-μελανοκορτίνης (α-MSH) και δρά στους υποδοχείς μελανοκορτίνης (κυρίως MC4R) έτσι ώστε να ελαττώσει την πρόσληψη τροφής(28). Το AgRP είναι ένας συναγωνιστικός ανταγωνιστής στους υποδοχείς μελανοκορτίνης(29).

Οι νευράξονες από το NPY/AgRP και POMC/CART προβάλλουν από τον τοξοειδή πυρήνα σε άλλους υποθαλαμικούς πυρήνες και παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης.

1.5.3.3 Εγκεφαλικό στέλεχος

Το ραχιαίο πνευμονογαστρικό σύμπλεγμα του εγκεφαλικού στελέχους (DVC) περιλαμβάνει το πυρήνα της μονήρης οδού (NTS), την περιοχή postrema (area postrema, AP), και τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Το DVC πιστεύεται ότι αποτελεί ένα σημαντικό σύνδεσμο επικοινωνίας ανάμεσα στα περιφερικά σήματα μετά από λήψη τροφής και τον υποθαλαμικό πυρήνα(30). Η απουσία πλήρους αιματοεγκεφαλικού φραγμού στην AP ίσως διευκολύνει αυτή την επικοινωνία. Είναι καλά τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία ότι υπάρχει επικοινωνία μεταξύ εγκεφαλικού στελέχους και υποθάλαμου με νευρικά σήματα(31, 32) για τη ρύθμιση της όρεξης.

1.5.3.4 Μηχανισμοί που σχετίζονται με τη μνήμη και την ανταμοιβή (ηδονή)

Τα «κέντρα ανταμοιβής» του μεταιχμιακού φλοιού του εγκεφάλου εμπλέκονται στην ρύθμιση της όρεξης και περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τον επικλινή πυρήνα, το ραχιαίο και κοιλιακό ραβδωτό σώμα, τον νησιώτικο (insula) και τον προμετωπιαίο φλοιό. Η επικοινωνία μεταξύ των περιοχών αυτών με τον υποθάλαμο και το στέλεχος οδηγεί στο συνολικό συντονισμό της κατανάλωσης τροφής.

Όσον αφορά τώρα τη σύνδεση του συναισθήματος ανταμοιβής με την εύχαριστη (ηδονική) εμπειρία από τη λήψη τροφής, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι ο κογχομετωπιαίος φλοιός παίζει ένα σημαντικό ρόλο(33). Ο κογχομετωπιαίος φλοιός έρχεται σε επαφή και με άλλες περιοχές που σχετίζονται με το αίσθημα ανταμοιβής, όπως ο προμετωπιαίος, ο νησιώτικος και ο πρόσθιος φλοιό του προσαγωγίου. Επιπλέον υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του κογχομετωπιαίου φλοιού, του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής. Το δίκτυο επικοινωνίας μεταξύ αυτών των περιοχών του εγκεφάλου πιστεύεται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό και τη συντήρηση μιας μνήμης πάνω στην γευστική εμπειρία από τα τροφίμα(34).

1.5.4 Ο ρόλος των γαστρεντερικών ορμονών στον έλεγχο της όρεξης

Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι το μεγαλύτερο ενδοκρινικό όργανο του σώματος και εκκρίνει περισσότερες από 30 διαφορετικές πεπτιδικές ορμόνες που σχετίζονται με τη ρύθμιση της όρεξης. Ένας σημαντικός αριθμός γαστρεντερικών ορμονών οι οποίες

διεγείρονται από τα θρεπτικά συστατικά που αφικνούνται μετά τη λήψη τροφής στον γαστρεντερικό σωλήνα, αλληλοεπιδρούν με υποδοχείς σε διάφορα σημεία του «εγκεφαλοεντερικού» άξονα έτσι ώστε να επηρεάσουν τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και για ενδιάμεσο χρονικό διάστημα τα αισθήματα κορεσμού και πείνας.

1.5.4.1 Οικογένεια πρωτεϊνών PP

Η οικογένεια πρωτεϊνών PP αποτελείται από το νευροπεπτίδιο Y (NPY), το πεπτίδιο YY (PYY) και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP). Το PYY και το PP εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ το NPY κυρίως εκκρίνεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα(35). Τα μέλη της οικογένειας πρωτεϊνών PP δρουν μέσω των υποδοχέων της πρωτεΐνης G: Y1, Y2, Y4, Y5 και Y6(36).

1.5.4.1.1 Πεπτίδιο YY (PYY)

Το PYY απομονώθηκε αρχικά από το λεπτό εντέρο του γουρουνιού ως ένα πεπτίδιο με 36 αμινοξέα.(35) Το PYY εκκρίνεται από τα L κύτταρα του ειλεού. Υπάρχουν 2 μορφές που κυκλοφορεί το PYY στον οργανισμό, το PYY (1-36) και το PYY (3-36). Το PYY (3-36), η κύρια μορφή PYY που κυκλοφορεί στον οργανισμό, παράγεται από τον αποχωρισμό του N-τελικού υπολείμματος Τυροσίνης-Προλίνης από το PYY (1-36) δια μέσου του ενζύμου διπεπτιδική- πεπτιδάση 4 (DPP-4)(37). Το PYY (1-36) έχει συγγένεια με όλους τους υποδοχείς Y, ενώ το PYY (3-36) εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια με τον υποθαλαμικό υποδοχέα Y2, ο οποίος καταστέλλει την πρόσληψη τροφής. Οι συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος PYY στον οργανισμό είναι χαμηλές σε κατάσταση νηστείας και αυξάνουν απότομα μεταγευματικά, με τα υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται 1-2 ώρες μετά το γεύμα και να παραμένουν αυξημένα για αρκετές ώρες(38). Η πρόσληψη λιπαρών τροφών έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη έκκριση PYY σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με την πρόσληψη γευμάτων πλούσιων σε υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες παρόμοιου θερμιδικής αξίας(38). Η περιφερική χορήγηση PYY έχει δειχθεί ότι προκαλεί ελάττωση της λήψης τροφής και απώλεια βάρους σε αρουραίους. Τόσο σε λεπτούς, όσο και σε παχύσαρκους ανθρώπους, η ενδοφλέβια χορήγηση PYY ελαττώνει την όρεξη και τη λήψη τροφής, υποστηρίζοντας έτσι την άποψη ότι σε αντίθεση με τη λεπτίνη, η ευαισθησία στο PYY διατηρείται στους παχύσαρκους ασθενείς(39, 40).

Εκτός από την επίδραση του PYY στη λήψη τροφής, το PYY καθυστερεί τη γαστρική κένωση, ελαττώνει την έκκριση γαστρικού οξέος(41, 42) και ίσως παίζει κάποιο ρόλο στη

ρύθμιση της κατανάλωσης ενέργειας από τον οργανισμό(43, 44). Σε παχύσαρκους ασθενείς τα κυκλοφορούντα επίπεδα PYY είναι χαμηλά(40, 45), ενώ σε ασθενείς με νευρική ανορεξία φαίνεται ότι τα επίπεδα PYY είναι αυξημένα σε σύγκριση με ασθενείς φυσιολογικού βάρους (46-48). Επιπλέον, η μεταγευματική αύξηση των επιπέδων του PYY είναι αμβλυμμένη σε παχύσαρκους ασθενείς σε σύγκριση με αδύνατους, γεγονός το οποίο πιθανώς σχετίζεται με ελαττωμένο αίσθημα κορεσμού(42).

Οι ανορεξιογόνες δράσεις του PYY(3-36) ίσως συμβαίνουν μέσω του Κ.Ν.Σ. και πιο συγκεκριμένα είτε μέσω απευθείας δράσης στον τοξοειδή πυρήνα, είτε διαμέσου έμμεσων δράσεων στο πνευμονογαστρικό νεύρο και στο εγκεφαλικό στέλεχος, ή μέσω ενός συνδυασμού των δύο προαναφερθέντων νευρικών οδών. Η περιφερική χορήγηση του PYY (3-36) αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης c-fos (ένας δείκτης νευρωνικής ενεργοποίησης) στον τοξοειδή πυρήνα και αναστέλλει την πρόσληψη τροφής. Η αναστολή της πρόσληψης τροφής φαίνεται να συμβαίνει κυρίως μέσω των υποδοχέων Y2 στον υποθάλαμο. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ανορεξιογόνος δράση από την περιφερική χορήγηση PYY(3-36) μπλοκάρεται σε ποντίκια χωρίς υποδοχείς Y2, ενώ η έγχυση εντός του τοξοειδούς πυρήνα ενός εκλεκτικού αγωνιστή του υποδοχέα Y2 ελαττώνει την πρόσληψη τροφής(39). Παρόλο που υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα(49), η σημασία του πνευμονογαστρικού και του εγκεφαλικού στελέχους για τη δράση του PYY πάνω στην λήψη τροφής υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι η αμφίπλευρη υποδιαφραγματική βαγοτομή και η διακοπή της νευρικής οδού πνευμονογαστρικού – εγκεφαλικού στελέχους οδηγεί σε κατάργηση της ανορεξιογόνου δράσης της περιφερικής χορήγησης PYY (3-36) στους αρουραίους(50, 51).

Σε αντίθεση με την περιφερική χορήγηση, η χορήγηση του PYY (3-36) εντός του τοξοειδούς πυρήνα έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη λήψη τροφής όταν το PYY (3-36) χορηγείται απευθείας εντός της τρίτης κοιλίας του εγκεφάλου(52) ή απευθείας εντός του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN)(53).

Τέλος, το PYY ίσως δρα και σε περιοχές του εγκεφάλου διαφορετικές από τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Η Batterham και οι συνεργάτες της(54) βρήκαν χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία εκτίμησης της λειτουργικότητας (Functional Magnetic Resonance Imaging, f MRI) ότι η έγχυση PYY (3-36) ρυθμίζει τη νευρική δραστηριότητα εντός του μεταιχμιακού φλοιού.

1.5.4.1.2 Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) εκκρίνεται από τα κύτταρα PP τα οποία βρίσκονται εντός των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans. Το PP φαίνεται να ελαττώνει τη λήψη τροφής διαμέσου των υποδοχέων Y4 στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον υποθάλαμο. Η ανορεξιογόνος δράση του PP καταργείται μετά από βαγοτομή σε τρωκτικά, υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι το PP πιθανότατα δρα μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου έτσι ώστε να ελαττώνει τη λήψη τροφής(55). Η έκφραση του υποδοχέα Y4 πραγματοποιείται εντός πολλών περιοχών του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους αλλά πιθανότατα το εγκεφαλικό στέλεχος είναι η κύρια περιοχή δράσης του PP(56, 57). Όπως συμβαίνει και με το PYY, διαφορετικό αποτέλεσμα στην λήψη τροφής παρατηρείται μετά από έγχυση PP, αναλόγως με την οδό χορήγησης. Σε αντίθεση με το ανορεξιογόνο αποτέλεσμα που παρατηρείται με την περιφερική χορήγηση PP, όταν το PP χορηγείται κεντρικά διεγείρει την πρόσληψη τροφής(27). Αυτά τα διαφορετικά αποτελέσματα ίσως εξηγούνται από την ενεργοποίηση ξεχωριστών πληθυσμών υποδοχέων, παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του PP αυξάνουν μεταγευματικά ανάλογα με την πρόσληψη θερμίδων. Μελέτες που συνέκριναν τα κυκλοφορούντα στον οργανισμό επίπεδα PP μεταξύ των λεπτών και παχύσαρκων ασθενών έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα(58, 59), αλλά οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν μια σημαντική ελάττωση των επιπέδων του PP στους παχύσαρκους ασθενείς(60, 61). Από την άλλη, τα μεταγευματικά επίπεδα του PP είναι αυξημένα στη νευρική ανορεξία(62).

Η ανορεξιογόνος δράση του PP έχει δειχθεί σε έναν αριθμό από πειραματικές μελέτες. Σε ποντίκια, τόσο η οξεία όσο και η χρόνια περιφερική χορήγηση του PP ελαττώνει τη λήψη τροφής(52, 60). Σε ασθενείς με φυσιολογικό βάρος, η ενδοφλέβια έγχυση PP έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της λήψης τροφής κατά 25% κατά τη διάρκεια ενός 24-ώρου(63).

1.5.4.2 Πεπτίδια που προέρχονται από τη προγλυκαγόνη

GLP-1, GLP-2, οξυντομοντουλίνη (OXM) και η γλυκαγόνη είναι πεπτίδια που προέρχονται από τη προ-γλυκαγόνη. Η προγλυκαγόνη εκφράζεται στο πάγκρεας, στα L-κύτταρα του λεπτού εντέρου και στο εγκεφαλικό στέλεχος(64, 65). Η γλυκαγόνη παράγεται στο πάγκρεας,

ενώ η OXM, το GLP-1 και το GLP-2 παράγονται κυρίως από τον εντερικό σωλήνα και από τον εγκέφαλο(66).

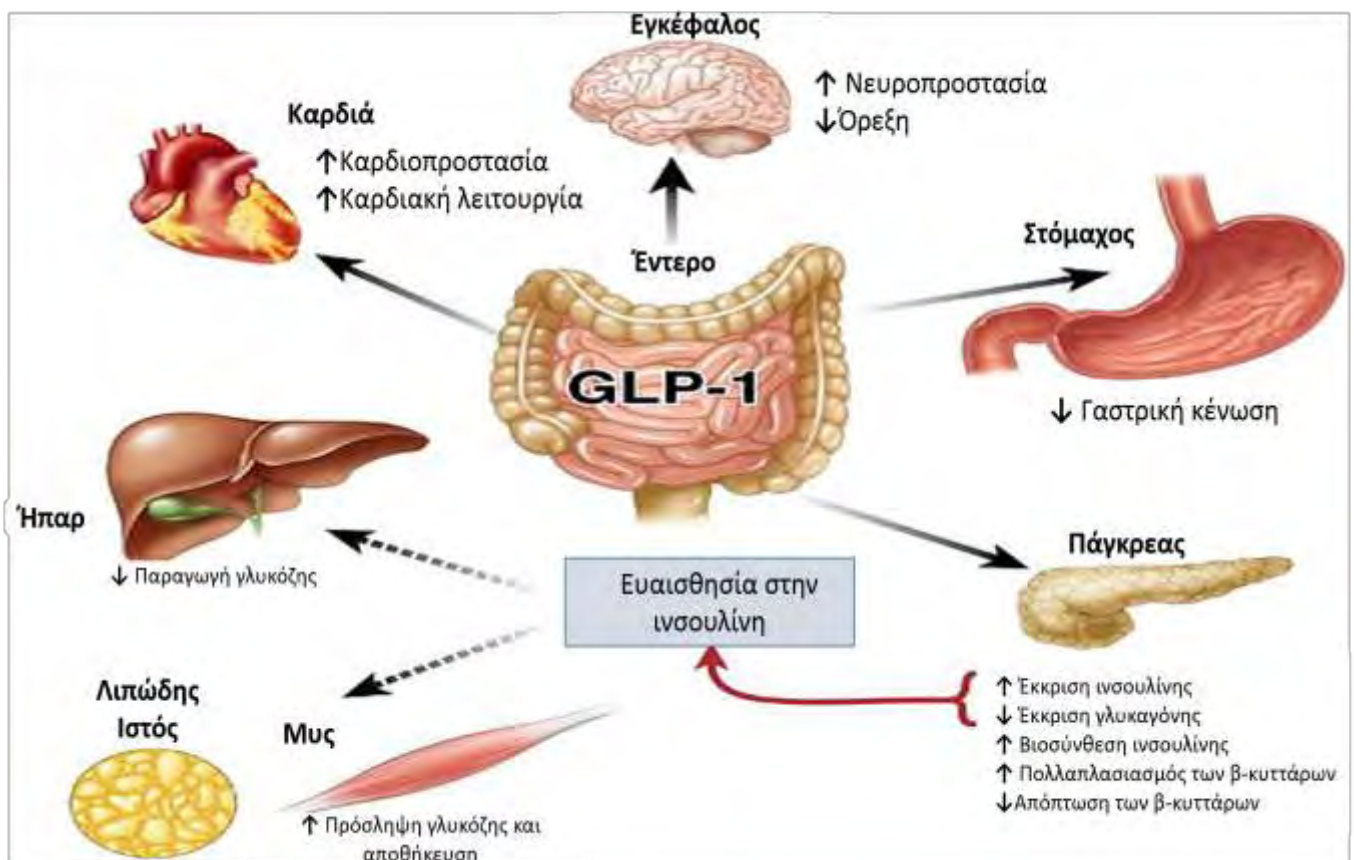
1.5.4.2.1 Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1 (Glucagon-Like Peptide -1, GLP-1)

Το GLP-1 παράγεται μαζί με το PYY από τα L-κύτταρα του εντέρου ως απάντηση του οργανισμού στη λήψη τροφής. Η ενζυματική αποδόμηση του GLP-1 από το μόριο DPP-4 και η νεφρική κάθαρση οδηγούν σε γρήγορη απενεργοποίηση και αποβολή του GLP-1 από τη συστηματική κυκλοφορία αντίστοιχα(67, 68). Επομένως, το GLP-1 έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, της τάξεως του ενός με δύο λεπτών(69). Το GLP-1 έχει δύο βιολογικά ενεργές μορφές, τη GLP-1(7-37) και τη GLP-1 (7-36), με την τελευταία μορφή να είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή στους ανθρώπους(70). Το GLP-1 ασκεί τη δράση του στον υποδοχέα GLP-1R έτσι ώστε να διεγείρει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης και συνεπακόλουθα την παραγωγή cAMP(71). Οι υποδοχείς GLP-1R βρίσκονται σε πολλά σημεία στον οργανισμό και κυρίως στον εγκέφαλο, στον γαστρεντερικό σωλήνα και στο πάγκρεας(71, 72). Τα κυκλοφορούντα επίπεδα GLP-1 αυξάνουν μεταγευματικά και ελαττώνονται σε κατάσταση νηστείας. Το GLP-1 ελαττώνει την πρόσληψη τροφής, καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης και καθυστερεί τη γαστρική κένωση(73). Η ενδοφλέβια έγχυση GLP-1 έχει ως αποτέλεσμα μια ελάττωση της λήψης τροφής ανάλογη της δόσης που χορηγείται τόσο σε ασθενείς κανονικού σωματικού βάρους όσο και σε παχύσαρκους(74). Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μία αμβλυμμένη μεταγευματική έκκριση GLP-1 σε σχέση με τους αδύνατους ασθενείς(71).

Το GLP-1 έχει ισχυρή ινκρετινική δράση εκτός της ανορεξιογόνου δράσης. Αυτό σημαίνει ότι το GLP-1 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης με γλυκοζοεξααρτώμενο τρόπο μετά από πρόσληψη υδατανθράκων. Η συνεχής έγχυση GLP-1 υποδορίως σε ασθενείς με Τ2ΣΔ για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων ελαττώνει την όρεξη και το σωματικό βάρος και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο(75). Η Εξενδίνη-4, ένα πεπτίδιο το οποίο φυσιολογικά βρίσκεται στο σάλιο της σαύρας *Gila monster*, είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1R που είναι ανθεκτικός στο DPP-4(76). Η εξενδίνη -4 (εξενατίδη, Byetta) έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (όπως η μετφορμίνη και η σουλφονουλουρία και τελευταία και η ινσουλίνη). Οι δύο υποδόριες ενέσεις εξενατίδης ημερησίως σε ασθενείς με Τ2ΣΔ, οι οποίοι αποτυγχάνουν να επιτύχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο με την μέγιστη δόση μετφορμίνης, βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο και

ελαττώνουν το σωματικό βάρος(77). Η εβδομαδιαία υποδόρια ένεση ενός σκευάσματος εξενατίδης μακράς δράσης αλλά και η ημερήσια υποδόρια ένεση ενός ανάλογου του GLP-1 που ονομάζεται λιραγλουτίδη έχουν δείξει σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα πάνω στον γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με την δύο φορές ημερησίως χορήγηση εξενατίδης(78, 79).

Το GLP-1 έχει επίσης τροφικά αποτελέσματα πάνω στα παγκρεατικά β-κυτταρα των ζώων(80). Πρόσφατα έχειδειχθεί ότι το GLP-1 και η εξενδίνη-4 προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη και ελαττώνουν την απόπτωση στους νευρικούς ιστούς(81). Η διέγερση των υποδοχέων του GLP-1 έχειδειχθεί ότι έχει νευροπροστατευτική δράση στην ασθένεια Parkinson(82-84), στο Alzheimer(85, 86), στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια(84) και στην περιφερική νευροπάθεια(87). Τέλος, μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι η χρήση ανάλογων GLP-1 έχει ωφέλιμα αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα και κυρίως σε ασθενείς με εμφράγματα του μυοκαρδίου, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια (88). Περισσότερες έρευνες χρειάζονται έτσι ώστε να προσδιοριστεί αν τα ανάλογα GLP-1 θα μπορούσαν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ως νέες θεραπείες νευρολογικών, νευροεκφυλιστικών και καρδιαγγειακών παθήσεων.



Εικόνα 4. Οι δράσεις του GLP-1.(89)

1.5.4.2.2 Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-2 (Glucagon-Like Peptide -2, GLP-2).

Το GLP-2 εκκρίνεται από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα με έναν μηχανισμό που σχετίζεται με την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, όπως συμβαίνει και με το GLP-1. Η οξεία αλλά και η χρόνια χορήγηση GLP-2 δεν φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στη λήψη τροφής τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους(90, 91). Εντούτοις, το GLP-2 έχει τροφικό αποτέλεσμα στο έντερο(92, 93) και η χρόνια υποδόρια χορήγηση του GLP-2 διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που βρίσκονται στις κρύπτες του εντερικού βλεννογόνου. Ανάλογα του GLP-2 έχουν αναπτυχθεί για να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου(94). Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει μία ελάττωση της γαστρικής κενώσεως σε ανθρώπους που λαμβάνουν GLP-2, παρόλο που η αποτελεσματικότητα του GLP-2 στο συγκεκριμένο τομέα δεν είναι τόσο ισχυρή όσο του GLP-1(95).

1.5.4.2.3 Οξυνομοντουλίνη (OXM).

Η OXM είναι ένα ακόμη προϊόν του γονιδίου της προγλυκαγόνης το οποίο εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του λεπτού εντέρου ως απάντηση του οργανισμού μετά από λήψη τροφής(96). Η χορήγηση της OXM ελαττώνει τη λήψη τροφής και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπους(97-99). Η ανορεξιογόνος δράση της OXM αναστέλλεται από τον ανταγωνιστή του υποδοχέα GLP-1R εξενδίνη 9-39(100) και καταργείται σε γενετικά μεταλλαγμένα ποντίκια χωρίς υποδοχείς GLP-1R(101). Αυτό το γεγονός υποστηρίζει τη θεωρία ότι η OXM ασκεί τη δράση της μέσω του υποδοχέα GLP-1R. Παρόλα αυτά, η OXM έχει σχετικά χαμηλή συγγένεια σε κατάσταση *in vitro* για τον υποδοχέα GLP-1R η οποία είναι περίπου 50 φορές χαμηλότερη από τη συγγένεια που έχει το GLP-1 για τον υποδοχέα GLP-1R. Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα κάποιος επιπλέον υποδοχέας ο οποίος δεν έχει ακόμα ταυτοποιηθεί να υφίσταται, και μέσω αυτού η OXM να ασκεί την ανορεξιογόνο δράση της. Αρκετές από τις δράσεις της OXM φαίνεται να είναι ανεξάρτητες των δράσεων του υποδοχέα GLP-1R(98, 102, 103). Για παράδειγμα, οι δράσεις της OXM στο καρδιαγγειακό σύστημα διατηρούνται και σε ποντίκια γενετικά μεταλλαγμένα χωρίς υποδοχείς GLP-1R(102). Όπως συμβαίνει και με το GLP-1R, η OXM απενεργοποιείται από το DPP-4. Ανάλογα OXM τα οποία είναι ανθεκτικά στην αποδόμηση από το DPP-4 έχουν αναπτυχθεί ως πιθανή θεραπεία της παχυσαρκίας(104).

1.5.4.3 Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτίδιο (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide, GIP)

Το γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP) είναι μια ινκρετίνη και ένα πεπτίδιο με 42 αμινοξέα. Το GIP εκκρίνεται από τα Κ-κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας. Η έκκριση του είναι ανάλογη με το περιεχόμενο της τροφής και συμβαίνει μερικά λεπτά μετά την λήψη της τροφής(105). Το GIP δεν φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη λήψη της τροφής και τα επίπεδα GIP είναι αυξημένα σε παχύσαρκους ασθενείς(106). Ωστόσο, το GIP φαίνεται να έχει λιπολυτικές δράσεις (107, 108).

1.5.4.4 Χολοκυστοκινίνη (CCK).

Η CCK ήταν η πρώτη γαστρεντερική ορμόνη που βρέθηκε να παίζει κάποιο σημαντικό ρόλο στη λήψη τροφής από τον άνθρωπο(109). Η CCK εκκρίνεται στην κυκλοφορία μεταγευματικά από τα Ι κύτταρα του λεπτού εντέρου (110) και έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα της τάξεως των λίγων λεπτών. Τα επίπεδα της CCK στο πλάσμα αυξάνουν εντός 15 λεπτών από τη λήψη του γεύματος(110). Η CCK έχει δείχθει ότι ελαττώνει την πρόσληψη τροφής τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά(110, 111). Υπάρχουν δύο υποκατηγορίες υποδοχέων CCK, ο τύπος CCK1 και ο τύπος CCK2, οι οποίοι ονομάζονται παλαιότερα CCK A και CCK B. Η ανορεξιογόνος δράση του CCK ασκείται κυρίως μέσω των υποδοχέων CCK1 του πνευμονογαστρικού νεύρου (112, 113).

1.5.4.5 Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι μια γαστρεντερική ορμόνη που αποτελείται από 28 αμινοξέα. Παράγεται κυρίως από τον στόμαχο (66-75% του συνόλου της γκρελίνης)(114) και από την υπόφυση(115), ενώ το λεπτό έντερο παράγει και αυτό μικρές ποσότητες γκρελίνης(116). Η γκρελίνη είναι ένα ενδογενές συνδεδεμένο μόριο του υποδοχέα των «εκκριταγωγών» της αυξητικής ορμόνης (GHS-R), αλλά ο πιο σημαντικός ρόλος της στους ανθρώπους είναι η σχέση της με την όρεξη.

Τα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνονται σε κατάσταση νηστείας και πέφτουν μεταγευματικά(117). Η γκρελίνη εκκρίνεται κεντρικά από την υπόφυση αλλά και περιφερικά από το στόμαχο(106). Σχετικά με τις δράσεις της γκρελίνης στο Κ.Ν.Σ., φαίνεται ότι δρα μέσω νευρικών οδών του Κ.Ν.Σ., και ειδικότερα μέσω του τοξοειδούς πυρήνα. Η έκφραση της γκρελίνης συμβαίνει σε νευρώνες κοντά στην τρίτη εγκεφαλική κοιλία, τον υποθαλαμικό

πυρήνα και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα. Επίσης η έγχυση γκρελίνης εντός του Κ.Ν.Σ. ενεργοποιεί τους νευρώνες NPY/AgRP του τοξοειδούς πυρήνα(118, 119) προκαλώντας αυξημένη όρεξη, ενώ ποντίκια γονιδιακά μεταλλαγμένα ώστε να μην εκφράζουν τα πεπτίδια NPY/AgRP δεν εμφανίζουν αυξημένη όρεξη μετά από έγχυση γκρελίνης(120).

Οι υδατάνθρακες και η πρωτεΐνη προκαλούν ισχυρότερη καταστολή της γκρελίνης σε σχέση με το λίπος(121, 122). Η γκρελίνη έχει την ικανότητα να αναστέλλει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και να διεγείρει τη λιπογένεση, ενώ την ίδια στιγμή ελαττώνει την απόπτωση των λιποκυττάρων. Οι δράσεις αυτές της γκρελίνης ενισχύουν την άποψη ότι μακροπρόθεσμα η γκρελίνη οδηγεί σε πρόσληψη σωματικού βάρους(123).

Τα επίπεδα γκρελίνης είναι ελαττωμένα σε παχύσαρκους ασθενείς, αυξημένα σε αδύνατους και πολύ υψηλά σε καχεκτικούς (το οποίο αντανακλά και τη διαφορετική ανάγκη για κατανάλωση τροφής)(119). Το φαινόμενο της αντίστασης στη γκρελίνη δεν εμφανίζεται στους παχύσαρκους, καθώς η περιφερική χορήγηση γκρελίνης διεγείρει την όρεξη, αλλά η αναμενόμενη μεταγευματική πτώση των επιπέδων της γκρελίνης είναι αμβλυμμένη στους παχύσαρκους ασθενείς, το οποίο πιθανότατα τους αποτρέπει από την επιβράδυνση της λήψης τροφής και τον έγκαιρο τερματισμό του γεύματος(119).

Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς που υποφέρουν από νευρική ανορεξία εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ομπεστατίνης πλάσματος, ακυλιωμένης γκρελίνης και από-ακυλιωμένης γκρελίνης σε σχέση με φυσιολογικά άτομα.

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι τελευταίες μελέτες πάνω στα επίπεδα γκρελίνης αναφέρουν τον όρο «σύστημα γκρελίνης» το οποίο είναι ένα φάσμα από διαφορετικά παράγωγα του γονιδίου της γκρελίνης (ακυλιωμένη γκρελίνη, από-ακυλιωμένη γκρελίνη, ομπεστατίνη, GHS-R,GOAT)(124). Όλα αυτά αποτελούν κομμάτια του ίδιου puzzle. Η ακυλιωμένη γκρελίνη διεγείρει την έκκριση GH και έτσι εμπλέκεται στην ομοιοστασία της ενέργειας προωθώντας τη λήψη τροφής και τη δημιουργία λιπώδους ιστού. Η ακυλιωμένη γκρελίνη φαίνεται ότι απενεργοποιείται από την από-ακυλιωμένη γκρελίνη(125). Αυτό λοιπόν το σύστημα γκρελίνης αποτελεί έναν εντερο –εγκεφαλικό ενεργειακό άξονα, ο οποίος ρυθμίζει την όρεξη, την πέψη, τη γαστρεντερική κινητικότητα, το λιπώδη ιστό στο σώμα και τον καταμερισμό της ενέργειας.

1.5.5 Περιφερικά σήματα από τον λιπώδη ιστό.

1.5.5.1 Ινσουλίνη και Λεπτίνη

Όπως έχουμε αναφερθεί και παραπάνω, τα σήματα που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό ενέχονται στην μακροπρόθεσμη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, ενώ οι γαστρεντερικές ορμόνες καθορίζουν την πρόσληψη τροφής από γεύμα σε γεύμα (βραχυπρόθεσμη ρύθμιση ενεργειακής ισορροπίας). Τα επίπεδα της ινσουλίνης και της λεπτίνης που κυκλοφορούν στον οργανισμό έχουν μια θετική συσχέτιση με την ποσότητα του λιπώδους ιστού στο σώμα και ενέχονται στην μακροπρόθεσμη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας.

Η ινσουλίνη συντίθεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και εκκρίνεται γρήγορα μετά τη λήψη γεύματος, έχοντας ως κύρια δράση τη διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Τα επίπεδα της ινσουλίνης αυξάνουν μεταγευματικά έτσι ώστε να ρυθμίσουν τα επίπεδα γλυκόζης στον οργανισμό. Η πλεονάζουσα γλυκόζη στον οργανισμό αποθηκεύεται με τη μορφή γλυκογόνου στο ήπαρ και στους μύες και με τη μορφή λίπους στον λιπώδη ιστό. Η συγκέντρωση της ινσουλίνης όπως προείπαμε ποικίλει ανάλογα με τον λιπώδη ιστό του κάθε ασθενή, ενώ το σπλαγγικό λίπος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη(126). Τα επίπεδα της ινσουλίνης τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά είναι υψηλότερα επίπεδα στους παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους λεπτούς(127). Η ινσουλίνη έχει επίσης τη δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ελαττώνει την πρόσληψη τροφής(128). Πιο συγκεκριμένα, η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα μια δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της λήψης της τροφής και του σωματικού βάρους σε μπαμπούνους και τρωκτικά(129, 130). Επομένως, η ινσουλίνη ίσως έχει μία ανορεξιογόνο δράση εκτός από την υπογλυκαιμική δράση.

Η λεπτίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και ανήκει στην κατηγορία των λιποκινών. Παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, στέλνοντας σήματα σχετικά με την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού από την περιφέρεια στα ρυθμιστικά κέντρα του υποθαλάμου(131).

Στους ανθρώπους τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα αυξάνουν η ελαττώνονται ως απάντηση στην οξεία κατάσταση περίσσειας ή έλλειψης θερμίδων αντίστοιχα. Η χορήγηση λεπτίνης έχει ανορεξιογόνο δράση τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους(131, 132), παρόλο που φαίνεται να είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματική στους ανθρώπους(133). Η λεπτίνη επίσης

βοηθάει στον έλεγχο του μεταβολισμού στο σώμα με τη διέγερση της λιπόλυσης και την καταστολή της λιπογένεσης(134). Τα επίπεδα της λεπτίνης σε κατάσταση νηστείας είναι υψηλότερα στους παχύσαρκους εξαιτίας της παρουσίας περισσότερου λιπώδους ιστού στο σώμα, ο οποίος αποτελεί την κύρια πηγή λεπτίνης(134). Σε συμφωνία με την ανωτέρω παρατήρηση, τα επίπεδα λεπτίνης στον οργανισμό ελαττώνονται μετά από απώλεια βάρους και λιπώδους ιστού (135).

Μεταγευματικά, τα επίπεδα λεπτίνης φαίνεται να αυξάνονται αργά και ίσως να έχουν ένα μικρό ρόλο στην πρόκληση του αισθήματος του κορεσμού και στην βραχυπρόθεσμη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, αλλά σίγουρα έχουν μεγαλύτερο ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους μακροπρόθεσμα(136). Παρόλα αυτά, η χορήγηση λεπτίνης σε παχύσαρκους ανθρώπους δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική όσον αφορά την ελάττωση πρόσληψης τροφής και σωματικού βάρους, πιθανότατα εξαιτίας της ανάπτυξης αντίστασης στη λεπτίνη(136). Πρέπει να σημειωθεί ότι η λεπτίνη, έχει βρεθεί ότι εκκρίνεται επίσης και από το γαστρικό βλεννογόνο αλλά σε πολύ μικρότερα ποσά σε σχέση με την έκκριση της από τον λιπώδη ιστό(137).

Παρόλο που η λεπτίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και δρα κυρίως στον υποθάλαμο για την ρύθμιση της μακροπρόθεσμης λήψης τροφής, η γαστρική λεπτίνη φαίνεται να ενέχεται κυρίως στη βραχυπρόθεσμη ρύθμιση της πέψης, συμπεριλαμβανόμενης της καθυστέρησης γαστρικής κενώσεως, της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών από τον εντερικό σωλήνα και της έκκρισης γαστρικών, εντερικών και παγκρεατικών ορμονών(137).

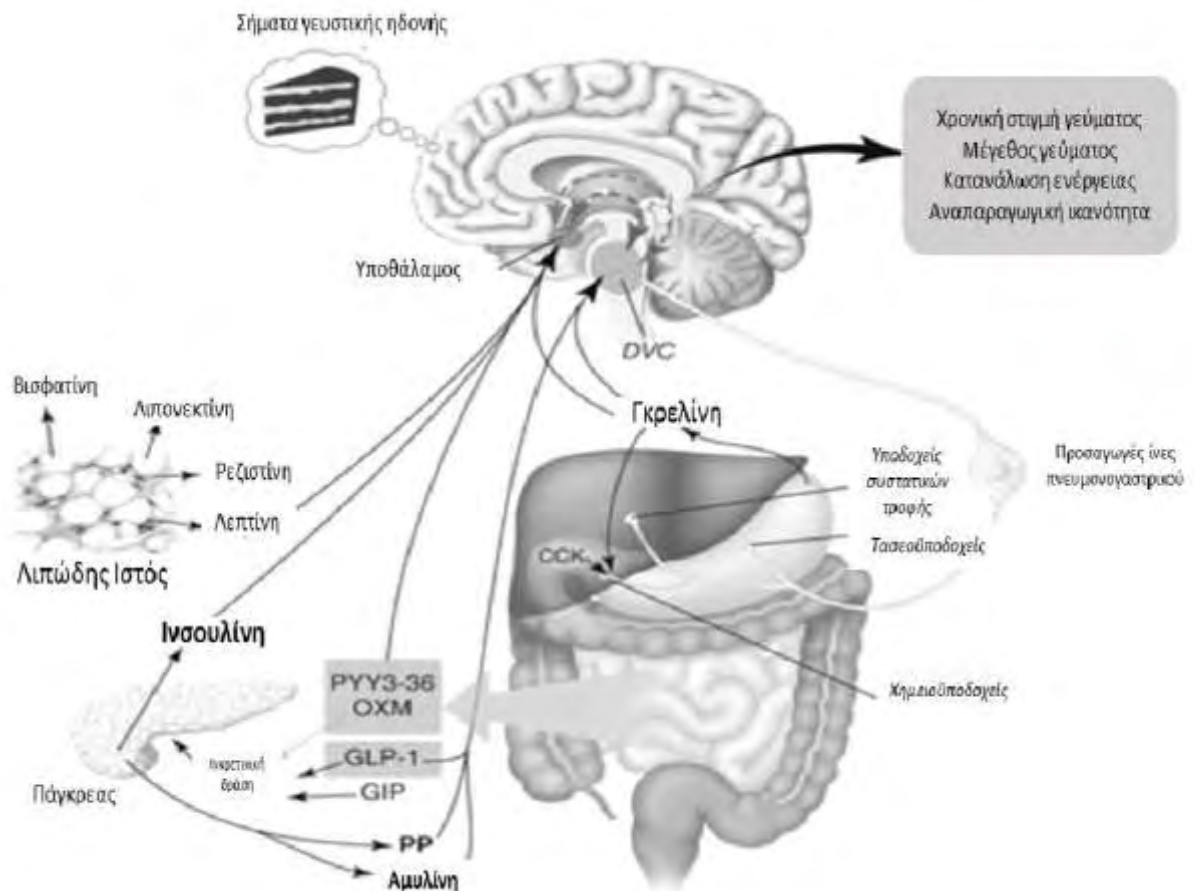
1.5.5.2 Λιπονεκτίνη

Η λιπονεκτίνη, είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τον λιπώδη ιστό, όπως συμβαίνει και με τη λεπτίνη. Τα επίπεδα λιπονεκτίνης στο πλάσμα παραμένουν σχετικά σταθερά κατά τη διάρκεια της ημέρας και δεν επηρεάζονται από την πρόσληψη τροφής(131). Εντούτοις, υπάρχει μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο Δ.Μ.Σ. και στα επίπεδα πλάσματος λιπονεκτίνης(138). Οι παχύσαρκοι ασθενείς με Τ2ΣΔ έχουν χαμηλότερα επίπεδα λιπονεκτίνης σε σχέση με παχύσαρκους ασθενείς χωρίς διαβήτη, πράγμα που σημαίνει ότι πιθανότατα η λιπονεκτίνη παίζει κάποιο ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη του οργανισμού(138, 139).

1.5.5.3 Ρεξιστίνη

Η ρεξιστίνη είναι άλλη μια λιποκίνη η οποία δρα στα μυοκύτταρα των σκελετικών μυών, τα ηπατοκύτταρα και τα λιποκύτταρα. Σε αντίθεση με τη λιπονεκτίνη, τα υψηλά επίπεδα ρεξιστίνης ίσως ενέχονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη στον οργανισμό(138). Η ρεξιστίνη συσχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία σε μελέτες σε ζώα(140, 141).

Εικόνα 5. Ρύθμιση της ομοιοστασίας της ενέργειας.(142)



GLP-1: Προσομοιάζω τη γλυκαγόνη πεπτιδιο-1 (Glucagon Like Peptide-1), PYY: Πεπτιδιο YY (Peptide YY), GIP: Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτιδιο (Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide) , PP: Παγκρεατικό Πολυπεπτιδιο (Pancreatic Polypeptide), CCK: Χολοκυστοκινίνη (Cholecystokinin), OXM: Οξυντομοντουλίνη (Oxyntomodulin), DVC: Ραχιαίο πνευμονογαστρικό σύμπλοκο (Dorsal Vagal Complex).

Περιφερικά σήματα τα οποία σχετίζονται με τα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού παράγονται από τον λιπώδη ιστό. Πληροφόρηση σχετικά με την τρέχουσα διατροφική κατάσταση προέρχεται από τα απορροφούμενα θρεπτικά συστατικά, τα νευρωνικά σήματα και τις γαστρεντερικές ορμόνες. Οι ορμόνες που απελευθερώνονται από το έντερο έχουν ινκρετινικές δράσεις και διεγείρουν το αίσθημα πείνας και κορεσμού. Οι ινκρετινικές ορμόνες GLP-1 και GIP βελτιώνουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας ως απάντηση στα απορροφούμενα θρεπτικά συστατικά. Το GLP-1 ελαττώνει επίσης την πρόσληψη τροφής. Η γκρελίνη εκκρίνεται από το στόμαχο και διεγείρει την όρεξη. Γαστρεντερικές ορμόνες που προκαλούν κορεσμό όπως η CCK εκκρίνονται από το έντερο και στέλνουν τα σήματά τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του πνευμονογαστρικού. Νευρωνικοί οδοί, κυρίως διαμέσου του πνευμονογαστρικού, μεταφέρουν τις πληροφορίες σχετικά με τη διάταση του στομάχου και τα χημικά και ορμονικά ερεθίσματα από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου στο πυρήνα τη μονήρους δεσμίδας (NTS) εντός του ραχιαίου πνευμονογαστρικού συμπλόκου (DVC).

1.6 Σύγχρονη αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια στον τομέα της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και μας παρέχουν μία ποικιλία επιλογών τόσο για την αντιμετώπιση της ίδιας της παχυσαρκίας όσο και των συνοδών της νοσημάτων. Οι θεραπευτικές επιλογές διαχωρίζονται στις χειρουργικές και στις συντηρητικές μεθόδους. Στην κατηγορία των συντηρητικών μεθόδων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας συμπεριλαμβάνονται οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με δίαιτα και άσκηση, η χρήση φαρμάκων καθώς επίσης και η χρήση ορισμένων σύγχρονων, ασφαλών και λιγότερο επεμβατικών συσκευών. Από την άλλη μεριά οι χειρουργικές επιλογές συμπεριλαμβάνουν τη γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y (RYGB), τη λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή (SG), το γαστρικό δακτύλιο (AGB) και σε ένα πολύ μικρό ποσοστό πραγματοποιείται η χολοπαγκρεατική παράκαμψη (BPD)/χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD/DS).

1.6.1 Μη χειρουργικές μέθοδοι απώλειας βάρους

1.6.1.1 Αλλαγή τρόπου ζωής – Δίαιτα

Ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν δίαιτες χαμηλού θερμιδικού φορτίου (LCD) (800 – 1000 kcal ημερησίως) ή πολύ χαμηλού θερμιδικού φορτίου (VLCD) (600 kcal ημερησίως) έχουν ικανοποιητικό αποτέλεσμα και μπορούν να διατηρήσουν μία απώλεια βάρους της τάξης του 5% ως και τέσσερα χρόνια μετά την έναρξη της δίαιτας(143). Σε γενικές γραμμές οι δίαιτες για την απώλεια και διατήρηση του σωματικού βάρους πρέπει να περιλαμβάνουν υψηλές ποσότητες πρωτεΐνης (30% των θερμίδων που καταναλώνονται ημερησίως), να έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (40% των θερμίδων που καταναλώνονται ημερησίως) καθώς και ίνες, ισοφλαβόνες, ασβέστιο και αντιοξειδωτικά. Η αποτελεσματικότητα μιας διατροφής πλούσιας στα παραπάνω θρεπτικά συστατικά όσον αφορά την διατήρηση της απώλειας βάρους έχει μελετηθεί σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς οι οποίοι είχαν επιτύχει προηγουμένως απώλεια βάρους τουλάχιστον 8% του βάρους τους με VLCD (144). Ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν μία VLCD, με σύσταση υψηλή σε πρωτεΐνη και με υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, για 26 εβδομάδες μετά από μια αρχική απώλεια βάρους της τάξεως του 8%, εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά διατήρησης της επιτευχθείσας απώλειας βάρους σε σχέση με αυτούς που πραγματοποίησαν μία δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη και με υδατάνθρακες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη. Θα πρέπει

να τονίσουμε στο σημείο αυτό ότι οι ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν την υψηλή σε πρωτεΐνη και με υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη δίαιτα συνέχισαν να χάνουν βάρος και μετά το τέλος της μελέτης ενώ οι ασθενείς που ακολούθησαν την δίαιτα που ήταν χαμηλή σε πρωτεΐνη και περιείχε υδατάνθρακες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη σημείωσαν σημαντική επανάκτηση του βάρους που είχαν χάσει.

1.6.1.2 Αλλαγή τρόπου ζωής – Άσκηση

Υπάρχουν αυτή τη στιγμή στη βιβλιογραφία αρκετές ενδείξεις για να υποστηρίξουμε ότι η άσκηση (φυσική δραστηριότητα) μεταξύ 150 και 250 λεπτών ανά εβδομάδα χωρίς να συνδυάζεται με δίαιτα μπορεί να οδηγήσει μόνο σε μια μικρή απώλεια βάρους (2-3 κιλά)(145-147). Πιο συγκεκριμένα, μία πρόσφατη έρευνα σε υπέρβαρους ασθενείς έδειξε ότι οι ασθενείς που περπατούσαν (με jogging) απόσταση ίση με 20 μίλια/εβδομάδα είχαν χάσει 3,5 κιλά στο τέλος του οκτάμηνου προγράμματος(148). Από την άλλη οι ασθενείς που περπατούσαν απόσταση ίση με 12 μίλια/ εβδομάδα είχαν στο τέλος του προγράμματος μια απώλεια βάρους της τάξεως του 1,1 κιλά(148). Επομένως η άσκηση χωρίς δίαιτα μπορεί να οδηγήσει μόνο σε πολύ μικρές απώλειες βάρους.

Αντιθέτως, η σημασία της φυσικής άσκησης τόσο για την μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλεια βάρους όσο και για την αποφυγή την επανάκτησης του απωλεσθέντος βάρους υποστηρίζεται από μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Σύμφωνα με την ανασκόπηση αυτή, η φυσική άσκηση για πάνω από 250 λεπτά/εβδομάδα βοηθάει σημαντικά στη διατήρηση της απώλειας βάρους(146, 147).

1.6.1.3 Απώλεια βάρους με φάρμακα

Η δυνατότητα να επιτύχεις απώλεια βάρους και διατήρηση της απώλειας βάρους με φάρμακα είναι ένας πολύ ελκυστικός στόχος αλλά ακόμα δεν τον έχουμε επιτύχει. Φάρμακα όπως η ριμοναμπάντη και η σιβουτραμίνη τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και τα οποία ήταν αρκετά αποτελεσματικά αποσύρθηκαν από την αγορά τα τελευταία χρόνια. Η απόσυρσή τους ήταν αποτέλεσμα μελετών που δημοσιεύθηκαν και που κατέδειξαν σημαντικές παρενέργειες τους στον ψυχιατρικό τομέα (ριμοναμπάντη) και στο καρδιαγγειακό σύστημα (σιβουτραμίνη)(149, 150).

Η ορλιστάτη είναι το μόνο φάρμακο που έχει καθιερωθεί ως φαρμακοθεραπεία με το πέρασμα του χρόνου. Ο μηχανισμός λειτουργίας της είναι με την ελάττωση της απορρόφησης λιπών κατά 30% μέσω αναστολής της παγκρεατικής και της γαστρικής λιπάσης. Στην πράξη, η ορλιστάτη δουλεύει κάνοντας τους ασθενείς να ελαττώσουν τη λήψη λιπαρών τροφών έτσι ώστε να αποφύγουν τη δυσάρεστη, δύσοσμη και υδαρή διάρροια που προκαλείται από την πρόσληψη τροφών με υψηλά λιπαρά. Ένας αριθμός από τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει μια μικρή απώλεια βάρους της τάξεως των 2,9 κιλών με τη χρήση της ορλιστάτης(151). Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση της ορλιστάτης και η μικρή απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται οδηγούν σε βελτίωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και ελάττωση της επίπτωσης του Τ2ΣΔ(152). Τα γαστρεντερικά συμπτώματα παραμένουν μια πολύ συχνή παρενέργεια του φαρμάκου, ενώ σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας έχουν περιγραφεί.

Μετά από 13 χρόνια χωρίς επίσημη έγκριση φαρμάκων από τον αμερικάνικο οργανισμό φαρμάκων, το 2012 εγκρίθηκε η κυκλοφορία δύο σκευασμάτων τα οποία ελαττώνουν την όρεξη και οδηγούν σε απώλεια βάρους. Η λορκασερίνη η οποία είναι ένας αγωνιστής της σεροτονίνης 2C οδηγεί σε ελάττωση της πρόσληψης της τροφής και ίσως σε ελάττωση του αισθήματος ικανοποίησης (ηδονής) από την λήψη τροφής. Μέχρι σήμερα έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δόση ίση με 10mg λορκασερίνης δυο φορές ημερησίως έχουν επιπλέον απώλεια βάρους της τάξης του 3,0-3,6% σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (153-155). Αυτή η απώλεια βάρους συνοδεύεται και από ελάττωση (σε απόλυτο αριθμό) της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) της τάξεως του 0,5%, βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης ενώ δεν υπήρχε αύξηση στις βαλβιδοπάθειες σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές παρενέργειες της λορκασερίνης είναι ο πονοκέφαλος, ζαλάδα, ξηροστομία και ναυτία αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα συμπτώματα είναι ήπια και οι ασθενείς μπορούν να τα ανεχτούν.

Ο συνδυασμός της φεντερμίνης με το αντιεπιληπτικό φάρμακο τοπιραμάτη έχει επίσης εγκριθεί προσφάτως από τον αμερικάνικο οργανισμό φαρμάκων. Η φεντερμίνη είναι ένα συμπαθητικομιμητικό φάρμακο και στο παρελθόν η χρήση του σε συνδυασμό με τη φενφλουραμίνη είχε απαγορευθεί (το 1997) εξαιτίας της συσχέτισης της φενφλουραμίνης με καρδιακές βαλβιδοπάθειες και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η τοπιραμάτη αυξάνει τη νευροδιαβίβαση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος και μετριάζει την όρεξη με μηχανισμούς οι οποίοι δεν είναι απολύτως κατανοητοί αυτή τη στιγμή. Ο συνδυασμός των 2 αυτών

φαρμάκων σε υψηλές δόσεις μπορεί να οδηγήσει σε εντυπωσιακή απώλεια βάρους της τάξεως του 8,7% του σωματικού βάρους, ελάττωση της τιμής της HbA1C της τάξεως του 0,4% (απόλυτη τιμή) και μια σημαντική ελάττωση της επίπτωσης του Τ2ΣΔ δύο χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (156-158). Παρενέργειες των φαρμάκων αυτών περιλαμβάνουν μία αύξηση του καρδιακού ρυθμού, άγχος, ιδέες αυτοκτονίας, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, δυσκοιλιότητα, παραισθησίες και τερατογένεση. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του φαρμάκου τόσο στο καρδιαγγειακό σύστημα όσο και στις ψυχιατρικές επιπλοκές μένει να ερευνηθούν στο μέλλον.

1.6.1.3.1 Σύγχρονη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 – Φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για απώλεια βάρους

Ένας τομέας με ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως πιθανές μελλοντικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας εξαιτίας της ανορεξιογόνου δράσης τους, είναι οι αγωνιστές/ανάλογα του GLP-1 τα οποία ήδη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Το GLP-1 είναι ένα ενδογενές γαστρεντερικό πεπτίδιο το οποίο αρχικά είχε ταυτοποιηθεί ως ινκρετίνη και αργότερα βρέθηκε ότι έχει και ανορεξιογόνες δράσεις. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν στην αγορά 3 κατηγορίες αγωνιστών/αναλόγων του GLP-1 (εξενατίδη 2 φορές ημερησίως, εξενατίδη εκτεταμένης αποδέσμευσης και λιραγλουτίδη μία φορά ημερησίως). Απώλεια βάρους έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν αγωνιστές GLP-1 για την αντιμετώπιση του διαβήτη αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση μεγαλύτερης δόσης λιραγλουτίδης από αυτή που είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους (ως και 10 κιλά σε έρευνες με παρακολούθηση ως και 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας). Αυτά τα φάρμακα βελτιώνουν και τις τιμές της αρτηριακής πίεσης με ανεξάρτητο μηχανισμό από την απώλεια βάρους ενώ επίσης βελτιώνουν και τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος(159, 160).

Άλλο ένα σημαντικό πλεονέκτημα των αγωνιστών/αναλόγων του GLP-1 είναι και οι λίγες παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί για αυτά. Φαίνεται ότι τα ποσοστά υπογλυκαιμίας είναι σχετικά χαμηλά, ενώ η ναυτία, οι έμετοι και η διάρροια παρότι συμβαίνουν συχνά, είναι ανεκτά από τους ασθενείς. Έρευνες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση είναι αναγκαίες έτσι

ώστε να προσδιοριστούν η ασφάλεια και τυχόν καρδιαγγειακοί κίνδυνοι από τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων.

1.6.1.4 Συσκευές

Η συσκευή που έχει αφήσει τις περισσότερες υποσχέσεις σαν ελάχιστη επεμβατική θεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του Τ2ΣΔ είναι η σακούλα δωδεκαδακτυλονηστιδικής παράκαμψης (duodenal jejunal bypass liner, Endobarrier). Η σακούλα αυτή είναι φτιαγμένη από πλαστικό πολυμερές, έχει μήκος 60 εκατοστά και τοποθετείται ενδοσκοπικά στο λεπτό έντερο, με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκλείεται η επαφή της τροφής με τα τοιχώματα του εντέρου. Με τον τρόπο αυτό έχουμε μια μίμηση των φυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν στην χολοπαγκρεατική έλικα της γαστρικής παράκαμψης, και η συσκευή οδηγεί σε απώλεια βάρους της τάξεως του 10-20%(161, 162). Η αποτελεσματικότητα της συσκευής όσον αφορά την βελτίωση του Τ2ΣΔ είναι εντυπωσιακή καθώς έχει αναφερθεί βελτίωση στην HbA1C ως και 2%(163-165). Η συσκευή έχει την ικανότητα να ελαττώνει τα επίπεδα νηστείας της γλυκόζης από την πρώτη εβδομάδα μετά την εισαγωγή της αλλά ο ακριβής μηχανισμός της αλλαγής αυτής δεν είναι ξεκάθαρος. Η πρόωμη βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης ίσως σχετίζεται με αλλαγές στην ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ηπατική έκκριση γλυκόζης. Η έκθεση του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου σε αδιάλυτα χολικά οξέα όπως επίσης και η έκθεση του κατώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου σε άπεπτες τροφές ίσως παίζουν σημαντικό ρόλο από άποψη φυσιολογίας στην αποτελεσματικότητα της συσκευής(166). Οι σημαντικότεροι περιορισμοί που υπάρχουν στη χρησιμοποίησή αυτής της συσκευής είναι ότι πρέπει να αφαιρεθεί στους 6 με 12 μήνες μετά την εισαγωγή της και ίσως χρειαστεί να αφαιρεθεί πρόωρα σε κάποιες περιπτώσεις λόγω σοβαρού κοιλιακού πόνου, απόφραξης του εντέρου ή αιμορραγίας. Όπως και με όλες τις ιατρικές συσκευές, η λειτουργικότητα και αποτελεσματικότητα της συσκευής χρειάζεται να εκτιμηθεί με μακροχρόνιες κλινικές μελέτες πριν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πράξη.

Το γαστρικό μπαλόνι είναι μια σακούλα σιλικόνης η οποία γεμίζεται με υγρό και η οποία τοποθετείται ενδοσκοπικά. Ο μηχανισμός που το γαστρικό μπαλόνι προκαλεί απώλεια βάρους είναι με την πρόκληση πρόωμου κορεσμού. Οι έρευνες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα δεν δείχνουν ότι μακροπρόθεσμα η χρήση του γαστρικού μπαλονιού είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με άλλες συντηρητικές μεθόδους απώλειας βάρους(167). Παρόλα

αυτά, τα γαστρικά μπαλόνια μπορεί να είναι χρήσιμα σαν ένα προσωρινό μέτρο για βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους, έτσι ώστε να ελαττωθούν οι κίνδυνοι της αναισθησίας σε ασθενείς με υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο που θα υποβληθούν σε προγραμματισμένες ορθοπεδικές, βariatρικές και καρδιακές επεμβάσεις καθώς επίσης και μεταμοσχεύσεις.

Τέλος, άλλη μια συσκευή που έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι οι γαστρικοί διεγέρτες (gastric stimulators). Οι γαστρικοί διεγέρτες προκαλούν απώλεια βάρους με ελάττωση της όρεξης και αύξηση του κορεσμού(168). Ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας τους δεν είναι ξεκάθαρος αλλά συμπεριλαμβάνει τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου, την ελάττωση της γαστρικής κινητικότητας και την πρόληψη της αύξησης των επιπέδων της γκρελίνης. Η χρήση τους στην κλινική πράξη δεν είναι ακόμα διαδεδομένη εξαιτίας των μέτριων αποτελεσμάτων σε σχέση με τις συντηρητικές θεραπείες πάνω στην απώλεια βάρους στις τυχαιοποιημένες μελέτες (169).

1.6.2 Βariatρικές επεμβάσεις

Η βariatρική χειρουργική έχει δειχθεί τόσο από τυχαιοποιημένες μελέτες όσο και από καλά σχεδιασμένες συγκριτικές μελέτες ότι είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των συνοδών επιπλοκών της όπως ο Τ2ΣΔ(6, 7, 170-173).

Οι ενδείξεις ωστόσο για την χειρουργική αντιμετώπιση τη κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας έχουν καθορισθεί το 1991 από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας [National Institute of Health (NIH)] των ΗΠΑ(174) (Πίνακας 3).

Οι συχνότερες βariatρικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται σήμερα είναι η γαστρική παράκαμψη Roux –en –Y (RYGB), η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (SG), ο γαστρικός δακτύλιος (AGB) και σε ορισμένες περιπτώσεις πραγματοποιείται η χολοπαγκρεατική παράκαμψη κατά Scopinaro (BPD).

Πίνακας 3. Ενδείξεις και κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας

Ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας:
<ul style="list-style-type: none">• Δ.Μ.Σ. ≥ 40 Kg/m² ή
<ul style="list-style-type: none">• Δ.Μ.Σ. ≥ 35 Kg/m² σε ασθενείς με συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας, όπως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή καρδιαγγειακά νοσήματα απότοκα της παχυσαρκίας
Επιπρόσθετα κριτήρια περιλαμβάνουν:
<ul style="list-style-type: none">• Αποτυχία συντηρητικών μεθόδων ελέγχου του βάρους
<ul style="list-style-type: none">• Απουσία παθολογικών ή ψυχιατρικών αντενδείξεων
<ul style="list-style-type: none">• Πλήρης κατανόηση της τεχνικής και των κινδύνων της επέμβασης από τον ασθενή, καθώς και δέσμευση αυτού για μακροχρόνια μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η RYGB είναι η πιο δημοφιλής επέμβαση παγκοσμίως και σύμφωνα με την τελευταία καταγραφή καταλαμβάνει το 46,6% του συνόλου των βαριατρικών επεμβάσεων που πραγματοποιούνται παγκοσμίως(8). Στη γαστρική παρακαμψη Roux-en-Y ο στόμαχος διαιρείται στον άνω γαστρικό θύλακο ο οποίος έχει μέγεθος 15- 30 κυβικά εκατοστά σε όγκο και στο κατώτερο γαστρικό κολόβωμα, το οποίο είναι το γαστρικό υπόλειμμα. Ο άνω γαστρικός θύλακος αναστομώνεται με τη νήστιδα, 30-75 εκατοστα από το σύνδεσμο του Treitz, και έτσι δημιουργείται μια γαστρονηστιδική αναστόμωση η οποία είναι η επονομαζόμενη Roux-en-Y έλικα. Η συνέχεια του λεπτού εντέρου αποκαθίσταται με μια νηστιδονηστιδική αναστόμωση ανάμεσα στη χολοπαγκρεατική έλικα και την υπολειπόμενη γαστρεντερική έλικα, η οποία πραγματοποιείται 75-100 εκατοστά από τη γαστρονηστιδοστομία(175).

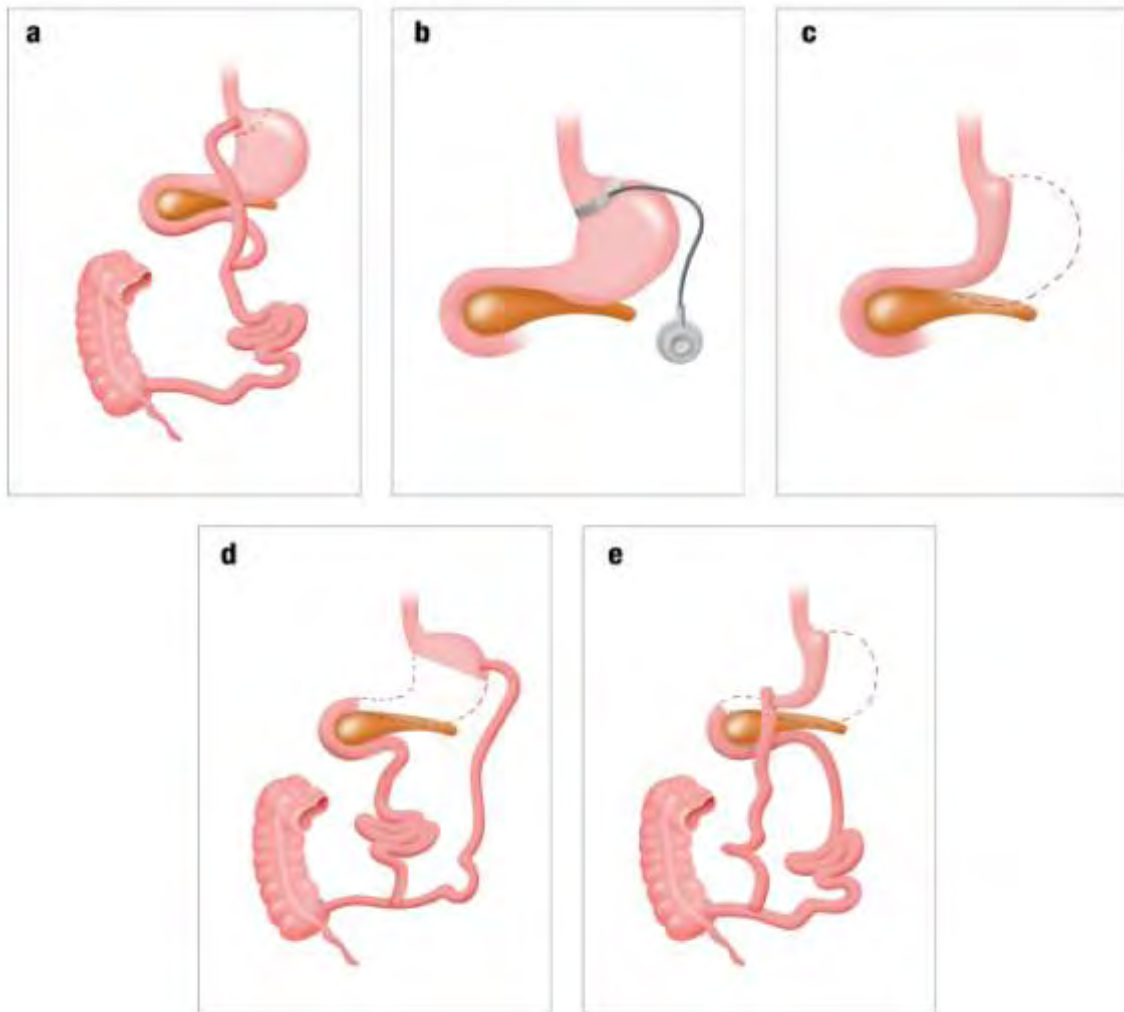
Ο γαστρικός δακτύλιος (AGB) είναι μία επέμβαση που καταλαμβάνει το 17,8% των βαριατρικών επεμβάσεων παγκοσμίως(8). Ο γαστρικός δακτύλιος είναι ένας δακτύλιος από σιλικόνη που τοποθετείται λαπαροσκοπικά γύρω από το ανώτερο τμήμα του στομάχου, και στη συνέχεια ρυθμίζουμε το πόσο σφιχτός θέλουμε να είναι γύρω από το στόμαχο με υγρό. Ο όγκος του υγρού στο δακτύλιο ρυθμίζεται μέσω ενέσεων στο port που είναι τοποθετημένο στο υποδόριο λίπος της κοιλιάς(176).

Η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (SG) πραγματοποιείται σε ποσοστό 27,8% των βαριατρικών επεμβάσεων παγκοσμίως(8). Είναι η πιο καινούργια από τις βαριατρικές επεμβάσεις και αυτή που έχει σημειώσει αλματώδη αύξηση τα τελευταία χρόνια όσον αφορά τη δημοτικότητα της ανάμεσα στους χειρουργούς. Στην επέμβαση αυτή με την βοήθεια ενός οισοφαγικού κηρίου πραγματοποιείται αφαίρεση του 70-80% του στομάχου. Πιο συγκεκριμένα, αφαιρείται το μείζον τόξο του στομάχου με την εκτομή να ξεκινάει στα 4-6 εκατοστά από τον πυλωρό(177). Στο παρελθόν η επέμβαση αυτή χρησιμοποιούνταν σαν τμήμα της επέμβασης χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD-DS), αλλά την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται σαν ξεχωριστή επέμβαση εξαιτίας της αποτελεσματικότητάς της. Στη SG θα αναφερθούμε εκτενώς παρακάτω στο κεφάλαιο 1.10.

Τέλος οι επεμβάσεις χολοπαγκρεατική παράκαμψη (BPD) και χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD-DS) πραγματοποιούνται σε πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών σήμερα (2,1% του συνολικού αριθμού των επεμβάσεων)(8). Ο λόγος είναι τα σημαντικά ποσοστά μετεγχειρητικών και διατροφικών επιπλοκών που παρατηρούνται μετά από αυτές τις επεμβάσεις. Η χολοπαγκρεατική παράκαμψη αναπτύχθηκε από το Scopinaro το 1976(178). Η τεχνική της συμπεριλαμβάνει τμηματική γαστρεκτομή, αφήνοντας πίσω ένα γαστρικό θύλακο μεγέθους 400 κυβικών εκατοστών. Το λεπτό έντερο χωρίζεται 250 εκατοστά από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, και η πεπτική έλικα αναστομώνεται με το γαστρικό θύλακο για να δημιουργηθεί μια Roux-en-Y γαστροεντεροστομία. Μια αναστόμωση πραγματοποιείται επίσης ανάμεσα στη χολοπαγκρεατική έλικα και την πεπτική έλικα περίπου 50 εκατοστά χαμηλότερα από την ειλεοτυφλική βαλβίδα(179, 180).

Η επέμβαση BPD-DS είναι μία παραλλαγή της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης η οποία περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Hess και Hess(181). Σε αυτή την επέμβαση μια επιμήκης γαστρεκτομή πραγματοποιείται αντί της τμηματικής γαστρεκτομής και η εκτομή του δωδεκαδακτύλου ξεκινάει αμέσως κάτω από το επίπεδο του πυλωρού. Η πεπτική έλικα συνδέεται στο δωδεκαδάκτυλο ενώ η χολοπαγκρεατική έλικα αναστομώνεται στον ειλέο περίπου 75 εκατοστά από την ειλεοτυφλική βαλβίδα(179, 180).

Εικόνα 6. Ανατομικές αλλαγές μετά από βαριατρικές επεμβάσεις(182)



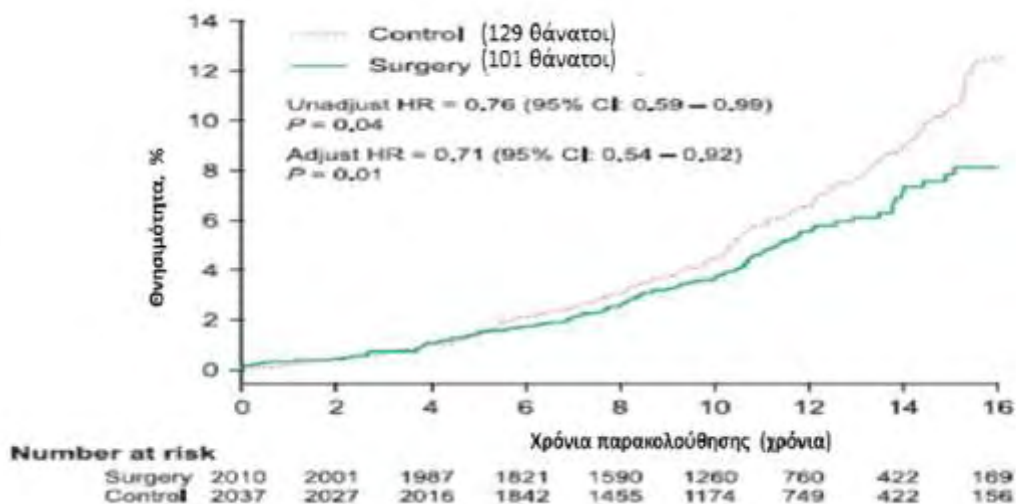
Βαριατρικές επεμβάσεις: a) Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη; b) ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος; c) επιμήκης γαστρεκτομή; d) χολοπαγκρεατική παράκαμψη; e) χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη.

1.7 Κλινικά νοσήματα σχετιζόμενα με τη παχυσαρκία – Αποτελεσματικότητα της βαριατρικής χειρουργικής

Στην ενότητα αυτή θα προσπαθήσουμε να προσεγγίσουμε τα συνοδά νοσήματα της νοσογόνου παχυσαρκίας και την αποτελεσματικότητα των βαριατρικών επεμβάσεων πάνω σε αυτά.

Η παχυσαρκία όπως αναφέραμε και στην εισαγωγή σχετίζεται με ένα σημαντικό αριθμό νοσημάτων τα οποία αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε παχύσαρκους ασθενείς. Τέτοια ενδεικτικά είναι ο Τ2ΣΔ, η στεφανιαία νόσος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η αποφρακτική άπνοια ύπνου και άλλα(3).

Το προσδόκιμο επιβίωσης για τους παχύσαρκους ασθενείς υπολογίζεται ότι είναι ελαττωμένο κατά 5 με 20 χρόνια και εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή(5). Η SOS μελέτη είναι η μεγαλύτερη προοπτική συγκριτική μελέτη με κύριο σκοπό τη σύγκριση της θνησιμότητας ανάμεσα σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση και σε παχύσαρκους ασθενείς που ακολούθησαν συντηρητική θεραπεία για την απώλεια βάρους. Τα αποτελέσματα της μελέτης μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης έδειξαν μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνησιμότητας (κατά 30,7%) μετά από βαριατρική επέμβαση σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία (6). Κοιτάζοντας τώρα τις αιτίες θανάτου, ο καρκίνος και τα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου ήταν οι πιο συχνές αιτίες. Τέσσερις ακόμα αναδρομικές συγκριτικές μελέτες έχουν καταδείξει ελαττωμένη θνησιμότητα μετά από βαριατρικές επεμβάσεις επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της μελέτης SOS(183-186).



Εικόνα 7. Σύγκριση θνησιμότητας (με χρόνο παρακολούθησης 16 χρόνια) μεταξύ βαριατρικής χειρουργικής και συντηρητικής αντιμετώπισης ως θεραπείες για την παχυσαρκία (197). Control: Ασθενείς που αντιμετώπισαν την παχυσαρκία με συντηρητικές μεθόδους, Surgery: Ασθενείς που αντιμετώπισαν την παχυσαρκία με βαριατρική χειρουργική.

1.7.1 Αναπνευστικό σύστημα και βαριατρική χειρουργική

Η νοσογόνος παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με σημαντικά αναπνευστικά προβλήματα. Τα πιο σημαντικά είναι η αποφρακτική άπνοια ύπνου και το άσθμα. Υπολογίζεται ότι περίπου το 70% των παχυσάρκων που προσέρχονται για χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας τηρούν τα κριτήρια της αναπνευστικής άπνοιας ύπνου (παρουσία τουλάχιστον 5 επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας ανά ώρα)(187, 188).

Μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι σε άτομα με υπνική άπνοια προεγχειρητικά, η μέση τιμή του δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας μετά από βαριατρικές επεμβάσεις είναι συμβατή με μεσαίας σοβαρότητας αποφρακτική άπνοια ύπνου. Η μελέτη αυτή καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρικές επεμβάσεις δεν πρέπει να προσδοκούν επίλυση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου αλλά μια σημαντική βελτίωση της(189).

Πολλές έρευνες έχουν καταδείξει μία στενή συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του άσθματος(190, 191). Ο Δ.Μ.Σ. έχει μία ισχυρή, ανεξάρτητη και θετική συσχέτιση με το άσθμα(192). Οι νοσογόνα παχύσαρκοι ασθενείς με άσθμα εμφανίζουν μια σημαντική βελτίωση και σε κάποιες περιπτώσεις ύφεση του προβλήματος μετά από βαριατρική επέμβαση. Μια μεγάλη μονοκεντρική μελέτη έδειξε ότι το 26,1% των νοσογόνα παχύσαρκων

ασθενών υπέφεραν από άσθμα προεγχειρητικά, και η ύφεση του άσθματος μετά από βariatρική επέμβαση πλησίαζε το 66%(193). Παρόμοια ευρήματα, που επιβεβαιώνουν στη βελτίωση του άσθματος μετά από βariatρικές επεμβάσεις έχουν προκύψει και από άλλες μελέτες(194).

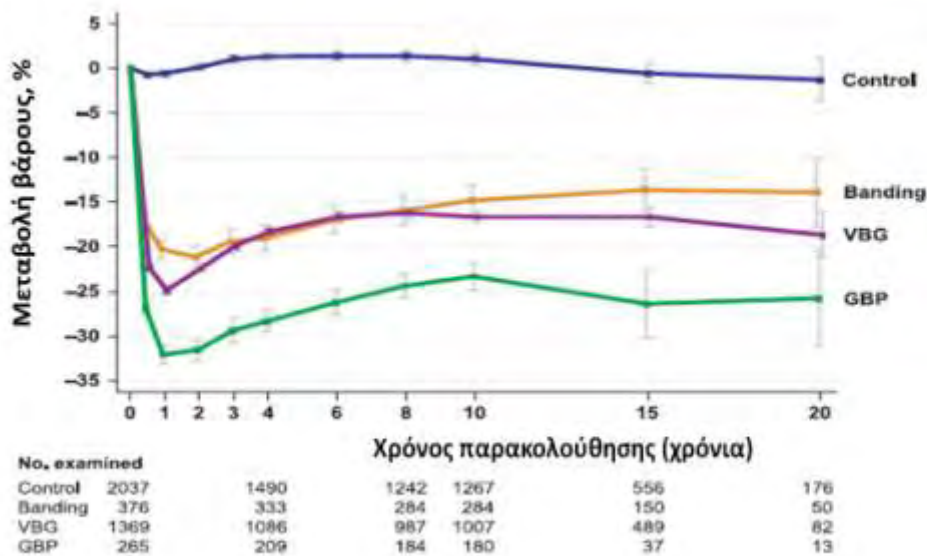
1.7.2. Απώλεια βάρους και βariatρική χειρουργική

Η μέση απώλεια βάρους μετά από βariatρικές επεμβάσεις φαίνεται να είναι 20-40 κιλά (195, 196). Στη μελέτη SOS, που είναι η μελέτη με το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών, η μέση απώλεια βάρους ήταν 16,3% του αρχικού βάρους σώματος (19,9 κιλά)(7). Μάλιστα είναι χαρακτηριστικό ότι η απώλεια βάρους φθάνει στην μέγιστη τιμή της κατά τη διάρκεια του πρώτου – δεύτερου χρόνου μετεγχειρητικά και αργά αλλά σταθερά το βάρος των ασθενών αρχίζει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής δεκαετίας πριν σταθεροποιηθεί.

Μετά από μια περίοδο 15 χρόνων παρακολούθησης των ασθενών, η SOS μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε AGB και RYGB κατόρθωσαν να επιτύχουν απώλεια βάρους ίση με 13%±14% και 27%±12% του συνολικού τους βάρους αντίστοιχα(197). Στην αντίστοιχη χρονική περίοδο η απώλεια βάρους για τους ασθενείς που είχαν ακολουθήσει συντηρητική μέθοδο αντιμετώπισης της παχυσαρκίας ήταν μόλις 3% του αρχικού τους βάρους.

Υπάρχουν επίσης τυχαιοποιημένες μελέτες με πρωτεύοντα σκοπό τη σύγκριση της απώλειας βάρους μεταξύ των διάφορων βariatρικών επεμβάσεων. Στη σύγκριση ανάμεσα σε RYGB και SG φαίνεται ότι η απώλεια βάρους μεταξύ των δύο επεμβάσεων είναι παρόμοια μέχρι και μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης [62 % Απώλεια του επιπλέον βάρους σώματος (EWL%) μετά από RYGB και 68% μετά από SG](198). Από την άλλη, ο Himpens σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης μεταξύ της SG και του γαστρικού δακτυλίου, βρήκε ότι 3 χρόνια μετά τις επεμβάσεις η SG επιτυγχάνει σημαντικότερη απώλεια βάρους σε σχέση με το γαστρικό δακτύλιο (17 κιλά για τον AGB έναντι 29,5 κιλά για την SG)(199). Επιπροσθέτως, ο Angrisani και οι συνεργάτες του έδειξαν σε μια ακόμα τυχαιοποιημένη μελέτη ότι η μέση EWL% ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά από RYGB σε σχέση με το γαστρικό δακτύλιο (EWL% 76,2% μετά από RYGB σε σχέση με 46,2% μετά από AGB) μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης(200). Τέλος σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με Δ.Μ.Σ. μεταξύ

50 και 60 kg/m² που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του RYGB με τη BPD-DS βρέθηκε ότι η BPD-DS είναι πιο αποτελεσματική από τη RYGB όσον αφορά την απώλεια βάρους (μέση ελάττωση του Δ.Μ.Σ. 17,3 kg/m² μετά από RYGB σε σχέση με 24,8 kg/m² μετά από BPD-DS)(201).



Εικόνα 8. Απώλεια βάρους μετά από βαριατρικές επεμβάσεις (197)

Banding: Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος, **VBG:** Καθετη γαστροπλαστική (Vertical Banded Gastroplasty, είδος επέμβασης που δεν χρησιμοποιείται σήμερα) **GBP:** Roux-en Y γαστρική παράκαμψη, **Control:** Ασθενείς που αντιμετώπισαν την παχυσαρκία με συντηρητικές μεθόδους.

1.7.3 Καρδιαγγειακή νόσος και βαριατρική χειρουργική

Η νοσογόνος παχυσαρκία αυξάνει τόσο τη συχνότητα όσο και τη σοβαρότητα του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο είναι ένας πολύ σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου(202). Ο επιπολασμός του σε παχύσαρκους ασθενείς είναι περίπου 10 φορές πιο υψηλός σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς(203).

Ο Buchwald σε μία συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση της βιβλιογραφίας αναφέρει ότι η αρτηριακή υπέρταση βελτιώθηκε στο 61,7% των παχύσαρκών ασθενών μετεγχειρητικά

και η δυσλιπιδαιμία βελτιώθηκε στο 70% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση(195). Από την άλλη μεριά, η μελέτη SOS έδειξε ότι τα ποσοστά επίλυσης της υπερτριγλυκεριδαιμίας, του Τ2ΣΔ και της διαστολικής υπέρτασης παραμένουν ικανοποιητικά 10 χρόνια μετά από βαριατρικές επεμβάσεις, ενώ η συστολική αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα HDL ήταν σημαντικά βελτιωμένα μόνο κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων χρόνων μετεγχειρητικά(6).

Τα αποτελέσματα τουλάχιστον 3 αναδρομικών συγκριτικών μελετών υποστηρίζουν ότι η βαριατρική χειρουργική σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση τη παχυσαρκίας (183, 184, 186). Μάλιστα, τον Ιανουάριο του 2012 ήρθε και η πρώτη προοπτική συγκριτική μελέτη η οποία επιβεβαίωσε τον ελαττωμένο αριθμό θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο καθώς επίσης και μικρότερο αριθμό πρώτων (θανατηφόρων και μη) καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό) μετά από βαριατρική χειρουργική σε σχέση με συντηρητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας(7).

1.7.4 Διαβήτης τύπου 2 και βαριατρική χειρουργική

Αναμφισβήτητα υπάρχει μια στενή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και Τ2ΣΔ καθώς περίπου μισοί από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με Τ2ΣΔ είναι παχύσαρκοι(204, 205). Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να προκαλέσει βελτίωση ή και υποστροφή του Τ2ΣΔ μέσω της απώλειας βάρους που προκαλεί. Πιστεύεται επίσης ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί εκτός από την απώλεια βάρους και τον περιορισμό λήψεως θερμίδων που οδηγούν σε άμεση βελτίωση του Τ2ΣΔ μετά από κάποιες επεμβάσεις και θα τους συζητήσουμε παρακάτω(206, 207).

Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των βαριατρικών επεμβάσεων πάνω στη θεραπεία του Τ2ΣΔ σε σχέση με τις συντηρητικές μεθόδους (δίαιτα και φάρμακα) έχει δειχθεί σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες(170-173). Όλες οι επεμβάσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (BPD, RYGB, SG και AGB) έχουν συγκριθεί απευθείας με συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης του Τ2ΣΔ. Μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των συγκριτικών μελετών (τυχαιοποιημένων και παρατήρησης) μεταξύ της βαριατρικής χειρουργικής και των συντηρητικών μεθόδων για την

αντιμετώπιση του Τ2ΣΔ έδειξαν ότι το ποσοστό υποστροφής του είναι 63,5% μετά από βariatρική χειρουργική έναντι 15,6% μετά από συντηρητική αντιμετώπιση(208).

Κοιτάζοντας τώρα την επιμέρους αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων, τα ποσοστά βελτίωσης αλλά και υποστροφής του Τ2ΣΔ φαίνεται να είναι υψηλότερα για ασθενείς που υποβάλλονται σε BPD/BPD-DS(170, 209), ακολουθούμενα από αυτούς που υποβάλλονται σε RYGB και SG (οι μελέτες μέχρι τώρα είναι αντικρουόμενες σχετικά με το αν η RYGB είναι ή όχι πιο αποτελεσματική από τη SG)(209-211), ενώ λιγότερο αποτελεσματικός φαίνεται να είναι γαστρικός δακτύλιος(195, 209).

Η μελέτη SOS που μας παρέχει μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για τους βariatρικούς ασθενείς, έχει δείξει ότι ενώ το ποσοστό υποστροφής του Τ2ΣΔ ήταν 72% 2 χρόνια μετά από την επέμβαση, μειώθηκε σε 36% μετά από δέκα χρόνια παρακολούθησης(212). Εδώ βέβαια πρέπει να πούμε ότι η πλειοψηφία των ασθενών στη μελέτη SOS υποβλήθηκε σε κάθετη γαστροπλαστική (μια επέμβαση που δεν χρησιμοποιείται σήμερα) και ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών υποβλήθηκαν σε γαστρικό δακτύλιο και RYGB. Μια ανάλυση της υποκατηγορίας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε RYGB (n=34) έδειξε ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης δέκα χρόνια μετά την επέμβαση σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε άλλες βariatρικές επεμβάσεις (n=608). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η βariatρική χειρουργική οδηγεί σε σημαντική βελτίωση των μικροαγγειακών επιπλοκών του Τ2ΣΔ, όπως η μικροαλβουμινουρία και ίσως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια(213, 214).

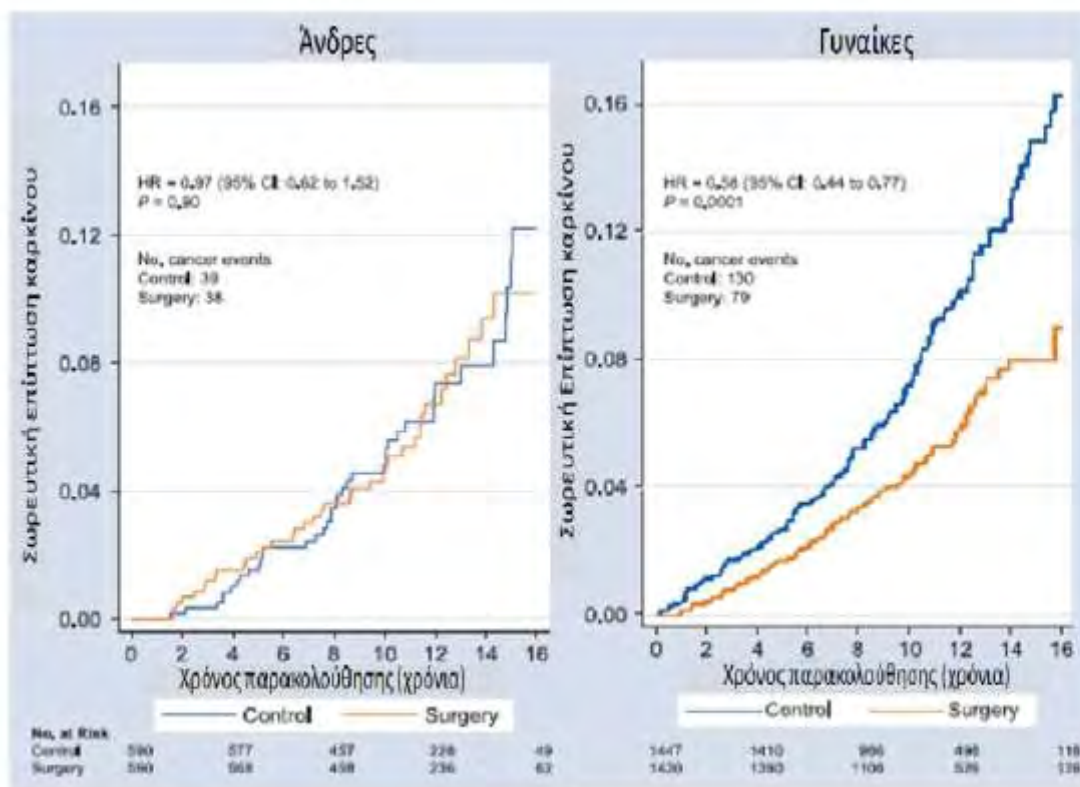
Εξαιτίας των διαφορετικών ορισμών όσον αφορά την υποστροφή του σακχαρώδους διαβήτη στις διάφορες μελέτες και μεταanalύσεις για τη βariatρική χειρουργική, το 2009 η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία (ADA) έδωσε συγκεκριμένο ορισμό για την πλήρη υποστροφή του σακχαρώδους διαβήτη. Ως πλήρης υποστροφή λοιπόν του σακχαρώδους διαβήτη ορίζονται τα επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας < 100mg/dl με HbA1C <6.0% για τουλάχιστον ένα χρόνο, χωρίς τη λήψη αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής.

Η μελέτη SOS κατέδειξε επίσης μία εντυπωσιακή ικανότητα της βariatρικής χειρουργικής να προλαμβάνει την ανάπτυξη Τ2ΣΔ σε παχύσαρκους ασθενείς. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι σε ασθενείς που δεν έπασχαν από Τ2ΣΔ στην αρχή της μελέτης, η βariatρική χειρουργική ελάττωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης του κατά 84% στα 10 χρόνια μετεγχειρητικά και κατά 78% στα 15 χρόνια μετεγχειρητικά σε σχέση με τις συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης της παχυσαρκίας(215).

1.7.5 Καρκίνος και βαριατρική χειρουργική

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η απώλεια βάρους μετά από βαριατρική επέμβαση ίσως να ελαττώνει την επίπτωση του καρκίνου. Φαίνεται ότι η προστασία που προσφέρει η βαριατρική χειρουργική απέναντι στον καρκίνο είναι πιο ισχυρή για τις γυναίκες, και η ελάττωση του κινδύνου μπορεί να φτάσει το 60% (183, 216). Οι μηχανισμοί που βρίσκονται πίσω από αυτήν την ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο δεν είναι ξεκάθαροι. Είναι πιθανόν τόσο η ελάττωση της φλεγμονής του σώματος όσο και η βελτίωση της υπερινσουλιναιμίας λόγω της απώλειας βάρους μετεγχειρητικά να σχετίζονται με την ελαττωμένη επίπτωση καρκίνου μετά από βαριατρικές επεμβάσεις στις γυναίκες.

Αναδρομικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει το εύρημα ότι η βαριατρική χειρουργική οδηγεί σε μικρότερη επίπτωση καρκίνου, αλλά και σε λιγότερους θανάτους ως και 60% από καρκίνο(183, 217).



Εικόνα 9. Σύγκριση της επίπτωσης του καρκίνου (χρόνος παρακολούθησης 16 χρόνια) μεταξύ βαριατρικής χειρουργικής και συντηρητικής μεθόδου αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Surgery: Ασθενείς που αντιμετώπισαν την παχυσαρκία με βαριατρική χειρουργική, Controls: Ασθενείς που αντιμετώπισαν την παχυσαρκία με συντηρητικές μεθόδους.

1.7.6 Μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα μετά από βαριατρικές επεμβάσεις

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση πάνω στη θνησιμότητα μετά από βαριατρικές επεμβάσεις βρήκε ότι η πρόωμη θνησιμότητα (<30 ημέρες μετά την επέμβαση) ήταν 0,28%, ενώ η όψιμη θνησιμότητα (30 ημέρες με 2 χρόνια μετεγχειρητικά) ήταν 0,35% (218). Πιο συγκεκριμένα, η πρόωμη θνησιμότητα για τις επεμβάσεις AGB, λαπαροσκοπική RYGB και ανοικτή RYGB ήταν 0,06%, 0,16% και 0,44% αντίστοιχα(218). Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι το ποσοστό θνησιμότητας μετά από SG κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών ήταν 0,19%(219).

Υπάρχει μια διαφοροποίηση στα ποσοστά επιπλοκών που αναφέρονται μετά από βαριατρικές επεμβάσεις, αναλόγα με την εμπειρία του κέντρου που πραγματοποιούνται οι επεμβάσεις. Η πλειοψηφία των μελετών συμφωνεί ότι η θνησιμότητα είναι ελαττωμένη όταν οι βαριατρικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα κέντρα τα οποία ονομάζονται κέντρα Αριστείας για βαριατρική χειρουργική(220, 221). Στα κέντρα Αριστείας των ΗΠΑ, η συνολική θνησιμότητα για τις βαριατρικές επεμβάσεις είναι της τάξεως του 0,09% και 0,11% στις πρώτες 30 και 90 ημέρες μετά την επέμβαση αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά επιπλοκών είναι περίπου 17%(222).

Μακροπρόθεσμα, υπάρχει το ενδεχόμενο να προκύψουν ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά στον οργανισμό εξαιτίας κυρίως των αλλαγών στην ανατομία του γαστρεντερικού σωλήνα μετεγχειρητικά. Ελλείψεις σε βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ και σίδηρο δεν είναι κάτι ασυνήθιστο ακόμα και νωρίς μετά την επέμβαση(223, 224). Ελλείψεις σε ασβέστιο, βιταμίνη D και ιχνοστοιχεία μπορεί να συμβούν μήνες ή και χρόνια μετά τις επεμβάσεις(224). Παρόλο που η βαριατρική χειρουργική βελτιώνει σημαντικά τον T2ΣΔ, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια μεταγευματικής υπογλυκαιμίας, ειδικά μετά από RYGB. Μία πρόσφατη μελέτη στη Σουηδία διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήταν υψηλότερος σε ασθενείς μετά από βαριατρική χειρουργική σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, παρόλο που ο απόλυτος κίνδυνος αυτών των περιστατικών παρέμεινε σχετικά μικρός(225).

Γενικά, οι σύγχρονες χειρουργικές επεμβάσεις έχουν ένα αποδεκτό προφίλ κινδύνου/οφέλους όταν γίνεται προσεκτική επιλογή ασθενών και υπάρχει μια έμπειρη διεπιστημονική ομάδα η οποία είναι υπεύθυνη για τη φροντίδα των ασθενών τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά.

1.8 Αλλαγές των επιπέδων των κύριων γαστρεντερικών ορμονών που ενέχονται στην ρύθμιση της ομοιοστασίας της ενέργειας και της γλυκόζης μετά από επεμβάσεις παχυσαρκίας

Σε αυτή την παράγραφο θα επισημάνουμε τις αλλαγές τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά που συμβαίνουν στις κύριες γαστρεντερικές ορμόνες που σχετίζονται με την ομοιοστασία της ενέργειας και της γλυκόζης μετά από βariatρικές επεμβάσεις. Οι κύριες ορμόνες που θα ασχοληθούμε είναι η γκρελίνη, το GLP-1, το PYY και το GIP.

1.8.1.1 Επίπεδα GLP-1 μετά από RYGB

Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών έχει δείξει ότι τα επίπεδα του GLP-1 σε κατάσταση νηστείας δεν μεταβάλλονται μετεγχειρητικά και μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών έχει δείξει αυξημένα επίπεδα GLP-1 σε κατάσταση νηστείας μετεγχειρητικά(226-238).

Τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 είναι αυξημένα μετά από RYGB σε σχέση με προεγχειρητικά και φαίνεται να έχουν την μέγιστη τιμή τους 15 με 30 λεπτά μετά από την λήψη γεύματος(226, 227, 237, 238). Τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 αυξάνουν προοδευτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 χρόνων μετά από RYGB(230, 236). Οι αλλαγές στα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 φαίνεται να είναι ανεξάρτητες της απώλειας βάρους και του περιορισμού πρόσληψης θερμίδων κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεγχειρητικής περιόδου(227, 228). Αλλαγές στα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 μετά από RYGB έχουν παρατηρηθεί από τη δεύτερη κιόλας μετεγχειρητική ημέρα(239).

1.8.1.2 Επίπεδα GLP-1 μετά από BPD.

Τα επίπεδα του GLP-1 σε κατάσταση νηστείας είναι αυξημένα από την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα μετά από BPD(240-242). Όσον αφορά τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 μετά από BPD, αυτά είναι αυξημένα από την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα και οι αλλαγές στα επίπεδα του GLP-1 φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητες της μετεγχειρητικής απώλειας βάρους(241, 242).

1.8.1.3 Επίπεδα GLP-1 μετά από AGB

Η πλειοψηφία των μελετών πάνω στα επίπεδα του GLP-1 σε κατάσταση νηστείας μετά από AGB δεν βρήκε κάποια σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (233, 243-245). Επιπλέον, τρεις μελέτες πάνω στα μεταγενεματικά επίπεδα του GLP-1 με χρόνο παρακολούθησης ως και 12 μήνες μετά από AGB, δεν βρήκαν κάποια σημαντική αλλαγή στα επίπεδα του GLP-1 σε σχέση με προεγχειρητικά(233, 243, 245).

1.8.1.4 Επίπεδα GLP-1 μετά από SG

Τα επίπεδα νηστείας του GLP-1 παραμένουν χωρίς σημαντικές αλλαγές ως και ένα χρόνο μετά από SG(231, 246-248). Μεταγενεματικά, τόσο η συνολική έκκριση του GLP-1, όσο και τα κορυφαία μεταγενεματικά επίπεδα που επιτυγχάνονται 30 λεπτά μετά την λήψη τροφής είναι αυξημένα σε σχέση με προεγχειρητικά από την πρώτη κιόλας μετεγχειρητική εβδομάδα (231, 246, 247). Παρόλα αυτά ο αριθμός των μελετών πάνω στα επίπεδα του GLP-1 μετά από SG είναι περιορισμένος και χρειάζονται περισσότερες έρευνες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

1.8.2 Επίπεδα GIP μετά από βariatρικές επεμβάσεις

1.8.2.1 Επίπεδα GIP μετά από RYGB

Οι μελέτες πάνω στα επίπεδα νηστείας του GIP μετά από RYGB έχουν βρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πλειοψηφία των μελετών έχει δείξει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα νηστείας του GIP μετά από RYGB(226-229), αλλά υπάρχουν και κάποιες που έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του GIP είναι ελαττωμένα, κυρίως σε ασθενείς που είναι διαβητικοί(230, 234, 249).

Η πλειοψηφία των μελετών πάνω στα μεταγενεματικά επίπεδα του GIP μετά από RYGB δεν βρήκε σημαντικές αλλαγές σε σχέση με προεγχειρητικά(226-229, 237). Παρόλα αυτά, υπάρχει μία μελέτη που βρήκε ελαττωμένα μεταγενεματικά επίπεδα GIP μετά από RYGB σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν χειρουργηθεί (249). Επιπλέον, η Lafferere και οι συνεργάτες της βρήκαν ότι μετά από RYGB τα μεταγενεματικά επίπεδα του GIP εμφανίζουν τη μέγιστη τιμή τους στα 30 λεπτά μετά από λήψη γεύματος(227).

1.8.2.2 Επίπεδα GIP μετά από BPD

Τα επίπεδα νηστείας του GIP ελαττώνονται άμεσα μετά από BPD (241). Επιπλέον, τα μεταγευματικά επίπεδα του GIP μετά από BPD φαίνεται να είναι ελαττωμένα από την πρώτη κιόλας μετεγχειρητική εβδομάδα και αυτή η αλλαγή φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της απώλειας βάρους(241, 242).

1.8.2.3 Επίπεδα GIP μετά από AGB

Δύο ξεχωριστές ερευνητικές ομάδες μελέτησαν τα επίπεδα νηστείας του GIP μετά από AGB(245, 249, 250). Και οι δύο ομάδες βρήκαν ότι τα επίπεδα του GIP δεν μεταβάλλονται σημαντικά μετά από AGB. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και για τα μεταγευματικά επίπεδα του GIP μετά από AGB(245, 249).

1.8.3 Επίπεδα γκρελίνης μετά από βαριατρικές επεμβάσεις

1.8.3.1 Επίπεδα γκρελίνης μετά από RYGB

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της επέμβασης RYGB πάνω στα επίπεδα γκρελίνης, είτε μετρώντας την ολική μορφή της (αποακυλιωμένη και ακυλιωμένη) είτε την ενεργή μορφή της (ακυλιωμένη γκρελίνη) τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά.

Η πλειοψηφία των μελετών πάνω στα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας μετά από RYGB, έδειξε ότι τα επίπεδα γκρελίνης είτε παραμένουν αμετάβλητα(233, 235, 251-253), είτε ελαττώνονται(139, 231, 254-257) - ιδιαίτερος κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Παρόλα αυτά ένας σημαντικός αριθμός μελετών με μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών έχει δείξει ότι τα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας μπορεί να είναι αυξημένα(258-260). Είναι μάλιστα αξιοσημείωτο ότι σε αρκετές μελέτες που τα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας ήταν ελαττωμένα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, υπήρχε μία τάση για αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης σε μεταγενέστερες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης(257, 258, 260, 261).

Τα ευρήματα πάνω στη μεταγευματικά επίπεδα της γκρελίνης μετά από RYGB είναι επίσης αντικρουόμενα, καθώς υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι τα μεταγευματικά επίπεδα

γκρελίνης είναι ελαττωμένα(231, 233), αυξημένα(243) ή παραμένουν αμετάβλητα(239, 257). Η πλειοψηφία των μελετών έχει δείξει ελαττωμένα ή αμετάβλητα μεταγευματικά επίπεδα γκρελίνης μετά από RYGB κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεγχειρητικής περιόδου(231, 233, 239, 243, 257). Η διαφορετική μεθοδολογία μεταξύ των μελετών είναι πιθανότατα ο κύριος λόγος πίσω από τα αντικρουόμενα ευρήματα(262). Η συλλογή των δειγμάτων για τη μέτρηση των ορμονών πραγματοποιήθηκε με διάφορους τρόπους (π.χ. τα σωληνάρια συλλογής δειγμάτων σε κάποιες μελέτες ήταν παγωμένα και σε κάποιες όχι, η χρήση ή μη αναστολέα πρωτεάσης ή/και DPP-4 αναστολέα, οι διαφορετικοί χρόνοι φυγοκέντρησης των δειγμάτων, τα διαφορετικά assays που χρησιμοποιήθηκαν για μέτρηση της γκρελίνης). Επιπλέον υπήρχαν διαφορές στη σύσταση των γευμάτων που χορηγήθηκαν για τα πειράματα (διαφορετική συγκέντρωση σε υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες), διαφορετικά χρονικά σημεία παρακολούθησης των ασθενών όπως επίσης και διαφορετικές χρονικές στιγμές συλλογής των δειγμάτων(263). Οι διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές αλλά και οι παραλλαγές της επέμβασης RYGB στις διάφορες μελέτες ίσως είναι εν μέρει υπεύθυνες για τα διαφορετικά αποτελέσματα που έχουν βρεθεί πάνω στα επίπεδα γκρελίνης μεταξύ των μελετών. Υπάρχουν εξάλλου ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η βλάβη κατά το χειρουργείο του πνευμονογαστρικού νεύρου αλλά και διαφορές στη διαχείριση του γαστρικού θόλου ίσως επηρεάζουν τα επίπεδα και τη δράση της γκρελίνης (264, 265). Η ομοιοστασία της γλυκόζης πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών μετά από βαριατρικές επεμβάσεις. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η υπερινσουλιναμία αλλά και η αντίσταση στην ινσουλίνη από μόνες τους ίσως σχετίζονται με καταστολή της έκκρισης γκρελίνης σε παχύσαρκους ασθενείς(266, 267).

1.8.3.2 Επίπεδα γκρελίνης μετά από BPD και μετά από BPD-DS

Παρόμοια με ότι συμβαίνει μετά από RYGB, τα ευρήματα πάνω στα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας μετά από BPD είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες μελέτες έχουν βρει ότι αυξάνονται(268, 269), άλλες ότι δεν μεταβάλλονται(270, 271) και μια αναφέρει ελάττωση(139) των επιπέδων νηστείας της γκρελίνης.

Σε μία δημοσίευση η οποία μελέτησε την έκκριση της γκρελίνης μετά από χορήγηση GHRH/αργινίνης προεγχειρητικά και 18 μήνες μετά από BPD, τα επίπεδα γκρελίνης αυξήθηκαν μετεγχειρητικά(271). Επιπλέον, η 24ωρη έκκριση γκρελίνης από τον οργανισμό μετά από BPD έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη(272).

Κοιτάζοντας τώρα την επέμβαση BPD-DS, ο Κοτίδης και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η ολική γκρελίνη σε κατάσταση νηστείας ήταν ελαττωμένη 18 μήνες μετά την εγχείρηση σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο(273).

1.8.3.3 Επίπεδα γκρελίνης μετά από AGB

Τα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας μετά από AGB φαίνεται ότι είναι αυξημένα στην πλειοψηφία των μελετών(274-278). Παρόλα αυτά, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός μελετών, όπου δεν βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας μετά από AGB σε σχέση με προεγχειρητικά(279, 280).

Σε δύο προοπτικές μελέτες με χρόνο παρακολούθησης ως και 12 μήνες μετά από AGB, τα μεταγενεματικά επίπεδα γκρελίνης βρέθηκε ότι δεν μεταβάλλονται σημαντικά(233, 243).

1.8.3.4 Επίπεδα γκρελίνης μετά από SG

Όλες οι μελέτες που έχουν μετρήσει γκρελίνη σε κατάσταση νηστείας μετά από SG, ακόμα και αυτές με την πιο μακροχρόνια παρακολούθηση (5 χρόνια μετεγχειρητικά) έχουν δείξει ελάττωση των επιπέδων της γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας μετεγχειρητικά(231, 238, 248, 278, 281).

Όσον αφορά τώρα τα μεταγενεματικά επίπεδα γκρελίνης, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα μεταγενεματικά επίπεδα γκρελίνης μετά από SG είναι ελαττωμένα τόσο στην πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα όσο και 3 μήνες μετά την επέμβαση(231).

1.8.4 Επίπεδα PYY μετά από βariatρικές επεμβάσεις

1.8.4.1 Επίπεδα PYY μετά από RYGB

Τα επίπεδα του PYY σε κατάσταση νηστείας μετά από RYGB έχουν περιγραφεί εκτεταμένα σε προοπτικές μελέτες με χρόνο παρακολούθησης ως και 2 χρόνια μετεγχειρητικά(236). Στην πλειοψηφία των μελετών τα επίπεδα του PYY σε κατάσταση νηστείας παραμένουν αμετάβλητα μετά από RYGB, όπως συμβαίνει και με το GLP-1(233, 235, 238, 243, 246, 251).

Από την άλλη, τόσο τα ολικά μεταγευματικά επίπεδα όσο και η μέγιστη τιμή του PYY μεταγευματικά αυξάνονται μετά από RYGB σε σχέση με προεγχειρητικά. Οι αλλαγές αυτές συμβαίνουν από τη δεύτερη κίχλας μετεγχειρητική ημέρα(239), και φαίνεται να είναι ανεξάρτητες της απώλειας βάρους(233, 235, 246, 247, 252, 253, 282).

1.8.4.2 Επίπεδα PYY μετά από BPD και μετά από BPD-DS.

Ο Garcia-Fuentes και οι συνεργάτες του έδειξαν σε μία ομάδα 38 ασθενών ότι τα επίπεδα νηστείας του ολικού PYY είναι αυξημένα μετά από BPD(283). Επιπροσθέτως, μια μελέτη πάνω τόσο στα επίπεδα νηστείας όσο και στα μεταγευματικά επίπεδα του PYY μετά από BPD-DS έδειξε ότι και τα δύο ήταν αυξημένα σε σχέση με προεγχειρητικά(284).

1.8.4.3 Επίπεδα PYY μετά από AGB

Όλες οι μελέτες που έχουν μετρήσει τα επίπεδα του PYY σε κατάσταση νηστείας μετά από AGB δεν έχουν βρει σημαντική μεταβολή σε σχέση με προεγχειρητικά (233, 243). Παρόμοια είναι τα ευρήματα και για τη συνολική έκκριση του PYY μεταγευματικά όσο και για τα κορυφαία μεταγευματικά επίπεδα του PYY μετά από AGB (παραμένουν δηλαδή αμετάβλητα)(233, 243).

1.8.4.4. Επίπεδα του PYY μετά από SG

Τα αποτελέσματα των μελετών πάνω στα επίπεδα νηστείας του PYY μετά από SG είναι και πάλι αντικρουόμενα. Ο Καραμανάκος και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι τα επίπεδα του PYY σε κατάσταση νηστείας μετεγχειρητικά ήταν αυξημένα σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο κατά τη διάρκεια όλου του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (από τον πρώτο μήνα)(251). Από τη άλλη, ο Peterli βρήκε ότι τα επίπεδα νηστείας του PYY είναι ελαττωμένα μετά από SG τόσο στην πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα όσο και στον 3^ο μετεγχειρητικό μήνα σε σχέση με τα προεγχειρητικά (231). Τέλος ο Valderas δεν παρατήρησε σημαντική αλλαγή των επιπέδων του PYY σε κατάσταση νηστείας δύο μήνες μετά την επέμβαση(238, 248, 282).

Σχετικά με τα μεταγευματικά επίπεδα PYY μετά από SG, φαίνεται ότι είναι αυξημένα από την πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο, και η μέγιστη μεταγευματική τιμή σημειώνεται 30 λεπτά μετά τη λήψη τροφής(231, 238, 282).

Πίνακας 4: Αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών μετά από βariatρικές επεμβάσεις.

	<i>RYGB</i>	<i>BPD</i>	<i>SG</i>	<i>AGB</i>	<i>BPD-DS</i>
GLP-1 νηστείας	↔	↑	↔	↔	-
GLP-1 ΕΕΚΚ	↑	↑	↑	↔	-
PYY νηστείας	↔	↑	↑/↔/↓	↔	↑
PYY ΕΕΚΚ	↑	-	↑	↔	↑
GIP νηστείας	↔	↓	-	↔	-
GIP ΕΕΚΚ	↔	↓	-	↔	-
Γκρελίνη νηστείας	↔/↓/↑	↔/↑	↓	↑/↔	↓
Γκρελίνη ΕΕΚΚ	↔/↓	↑	↓	↔	-

↔: Μη σημαντικές αλλαγές στην πλειοψηφία των μελετών, ↑: Σημαντική αύξηση στην πλειοψηφία των μελετών, ↓: Σημαντική ελάττωση στην πλειοψηφία των μελετών, - : Δεν υπάρχουν μελέτες για αυτή την παράμετρο, GLP-1: Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1 (Glucagon Like Peptide-1), PYY: Πεπτίδιο YY (Peptide YY), GIP: Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτίδιο (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide/ Gastric Inhibitory Peptide), RYGB: Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (Roux –en-Y gastric bypass), BPD: χολοπαγκρεατική παράκαμψη (biliopancreatic diversion), SG: επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy), AGB: ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (adjustable gastric band), BPD-DS: χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (dilatpancreatic diversion with duodenal switch), ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας κάτω από την Καμπύλη.

1.8.5 Πιθανοί μηχανισμοί για τις διαφορές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών μετά από διαφορετικές βariatρικές επεμβάσεις

Σημαντικές διαφορές στο προφίλ των γαστρεντερικών ορμονών παρατηρούνται μετά από διαφορετικές βariatρικές επεμβάσεις. Ένας αριθμός από διαφορετικούς μηχανισμούς έχει προταθεί για να εξηγηθούν οι διαφορές αυτές.

1.8.5.1 Ανατομικές διαφορές μεταξύ των βariatρικών επεμβάσεων

Τα αποτελέσματα των μελετών πάνω στις μακροχρόνιες αλλαγές των επιπέδων της γκρελίνης μετά από BPD και RYGB είναι αντικρουόμενα, όπως εκτέθηκε παραπάνω.

Εντούτοις φαίνεται ότι και οι δύο αυτές επεμβάσεις (BPD, RYGB) οδηγούν σε ελαττωμένα ή αμετάβλητα επίπεδα γκρελίνης κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου, τα οποία ακολουθούνται από προοδευτική αύξηση με το πέρασμα του χρόνου. Από την άλλη, τόσο η SG όσο και η BPD-DS σχετίζονται με ελαττωμένα επίπεδα γκρελίνης. Το γεγονός ότι και στις δύο αυτές επεμβάσεις (SG, BPD-DS) ο θόλος του στομάχου, ο οποίος είναι και η κύρια εστία των κυττάρων που παράγουν γκρελίνη έχει αφαιρεθεί, οδηγεί στην υπόθεση ότι η παρουσία του θόλου του στομάχου ίσως παίζει ένα σημαντικό ρόλο στα κυκλοφορούντα στον οργανισμό επίπεδα της γκρελίνης(266). Δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα γκρελίνης μετά από SG είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη RYGB και αυτό θα μπορούσε εν μέρει να οφείλεται στις ανατομικές διαφορές όσον αφορά τον στόμαχο μεταξύ των επεμβάσεων(231, 251).

Σε συμφωνία με την υπόθεση του «κατώτερου εντερικού σωλήνα» (hindgut), οι βαριατρικές επεμβάσεις (BPD, BPD-DS, RYGB) που δημιουργούν γαστρεντερικές αναστομώσεις προκαλούν ταχύτερη επαφή της άπεπτης τροφής με το κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και οδηγούν σε ταχεία και αποτελεσματική ρύθμιση του ομοιοστασίας της γλυκόζης(232, 284). Επομένως, η ταχεία μεταφορά της άπεπτης τροφής μετά από BPD και BPD-DS από το στόμαχο στο κατώτερο τμήμα της νήστιδας και στον ειλέο μπορεί να οδηγεί σε αυξημένη μεταγευματική έκκριση του GLP-1 και του PYY. Επίσης παρόλο που στο RYGB παρακάμπτεται μικρότερο τμήμα του εντέρου, και αυτή η επέμβαση οδηγεί σε αυξημένη μεταγευματική έκκριση GLP-1 και PYY.

Τέλος, το διαφορετικό μήκος των πεπτικών και χολοπαγκρεατικών ελίκων μετά από επεμβάσεις γαστρεντερικής παράκαμψης φαίνεται να παίζει έναν σημαντικό ρόλο στα μεταγευματικά επίπεδα του GIP. Σε επεμβάσεις με πολύ μακριές έλικες, όπως είναι η BPD, τα επίπεδα του GIP είναι ελαττωμένα(241, 242). Αντίθετα μετά από RYGB το οποίο έχει μικρότερες έλικες, η μεταγευματική έκκριση του GIP παραμένει αμετάβλητη.

1.8.5.2 Αλλαγές στην ταχύτητα κένωσης του στομάχου

Η ταχεία γαστρική κένωση η οποία συμβαίνει μετά από κάποιες βαριατρικές επεμβάσεις μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμη επαφή της τροφής με τον ειλέο δημιουργώντας έτσι αυξημένη και ταχεία έκκριση γαστρεντερικών ορμονών που παράγονται από τα L-κύτταρα του ειλεού (GLP-1 και PYY). Η γαστρική κένωση είναι επιταχυμένη μετά από RYGB από την τρίτη

κιάλας μετεγχειρητική ημέρα και έχει ως αποτέλεσμα τον μικρότερο χρόνο μεταφοράς της τροφής στο έντερο(230, 232). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 και PYY μετά από RYGB. Επίσης, τόσο η SG όσο και η BPD-DS σχετίζονται στην πλειοψηφία των μελετών με ταχεία γαστρική κένωση(285, 286), παρόλο που μία έρευνα για τη SG δεν έδειξε μεταβολή της ταχύτητας γαστρικής κένωσης μετεγχειρητικά(287).

1.8.5.3 Διαφορές στην έκκριση χολικών οξέων

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα γκρελίνης στους παχύσαρκους ασθενείς συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα χολικών οξέων, ενώ τα μεταγευματικά επίπεδα των PYY και GLP-1 συσχετίζονται θετικά με συγκεκριμένους τύπους χολικών οξέων(288). Επιπλέον, υπάρχει αυξημένη έκκριση χολικών οξέων μετά από RYGB, η οποία συσχετίζεται με τη μέγιστη μεταγευματική τιμή του GLP-1(289). Από την άλλη μεριά δεν φαίνεται να υπάρχουν αλλαγές των χολικών οξέων μετά από SG ή μετά από AGB. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες πάνω στα επίπεδα των χολικών οξέων μετά από βαριατρικές επεμβάσεις και τη σχέση τους με τις γαστρεντερικές ορμόνες, έτσι ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητός ο ρόλος των χολικών οξέων πάνω στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών και στη ρύθμιση της ομοιοστασίας της ενέργειας και της γλυκόζης.

1.8.5.4 Εντερική υπερτροφία

Μετά από την επέμβαση BPD, έχει παρατηρηθεί σημαντική εντερική υπερτροφία τόσο στους ανθρώπους όσο και σε αρουραίους (290). Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει τα αυξημένα επίπεδα GLP-1 και PYY σε κατάσταση νηστείας μετά από BPD και BPD-DS, καθώς επίσης εν μέρει και τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η κάθε βαριατρική επέμβαση έχει το δικό της μοναδικό προφίλ όσον αφορά τα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών. Οι διαφορές που παρατηρούνται στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών μεταξύ των επεμβάσεων ίσως και να εξηγούν εν μέρει τα διαφορετικά αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο και την απώλεια βάρους.

1.9 Προτεινόμενοι μηχανισμοί απώλειας βάρους και βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από βαριατρικές επεμβάσεις

Οι δίαιτες χαμηλού θερμιδικού φορτίου (LCD) (800 -1000 Kcal ημερησίως) μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματικές όσον αφορά την απώλεια βάρους βραχυπρόθεσμα, ωστόσο το 80-90% του πληθυσμού αποτυγχάνει να διατηρήσει μακροπρόθεσμα αυτή την απώλεια βάρους εξαιτίας των ισχυρών αντισταθμιστικών μηχανισμών του οργανισμού που δημιουργούν αντίσταση σε μια ενδεχόμενη ελάττωση του σωματικού λίπους κάτω από ένα καθορισμένο σημείο(291). Έτσι οι παχύσαρκοι ασθενείς που ακολουθούν μια LCD αναφέρουν συνήθως αίσθημα αυξημένης πείνας, μείωση της αίσθησης κορεσμού και τάση για κατανάλωση τροφών υψηλού θερμιδικού φορτίου (υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ζάχαρη)(292, 293). Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τη διατροφική συμπεριφορά των ασθενών μετά από τις βαριατρικές επεμβάσεις. Οι ασθενείς αναφέρουν ότι αισθάνονται λιγότερο πεινασμένοι και το αίσθημα κορεσμού έρχεται γρηγορότερα μετά το γεύμα(294, 295). Η ιατρική κοινότητα αρχικά υπέθεσε ότι η απώλεια βάρους μετά από βαριατρικές επεμβάσεις ήταν αποτέλεσμα του μηχανικού περιορισμού του στομάχου που οδηγούσε σε περιορισμό της πρόσληψης θερμίδων ενώ για επεμβάσεις που συμπεριλάμβαναν γαστρική παράκαμψη θεωρήθηκε ότι ήταν αποτέλεσμα της δυσαπορρόφησης των τροφών. Εντούτοις, όπως σημειώσαμε παραπάνω, ο περιορισμός του μεγέθους του στομάχου μετά από βαριατρικές επεμβάσεις δεν οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση στην κατανάλωση τροφών με υψηλό θερμιδικό φορτίο, πράγμα το οποίο παρατηρείται συχνά σε ασθενείς μετά από δίαιτα. Είναι αξιοσημείωτο επίσης, ότι ασθενείς στους οποίους η βαριατρική επέμβαση στην οποία υποβλήθηκαν είναι ανεπιτυχής, καταναλώνουν παρόμοιες θερμίδες με αυτές που καταλάωναν προεγχειρητικά παρά τον μηχανικό περιορισμό του στομάχου(296, 297). Επιπλέον, κοιτάζοντας τη δυσαπορρόφηση ως μηχανισμό απώλειας βάρους, θα πρέπει να σημειωθεί ότι σπανίως οι ασθενείς μετά από βαριατρικές επεμβάσεις (συνήθως μόνο μετά από BPD) εμφανίζουν διάρροια που είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα δυσαπορρόφησης.

Παρακάτω θα αναφερθούν όλες οι σύγχρονες θεωρίες πάνω στους πιθανούς μηχανισμούς απώλειας βάρους και βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από βαριατρικές επεμβάσεις

Κύριοι προτεινόμενοι μηχανισμοί απώλειας βάρους

1.9.1.1 Δυσαπορρόφηση

Οι επεμβάσεις που περιλαμβάνουν παράκαμψη τμημάτων του λεπτού εντέρου όπως είναι η χολοπαγκρεατική παράκαμψη (BPD) αλλά και η γαστρική παράκαμψη Roux en-Y (RYGB) σχεδιάστηκαν αρχικά για να προκαλέσουν δυσαπορρόφηση των συστατικών της τροφής. Η χολοπαγκρεατική παράκαμψη όντως φαίνεται να προκαλεί δυσαπορρόφηση των τροφών καθώς οι ασθενείς καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες θερμίδων μετά από BPD (μεταξύ 2850 και 3418 θερμίδων καθημερινά) και παρόλα αυτά μπορούν και διατηρούν το μετεγχειρητικό βάρος τους μακροπρόθεσμα(298). Τα αυξημένα επίπεδα λίπους στα κόπρανα των ασθενών και η ύπαρξη περιπτώσεων υποαλβουμιναιμίας μετά από χολοπαγκρεατική παράκαμψη επιβεβαιώνουν τον δυσαπορροφητικό χαρακτήρα της επέμβασης(298). Παρόλα αυτά είναι πιθανό και άλλοι μηχανισμοί εκτός της δυσαπορρόφησης λίπους να εμπλέκονται εν μέρει στα εντυπωσιακά αποτελέσματα της BPD πάνω στην απώλεια βάρους και στην ύφεση του Τ2ΣΔ(207, 299). Ως αποτέλεσμα της δυσαπορρόφησης του λίπους μετά από χολοπαγκρεατική παράκαμψη, μία από τις πιο συχνές επιπλοκές της επέμβασης είναι η διάρροια.

Από την άλλη μεριά η RYGB σχεδιάστηκε αρχικά τόσο ως δυσαπορροφητική επέμβαση όσο και ως περιοριστική. Η RYGB θεωρήθηκε ότι προκαλεί δυσαπορρόφηση καθώς τόσο οι παγκρεατικές εκκρίσεις όσο και αυτές της χοληδόχου κύστης έρχονται σε επαφή και αναμειγνύονται με την τροφή στο βραχύ κοινό εντερικό τμήμα («κοινό κανάλι») που δημιουργείται από τις αναστομώσεις στο λεπτό έντερο. Εντούτοις, ευρήματα από μελέτες πάνω στους δείκτες θρέψης του οργανισμού, όπως τα επίπεδα αλβουμίνης και η περιεκτικότητα των κοπράνων σε λίπος δεν υποστηρίζουν τη θεωρία της δυσαπορρόφησης μετά από RYGB. Ορισμένες μελέτες έχουν βρει φυσιολογικά επίπεδα αλβουμίνης και περιεκτικότητας λίπους στα κόπρανα μετά από RYGB ενώ άλλες δείχνει μία μικρή μόνο αύξηση της περιεκτικότητας των κοπράνων σε λίπος(300-302). Πιστεύεται, επομένως, ότι η παρουσία δυσαπορρόφησης μετά από RYGB ίσως εξαρτάται από το μήκος των εντερικών ελίκων, όπως επίσης και από τις διατροφικές προτιμήσεις του ασθενούς(302) και ότι η δυσαπορρόφηση δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια βάρους μετεγχειρητικά.

1.9.1.2 Περιορισμός του μεγέθους του στομάχου και ο ρόλος της ταχύτητας γαστρικής κένωσης.

Τόσο η επέμβαση RYGB όσο και οι επεμβάσεις SG και AGB έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να ελαττώσουν σημαντικά το μέγεθος του στομάχου. Η παρουσία τροφής εντός του μικρού γαστρικού θύλακου στην RYGB ίσως οδηγεί σε πρόωμη γαστρική διάταση και ως επακόλουθο σε πρόωμο κορεσμό και μειωμένη ποσότητα γεύματος(303). Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με το αν το μέγεθος του γαστρικού θύλακου και η διάμετρος της αναστόμωσης στην περίπτωση του RYGB ή ο όγκος του υπολειπόμενου στομάχου μετά από SG επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος(304). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεγαλύτερος γαστρικός θύλακος και η μεγαλύτερη διάμετρος αναστομώσεως σχετίζονται με μικρότερη απώλεια βάρους ενώ άλλες δεν έχουν βρει κάποια συσχέτιση(296, 305-307). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα σχετικά με τον όγκο του υπολειπόμενου στομάχου μετά από SG(308-311). Παρόλα αυτά, εάν ο περιορισμός του μεγέθους του στομάχου ήταν ο κύριος μηχανισμός για την ελάττωση του της λήψης τροφής, τότε το σώμα θα έπρεπε να αναπτύσσει αντιροποιστικούς μηχανισμούς με την αύξηση της λήψης τροφών με υψηλό θερμιδικό φορτίο και/ή με την αύξηση του αριθμού και της συχνότητας των γευμάτων σε μια προσπάθεια του οργανισμού να αντιροπήσει την απώλεια βάρους.

Αυτό όμως που στην πραγματικότητα βλέπουμε σε ασθενείς που υποβάλλονται κυρίως σε RYGB και SG είναι η ελαττωμένη όρεξη, ο αυξημένος κορεσμός και η ελαττωμένη κατανάλωση τροφών με υψηλό θερμιδικό φορτίο σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο (239, 312).

Μετά από RYGB, η τροφή περνάει χωρίς πρόβλημα διαμέσου ενός μικρού γαστρικού θύλακου όγκου περίπου 30 ml. Η τροφή προχωρά γρήγορα στην πεπτική (διατροφική) έλικα και εισέρχεται στο κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου ταχύτερα σε σχέση με το τι συμβαίνει σε ένα φυσιολογικό γαστρεντερικό σωλήνα. Το γεγονός αυτό έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες [είτε με σπινθηρογράφημα(313), είτε με μέτρηση της ταχύτητας απορρόφησης παρακεταμόλης μετά από RYGB(230, 314)].

Μετά από SG υπάρχει επίσης μια αύξηση της ταχύτητας γαστρικής κενώσεως στην πλειοψηφία των μελετών (287, 315). Η γρήγορη μεταφορά των συστατικών της τροφής μέχρι το κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου μετά από τις δύο αυτές βαριατρικές επεμβάσεις

πιθανότατα προκαλεί αλλαγές στις γαστρεντερικές ορμόνες, οι οποίες οδηγούν στον πρώιμο κορεσμό που παρατηρείται μετά από RYGB και SG.

Η γρήγορη διάβαση της τροφής από το γαστρικό θύλακο μετά από αυτές τις επεμβάσεις μπορεί να επηρεάσει την όρεξη (ειδικά μετά από RYGB) διαμέσου της διάτασης της πεπτικής ελίκας, καθώς έχει βρεθεί ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κατά βούληση λήψη τροφής και τη διάταση των ελίκων αυτών(206, 316).

Κοιτάζοντας τώρα τον γαστρικό δακτύλιο, η έλλειψη αντισταθμιστικής συμπεριφοράς στην απώλεια βάρους μετεγχειρητικά από την πλειοψηφία των ασθενών (καθώς παρατηρείται ελάττωση της κατανάλωσης θερμίδων μετεγχειρητικά και μη αναζήτηση τροφών με υψηλό θερμιδικό φορτίο), μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο περιορισμός του στομάχου δεν είναι ο κύριος φυσιολογικός μηχανισμός για την απώλεια βάρους και ότι και άλλοι μηχανισμοί πιθανότατα παίζουν σημαντικό ρόλο.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε μόνο μια μικρή καθυστέρηση στην διάβαση των ημίρρευστων τροφών στο τμήμα του στομάχου μετά το δακτύλιο και ότι ο συνολικός χρόνος κένωσης του στομάχου ήταν σχεδόν φυσιολογικός(317, 318). Η παρουσία της τροφής και η διάταση του μικρού τμήματος του στομάχου που βρίσκεται υψηλότερα από τον δακτύλιο ίσως ενεργοποιεί κάποιους γαστρικούς υποδοχείς, οι οποίοι διαμέσου του πνευμονογαστρικού νεύρου προκαλούν πρώιμο κορεσμό (319). Παρόλα αυτά, ο κορεσμός μέσω αυτού του φαινομένου θα διαρκούσε για μικρό χρονικό διάστημα καθώς η ταχύτητα κένωσης του στομάχου όπως προαναφέραμε δεν μεταβάλλεται σημαντικά μετά από AGB(317, 318). Αν αυτός ήταν ο μοναδικός μηχανισμός πρόκλησης κορεσμού μετά από AGB θα περιμέναμε η όρεξη να επιστρέψει γρήγορα, να είναι αυξημένη μεταξύ των γευμάτων και οι ασθενείς να καταναλώνουν συχνά, μικρά και με υψηλό θερμιδικό φορτίο γεύματα. Κάτι τέτοιο όμως δεν συμβαίνει μετά από AGB.

Επομένως, μπορούμε να πούμε ότι ο AGB δεν προκαλεί φυσικό περιορισμό του μεγέθους του γεύματος, και ότι άλλοι μηχανισμοί θα πρέπει να αναζητηθούν για την ελάττωση της λήψης φαγητού μετά τη συγκεκριμένη επέμβαση.

Μελέτες που αφορούν την κινητική της γλυκόζης μετά από RYGB και SG έχουν δείξει μια ταχεία μεταφορά και απορρόφηση της γλυκόζης μετά από δοκιμασίες πρόσληψης γλυκόζης. Σε μία μελέτη που συνέκρινε την κινητική της γλυκόζης μεταξύ RYGB και AGB, η γλυκόζη

σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε RYGB βρέθηκε στην συστηματική κυκλοφορία των ασθενών πιο γρήγορα σε σχέση με αυτούς που είχαν υποβληθεί σε AGB και τους μη χειρουργημένους παχύσαρκους ασθενείς, αλλά ταυτόχρονα τα επίπεδα γλυκόζης μετά από RYGB επέστρεψαν πιο γρήγορα στις προγευματικές τους τιμές(249). Η εξαφάνιση της γλυκόζης από τη συστηματική κυκλοφορία ήταν επίσης ταχύτερη μετά από RYGB σε σχέση με τον AGB και με ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε βαριατρική επέμβαση. Αυτό πιθανότατα συμβαίνει εν μέρει εξαιτίας της ταχείας έκκρισης ινσουλίνης και του γεγονότος ότι η ηπατική έκκριση γλυκόζης αναστέλλεται ταχέως μετά από λήψη γλυκόζης μετά από RYGB σε σχέση με τις άλλες 2 ομάδες ασθενών. Η κινητική της γλυκόζης και η έκκριση ινσουλίνης μετά από AGB ακολούθησε την ίδια πορεία με την ομάδα των μη χειρουργημένων ασθενών. Τέλος, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα μετά από SG είναι παρόμοια με του RYGB, υποστηρίζοντας την άποψη ότι και η SG προκαλεί ταχεία γαστρική κένωση και απορρόφηση της τροφής που οδηγεί σε ταχεία έκκριση ινσουλίνης μεταγευματικά(246, 320).

Μηχανισμοί απώλειας βάρους και βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης που είναι ανεξάρτητοι της δυσαπορρόφησης και του περιορισμού του μεγέθους του στομάχου.

Η κύρια ερώτηση που πρέπει να απαντηθεί σχετικά με τις βαριατρικές επεμβάσεις είναι πως κατορθώνουν να υπερκεράσουν τους αντισταθμιστικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς του οργανισμού, οι οποίοι αντιστέκονται στην απώλεια βάρους και οδηγούν έτσι τους ασθενείς σε μακρόχρονη διατήρηση της απώλειας βάρους. Οι αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών και οι δράσεις τους πάνω στην ομοιοστασία της ενέργειας και της γλυκόζης έχουν προταθεί ως ένας πιθανός μηχανισμός για την μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους, όπως επίσης και για την άμεση βελτίωση στην ομοιοστασία της γλυκόζης μετά από ορισμένες βαριατρικές επεμβάσεις. Οι κύριες ορμόνες οι οποίες ενέχονται στον εντερο – ενδοκρινικό άξονα και επηρεάζουν την ομοιοστασία της ενέργειας και της γλυκόζης είναι το Προσομοιάζων τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1 (GLP-1), το Πεπτίδιο ΥΥ (PYY), η γκρελίνη και το Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτίδιο (GIP) των οποίων τις μεταβολές μετά από βαριατρικές επεμβάσεις περιγράψαμε προηγουμένως. Εκτός από τις γαστρεντερικές ορμόνες και οι υπόλοιποι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους και την άμεση βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης θα συζητηθούν παρακάτω.

1.9.1.3 Αλλαγές στην πείνα και στον κορεσμό – Ρόλος των γαστρεντερικών ορμονών και του πνευμονογαστρικού νεύρου

Σε πολλές μελέτες έχουν καταγραφεί αλλαγές στην όρεξη από τις πρώτες ημέρες μετά από βariatricές επεμβάσεις. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένο αίσθημα κορεσμού και ελαττωμένη πείνα έχουν καταγραφεί μετά από RYGB, SG αλλά και μετά από AGB(282, 294, 295). Οι αλλαγές στα μεταγευματικά επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών που προκαλούν κορεσμό, όπως το GLP-1 και το PYY, έχουν προταθεί ως ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς για την ελαττωμένη πρόσληψη τροφής και για την μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από βariatricές επεμβάσεις όπως RYGB και SG(239, 282, 321).

Τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY έχουν παρατηρηθεί από τη δεύτερη κιόλας μετεγχειρητική ημέρα μετά από RYGB, πριν από οποιαδήποτε σημαντική απώλεια βάρους(239). Παρόμοιες αλλαγές έχουν παρατηρηθεί στα επίπεδα GLP-1 και PYY και μετά από SG. Η διαφορετική απώλεια βάρους μεταξύ παχύσαρκων ασθενών μετά από RYGB έχει συσχετισθεί με διαφορές στα μετεγχειρητικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY στους ασθενείς αυτούς. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με λιγότερο από 20% απώλεια βάρους, μετεγχειρητικά, έχουν χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 και PYY σε σχέση με ασθενείς που έχουν χάσει τουλάχιστον 40% του βάρους τους μετά από χειρουργείο(239). Επιπροσθέτως, μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς μετά από RYGB και μετά από γαστρικό δακτύλιο, έδειξε ότι αν αναστείλεις την έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών με οκτρεοτίδη (ένα ανάλογο της σωματοστατίνης) η λήψη τροφής θα αυξηθεί στους ασθενείς με RYGB, αλλά δεν θα αυξηθεί σε ασθενείς με γαστρικό δακτύλιο(239). Παίρνοντας υπόψιν όλες τις παραπάνω παρατηρήσεις καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι πιθανότατα οι γαστρεντερικές ορμόνες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ελαττωμένη λήψη τροφής και στην μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από RYGB, αλλά όχι μετά από γαστρικό δακτύλιο(239). Επομένως φαίνεται ότι παρόλο που ένας σωστά ρυθμισμένος γαστρικός δακτύλιος ελαττώνει το αίσθημα της πείνας και αυξάνει τον κορεσμό, οι αλλαγές που συμβαίνουν στην όρεξη είναι ανεξάρτητες από αλλαγές στις γαστρεντερικές ορμόνες(295).

Σε μια τυφλή τυχαίοποιημένη cross sectional μελέτη, ασθενείς με επιτυχή απώλεια βάρους μετά από AGB τυχαίοποιήθηκαν έτσι ώστε μια μέρα να προσέλθουν μετά από ολονύκτια νηστεία για το πρωινό τους γεύμα στο νοσοκομείο με σωστά ρυθμισμένο το γαστρικό δακτύλιο, και μία άλλη μέρα να προσέλθουν στο νοσοκομείο για την ίδια δοκιμασία με

μερικώς ρυθμισμένο το δακτύλιό τους (αφαίρεση 2mm υγρού)(295). Όταν ο δακτύλιος ήταν σωστά ρυθμισμένος, οι ασθενείς αισθάνονταν λιγότερη πείνα πριν από το πρωινό τους γεύμα και πρωιμότερο και μεγαλύτερο σε διάρκεια κορεσμό μεταγευματικά μετά σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν δακτυλιούς μερικώς ρυθμισμένους(295). Η μελέτη αυτή καταδεικνύει ότι το ελαττωμένο αίσθημα πείνας και το αυξημένο αίσθημα κορεσμού μετά από AGB προκύπτουν πιθανότατα διαμέσου νευρικών μηχανισμών(295, 319). Με τον AGB κατάλληλα ρυθμισμένο, επιτυγχάνεται μια ενδοαυλική πίεση της τάξεως των 20-30mm Hg, η οποία μετά από ένα κανονικό γεύμα προκαλεί ένα δυνατό, άμεσο και μακράς διάρκειας αίσθημα κορεσμού (319). Υπάρχει επομένως η πιθανότητα, η άμεση επαφή/πίεση του γαστρικού δακτυλίου στο γαστρικό τοίχωμα να προκαλεί εν μέρει καταστολή της όρεξης/κορεσμό. Ωστόσο η προσθήκη επιπλέον υγρού σε ένα σωστά ρυθμισμένο δακτύλιο οδηγεί σε ταχεία αύξηση της ενδοαυλικής πίεσεως η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μη επιθυμητό μηχανικό περιορισμό και έμετο. Αλλαγές στην έκκριση γαστρεντερικών ορμονών όπως το GLP-1, το PYY και η γκρελίνη δεν φαίνεται να εμπλέκονται στην ρύθμιση της όρεξης μετά από AGB όπως προαναφέραμε(233, 294, 322). Η απότομη και άμεση επανάκτηση βάρους που συμβαίνει μετά από αφαίρεση του δακτυλίου και σχετίζεται με ελάττωση του κορεσμού, ενισχύει την άποψη για τη φυσιολογική ελάττωση της όρεξης όταν ο δακτύλιος είναι σωστά ρυθμισμένος(312).

Όσον αφορά τη γκρελίνη, τα επίπεδά της στο αίμα αυξάνουν μετά από απώλεια βάρους με δίαιτα αλλά φαίνεται να είναι ελαττωμένα ή να παραμένουν αμετάβλητα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά από RYGB. Εντούτοις, προοδευτικά με το πέρασμα του χρόνου τα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνουν μετά από RYGB και έχει δειχθεί ότι φθάνουν στα προεγχειρητικά επίπεδα σε αρκετές περιπτώσεις. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει μια τάση για αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης μετά από AGB κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου, ενώ μετά από SG τόσο τα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα φαίνεται ότι ελαττώνονται. Η ελάττωση των επιπέδων της γκρελίνης ίσως παίζει κάποιο ρόλο στην ελαττωμένη όρεξη και ενέχεται με αυτόν τον τρόπο στην απώλεια βάρους.

Το πνευμονογαστρικό νεύρο ίσως έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λήψης τροφής και του σωματικού βάρους(302). Προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου ενεργοποιούνται από την παρουσία τροφής στο στόμαχο και στο έντερο και στέλνουν σήματα κορεσμού στον υποθάλαμο. Επιπλέον, η δράση των γαστρεντερικών ορμονών φαίνεται ότι επηρεάζεται από τη λειτουργικότητα του πνευμονογαστρικού νεύρου(302).

Υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η διατήρηση των ινών του πνευμονογαστρικού κατά τη διάρκεια του χειρουργείου οδηγεί σε σημαντικότερη και πιο μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους σε πειραματόζωα μετά από RYGB(302). Περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη για να καταλάβουμε καλύτερα τον ρόλο του πνευμονογαστρικού νεύρου μετά από επεμβάσεις όπως η SG, η RYGB και ο AGB.

1.9.1.4 Αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες

Οι βαριατρικές επεμβάσεις προκαλούν αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των παχύσαρκων, όπως ελαττωμένη πρόσληψη τροφής και μικρότερα γεύματα μετεγχειρητικά(304). Η RYGB προκαλεί επίσης αλλαγές στη διατροφικές προτιμήσεις, καθώς μετεγχειρητικά οι ασθενείς ελαττώνουν την πρόσληψη λιπαρών και γλυκών τροφών και αυξάνουν την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο αλλά και με άλλες επεμβάσεις με παρόμοιου μεγέθους γαστρικό θύλακο [AGB, VBG (κάθετη γαστροπλαστική, επέμβαση που δεν χρησιμοποιείται σήμερα)](304, 323-325). Παρόμοια χαρακτηριστικά στις διατροφικές προτιμήσεις παρατηρούνται και μετά από SG(324). Δεν είναι ξεκάθαρο αν η αλλαγή στις διατροφικές προτιμήσεις είναι αποτέλεσμα αλλαγών στη γεύση, αλλαγών που συμβαίνουν στα κέντρα ανταμοιβής στον εγκέφαλο ή αποτέλεσμα του συνδρόμου dumping μετεγχειρητικά(207).

Σε μελέτες με νευροαπεικόνιση, τα κέντρα ανταμοιβής του εγκεφάλου μετά από λήψη τροφής ενεργοποιούνται λιγότερο μετά από RYGB από ότι μετά από AGB ή σε μη χειρουργημένους παχύσαρκους (304, 326). Επιπλέον, το αίσθημα της «ηδονικής» πείνας (η ζήτηση για τροφή ενώ δεν υπάρχει πραγματική φυσιολογική ανάγκη) φαίνεται να αναστρέφεται μετά το RYGB και μελέτες σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει την ελαττωμένη πρόσληψη λιπαρών μετά από RYGB (323, 327). Εντούτοις, οι ακριβείς μηχανισμοί που βρίσκονται πίσω από τις αλλαγές στις διατροφικές προτιμήσεις και τις πιο υγιεινές διατροφικές συνήθειες μετά από RYGB και SG είναι άγνωστοι. Πιστεύεται ότι η αυξημένη έκκριση ανορεξιογόνων γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά, όπως το GLP-1 και PYY, παίζει κάποιο ρόλο στις παρατηρούμενες διατροφικές αλλαγές (327).

Ένας άλλος πιθανός λόγος για τις αλλαγές στις διατροφικές προτιμήσεις είναι η παρουσία συμπτωμάτων dumping μετεγχειρητικά που μπορεί να οδηγήσει σε αποφυγή συγκεκριμένων τροφών. Σύνδρομο dumping εμφανίζεται όταν τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη

καταναλώνονται από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή. Οι κύριοι μηχανισμοί που ενέχονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου dumping είναι τόσο η ταχεία γαστρική κένωση όσο και η αυξημένη έκκριση γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά(328). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι δεν υπάρχει βιβλιογραφία μέχρι σήμερα που να καταδεικνύει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στο σύνδρομο dumping και τη μετεγχειρητική απώλεια βάρους(321, 329).

1.9.1.5 Αλλαγές στην κατανάλωση ενέργειας

Ο περιορισμός της κατανάλωσης θερμίδων μετεγχειρητικά και η απώλεια βάρους οδηγούν σε ελαττωμένη κατανάλωση ενέργειας από τον οργανισμό, στην οποία εν μέρει οφείλονται οι δυσκολίες που παρουσιάζονται στην απώλεια βάρους με δίαιτα(330). Οι πιο πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι τόσο το RYGB όσο και το BPD ελαττώνουν την κατανάλωση ενέργειας, όπως αναμένεται εξαιτίας της μετεγχειρητικής απώλειας βάρους(331-333). Παρόλα αυτά υπάρχουν και ορισμένες μελέτες (και σε ανθρώπους και σε αρουραίους) οι οποίες βρήκαν ότι η RYGB διατηρεί ή και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας μετεγχειρητικά(334-336). Δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή διαθέσιμη βιβλιογραφία για την κατανάλωση ενέργειας μετά από SG και LAGB.

1.9.1.6 Εντερική Μικροχλωρίδα

Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και το σωματικό βάρος ίσως και να είναι αμοιβαία αλληλοεξαρτώμενα. Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί σε ορισμένες μελέτες, με αποικισμό του εντέρου από είδη βακτηρίων τα οποία είναι πολύ αποτελεσματικά στην εξαγωγή ενέργειας από τα θρεπτικά συστατικά που προσλαμβάνονται με την τροφή και την αποθήκευσή της ως λίπος(337). Έτσι, τα παχύσαρκα άτομα φαίνεται ότι έχουν αυξημένο λόγο Firmicutes προς Bacteroidetes βακτήρια και μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία σε σύγκριση με λεπτόσωμα άτομα (338). Οι διαφορές της εντερικής μικροχλωρίδας μεταξύ παχυσάρκων και λεπτών ατόμων φαίνεται να εξαφανίζονται μετά από απώλεια βάρους, είτε αυτή συμβαίνει με χειρουργική μέθοδο είτε συμβαίνει με δίαιτα(339, 340). Επομένως η μικροχλωρίδα του εντέρου θα μπορούσε να συμμετάσχει στην παθογένεση της παχυσαρκίας, αν και η συσχέτιση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και της παχυσαρκίας δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα στους ανθρώπους(339).

Σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε βariatρική χειρουργική, οι αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα ήταν παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν στους ανθρώπους μετά από RYGB, και η μεταφορά της τροποποιημένης εντερικής μικροχλωρίδας μετά το χειρουργείο σε μη χειρουργημένα και χωρίς εντερική μικροχλωρίδα (germ-free) ποντίκια οδήγησε σε μια απώλεια βάρους της τάξεως του 5%(341). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στη θεωρία ότι οι αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα μετά από RYGB ίσως εμπλέκονται εν μέρει στην μετεγχειρητική απώλεια βάρους.

Η σημασία της εντερικής μικροχλωρίδας στην απώλεια βάρους αλλά και οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η εντερική μικροχλωρίδα προκαλεί απώλεια βάρους χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Κύριοι προτεινόμενοι μηχανισμοί βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης

1.9.1.7 Λιπώδης ιστός

Η αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού στην περιοχή της κοιλιάς, του ήπατος και του μυϊκού ιστού, οι αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης, προφλεγμονώδων κυτοκινών και λιπαρών οξέων στη κυκλοφορία καθώς επίσης και η ελαττωμένη συγκέντρωση λιπονεκτίνης σε παχύσαρκους ασθενείς συσχετίζονται με ελαττωμένη ηπατική και περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη και δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος(342). Μετά από βariatρικές επεμβάσεις, οι συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων αυξάνονται στον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα, αλλά στον 3^ο μετεγχειρητικό μήνα επιστρέφουν στις προεγχειρητικές τιμές(343, 344). Μετά από απώλεια βάρους που προκαλείται με βariatρικές επεμβάσεις έχουν βρεθεί τόσο ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης(343, 344) όσο και αυξημένα επίπεδα λιπονεκτίνης(344), και οι αλλαγές αυτές είναι παρόμοιες μετά από AGB, SG και RYGB και σχετίζονται με το μέγεθος της απώλειας βάρους(322). Επομένως, συνολικά μπορούμε να πούμε ότι οι αλλαγές στα λιπαρά οξέα του πλάσματος, στις λιποκίνες και στα επίπεδα της λεπτίνης φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της απώλειας βάρους και είναι παρόμοιες για όλες τις βariatρικές επεμβάσεις.

1.9.1.8 Λειτουργία των β-κυττάρων

Όλες οι βariatricές επεμβάσεις προκαλούν βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μέσω της απώλειας βάρους που προκαλούν – παρόλα αυτά η βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετεγχειρητικά είναι πιο έντονη μετά από RYGB και SG σε σχέση με το AGB και εμφανίζεται πριν από κάποια σημαντική απώλεια βάρους(206). Μια πιθανή εξήγηση για την άμεση βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από αυτές τις επεμβάσεις (SG, RYGB) είναι οι αλλαγές της λειτουργίας των β-κυττάρων μετεγχειρητικά. Μετά τόσο από RYGB όσο και μετά από SG, η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης μεταγευματικά φαίνεται να αυξάνει εντός των πρώτων μετεγχειρητικών ημερών και παραμένει αυξημένη ακόμα και όταν σημαντική απώλεια βάρους έχει επιτευχθεί(345-348). Αντιθέτως, η ολική έκκριση ινσουλίνης (μετρημένη ως εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλης (EEKK)) ελαττώνεται ή παραμένει αμετάβλητη μετά από RYGB και SG ανάλογα με την απώλεια βάρους και την επακόλουθη ελάττωση της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη(206, 304). Ο AGB οδηγεί σε προοδευτική απώλεια βάρους και ανάλογη ελάττωση της ολικής μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης αλλά χωρίς την αυξημένη πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης που βλέπουμε μετά από RYGB και SG(206).

Τα διαφορετικά προφίλ στην έκκριση ινσουλίνης οφείλονται κατά πάσα πιθανότητα στα διαφορετικά ποσοστά απορρόφησης της γλυκόζης και στη διαφορετική έκκριση GLP-1 μεταξύ των επεμβάσεων(249, 348, 349). Μια μηχανιστική μελέτη που έγινε σε ανθρώπους έδειξε ότι η αυξημένη πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης μετά από RYGB οφείλεται εν μέρει στην ινκρετινική δράση του GLP-1(227). Εντούτοις, έχει προταθεί επίσης, ότι ο περιορισμός λήψης θερμίδων που επιτυγχάνεται μετά από τις βariatricές επεμβάσεις ίσως ευθύνεται εν μέρει για την άμεση και σημαντική βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ακόμα όμως και αν αυτή η θεωρία ισχύει εν μέρει, δεν μπορεί να εξηγήσει την πολύ διαφορετική έκκριση ινσουλίνης μεταξύ RYGB/SG και AGB.

Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν μεταγευματική υπογλυκαιμία μετά από RYGB εξαιτίας της μεγάλης έκκρισης ινσουλίνης μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με την βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη(350). Η παθογένεση του συνδρόμου αυτού δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά μια έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στην ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη και την αυξημένη έκκριση του GLP-1 η οποία οδηγεί σε μεγάλη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει το φαινόμενο αυτό(351). Ευρήματα από μια μελέτη δείχνουν ότι η μεταγευματική υπογλυκαιμία θα μπορούσε επιτυχημένα να θεραπευθεί με τη

χρήση αγωνιστών του υποδοχέα του GLP-1, γεγονός το οποίο υποστηρίζει το σημαντικό ρόλο του GLP-1 στη μεταγευματική υπογλυκαιμία(352). Η μεταγευματική υπογλυκαιμία δεν είναι ένα πρόβλημα που εμφανίζεται συχνά μετά από LAGB(225) και έχει αναφερθεί μόνο ως case report μετά από BPD-DS(353). Μέχρι τη στιγμή που πραγματοποιήθηκε αυτή η μελέτη δεν υπήρχαν δεδομένα για την επίπτωση της υπογλυκαιμίας μετά από SG.

1.9.1.9 Η υπόθεση «hindgut»

Η υπόθεση «hindgut» υποστηρίζει ότι το κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου και η έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών από το τμήμα αυτό παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ευεργετική δράση της βαριατρικής χειρουργικής στην ομοιοστασία της γλυκόζης και στο μεταβολισμό. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η αναδρομολόγηση της τροφής μέσω ανατομικής αλλαγής ή/και ελάττωσης του μήκους του γαστρεντερικού σωλήνα οδηγεί σε αύξηση του ποσού των θρεπτικών ουσιών με ατελή πέψη που καταφθάνουν στο κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου. Αυτό το γεγονός προκαλεί αυξημένη έκκριση των ινσουλινοτρόπων και ανορεξιογόνων ορμονών από τα L-κύτταρα του ειλεού (GLP-1, PYY, OXM). Η αυξημένη έκκριση αυτών των ορμονών οδηγεί σε απώλεια βάρους και σε βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Αυτή η θεωρία θα μπορούσε τουλάχιστον εν μέρει να εξηγήσει την αποτελεσματικότητα της SG και της RYGB στην βελτίωση ή και υποστροφή του T2ΣΔ από την πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο.

1.9.1.10 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Οι επεμβάσεις RYGB, AGB και SG προκαλούν ελάττωση της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω της προοδευτικής απώλειας βάρους που προκαλούν μετεγχειρητικά(237, 346, 354). Πρέπει να τονιστεί στο σημείο αυτό, ότι η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες μετά από BPD είναι μεγαλύτερη σε σχέση με άλλες επεμβάσεις και έρχεται άμεσα μετεγχειρητικά, πιθανότατα εξαιτίας της δυσαπορρόφησης λιπών μετά από τη συγκεκριμένη επέμβαση(355).

Από την άλλη υπάρχει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις αλλαγές στην ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη μετά από βαριατρικές επεμβάσεις, καθώς υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες σε ανθρώπους ότι η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώνεται εντός ημερών μετά από

RYGB πριν συμβεί οποιαδήποτε σημαντική απώλεια βάρους(228, 346, 356, 357). Αυτή τη στιγμή δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτή η άμεση βελτίωση της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη είναι αποκλειστικά και μόνο αποτέλεσμα του περιορισμού λήψης θερμίδων κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Σε κάποιες έρευνες η βελτίωση στην ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς μετά από RYGB σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρόμοιο περιορισμό λήψης θερμίδων μετά από AGB ή μετά από VLCD(356, 357). Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που δεν βρήκαν διαφορά στην ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς μετά από RYGB σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρόμοιο περιορισμό θερμίδων με VLCD(228, 358). Επομένως, το εάν η παράκαμψη τμήματος του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου επηρεάζει την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και την ηπατική έκκριση γλυκόζης ανεξαρτήτως του περιορισμού λήψης θερμίδων και της απώλειας βάρους χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση.

1.9.1.11 Η υπόθεση «foregut»

Ευρήματα από μελέτες σε ζώα έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης ότι η εξαίρεση των θρεπτικών συστατικών της τροφής από το δωδεκαδάκτυλο βελτιώνει την ομοιοστασία της γλυκόζης. Στους Goto-Kakizaki αρουραίους, ένα μοντέλο αρουραίων με T2SD, η παράκαμψη του δωδεκαδάκτυλου και της νήστιδος έδειξε ότι οδηγεί σε έλεγχο της υπεργλυκαιμίας ανεξαρτήτως της απώλειας βάρους. Το εύρημα αυτό οδήγησε στη διατύπωση της υπόθεσης «foregut» (ή αλλιώς upper gut), η οποία υποστηρίζει ότι η αποφυγή της επαφής της τροφής με το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου δημιουργεί μια αντιδιαβητική δράση που προκαλείται από εξάλειψη ενός μη ταυτοποιημένου ακόμη παράγοντα με αντι-ινκρετινικές ιδιότητες(234).

Σε μία μελέτη σε ποντίκια(359), βρέθηκε ότι όταν το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου είχε παρακαμφθεί και τα θρεπτικά συστατικά μεταφέρονταν απευθείας στο κατώτερο τμήμα της νήστιδας μέσω μιας γαστρονηστιδικής αναστόμωσης, η εντερική γλυκονογένεση ήταν αυξημένη, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στην πυλαία φλέβα. Αυτοί οι ποντικοί εμφάνισαν βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με ποντίκια τα οποία είχαν υποβληθεί σε γαστρικό δακτύλιο. Από την άλλη, σε ποντίκια τα οποία με γενετική τροποποίηση δεν είχαν το γονίδιο για την έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης -2 (GLUT-2) και σε ποντίκια που είχαν υποστεί απονεύρωση της πυλαίας φλέβας, το αποτέλεσμα της εντερικής παράκαμψης στον γλυκαιμικό έλεγχο είχε μπλοκαριστεί.

Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι η θετική επίδραση της παράκαμψης του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου στη λήψη τροφής και στην ομοιοστασία της γλυκόζης περιλαμβάνει την εντερική γλυκονογένεση, τους GLUT-2 όσο και μια ηπατοπυλαία νευρική οδό. Παρομοίως, οι άνθρωποι που υποβλήθηκαν σε δωδεκαδακτυλονηστιδική παράκαμψη εμφάνισαν βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο με ελάχιστη ή καθόλου απώλεια βάρους(360).

1.9.1.12 Χολικά οξέα

Μετά από RYGB, τόσο τα επίπεδα νηστείας όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό του αίματος αυξάνουν(289, 361-363). Οι περισσότερες μελέτες μάλιστα έχουν δείξει ότι η αύξηση συμβαίνει σε όλες τις μορφές χολικών οξέων(321, 364, 365). Αντιθέτως, τόσο ο AGB όσο και η SG δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα των χολικών οξέων(363, 365-367) (για τη SG παρόλα αυτά υπάρχει μία μελέτη σε ζώα που έδειξε αυξημένα επίπεδα χολικών οξέων(368)).

Ο ρόλος των χολικών οξέων στην ομοιοστασία της γλυκόζης υποστηρίζεται από μελέτες που έδειξαν ότι ασθενείς με μετεγχειρητική ύποστροφη του T2ΣΔ μετά από RYGB εμφάνισαν μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων νηστείας των χολικών οξέων σε σχέση με ασθενείς που δεν πέτυχαν υποστροφη του T2ΣΔ μετεγχειρητικά(361).

Τα αυξημένα επίπεδα χολικών οξέων σε κατάσταση νηστείας έχειδειχθεί ότι έχουν θετική συσχέτιση με τα μεταγευματικά κορυφαία επίπεδα του GLP-1, και αρνητική συσχέτιση με τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης μετά από RYGB (αλλά όχι μετά από AGB)(289, 367).

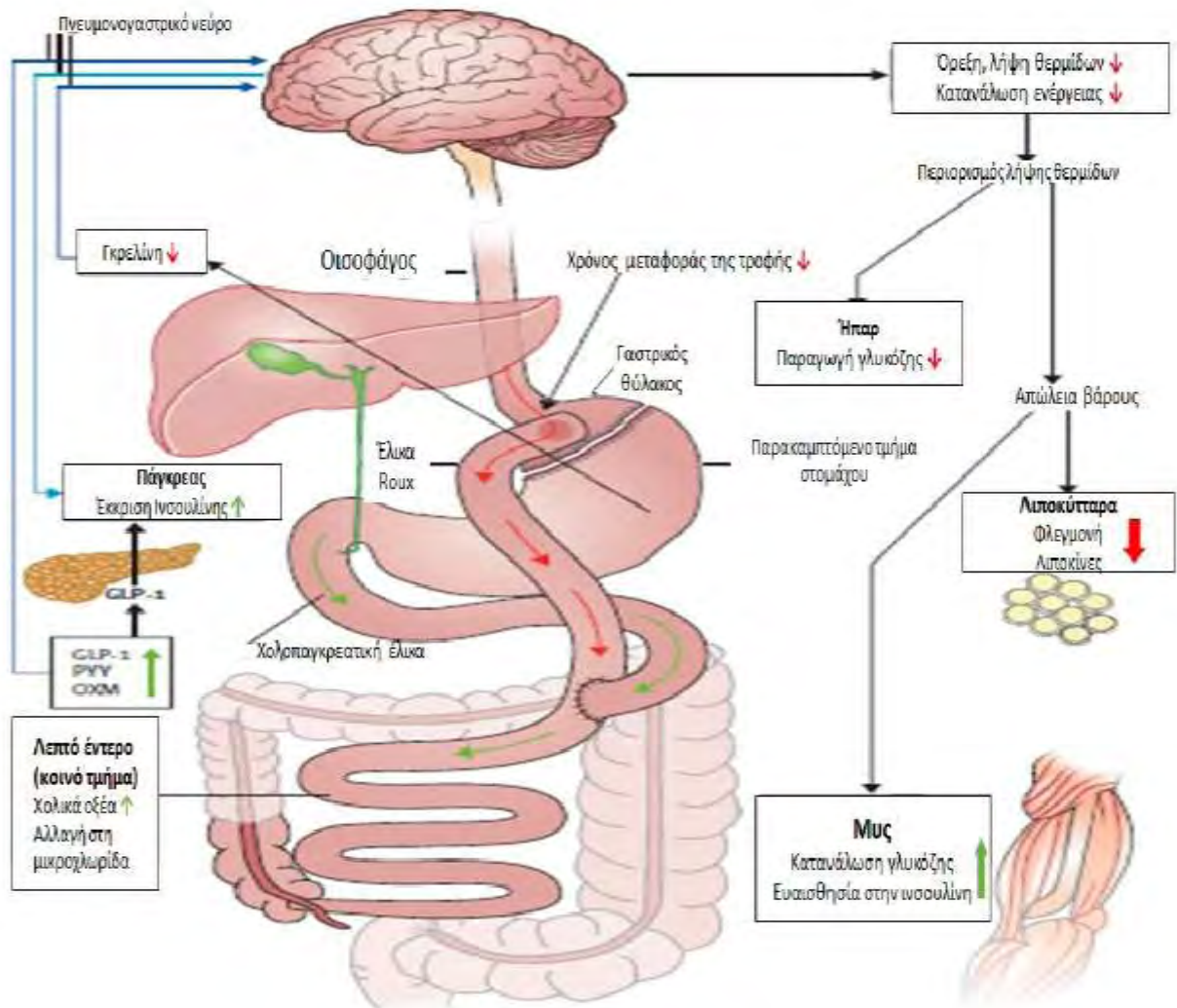
Εκτός λοιπόν από τις γαστρεντερικές ορμόνες που επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης μετά από βαριατρική χειρουργική και τα χολικά οξέα φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης μετεγχειρητικά. Τα χολικά οξέα δεν έχειδειχθεί μόνο ότι αυξάνουν την έκκριση κάποιων γαστρεντερικών ορμονών αλλά επίσης ελαττώνουν τη λήψη τροφής, τη γλυκονογένεση, την αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ από την άλλη αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας μέσω των δράσεών τους στους υποδοχείς Farnesoid X Receptor (FXR) και TGR-5 τόσο στην περιφέρεια όσο και στον εγκέφαλο(369-373). Αυτή τη στιγμή ο ρόλος των χολικών οξέων στην ομοιοστασία της ενέργειας και της γλυκόζης μετά από βαριατρικές επεμβάσεις δεν είναι ξεκάθαρος και χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση.

Παρόλα αυτά, τα χολικά οξέα έχουν ήδη αρχίσει να γίνονται οι νέοι θεραπευτικοί στόχοι για τη μελλοντική ανάπτυξη φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας και του Τ2ΣΔ.

Πίνακας 5. Προτεινόμενοι μηχανισμοί απώλειας βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική (Τροποποιήθηκε από 226, 228, 304)

Παράμετρος	RYGB	AGB	SG
Λήψη τροφής	↓	↓	↓
Ταχύτητα γαστρικής κένωσης	↑	↔	↑
Δυσαπορρόφηση μακροθρεπτικών συστατικών	Ελάχιστη δυσαπορρόφηση λίπους	NA	NA
Σήματα από το πνευμονογαστρικό	Ενέχονται	Ενέχονται	NA
Επίπεδα GLP-1(μεταγευματικά)	↑	↔	↑
Επίπεδα PYY (μεταγευματικά)	↑	↔	↑
Επίπεδα γκρελίνης (νηστείας)	↑/↓/↔	↑/↔	↓
Επίπεδα λεπτίνης	↓	↓	↓
Επίπεδα χολικών οξέων	↑	↔	↔/↑
Εντερική μικροχλωρίδα	Μεταβάλλεται	NA	NA
Κατανάλωση ενέργειας	↓/↔/↑	NA	↔
Διατροφικές προτιμήσεις	↓ κατανάλωσης λίπους και ζάχαρης	↔ ή ↑ κατανάλωση λίπους και ζάχαρης	↔ ή ↓ κατανάλωση λίπους και ζάχαρης
Συχνότητα γευμάτων	↑	↓/↔	NA
Σύνδρομο dumping	Υφίσταται	NA	NA
Αίσθημα ανταμοιβής από λήψη τροφής	↓	↔/↑	↔/↓

↑: Αύξηση, ↓: Ελάττωση, ↔: Χωρίς μεταβολή, **RYGB: Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (Roux-en-Y Gastric Bypass)**, **AGB: Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (Adjustable Gastric Band)**, **SG: Επιμήκης γαστρεκτομή (Sleeve Gastrectomy)**, **GLP-1: Προσομοιάζων τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (Glucagon Like Peptide-1)**, **PYY: Πεπτίδιο YY (Peptide YY)**, **NA: Δεν υπάρχουν μελέτες πάνω σε αυτόν τον μηχανισμό.**



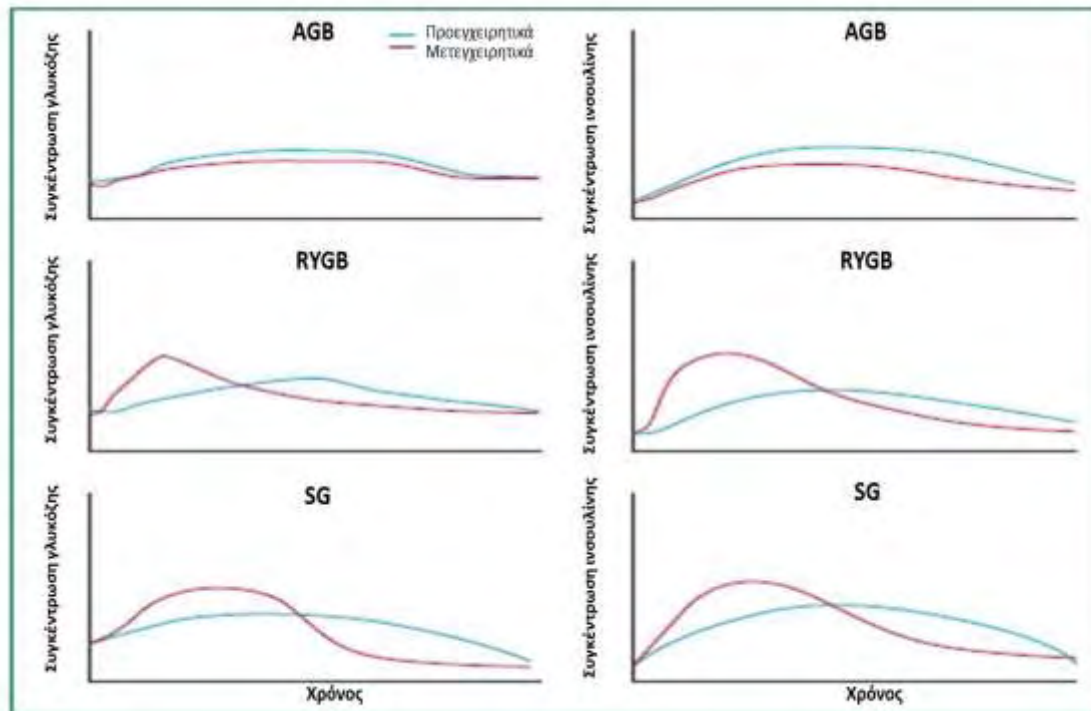
Εικόνα 10. Σχηματική απεικόνιση μηχανισμών απώλειας βάρους μετά από Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (RYGB).

Η RYGB προκαλεί άμεσα μετεγχειρητικά αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του προσομοιάζοντος της γλυκαγόνης πεπτιδίου-1 (GLP-1), του πεπτιδίου YY (PYY) και της οξυνομοντουλίνης (OXM) εξαιτίας της γρήγορης εισόδου της τροφής στο λεπτό έντερο, ενώ η έκκριση γκρελίνης φαίνεται να ελαττώνεται άμεσα μετεγχειρητικά. Όλες αυτές οι αλλαγές πιθανότατα είναι οι κύριοι λόγοι της ελαττωμένης όρεξης και λήψης τροφής μετεγχειρητικά. Η αυξημένη έκκριση GLP-1 ίσως σχετίζεται με την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μετά από RYGB. Η ελάττωση της λήψης θερμίδων περιεγχειρητικά αυξάνει την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη εντός των πρώτων μετεγχειρητικών ημερών. Αργότερα, η απώλεια βάρους που συμβαίνει συμβάλλει στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες. Η σημασία των αυξημένων συγκεντρώσεων χολικών οξέων στο αίμα και των αλλαγών στην εντερική μικροβλωρίδα όσον αφορά την απώλεια βάρους και την επίλυση του διαβήτη δεν είναι ξεκάθαρη.

Πίνακας 6. Μηχανισμοί πίσω από την βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από τις κύριες βαριατρικές επεμβάσεις (304).

Παράμετρος	RYGB	AGB	SG
Ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη	Άμεση ελάττωση πριν από απώλεια βάρους, η οποία ίσως προκαλείται ή είναι ανεξάρτητη του περιορισμού λήψης θερμίδων	Άμεση ελάττωση πριν από απώλεια βάρους προκαλούμενη από τον περιορισμό της λήψης θερμίδων	Άμεση ελάττωση πριν από απώλεια βάρους, η οποία ίσως προκαλείται ή είναι ανεξάρτητη του περιορισμού λήψης θερμίδων
Περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη	Προοδευτική ελάττωση με την απώλεια βάρους	Προοδευτική ελάττωση με την απώλεια βάρους	Προοδευτική ελάττωση με την απώλεια βάρους
Έκκριση ινσουλίνης	Γρήγορη και απότομη αύξηση με ολικό ΕΕΚΚ για την ινσουλίνη είτε αμετάβλητο είτε ελαττωμένο ως απάντηση στην ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη	Αμετάβλητη ή ελαττωμένη ως απάντηση στην ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη	Γρήγορη και απότομη αύξηση με ολικό ΕΕΚΚ για την ινσουλίνη είτε αμετάβλητο είτε ελαττωμένο ως απάντηση στην ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη, RYGB: Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (Roux-en-Y Gastric Bypass), AGB: ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (Adjustable Gastric Band), SG: επιμήκης γαστρεκτομή (Sleeve Gastrectomy).



Εικόνα 11. Αλλαγές των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης μετά από τους τρεις τύπους βariatρικών επεμβάσεων σε ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη.(206)

AGB: ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (Adjustable Gastric Band), SG: επιμήκης γαστρεκτομή (Sleeve Gastrectomy), RYGB: Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (Roux-en-Y Gastric Bypass).

1.10 Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή και σκοπός της έρευνας

Η SG είναι η νεότερη από τις βariatρικές επεμβάσεις και πρωτοπεριγράφηκε το 1998 ως τμήμα της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD/DS). Η SG χρησιμοποιούνταν έτσι ώστε να ελαττωθεί η γαστρική χωρητικότητα ενώ η χολοπαγκρεατική παράκαμψη χρησιμοποιούνταν ως το δυσαπορροφητικό τμήμα της επέμβασης. Παρόλα αυτά σε κάποιους ασθενείς υψηλού κινδύνου δεν ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί η εντερική παράκαμψη, και οι πρώτες μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί μόνο σε κάθετη γαστρεκτομή (SG) έδειξαν σημαντική απώλεια βάρους μετεγχειρητικά. Έτσι, η SG ξεκίνησε να χρησιμοποιείται ως μια επέμβαση πρώτου σταδίου σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία

και πολύ υψηλό Δ.Μ.Σ. (συνήθως $>50 \text{ kg/m}^2$ ή και $>60 \text{ kg/m}^2$), οι οποίοι βρίσκονταν σε υψηλό διεγχειρητικό κίνδυνο λόγω συνοδών νοσημάτων και δεν θα μπορούσαν να ανταπεξέλθουν σε μια επέμβαση υψηλότερου ρίσκου και με μεγαλύτερο εγχειρητικό χρόνο. Οι ασθενείς αυτοί οδηγούνταν εκ νέου στο χειρουργείο 6 μήνες με ένα χρόνο μετά από την SG, διάστημα στο οποίο παρουσίαζαν σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση των συνοδών νοσημάτων, προκειμένου να υποβληθούν στην οριστική επέμβαση που ως επί το πλείστο ήταν RYGB ή BPD-DS(374). Λόγω της πολύ ικανοποιητικής απώλειας βάρους και της βελτίωσης των συνοδών επιπλοκών της παχυσαρκίας που παρατηρούνταν μετά από SG, σε αρκετές περιπτώσεις οι ασθενείς δεν είχαν λόγο να προχωρήσουν σε περαιτέρω βariatρική επέμβαση. Έτσι την τελευταία δεκαετία η SG έχει ξεκινήσει να χρησιμοποιείται ως μοναδική επέμβαση, κυρίως σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία και Δ.Μ.Σ. $<50 \text{ kg/m}^2$ (374). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή αποτελεί σήμερα το 27,8% των βariatρικών επεμβάσεων παγκοσμίως, και είναι η δεύτερη πιο δημοφιλής επέμβαση μετά τη RYGB(8). Η αλματώδης αυτή ανάπτυξη της συγκεκριμένης επέμβασης οφείλεται κυρίως στο ότι τεχνικά είναι πιο απλή σε σχέση με τις επεμβάσεις που ενέχουν εντερικές αναστομώσεις, έχει μικρότερο χειρουργικό χρόνο, μικρή νοσηρότητα και φαίνεται ότι εξασφαλίζει ικανοποιητική απώλεια βάρους τόσο μεσοπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Επιπλέον, παρατηρείται μια ύφεση των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας παρόμοια με αυτή της επέμβασης RYGB, αλλά με λιγότερες από ότι φαίνεται ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών.

Οι βασικοί χειρουργικοί χρόνοι της λαπαροσκοπικής επιμήκους γαστρεκτομής είναι :

- Διατομή του γαστροκολικού δακτυλίου
- Τοποθέτηση κατά μήκος του ελάσσονος τόξου οισοφαγικού κηρίου η διάμετρος του οποίου ποικίλει στις διάφορες σειρές και κυμαίνεται από 32 ως και 60 Fr.
- Γαστρεκτομή παράλληλα με το οισοφαγικό κηρίο η οποία αρχίζει 3-6 εκατοστά από τον πυλωρό και αφαιρεί το 80-90% του στομάχου περιλαμβάνοντας το θόλο μέχρι την καρδιοοισοφαγική συμβολή.

1.10.1 Νοσηρότητα και θνησιμότητα μετά από SG

Το ποσοστό της συνολικής πρώιμης θνησιμότητας (θνησιμότητα κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών μετεγχειρητικά) μετά από SG φαίνεται να είναι περίπου 0,19% σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 36 μελετών(219). Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό πρώιμης θνησιμότητας ήταν 0,24% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που προορίζονταν για επέμβαση δύο σταδίων και 0,17% σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε SG ως μοναδική επέμβαση(219).

Η συστηματική ανασκόπηση για τη SG που προαναφέρθηκε, κατέδειξε ότι το ποσοστό επιπλοκών μετεγχειρητικά σε μεγάλες μονοκεντρικές σειρές (με περισσότερους από 100 ασθενείς) κυμαινόταν περίπου στο 15%(219, 375). Τα ποσοστά διαφυγής, αιμορραγίας και στένωσης που αποτελούν τις πιο σοβαρές πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές της SG ήταν 2,2%, 1,2% και 0,63% αντίστοιχα(219, 375).

Σε μια μελέτη στις Η.Π.Α., συγκεντρώθηκαν δεδομένα για τις πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές (σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών) από 62 βariatρικούς χειρουργούς σε 25 νοσοκομεία(376). Η μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών μετά από SG είναι 2,2%, και το ποσοστό αυτό είναι μεν υψηλότερο σε σχέση με τα γαστρικό δακτύλιο (0,9%) αλλά είναι χαμηλότερο σε σχέση με τη RYGB (3,6%). Επιπλέον, μια μεγάλη προοπτική συλλογή δεδομένων σε εθνικό επίπεδο στην Ισπανία, που κατέγραψε τα αποτελέσματα 540 επεμβάσεων SG σε 17 κέντρα βariatρικής χειρουργικής, έδειξε ότι η νοσηρότητα είναι 5,2% και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 0,36%(377).

Η ανάπτυξη συμπτωμάτων γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης μετά από SG έχει αναφερθεί σε πολλές δημοσιεύσεις(378-381), αλλά μία συστηματική ανασκόπηση πάνω στην επίδραση της SG στα συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης έδειξε αντικρουόμενα αποτελέσματα(375, 382). Επιπλέον μελέτες πάνω στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής επιμήκους γαστρεκτομής στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και το ρόλο της επέμβασης σε ασθενείς με οισοφαγοκοίλη είναι απαραίτητες. Υπάρχουν επίσης μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν λιγότερες ελλείψεις θρεπτικών συστατικών μετά από SG σε σχέση με την RYGB(383, 384). Οι μελέτες αυτές είναι λίγες σε αριθμό και δεν μπορούμε να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη επίδραση της λαπαροσκοπικής επιμήκους γαστρεκτομής πάνω στις ελλείψεις των βιταμινών, των ιχνοστοιχείων και των υπόλοιπων θρεπτικών συστατικών.

1.10.2 Αποτυχία απώλειας βάρους και επανεγχειρήσεις

Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα που ο γιατρός μπορεί να βρεθεί αντιμέτωπος στις βαριατρικές επεμβάσεις είναι ο ασθενής να μην επιτύχει σημαντική απώλεια βάρους μετεγχειρητικά ή να εμφανίσει σοβαρές επιπλοκές και να χρειαστεί να χειρουργηθεί ξανά.

Οι επανεγχειρήσεις σε ασθενείς με μικρή απώλεια βάρους είναι πιο δύσκολες σε σχέση με την πρώτη επέμβαση και έχουν υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών και κατώτερα από τα αναμενόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους. Μετά από SG η ανάγκη για επανεγχείρηση είτε λόγω επιπλοκών είτε λόγω ανεπαρκούς απώλειας βάρους κυμαίνεται από 15% -26,8% σε μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση(374, 375).

1.10.3 Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή και απώλεια βάρους

Μια συστηματική ανασκόπηση υπολόγισε την συνολική απώλεια βάρους μετά από SG, αλλά και ξεχωριστά την απώλεια βάρους για τη SG ως μοναδική επέμβαση καθώς και ως επέμβαση πρώτου σταδίου (staged) (219). Ο μέσος προεγχειρητικός Δ.Μ.Σ. για όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ήταν 51,3 Kg/m² και ελαττώθηκε σε 37,1 Kg/m² κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης το οποίο ήταν στην πλειοψηφία των μελετών 3 χρόνια ή και λιγότερο. Η επι τοις % μέση απώλεια του επιπλέον βάρους σώματος (EWL%) μετά από SG καταγράφηκε σε 24 μελέτες (n= 1662) και κυμάνθηκε από 33% ως και 85%, με ένα συνολικό μέσο EWL% της τάξεως του 55,4% (219). Ο μέσος προεγχειρητικός Δ.Μ.Σ. ήταν 60 kg/m² (εύρος 49,1-69,0) για τις επεμβάσεις πρώτου σταδίου (σε ασθενείς με υψηλό διεγχειρητικό κίνδυνο), και 46,6 Kg/m² (εύρος 37,2-54,5) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SG ως μοναδική επέμβαση(219).

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SG ως μοναδική επέμβαση, σε χρόνο παρακολούθησης που κυμάνθηκε από 3 μήνες ως και 3 χρόνια μετεγχειρητικά υπήρξε μια EWL% της τάξεως του 60,4% (εύρος 36%-85%), ενώ ο μετεγχειρητικός Δ.Μ.Σ ήταν 32,3 Kg/m² (εύρος 26,0-39,8). Από την άλλη μεριά, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SG ως επέμβαση πρώτου σταδίου, σε μετεγχειρητική παρακολούθηση που κυμάνθηκε από 4 μήνες ως και 5 χρόνια υπήρξε μια EWL% της τάξεως του 46,9% (εύρος 33%-61,4%), ενώ ο μετεγχειρητικός Δ.Μ.Σ ήταν 44,9 Kg/m² (εύρος 36,4-53)(219, 375).

Όσον αφορά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της SG (μελέτες με χρόνο παρακολούθησης μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χρόνων μετά από SG), μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέλυσε τα αποτελέσματα 16 μελετών (373 ασθενείς στα 5 χρόνια, 72 στα 6 χρόνια, 13 στα 7 χρόνια και 34 στα 8 ή και περισσότερα χρόνια)(385). Ο μέσος προεγχειρητικός Δ.Μ.Σ. ήταν 49,2 kg/m² για τους ασθενείς όλων αυτών των μελετών και η μέση EWL% ήταν 62,3%, 53,8%, 43% και 54,8% στα 5,6,7 και 8 ή περισσότερα χρόνια μετεγχειρητικής παρακολούθησης αντίστοιχα. Η συνολική EWL% στη συστηματική ανασκόπηση με μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών ήταν 59,3%. Επομένως φαίνεται ότι η SG διατηρεί την επιτευχθείσα απώλεια βάρους για τουλάχιστον 5 ή και περισσότερα χρόνια μετεγχειρητικά, και η μέση EWL% στα 5 ή και περισσότερα χρόνια παρακολούθησης παραμένει >50%(385).

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της SG στην απώλεια βάρους με άλλες επεμβάσεις. Η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στην EWL% σε σχέση με τον γαστρικό δακτύλιο (66% έναντι 48%) μετά από 3 χρόνια μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Από την άλλη μεριά, η σύγκριση μεταξύ SG και RYGB σε ασθενείς με Δ.Μ.Σ. <50 Kg/m² με προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες και χρόνο παρακολούθησης ως και 3 χρόνια μετεγχειρητικά δεν έδειξαν ότι κάποια επέμβαση υπερέχει έναντι κάποιας άλλης (EWL% 62% για RYGB και 68% για SG).

1.10.4 Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή και διαβήτης

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση προσπάθησε να υπολογίσει τα ποσοστά βελτίωσης και τα ποσοστά υποστροφής του T2ΣΔ μετά από SG και βρήκε 28 μελέτες που τηρούσαν τα κριτήρια επιλογής (386). Συνολικά σε αυτή την ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 673 ασθενείς με T2ΣΔ και μέσο προεγχειρητικό Δ.Μ.Σ. 47,4 kg/m² και βρέθηκε ότι η SG οδήγησε σε υποστροφή του T2ΣΔ το 66,2% των ασθενών(386). Από τις μελέτες οι οποίες ανέφεραν βελτίωση και υποστροφή του διαβήτη, 97% των ασθενών είχαν είτε βελτίωση είτε υποστροφή του T2ΣΔ. Η μέση HbA1C ελαττώθηκε από 7,9% σε 6,2% στις μελέτες που χρησιμοποίησαν την HbA1C για τη μέτρηση του γλυκαιμικού ελέγχου(374, 386).

Οι μελέτες που έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της SG με την αποτελεσματικότητα της RYGB πάνω στην υποστροφή του T2ΣΔ μετεγχειρητικά μας δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη από τον Lee και τους συνεργάτες του από την

Ταιβάν(210) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της RYGB (n=30) και της SG (n=30) πάνω στον Τ2ΣΔ σε άτομα με Δ.Μ.Σ. 25-35 Kg/m² (ως υποστροφή του Τ2ΣΔ ορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας < 126mg/dl, με HbA1C< 6.5% και χωρίς αντιδιαβητική θεραπεία). Η SG είχε ως αποτέλεσμα την υποστροφή του Τ2ΣΔ σε 47% των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου και αυτό σχετίστηκε με μία μέση ελάττωση του HbA1C της τάξεως του 3%. Εντούτοις η RYGB είχε πιο ισχυρό αποτέλεσμα στην απώλεια βάρους, την περίμετρο μέσης, τα ποσοστά υποστροφής του Τ2ΣΔ (93%) και τη βελτίωση του μεταβολικού συνδρόμου σε αυτή την μελέτη. Από την άλλη μεριά, ο Keidar και οι συνεργάτες του σε μια επίσης διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη δεν βρήκαν κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα σε RYGB και SG όσον αφορά τις τιμές της HbA1C (6,37% για τη RYGB έναντι 6,23% για τη SG) ένα χρόνο μετά από τις επεμβάσεις σε ασθενείς με Τ2ΣΔ και Δ.Μ.Σ. >35Kg/m² (211). Παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της μελέτης του Keidar βρέθηκαν και στην μελέτη του Schauer που είχε ως κύριο σκοπό να επιβεβαιώσει το πλεονέκτημα της βαριατρικής χειρουργικής (οι ασθενείς υποβάλλονταν είτε σε RYGB, είτε σε SG) έναντι της συντηρητικής θεραπείας πάνω στην βελτίωση της HbA1C μετά από παρακολούθηση ενός έτους(171). Η υποανάλυση και η σύγκριση μεταξύ των δύο βαριατρικών επεμβάσεων δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στον γλυκαιμικό έλεγχο και στην HbA1C μεταξύ τους.

Βελτίωση έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μετά από SG και σε άλλα συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας(375). Επιπροσθέτως των βελτιώσεων που παρατηρούνται στις άλλες παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου μετά από SG (όπως στην υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία και την περίμετρο μέσης), σημαντική βελτίωση παρατηρείται και σε νοσήματα όπως η υπνική άπνοια, ο πόνος στις αρθρώσεις, η κατάθλιψη και το οίδημα στα πόδια(374).

1.10.5 Σύνοψη μηχανισμών απώλειας βάρους και βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και σκοπός της διδακτορικής διατριβής

Ο ακριβής μηχανισμός της απώλειας βάρους και της διατήρησής της μακροπρόθεσμα, καθώς και της άμεσης βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από SG δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αρχικά η SG θεωρήθηκε ότι προκαλεί ελαττωμένη προσλήψη τροφής ως επακόλουθο της ελαττωμένης χωρητικότητας του στομάχου μετεγχειρητικά (περιοριστική επέμβαση). Η άποψη αυτή αμφισβητήθηκε από τον Μελισά ο οποίος τόνισε ότι ο όγκος του

στομάχου μετά από SG σε ανθρώπους (150-200 κ.εκ) είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον υπολειπόμενο όγκο στομάχου μετά από γαστρικό δακτύλιο (τυπικά 15-20 κ.εκ), ενώ αντίθετα η απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη μετά από SG σε σχέση με το γαστρικό δακτύλιο. Επιπλέον, η ταχύτητα βελτίωσης και τα ποσοστά βελτίωσης/υποστροφής του Τ2ΣΔ μετά από SG ήταν πιο κοντά στα αποτελέσματα του RYGB παρά σε αυτά του γαστρικού δακτυλίου.

Επιπροσθέτως, μετά από SG έχει παρατηρηθεί πρωιμότερος κορεσμός και ελαττωμένη όρεξη σε σχέση με προεγχειρητικά. Αρχικά θεωρήθηκε ότι αυτό οφείλεται σε καθυστερημένη γαστρική κένωση μετά από SG η οποία προκαλούσε ελάττωση της πείνας μέσω αύξησης του γαστρικού όγκου και πίεσης. Με τον τρόπο αυτό οι τασεοϋποδοχείς που βρίσκονται στο στόμαχο και στο λεπτό έντερο διεγείραν τις προσάγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού και θεωρούνταν ότι προκαλούσαν πρώιμο κορεσμό. Όμως, η ίδια η βιβλιογραφία καταρρίπτει αυτή τη θεωρία καθώς βρέθηκε με σπινθηρογραφικές μελέτες ότι η ταχύτητα γαστρικής κενώσεως είναι αυξημένη μετά από SG. Έτσι για να εξηγηθεί ο πρώιμος κορεσμός και η ελαττωμένη πείνα μετά από SG, άρχισε να διατυπώνεται η θεωρία της αλλαγής των επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών που σχετίζονται με το αίσθημα κορεσμού και πείνας μετεγχειρητικά, μια θεωρία που είχε επιβεβαιωθεί ήδη για την επέμβαση RYGB. Όντως, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αλλαγές των γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά (ελάττωση της γκρελίνης και αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του PYY και του GLP-1) οι οποίες εν μέρει θα μπορούσαν να εξηγηθούν από τις αλλαγές της γαστρεντερικής κινητικότητας που έχουν παρατηρηθεί μετά από SG. Οι αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών φαίνεται να παίζουν ρόλο κλειδί στην μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους μετά την επέμβαση όσο και στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης.

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τις αλλαγές στην ομοιοστασία της γλυκόζης, η παρατηρούμενη σε κάποιες μελέτες άμεση βελτίωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης μετά από SG πιστεύεται ότι εν μέρει οφείλεται στις αλλαγές στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών και κυρίως του GLP-1. Όσον αφορά την άμεση βελτίωση της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα κυρίως του περιορισμού πρόσληψης θερμίδων άμεσα μετεγχειρητικά, ενώ η απώλεια βάρους βοηθάει τόσο στην βελτίωση της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη όσο και στη βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος μακροπρόθεσμα.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μια αλλαγή στις διατροφική συμπεριφορά και στις διατροφικές προτιμήσεις των ασθενών μετεγχειρητικά, καθώς φαίνεται ότι αποφεύγουν τις τροφές υψηλού θερμιδικού φορτίου και προτιμούν πιο «υγιεινές» τροφές. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που έχουν προταθεί για τις διατροφικές αυτές αλλαγές είναι η ύπαρξη συμπτωμάτων του συνδρόμου dumping μετά από SG.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή θα προσπαθήσουμε να μελετήσουμε τις μεταβολές των γαστρεντερικών ορμονών και της ομοιοστασίας της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου, καθώς επίσης και να καταγράψουμε την επίπτωση του συνδρόμου dumping μετά από SG.

Όταν σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη (2008), υπήρχαν ελάχιστες δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες με λεπτομερή μέτρηση των μεταγευματικών επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών και της ομοιοστασίας της γλυκόζης σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς διαβήτη και ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών περιοριζόταν στους πρώτους 3 μετεγχειρητικούς μήνες. Από την άλλη, δεν υπήρχε βιβλιογραφία για την ύπαρξη ή μη συνδρόμου dumping μετά από SG.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΕΠΙΜΗΚΗ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ

2.1 Σκοπός

Η ακριβής παθοφυσιολογία τόσο της μέσο- και μακροπρόθεσμης διατήρησης της απώλειας βάρους όσο και της άμεσης βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από SG δεν είναι ξεκάθαρη. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι οι αλλαγές στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά ίσως παίζουν ένα ρόλο κλειδί στις παρατηρούμενες αλλαγές στην όρεξη, στην απώλεια βάρους καθώς επίσης και στην ομοιοστασία της γλυκόζης μετά από βαριατρικές επεμβάσεις(206, 294, 356). Τα τελευταία χρόνια η προσοχή των ερευνητών έχει στραφεί σε 2 πεπτίδια, το GLP-1 και το PYY τα οποία εκκρίνονται από το L κύτταρα του ειλεού.

Ο αριθμός των προοπτικών μελετών που έχουν διερευνήσει τις αλλαγές των γαστρεντερικών ορμονών και της ομοιοστασίας της γλυκόζης σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς διαβήτη μετά από SG με χρόνο παρακολούθησης ως και ένα χρόνο μετεγχειρητικά είναι περιορισμένος (246, 248).

Ο κύριος σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν η εκτίμηση των αλλαγών που συμβαίνουν στα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών GLP-1 και PYY καθώς επίσης και στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά σε ασθενείς χωρίς διαβήτη κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου μετά από SG.

2.2 Μέθοδος

Δέκα νοσογόνα παχύσαρκοι ασθενείς χωρίς διαβήτη ($\Delta.Μ.Σ.>40$ ή $\Delta.Μ.Σ.>35$ με συνοδές επιπλοκές) υποβλήθηκαν σε SG στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας μεταξύ των μηνών Φεβρουάριος 2009 – Αύγουστος 2009. Τον Αύγουστο του 2010 όλοι οι ασθενείς είχαν συμπληρώσει ένα χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα φαίνονται στον πίνακα 7. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν στις παρακάτω εξετάσεις πριν από τη SG:

1. Γαστροσκόπηση
2. Υπέρηχος καρδιάς, ηλεκτροκαρδιογράφημα και καρδιολογική γνωμάτευση
3. Σπυρομέτρηση, ακτινογραφία θώρακος
4. Ψυχιατρική εξέταση
5. Υπέρηχος ήπατος-χοληφόρων
6. Γενική αίματος, αιμοπετάλια, INR, PT, PTT, Fe, TIBC, φερριτίνη, φυλλικό οξύ, B12, TSH, T3, FT4, δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη με 75 γραμμάρια γλυκόζης (μετρήσεις στα 30', 60', 90', 120'), ουρία, κρεατινίνη, Na, K, Ca, αλβουμίνη, λευκοματίνη, ολικά λευκώματα, χολερυθρίνη (άμεση και έμμεση), αλκαλική φωσφατάση, γ- GT, SGPT/ALT, SGOT/AST, αμυλάση, LDH, ουρικό οξύ, ολική χοληστερίνη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια, ινσουλίνη και HbA1C.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το ιστορικό χρόνιας ψυχιατρικής νόσου, η εξάρτηση από το αλκοόλ και τα ναρκωτικά, η υπερκατανάλωση γλυκών, η ύπαρξη κακοήθους νόσου και προηγούμενη βαριατρική επέμβαση.

Οι ασθενείς προσέρχονταν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας για την πραγματοποίηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου 2 εβδομάδες πριν από την εγχείρηση και ακολούθως στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς αφιχνούνταν στο νοσοκομείο το πρωί, μετά από δωδεκάωρη ολονύκτια νηστεία και τους τοποθετούνταν ένας ενδοφλέβιος καθετήρας στο χέρι. Στη συνέχεια πραγματοποιούνταν μια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης διάρκειας 2 ωρών με 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε 150ml νερού. Δείγματα αίματος συγκεντρώθηκαν πριν από τη λήψη της γλυκόζης καθώς επίσης και 30', 60', 90' και 120' μετά από τη λήψη της γλυκόζης για τη μέτρηση των επιπέδων του ολικού PYY, του ολικού GLP-1, της ινσουλίνης και γλυκόζης. Τα δείγματα για τον προσδιορισμό των επιπέδων του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY συλλέγονταν σε σωληνάρια που περιείχαν αιθυλενοδιάμινο- τετραοξικό οξύ και απροτινίνη (αναστολέας της καλλικρεΐνης, 500 KIU/ml αίματος). Τα δείγματα φυγοκεντρώνταν για 5 λεπτά, άμεσα μετά τη συλλογή τους, και το πλάσμα αποθηκευόταν στους -70° Κελσίου. Τα δείγματα αίματος για τη μέτρηση γλυκόζης και ινσουλίνης, συλλέγονταν σε πλαστικά σωληνάρια ορού επικαλυμμένα με σιλικόνη τα οποία περιείχαν ενεργοποιητή θρόμβου (BD Vacutainer, Farms, NJ). Τα δείγματα για τη μέτρηση της γλυκόζης και της ινσουλίνης φυγοκεντρώνταν

άμεσα μετά τη συλλογή τους και τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης μετρούνταν άμεσα στον ορό.

2.2.1. Μέθοδοι μέτρησης των γαστρεντερικών ορμονών, της γλυκόζης και ινσουλίνης.

Η ινσουλίνη στον ορό μετρήθηκε με τη χρήση του συστήματος Roche Modular και ενός ανοσοανιχνευτικού Kit ηλεκτροχημειοφωταύγειας (Roche Diagnostics)(387). Οι μετρήσεις της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκαν στα βιοχημικά εργαστήρια του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στον ορό μετρήθηκε με τη χρήση ενός αναλυτή Olympus AU 2700 (Olympus, UK, Λονδίνο, UK)(388) στα εργαστήρια του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας.

Ο προσδιορισμός του ολικού GLP-1 στο πλάσμα έγινε σε διπλά δείγματα με τη χρήση ενός ενδονοσοκομειακού σκευάσματος ραδιοανοσοπροσδιορισμού. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης του ολικού GLP-1 ήταν τα 7,5 pmol/L και ο συντελεστής διακύμανσης ήταν 6,1%(389). Ο προσδιορισμός του ολικού PYY στο πλάσμα έγινε επίσης με τη χρήση ενός ειδικού και ευαίσθητου ενδονοσοκομειακού σκευάσματος ραδιοανοσοπροσδιορισμού, το οποίο ανίχνευε τόσο το PYY (1-36) όσο και το PYY(3-36)(239, 390). Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ήταν τα 2 pmol/L και ο συντελεστής διακύμανσης ήταν 5,8%. Όλες οι μετρήσεις έγιναν ταυτόχρονα προκειμένου να μειωθούν οι πηγές διακύμανσης. Τόσο το ολικό PYY όσο και το ολικό GLP-1 μετρήθηκαν στα εργαστήρια του Κέντρου Ερευνητικής Ιατρικής του νοσοκομείου Hammersmith στο Λονδίνο, UK.

2.2.2 Τεχνική λαπαροσκοπικής επιμήκους γαστρεκτομής.

Για τη SG τοποθετούνταν συνολικά 5 trocars κάτω από άμεση όραση μετά τη δημιουργία του πνευμοπεριτόναιου. Ένα trocar 10mm τοποθετείται στο άνω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλίας και ένα ακόμα trocar 12mm τοποθετείται στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας. Δύο trocar εργασίας διαμέτρου 5 mm τοποθετούνται στην υποπλεύρια πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, ενώ χρησιμοποιείται και άλλο ένα trocar εργασίας διαμέτρου 10mm για την έλξη του ήπατος. Οι ασθενείς τοποθετούνται σε ανάστροφη θέση Trendelenburg με τα πόδια σε απαγωγή και με καλή ακινητοποίηση (French position). Ο χειρουργός στέκεται στο κέντρο

ανάμεσα στα πόδια του ασθενούς, οι 2 βοηθοί εκατέρωθεν του ασθενούς ενώ ένας λαπαροσκοπικός πύργος με την οθόνη τοποθετείται στο δεξιό ώμο του ασθενούς.

Η δημιουργία πνευμοπεριτόναιου επιτυγχάνεται με τη χρήση βελόνης verres. Η επέμβαση ξεκινάει με την απώθηση του ήπατος κεφαλικά. Στη συνέχεια διανοίγεται ο γαστροκολικός σύνδεσμος στη μεσότητα του μείζονος τόξου και η διατομή του συνεχίζεται κεντρικά ως τη γωνία του His με διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων στο θόλο του στομάχου καθώς και των οπισθογαστρικών εμβρυικών συμφύσεων με τη χρήση ψαλιδιού υπερήχων. Η διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου ολοκληρώνεται περιφερικά σε απόσταση 6 εκ κεντρικά του πυλωρού.

Στη συνέχεια ο αναισθησιολόγος τοποθετεί από το στόμα του ασθενούς ένα κηρίο οισοφάγου διαμέτρου 36 French (Fr) το οποίο προωθείται στον πυλωρό παράλληλα προς το έλασσον τόξο του στομάχου. Παράλληλα με το κηρίο του οισοφάγου σε απόσταση 6 εκ από τον πυλωρό ξεκινάει η γαστρεκτομή με κατεύθυνση την καρδιοοισοφαγική συμβολή. Η επέμβαση ολοκληρώνεται με τη χρήση 5-6 συρραπτικών. Με τον τρόπο αυτό αφαιρείται το 95% του στομάχου, καταλείποντας γαστρικό σωλήνα κατά μήκος του ελάσσονος τόξου.

Στη συνέχεια, αφαιρείται το άγκιστρο ήπατος. Το τμήμα του στομάχου που έχει εκταμεί αφαιρείται από το δεξιό παρομφαλικό trocar μέσα σε ενδοσκοπική σακούλα. Το χάσμα στην περιτονία στην περιοχή του αριστερού υποπλεύριου trocar κλείνεται με τη χρήση Endoclose και στη συνέχεια ελέγχονται τα σημεία αφαίρεσης των υπολοίπων trocar για πιθανή αιμορραγία. Στο τέλος της επέμβασης τοποθετείται χειρουργική παροχέτευση.

2.2.3 Δείκτες

Δείκτες για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, της έκκρισης ινσουλίνης και της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος υπολογίστηκαν από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και ο δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη Matsuda ($10.000 / \sqrt{[(G0 \times I0) \times (G_{mean} \times I_{mean})]}$) χρησιμοποιήθηκαν έτσι ώστε να υπολογιστεί η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ευαισθησία στην ινσουλίνη αντίστοιχα(391, 392).

Η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης υπολογίστηκε από τον δείκτη insulinogenic ($\Delta Ins30 / \Delta Gluc30$) και από την πρώτη φάση του δείκτη Stumvoll [$1283 + (1.289 \times Ins30)$]

$(138.7 \times \text{Gluc30}) + (3.772 \times \text{Ins0})$](393, 394). Η ολική έκκριση ινσουλίνης (0-120) υπολογίστηκε από το δείκτη ολικής έκκρισης ινσουλίνης [ολικό Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη για την ινσουλίνη (EEKK) (0-120)/ ολικό EEKK για την γλυκόζη (0-120)](394). Όλοι οι παραπάνω δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες πάνω σε βαριατρικές επεμβάσεις(394).

Επειδή η έκκριση ινσουλίνης καθορίζεται εν μέρει και από την υπάρχουσα ευαισθησία στην ινσουλίνη, ο δείκτης oral disposition (ODI), ο οποίος λαμβάνει υπόψιν του και την έκκριση ινσουλίνης αλλά και την ευαισθησία στην ινσουλίνη αποτελεί ένα πιο αξιόπιστο δείκτη μέτρησης της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος(394, 395). Ο δείκτης (ODI (0-30)) υπολογίστηκε από τον δείκτη Matsuda για την ευαισθησία στην ινσουλίνη, και τους δείκτες για τον υπολογισμό της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης (πρώτη φάση του δείκτη Stumvoll, δείκτης insulinogenic). Ο δείκτης (ODI (0-120)) υπολογίστηκε από το δείκτη Matsuda για την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον δείκτη ολικής έκκρισης ινσουλίνης (0-120).

2.2.4 Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση των επιπέδων ινσουλίνης, γλυκόζης, ολικού PYY και ολικού GLP-1 παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση σφάλματος. Το εμβαδόν κάτω από την επιφάνεια της καμπύλης υπολογίστηκε με τη χρήση του τραπεζοειδούς κανόνα. Οι συγκρίσεις τόσο για τα επίπεδα σε κατάσταση νηστείας όσο και για το ολικό EEKK (0-120) της ινσουλίνης, της γλυκόζης, του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY γίνονται ανάμεσα σε κάθε μετεγχειρητική χρονική στιγμή παρακολούθησης ενάντια στα προεγχειρητικά επίπεδα. Χρησιμοποιήσαμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA για την ανάλυση, και όταν τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά, χρησιμοποιήθηκε το post hoc τεστ Dunnett.

Τα δημογραφικά στοιχεία, η έκκριση ινσουλίνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως και η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος αναλύθηκαν με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA ή τη χρήση του τεστ Friedman ανάλογα με την περίπτωση, καθώς τμήμα των δεδομένων δεν εμφάνιζε ομαλή κατανομή κατά Gauss. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση σφάλματος ή ως διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος (IQ)) ανάλογα με την περίπτωση. Το τεστ Dunnett

χρησιμοποιήθηκε ως post hoc τεστ σε περιπτώσεις στις οποίες οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Το τεστ Wilcoxon signed-rank χρησιμοποιήθηκε επίσης ως post hoc ανάλυση ώστε να προσδιορίσει τις διαφορές ανάμεσα στα ζεύγη που συγκρίνονταν σε περιπτώσεις στις οποίες το τεστ Friedman ήταν στατιστικά σημαντικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, για να αποφύγουμε το στατιστικό λάθος τύπου I, χρησιμοποιούσαμε τη διόρθωση Bonferroni στο τεστ Wilcoxon signed-rank, η οποία είχε ως αποτέλεσμα η στατιστική σημαντικότητα σε αυτές τις περιπτώσεις να οριστεί ως $p < 0,0083$.

Ένα $p < 0,05$ θεωρούνταν σημαντικό για όλες τις αναλύσεις εκτός από την post hoc ανάλυση με Wilcoxon signed-rank που χρησιμοποιήθηκε διόρθωση Bonferroni όπως συζητήσαμε και παραπάνω.

Όλη η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

2.3 Αποτελέσματα

2.3.1. Δείκτης Μάζας Σώματος

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) ήταν σημαντικά ελαττωμένος μετεγχειρητικά σε όλες τις μετεγχειρητικές χρονικές στιγμές παρακολούθησης ($p < 0,001$) (Πίνακας 7)

2.3.2 Ολικά επίπεδα GLP-1

Τα επίπεδα του ολικού GLP-1 σε κατάσταση νηστείας παρέμειναν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (Εικ 15A, πίνακας 7). Η μέγιστη τιμή του ολικού GLP-1 παρατηρήθηκε 30 λεπτά μετά τη λήψη γλυκόζης και ήταν σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με προεγχειρητικά σε όλες τις μετεγχειρητικές στιγμές παρακολούθησης ($p < 0,001$ στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και ένα χρόνο μετεγχειρητικά, εικ 15B). Η συνολική έκκριση του GLP-1 μετρημένη με το EEKK ήταν σημαντικά αυξημένη σε σχέση με προεγχειρητικά από την 6^η κιόλας μετεγχειρητική εβδομάδα και παρέμεινε σημαντικά αυξημένη ως και ένα χρόνο μετεγχειρητικά ($p < 0,001$ σε όλες τις χρονικές στιγμές, εικ 15C, πίνακας 7).

2.3.3 Επίπεδα ολικού ΡΥΥ

Τα επίπεδα του ολικού ΡΥΥ σε κατάσταση νηστείας δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (εικ 14Α, πίνακας 7). Η μέγιστη τιμή του ολικού ΡΥΥ παρατηρήθηκε 60 λεπτά μετά τη λήψη γλυκόζης και ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη στις 6 εβδομάδες, στους 6 μήνες και στον 1 χρόνο μετεγχειρητικά σε σχέση με προεγχειρητικά ($p < 0,001$ σε όλες τις περιπτώσεις, εικ 14Β). Το ΕΕΚΚ (0-120) για το ολικό ΡΥΥ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο από την 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα ($p < 0,001$) και παρέμεινε αυξημένο ως και ένα χρόνο μετεγχειρητικά ($p < 0,001$, εικ 14C, πίνακας 7).

2.3.4 Επίπεδα ινσουλίνης

Τα επίπεδα της ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας είναι σημαντικά ελαττωμένα από την 6^η κιόλας μετεγχειρητική βδομάδα σε σχέση με προεγχειρητικά και παρέμειναν ελαττωμένα μέχρι και τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο ($p < 0,01$ σε όλες τις μετεγχειρητικές χρονικές στιγμές σε σχέση με προεγχειρητικά, εικ 13Α, πίνακας 7). Η μέγιστη τιμή της ινσουλίνης παρατηρήθηκε 60 λεπτά μετά τη λήψη γλυκόζης τόσο προεγχειρητικά όσο και στις 6 εβδομάδες και 6 μήνες μετεγχειρητικά. Αντιθέτως, η μέγιστη τιμή της ινσουλίνης επιτεύχθηκε 30 λεπτά μετά τη λήψη γλυκόζης ένα χρόνο μετά τη SG. Μετεγχειρητικά, η καμπύλη της ινσουλίνης μετακινήθηκε προς τα αριστερά, με μια πρωιμότερη αύξηση και μια πιο απότομη πτώση κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (εικ 13Β).

Τέλος, το ΕΕΚΚ της ινσουλίνης εμφάνισε μία στατιστικά σημαντική τάση για ελάττωση κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (π ANOVA= 0,04, εικ 13C, πίνακας 7).

2.3.5 Επίπεδα γλυκόζης

Τα επίπεδα της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας ήταν στατιστικά σημαντικά ελαττωμένα μόνο στους 12 μήνες μετεγχειρητικά σε σχέση με προεγχειρητικά ($p < 0,01$, εικ 12Α, πίνακας 7). Η μέγιστη μεταγευματική τιμή της γλυκόζης παρατηρήθηκε 60 λεπτά μετά από την πρόσληψη του διαλύματος γλυκόζης τόσο προεγχειρητικά όσο και 6 εβδομάδες μετά τη SG. Από την άλλη, η μέγιστη μεταγευματική τιμή της γλυκόζης στους 6 και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά παρατηρήθηκε νωρίτερα, και πιο συγκεκριμένα 30 λεπτά μετά τη λήψη

γλυκόζης. Το σύνολο της καμπύλης γλυκόζης φαίνεται ότι μετακινείται αριστερά με το πέρασμα του χρόνου κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου με μια πρωιμότερη αύξηση και μια πιο απότομη πτώση (εικ 12B). Επιπλέον, το ΕΕΚΚ (0-120) της γλυκόζης είναι σημαντικά ελαττωμένο στους 6 μήνες και στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά σε σχέση με προεγχειρητικά ($p < 0,01$ και για τις δύο περιπτώσεις, εικ 12C, πίνακας 7).

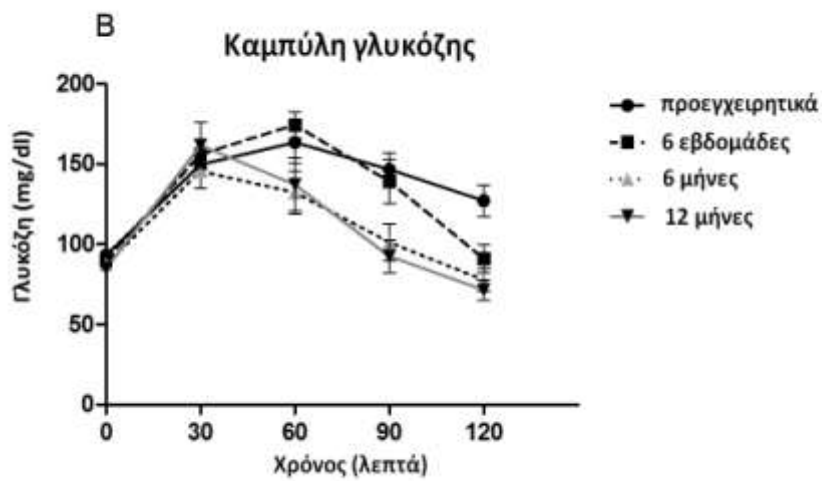
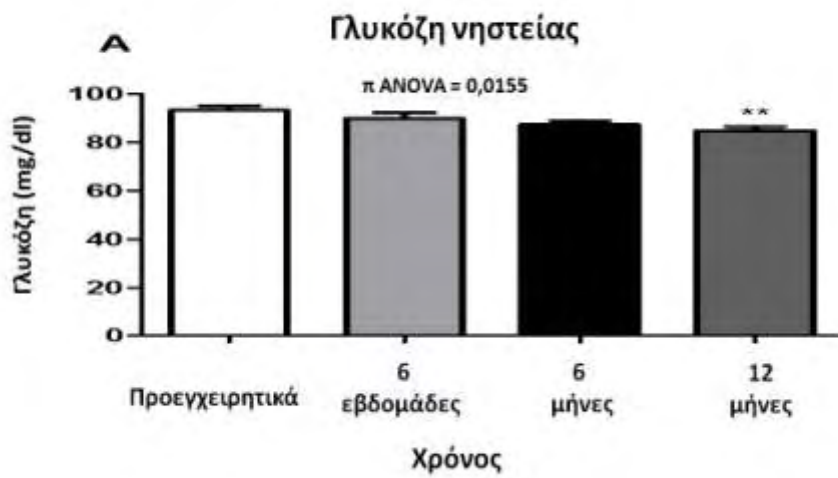
2.3.6 Αντίσταση στην ινσουλίνη και ευαισθησία στην ινσουλίνη.

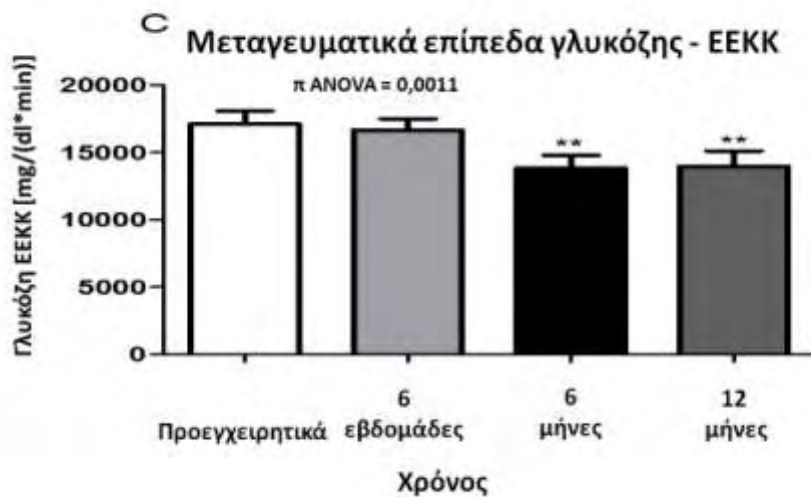
Η αντίσταση στην ινσουλίνη μετρημένη από το HOMA-IR βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά από την 6^η κιάλας μετεγχειρητική εβδομάδα και συνέχισε να βελτιώνεται καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (Πίνακας 8). Προεγχειρητικά 8 από τους 10 ασθενείς είχαν HOMA-IR $>3,5$, το οποίο είναι ενδεικτικό αντίστασης στην ινσουλίνη. Ένα χρόνο μετά την επέμβαση όμως, όλοι οι ασθενείς είχαν HOMA-IR $<3,5$. Από την άλλη, η ευαισθησία στην ινσουλίνη μετρούμενη με το δείκτη Matsuda βελτιώθηκε προοδευτικά και έπιασε στατιστικά σημαντικά επίπεδα στους 6 μήνες μετεγχειρητικά (Πίνακας 8).

2.3.7 Έκκριση ινσουλίνης και δείκτες λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος.

Οι αμετάβλητοι δείκτες της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης [δείκτες insulinogenic ($\pi=0,56$) και πρώτης φάσεως έκκρισης ινσουλίνης Stumvoll ($\pi= 0,12$)] μετεγχειρητικά δείχνουν χαρακτηριστικά ότι δεν υπήρχε σημαντική μεταβολή στην πρώιμη φάση έκκρισης ινσουλίνης (πίνακας 8). Παρομοίως, ο δείκτης συνολικής έκκρισης ινσουλίνης δεν μεταβλήθηκε στατιστικώς σημαντικά μετεγχειρητικά ($\pi= 0,13$, πίνακας 8).

Οι δείκτες ODI (0-30) και ODI(0-120) αυξήθηκαν προοδευτικά και στατιστικά σημαντικά μετεγχειρητικά για όλους τους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για να εκφράσουν την έκκριση της ινσουλίνης (πίνακας 8).

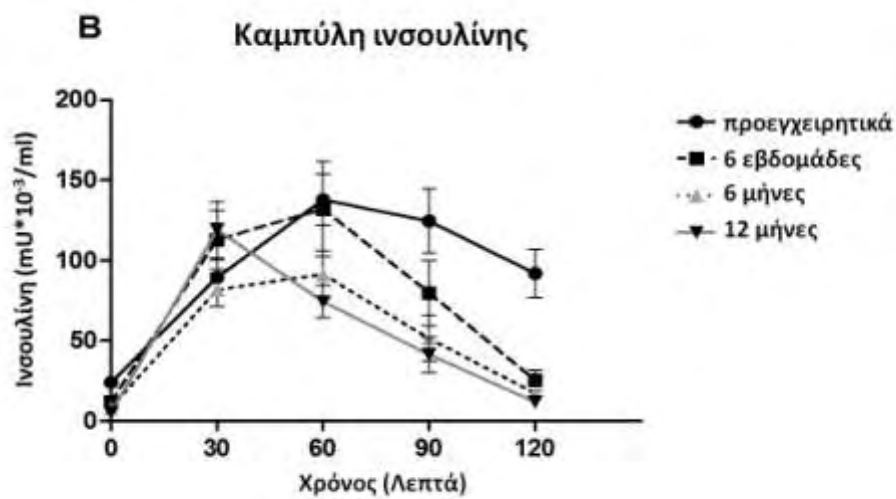
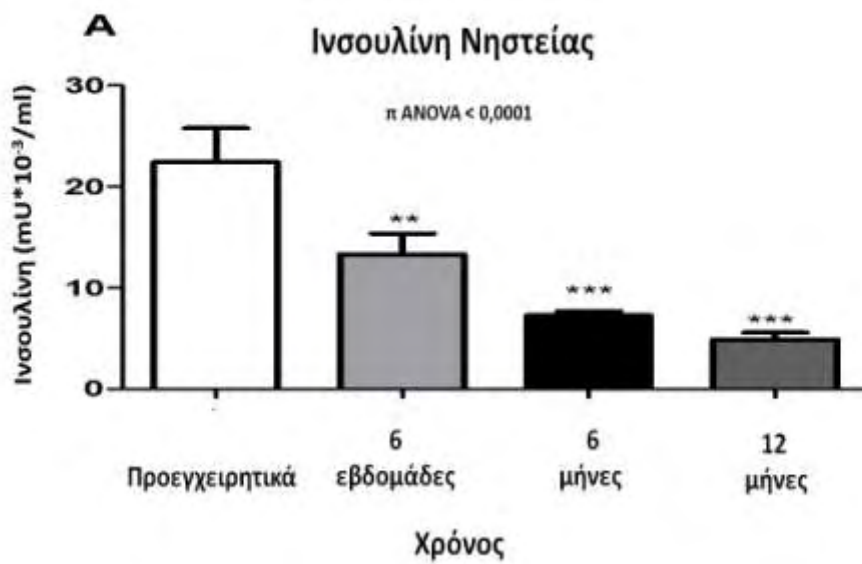


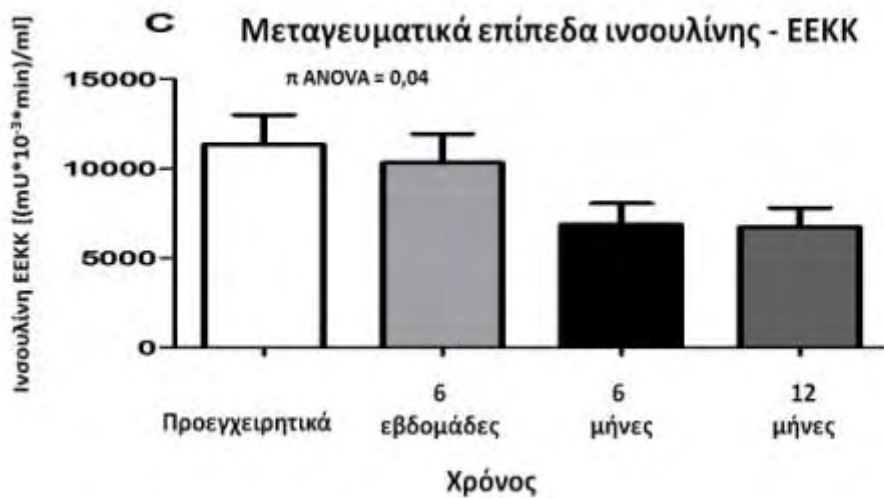


Εικόνα 12. (Α) Επίπεδα γλυκόζης νηστείας, (Β) καμπύλη γλυκόζης μετά από δοκιμασία ανοχής με γλυκόζη και (C) επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά (εκφραζόμενα ως εμβαδόν επιφάνειας κάτω από την καμπύλη) προεγχειρητικά και στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη

****π <0,01 σε σχέση με προεγχειρητικά επίπεδα**

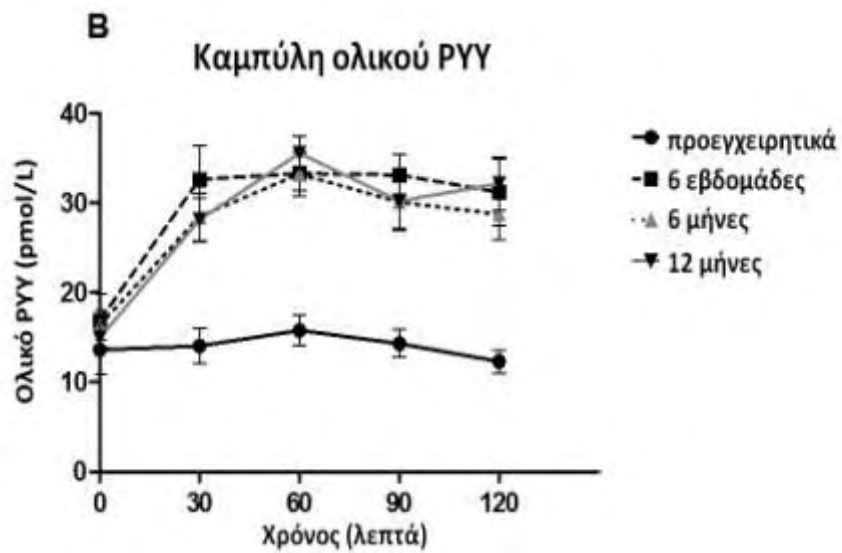




Εικόνα 13. (Α) Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, (Β) καμπύλη ινσουλίνης μετά από δοκιμασία ανοχής με γλυκόζη και (C) επίπεδα ινσουλίνης μεταγευματικά (εκφραζόμενα ως εμβαδόν επιφάνειας κάτω από την καμπύλη) προεγχειρητικά και στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη.

*** $\pi < 0,001$, ** $\pi < 0,01$ σε σχέση με προεγχειρητικά επίπεδα

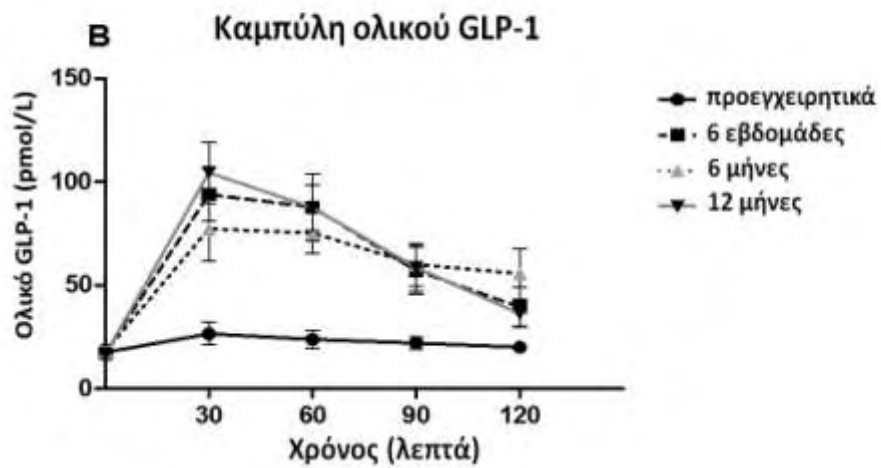
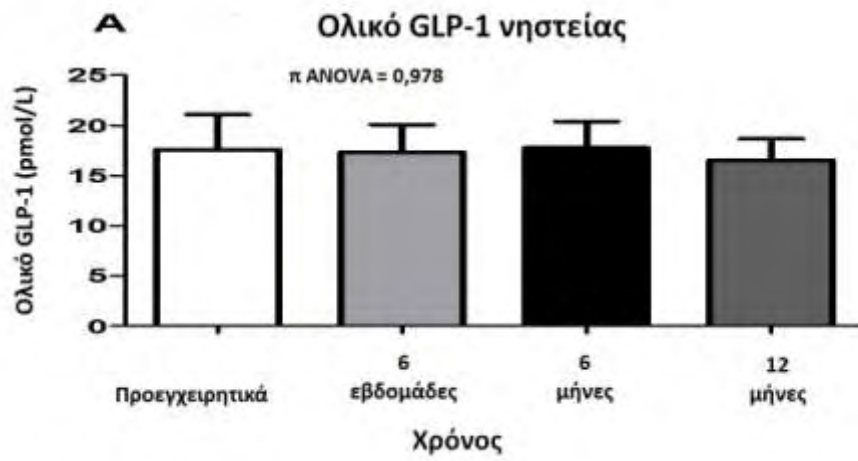


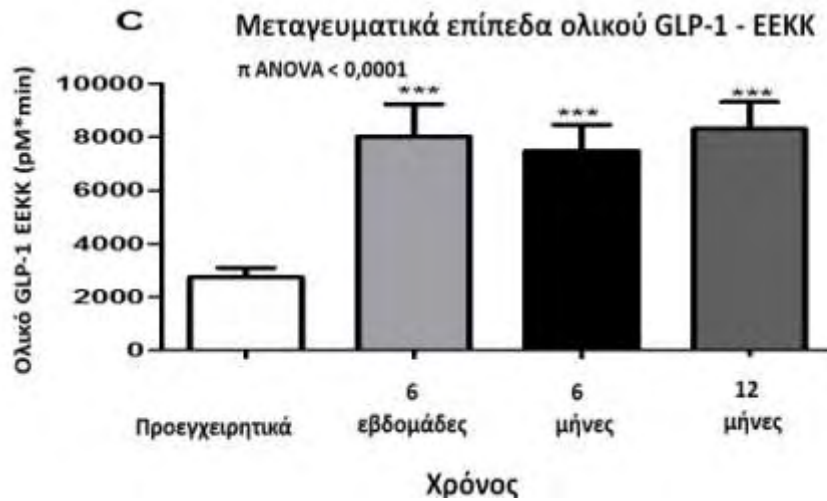


Εικόνα 14. (Α) Επίπεδα ολικού ΡΥΥ νηστείας, (Β) καμπύλη των επιπέδων του ολικού ΡΥΥ μετά από δοκιμασία ανοχής με γλυκόζη και (C) επίπεδα ολικού ΡΥΥ μεταγευματικά (εκφραζόμενα ως εμβαδόν επιφάνειας κάτω από την καμπύλη) προεγχειρητικά και στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη.

*** $\pi < 0,001$, σε σχέση με προεγχειρητικά επίπεδα





Εικόνα 15. (Α) Επίπεδα ολικού GLP-1 νηστείας, (Β) καμπύλη των επιπέδων του ολικού GLP-1 μετά από δοκιμασία ανοχής με γλυκόζη και (C) επίπεδα ολικού GLP-1 μεταγευματικά (εκφραζόμενα ως εμβαδόν επιφάνειας κάτω από την καμπύλη) προεγχειρητικά και στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη

*** π <0,001, σε σχέση με προεγχειρητικά επίπεδα

Πίνακας 7. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών και επίπεδα των GLP-1, PYY, ινσουλίνης και γλυκόζης

		Προεγχειρητικά	6 εβδομάδες	6 μήνες	12 μήνες	Τιμή π
Φύλο (Α/Γ)	(Α/Γ)	3/7	-	-	-	
Ηλικία	Χρόνια	39,7±2,84	-	-	-	
Δ.Μ.Σ.	kg/m ²	47,92±2,07	43,16±2,19***	34,71±2,47***	31,27±2,60***	π < 0,0001
Βάρος	Kg	137,08±6,01	123,8±5,82***	99,3±6,20***	89,25±6,16***	π < 0,0001
%EBMI	%	-	22,39±2,78	62,39±7,50***	78,45±8,60***	π < 0,0001
%EWL	%	-	19,99±2,39	55,08±6,32***	69,26±7,21***	π < 0,0001
Γλυκόζη νηστείας	mg/dl	93,3±1,92	90,00±2,40	87,4±1,62	84,9±1,74**	π = 0,0155
Γλυκόζη EEKK	mg*min/dl	17106±964,5	16662±836,7	13847±938,5**	13964±1144**	π = 0,0011
Ινσουλίνη νηστείας	μU/ml	22,43±3,36	13,32±2,07**	7,266±0,42***	4,887±0,67***	π < 0,0001
Ινσουλίνη EEKK	μU*min/ml	11341±1654	10328±1606	6876±1183	6742±1060	π = 0,0399
GLP-1 νηστείας	pmol/L	17,6±3,49	17,34±2,75	17,79±2,60	16,56±2,09	π = 0,978
GLP-1 EEKK	pmol*min/L	2738±360,6	8018±1213***	7479±980,5***	8314±999,1***	π < 0,0001
PYY νηστείας	pmol/L	13,62±2,75	16,88±2,89	16,36±1,61	14,98±1,58	π = 0,6137
PYY EEKK	pmol*min/L	1714±188,6	3693±221,3***	3429±579,3***	3524±454,2***	π < 0,0001

Α: άνδρας, Γ: Γυναίκα, Δ.Μ.Σ.: Δείκτης Μάζας Σώματος, EBMI: Απώλεια του επιπλέον (πλεονάζοντος) Δείκτη Μάζας Σώματος (Excess Body Mass Index), EWL: Απώλεια του επιπλέον (πλεονάζοντος) βάρους σώματος (Excess Weight Loss), EEKK: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη, GLP-1: Glucagon Like Peptide-1, PYY: Peptide YY.

*** π < 0,001, ** π < 0,01, * π < 0,05 σε σχέση με τα προεγχειρητικά επίπεδα..

Οι τιμές καταγράφονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση σφάλματος.

Πίνακας 8. Δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη, ευαισθησίας στην ινσουλίνη, έκκρισης ινσουλίνης και λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 75 γραμμαρίων.

	Προεγχειρητικά	6 εβδομάδες	6 μήνες	12 μήνες	Τιμή π
Δείκτης HOMA-IR	5,14±0,73	3,03±0,57**	1,56±0,08***	1,03±0,15***	π < 0,0001
Δείκτης Matsuda	2,17±0,24	3,11±0,32	5,55±0,56**	7,61±1,14***	π < 0,0001
Δείκτης Insulinogenic	0,95 (0,63 – 1,22)	1,43 (0,60 – 2,05)	1,20 (0,75 – 1,63)	1,28 (0,99 – 1,85)	π = 0,5641
Stumvoll I [†] ΦΕΙ	1801±198,4	1871±269,1	1371±137,7	1556±173,3	π = 0,1245
Ινσουλίνη EEKK (0-120)/ Γλυκόζη EEKK (0-120)	0,66±0,08	0,64±0,10	0,48±0,06	0,48±0,06	π = 0,1313
ODI(0-30) (Insulinogenic)	1,97(1,4 – 2,84)	3,89 (1,95 – 6,54) [‡]	5,47 (3,06 – 8,96) [‡]	10,23 (3,83 – 20,48) [‡]	π < 0,0001
ODI(0-30) (Stumvoll)	3596±232,6	5427±894,2	7368±917,4*	10981±1770***	π < 0,0001
ODI (0-120)	1,30±0,08	1,74±0,18	2,45±0,23*	3,5±0,57***	π < 0,0001

HOMA-IR: Ομοιοστατικό μοντέλο μέτρησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, ΦΕΙ: Φάση έκκρισης ινσουλίνης, EEKK : Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη, ODI: Oral Disposition Index.

[‡] π < 0,0083 σε σχέση με προεγχειρητικά (τεστ διόρθωσης Bonferroni) *** π < 0,001, ** π < 0,01, * π < 0,05 σε σχέση με τα προεγχειρητικά επίπεδα.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) ή απόλυτη τιμή (% ποσοστό) ανάλογα με την περίπτωση.

2.4 Συζήτηση

Τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού GLP-1 και του PYY αυξήθηκαν από την 6^η μετεγχειρητική εβδομάδα και παρέμειναν αυξημένα για τουλάχιστον 12 μήνες μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή. Επιπλέον, τα επίπεδα νηστείας τόσο του ολικού GLP-1 όσο και του ολικού PYY δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια του 1^{ου} μετεγχειρητικού χρόνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας τόσο για τα επίπεδα νηστείας όσο και για τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών τα οποία είτε μέτρησαν ολικό είτε ενεργό GLP-1(238, 246-248). Αντιθέτως, τα αποτελέσματά μας τόσο για τα επίπεδα νηστείας όσο και για τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY έχουν κάποιες διαφορές σε σχέση με την ήδη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Οι μελέτες από τους Peterli(231) και Valderas(282) έχουν δείξει ελαττωμένα επίπεδα νηστείας του ολικού PYY μετεγχειρητικά. Από την άλλη μεριά, ο Karamanakos και οι συνεργάτες του (251) βρήκαν ότι τα επίπεδα νηστείας του ολικού PYY είναι αυξημένα μετά από SG. Επιπροσθέτως, παρόλο που η πλειοψηφία των μελετών έχει δείξει ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού PYY αυξάνονται κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με την προεγχειρητική(231, 282), μία πρόσφατη μελέτη με χρόνο παρακολούθησης ως και ένα χρόνο μετεγχειρητικά βρήκε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY έχουν μια τάση για προοδευτική ελάττωση μετά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο(246). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού PYY μετρημένα με EEKK στους 12 μήνες μετεγχειρητικά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα προεγχειρητικά επίπεδα του ολικού PYY. Η μελέτη μας είναι η πρώτη που έδειξε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού PYY (μετρημένα ως EEKK (0-120)) αυξάνονται μετά από SG σε σχέση με προεγχειρητικά και ότι η αύξηση αυτή διατηρείται στα ίδια επίπεδα από την έκτη εβδομάδα ως και ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Αυτά τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY μετά από SG έχουν προταθεί ως ένας από τους μηχανισμούς που ενέχονται τόσο στον πρώιμο και αυξημένο κορεσμό που αισθάνονται οι ασθενείς μετεγχειρητικά όσο και στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από SG(239, 356).

Πιθανοί λόγοι για τα διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη δικιά μας μελέτη και την μελέτη του Peterli είναι τα διαφορετικά πρωτόκολλα που ακολουθήθηκαν στις δύο μελέτες όπως επίσης και οι διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές για τη SG. Πιο συγκεκριμένα, οι διαφορετικές χρονικές στιγμές συλλογής των δειγμάτων αίματος καθώς επίσης και τα διαφορετικής σύστασης γεύματα που χορηγήθηκαν στους ασθενείς για τις μελέτες είναι

πιθανό να επηρεάσαν τα επίπεδα του ολικού PYY(396). Επιπλέον, οι διαφορετικές συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιήθηκαν τα πειράματα όσο και ο διαφορετικός χρόνος που δόθηκε στους ασθενείς ώστε να εγκλιματιστούν με τις συνθήκες διεξαγωγής του πειράματος έχειδειχθεί ότι επηρεάζουν τα επίπεδα των γαστρεντερικών ορμονών(265). Εστιάζοντας τώρα στη χειρουργική τεχνική, το διαφορετικό μέγεθος οισοφαγικού κηρίου (36 Fr στη δικιά μας μελέτη, 35Fr στην μελέτη του Peterli(231)) όπως επίσης και η διαφορετική απόσταση από το πυλωρό που γίνεται εκτομή του άντρου (5-6 εκ στη δικιά μας έρευνα, 3-4 εκ στην έρευνα του Peterli(231)) είναι πιθανόν να επηρέασε την γαστρική κινητικότητα και την ταχύτητα γαστρικής κένωσης και συνεπακόλουθα την έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών.

Δύο είναι οι θεωρίες που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αυξημένη μεταγευματική έκκριση του GLP-1 και του PYY μετά από SG δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αλλαγές στην ανατομία του λεπτού εντέρου όπως συμβαίνει στην RYGB.

Η πρώτη θεωρία υποστηρίζει ότι η αυξημένη ταχύτητα γαστρικής κένωσης και η ελαττωμένη έκκριση γαστρικού οξέος μετά από SG είναι πιθανό να οδηγεί σε γρήγορη και αυξημένη επαφή άπεπτων τροφών με τα L-κύτταρα του ειλεού που οδηγούν σε αυξημένη μεταγευματική έκκριση του GLP-1 και PYY(285, 315, 397). Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι η έκκριση GLP-1 και PYY διεγείρεται όχι μόνο από την άμεση επαφή των τροφών με τα L-κύτταρα του ειλεού αλλά και από πολύπλοκες νευρωνικές και ορμονικές οδούς (251, 289). Οι οδοί αυτοί μεταφέρουν σήματα που σχετίζονται με τη λήψη τροφής από το δωδεκαδάκτυλο στο κατώτερο τμήμα του εντέρου. Οι αλλαγές σε αυτές τις νευρωνικές και ορμονικές οδούς μετά από SG είναι πιθανόν να ενέχονται στην πρόιμη αυξημένη μεταγευματική έκκριση του GLP-1 και του PYY.

Ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR βασίζεται στα επίπεδα της ινσουλίνης και γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας και έτσι αντανακλά κυρίως την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη(230, 398). Σε αυτή την έρευνα η SG βελτίωσε το δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR από την έκτη μετεγχειρητική εβδομάδα και υπήρξε μία προοδευτική βελτίωσή του μέχρι και το τέλος του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που κατέδειξαν μια σημαντική βελτίωση στο δείκτη HOMA-IR από την πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από SG(231, 399). Ο περιορισμός πρόσληψης θερμίδων όπως επίσης και η σημαντική απώλεια βάρους κατά τη

διάρκεια των πρώτων έξι μετεγχειρητικών εβδομάδων πιθανότατα εξηγεί την άμεση βελτίωση της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη από την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Ο υπολογισμός του δείκτη Matsuda στηρίζεται στα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης και πιθανότατα είναι ένας καλύτερος τρόπος υπολογισμού της συνολικής ευαισθησίας της ινσουλίνης στο σώμα(400). Στη δικιά μας μελέτη, ο δείκτης Matsuda βελτιώθηκε σημαντικά από τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα και ως τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο. Μια προηγούμενη μελέτη έχει δείξει αύξηση του δείκτη Matsuda από το δεύτερο κιόλας μετεγχειρητικό μήνα σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς Τ2ΣΔ(247). Η σημαντική απώλεια βάρους που παρατηρείται μετεγχειρητικά (κυρίως στους 6 και 12 μήνες) πιθανότατα παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην βελτίωση της ολικής ευαισθησίας της ινσουλίνης.

Στην μελέτη αυτή δείξαμε μια σημαντικά αλλαγή στα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης (υπολογιζόμενα με EEKK (0-120)) κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου (π ANOVA = 0,040). Παρά το γεγονός ότι τα post hoc τεστ δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετεγχειρητικών EEKK (0-120) της ινσουλίνης σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, υπήρχε μια ξεκάθαρη τάση για τα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης να ελαττωθούν τόσο στους έξι όσο και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά (εικόνα 13, πίνακας 7). Η τάση για ελάττωση των ολικών μεταγευματικών επιπέδων της ινσουλίνης τόσο στους έξι όσο και στους δώδεκα μήνες μετεγχειρητικά συμβαίνει παρά τη σημαντικότερη αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του GLP-1. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη σημαντική και προοδευτική απώλεια βάρους μετεγχειρητικά, τη συνεπακόλουθη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη όπως επίσης και τα χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης (νηστείας και μεταγευματικά), μετεγχειρητικά. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της δικιάς μας μελέτης, μια πρόσφατη μελέτη που έγινε για τη RYGB σε μια ομάδα παχύσαρκων ασθενών χωρίς Τ2ΣΔ βρήκε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης παραμένουν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου παρά την προοδευτική αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του GLP-1 (230).

Όλοι οι δείκτες έκκρισης ινσουλίνης παρέμειναν αμετάβλητοι κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου παρά την σημαντική αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του GLP-1. Παρόμοια ευρήματα με αυτά της δικιάς μας μελέτης έχουν δημοσιευθεί και από τον Valderas και τους συνεργάτες του(247), οι οποίοι δεν κατάφεραν να βρουν κάποια σημαντική αλλαγή στην έκκριση ινσουλίνης σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς Τ2ΣΔ , δύο μήνες μετά από SG. Ο Valderas και οι συνεργάτες του (247)όμως έδειξαν ότι μετά από SG η

πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς T2SD ήταν αυξημένη σε σχέση με μη χειρουργημένους παχύσαρκους ασθενείς οι οποίοι είχαν επιτύχει παρόμοια απώλεια βάρους και παρόμοια ευαισθησία στην ινσουλίνη με συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Το εύρημα αυτό μας δείχνει ότι είναι πιθανό και άλλοι παράγοντες εκτός από την απώλεια βάρους να συμβάλλουν στην διαφορετική πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης μετά από SG. Η αυξημένη μεταγευματική έκκριση GLP-1 μετά από SG, η ταχεία γαστρική κένωση και η ταχεία απορρόφηση της τροφής από το έντερο μετεγχειρητικά, έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί για τις αλλαγές στην έκκριση ινσουλίνης μετά από SG σε σχέση με την έκκριση ινσουλίνης μετά από παρόμοια απώλεια βάρους με συντηρητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας(247).

Όπως περιγράψαμε νωρίτερα, οι δείκτες ODI παρέχουν μια καλύτερη συνολική εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος σε σχέση με τους δείκτες έκκρισης ινσουλίνης, καθώς η έκκριση ινσουλίνης καθορίζεται εν μέρει και από τις αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι δείκτες ODI αυξήθηκαν προοδευτικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου μετά από SG για όλους τους δείκτες έκκρισης ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα μας. Η βελτίωση στους δείκτες ODI θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη σημαντική μετεγχειρητική απώλεια βάρους και τη συνεπακόλουθη ελάττωση της γλυκοτοξικότητας στα β-κύτταρα του παγκρέατος μετά από SG. Παρόλα αυτά, η γνωστή τροφική επίδραση του GLP-1 στα β-κύτταρα του παγκρέατος και η αυξημένη έκκριση GLP-1 μετεγχειρητικά θα μπορούσε επίσης να σχετίζεται με τη βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος μετεγχειρητικά(401). Εδώ θα πρέπει να σημειώσουμε ότι ήταν πέρα από το σκοπό της παρούσας έρευνας να γίνει διάκριση μεταξύ της επίδρασης του GLP-1 και της επίδρασης της απώλειας βάρους στην έκκριση ινσουλίνης και στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος.

2.4.1. Περιορισμοί της μελέτης

Οι αδυναμίες της μελέτης μας περιλαμβάνουν το μικρό αριθμό ασθενών, το σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών και την έλλειψη δεδομένων για τις υπόλοιπες γαστρεντερικές ορμόνες οι οποίες μπορεί να εμπλέκονται και να έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης μετά από SG (γκρελίνη, GIP και GLP-2).

2.5. Συμπεράσματα

Τα μεταγευματικά ολικά επίπεδα GLP-1 και PYY αυξάνονται μετά από SG από την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και παραμένουν αυξημένα σε σχέση με προεγχειρητικά τουλάχιστον για τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς Τ2ΣΔ. Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά είναι ελαττωμένα σε σχέση με προεγχειρητικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου. Η απώλεια βάρους πιθανότατα παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετεγχειρητικά. Εντούτοις η αυξημένη μεταγευματική έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά ίσως ενέχεται εν μέρει στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης και στη διατήρηση της μακροπρόθεσμης απώλεια βάρους μετά από SG.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ DUMPING ΚΑΙ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΣΥΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΕΠΙΜΗΚΗ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ

3.1 Εισαγωγή

Η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (SG) είναι μία από τις νεότερες επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας και οι μηχανισμοί με τους οποίους οδηγεί σε απώλεια βάρους είναι ακόμα από διερεύνηση. Παρόλο που αρχικά η SG είχε τοποθετηθεί ανάμεσα στις περιοριστικές επεμβάσεις, υπάρχουν πολλές ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι οδηγεί σε μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους πιθανότατα με παραπάνω από έναν μηχανισμό(207, 304, 402). Η επέμβαση όπως περιγράψαμε και παραπάνω συμπεριλαμβάνει την αφαίρεση 80-90% του στομάχου (κυρίως του θόλου και του σώματος του στομάχου) αφήνοντας πίσω ένα γαστρικό σωλήνα κατά μήκος του ελάχιστου τόξου του στομάχου(403). Είναι προφανές ότι η επέμβαση αυτή προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην ανατομία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα καθώς επίσης και στην φυσιολογία του. Πιο συγκεκριμένα η SG φαίνεται να επηρεάζει τη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα με μοναδικό τρόπο και πρόσφατες μελέτες δείχνουν στην πλειοψηφία τους ότι η ταχύτητα γαστρικής κενώσεως αυξάνεται μετά από SG(285, 315, 397). Μια πρόσφατη μελέτη πάνω στην κινητικότητα ολόκληρου του γαστρεντερικού σωλήνα μετά από SG επιβεβαίωσε ότι τόσο η ταχύτητα κένωσης του στομάχου όσο και η ταχύτητα διέλευσης της τροφής από το λεπτό έντερο για ημίρυστες τροφές είναι αυξημένη σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο. Από την άλλη, η ταχύτητα διέλευσης της τροφής από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και η έναρξη πλήρωσης του τυφλού με τροφή καθυστερούν σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο.

Το σύνδρομο dumping είναι μια συχνή επιπλοκή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στο ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και έχει περιγραφεί εκτεταμένα κυρίως στον τομέα της χειρουργικής κατά των ελκών του γαστρεντερικού σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ του 3% και 40%(404). Οφείλεται κυρίως στη γρήγορη γαστρική κένωση και χαρακτηρίζεται τόσο από γαστρεντερικά όσο και αγγειοκινητικά συμπτώματα μετά από τη λήψη τροφής. Η κλινική εμφάνιση του συνδρόμου dumping διαφέρει μεταξύ των ασθενών και χωρίζεται σε πρώιμο και όψιμο dumping ανάλογα με τη χρονική στιγμή εμφάνισης των συμπτωμάτων μετά τη λήψη τροφής. Τα συμπτώματα πρώιμου dumping (συμπτώματα που εμφανίζονται εντός της πρώτης ώρας από τη λήψη τροφής) συμπεριλαμβάνουν τόσο

γαστρεντερικά όσο και αγγειοκινητικά συμπτώματα. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος, διάρροια, βορβορυγμοί, ναυτία και κοιλιακός τενεσμός. Από την άλλη τα αγγειοκινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα κόπωσης, επιθυμία του ασθενούς να ξαπλώσει μετά από γεύμα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, εφίδρωση, υπόταση, συγκοπικά επεισόδια καθώς και αίσθημα έξαψης στο πρόσωπο(328). Το όψιμο dumping αναπτύσσεται μία με τρεις ώρες μετά από γεύμα και περιλαμβάνει συμπτώματα υπογλυκαιμίας όπως ταχυκαρδία, εφίδρωση, πείνα, κούραση, σύγχυση, επιθετικότητα, ρίγος, τρέμουλο και συγκοπικά επεισόδια (328).

Σήμερα οι βariatρικές επεμβάσεις είναι ο κύριος λόγος εμφάνισης του συνδρόμου dumping καθώς οι επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των ελκών του γαστρεντερικού σωλήνα έχουν εγκαταλειφθεί, ενώ ο αριθμός των βariatρικών επεμβάσεων παγκοσμίως αυξάνεται με γοργούς ρυθμούς(8). Η εμφάνιση του συνδρόμου dumping μετά από χειρουργική κατά της παχυσαρκίας έχει περιγραφεί κυρίως μετά από RYGB(329, 405). Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν δεδομένα για την εμφάνιση ή όχι συνδρόμου dumping μετά από SG.

3.2 Σκοπός

Στηριζόμενοι λοιπόν στα παραπάνω δεδομένα σχεδιάσαμε μια προοπτική κλινική μελέτη έτσι ώστε να υπολογίσουμε την εμφάνιση, τη σοβαρότητα αλλά και τη διακύμανση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο dumping μετά από μια δοκιμασία πρόκλησης του συνδρόμου με γλυκόζη κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά από SG.

3.3 Μέθοδος

Τριανταένας παχύσαρκοι ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (8 άνδρες, 23 γυναίκες) που υποβλήθηκαν σε SG μεταξύ του Φεβρουαρίου 2009 και του Ιουνίου 2010 συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από αυτούς τους 31 ασθενείς, όλοι προσήλθαν και υποβλήθηκαν σε δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη με στόχο να αξιολογηθεί η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων συμβατών με πρώιμο ή όψιμο σύνδρομο dumping στις 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά, 25 προσήλθαν για τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη στους 6 μήνες και μόνο 12 ολοκλήρωσαν την μελέτη και προσήλθαν και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά. Η απώλεια των ασθενών στους 6 και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά συνέβη είτε επειδή οι ασθενείς δεν ήθελαν να υποβληθούν ξανά και

ξανά στη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (και θεωρήθηκε μη ηθικό να τους υποβάλλουμε στη δοκιμασία χωρίς εθελούσια συμμετοχή) είτε γιατί δεν μπόρεσαν να παραβρεθούν στα προγραμματισμένα ραντεβού για τη δοκιμασία. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν τηλεφωνική παρακολούθηση τόσο στους 6 μήνες όσο και στους 12 μήνες μετά την επέμβαση. Τα κριτήρια επιλογής ασθενών όπως επίσης και η χειρουργική τεχνική έχουν περιγραφεί λεπτομερώς στο κεφάλαιο 2.2.2 της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε από την ίδια χειρουργική ομάδα σε όλες τις περιπτώσεις (Γιώργος Τζοβάρας, Δημήτρης Ζαχαρούλης και Έλενα Σιώκα).

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη με στόχο να αξιολογηθεί η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων συμβατών με πρώιμο ή όψιμο συνδρόμο dumping τόσο προεγχειρητικά, όσο και στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς προσέρχονταν στο νοσοκομείο το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών και κάθονταν άνετα σε μια καρέκλα στο τμήμα αιμολησιών του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας. Ένας φλεβοκαθετήρας τοποθετούνταν στο χέρι των ασθενών για τη συλλογή δειγμάτων αίματος. Ένα διάλυμα 75 γραμμαρίων γλυκόζης διαλυμένης σε 150 ml νερού χορηγούνταν στους ασθενείς. Δείγματα αίματος συλλέγονταν για τη μέτρηση γλυκόζης και ινσουλίνης πριν από τη λήψη του διαλύματος της γλυκόζης και στα 30', 60', 90' και 120' μετά τη λήψη γλυκόζης. Η μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης έγινε στο βιοχημικό εργαστήριο του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας, με τη μέθοδο που περιγράφει στο κεφάλαιο 2.2.1 της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Τα γαστρεντερικά όσο και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα καταγράφηκαν και βαθμολογήθηκαν με βάση δύο καθιερωμένα συστήματα βαθμολόγησης των συμπτωμάτων dumping: το σύστημα βαθμολόγησης Sigstad(406) (πίνακας 9) καθώς επίσης και το Arts dumping σκορ(407) (πίνακας 10). Χρησιμοποιήσαμε το σύστημα βαθμολόγησης Sigstad για τη διάγνωση του συνδρόμου dumping ενώ το σύστημα βαθμολόγησης Arts χρησιμοποιήθηκε για το διαχωρισμό μεταξύ πρώιμου και όψιμου dumping.

Το σύστημα βαθμολόγησης Sigstad βασίζεται σε διάφορα συμπτώματα που σχετίζονται με το σύνδρομο dumping και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του συνδρόμου dumping. Σε ασθενείς που αισθάνονταν ήπια συμπτώματα, τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν με το μισό των πόντων ενώ ολόκληρος ο πόντος δινόταν σε συμπτώματα που ο ασθενής τα αισθανόταν έντονα(408). Το αν ένα σύμπτωμα ο ασθενής το αισθανόταν έντονα ή ήπια το έκρινε ο ίδιος ο ασθενής. Μια συνολική βαθμολογία του συστήματος Sigstad μεγαλύτερη του 7 (Sigstad

σκορ >7) θεωρείται διαγνωστική του συνδρόμου dumping, ενώ μία συνολική βαθμολογία Sigstad μικρότερη του 4 (Sigstad score <4) σημαίνει ότι πρέπει να αναζητήσουμε μια διαφορετική διάγνωση για τα συμπτώματα του ασθενούς. Τέλος μια συνολική βαθμολογία Sigstad μεταξύ 4 και 7 σημαίνει ότι ο ασθενής βρίσκεται στην «γκρι ζώνη» και ότι δυνητικά τα συμπτώματα μπορεί να προέρχονται από σύνδρομο dumping.

Από την άλλη το σύστημα βαθμολόγησης του συνδρόμου dumping κατά Arts συμπληρωνόταν από τους ασθενείς για τη μέτρηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων dumping και για το διαχωρισμό μεταξύ συμπτωμάτων πρώιμου και όψιμου dumping. Το ερωτηματολόγιο του Arts για τα συμπτώματα dumping συμπληρωνόταν μία φορά στο τέλος της πρώτης ώρας μετά τη λήψη γλυκόζης για την εκτίμηση των πρώιμων συμπτωμάτων dumping και μία φορά στο τέλος της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης για την εκτίμηση των όψιμων συμπτωμάτων dumping. Το ερωτηματολόγιο του Arts είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη το οποίο αναπτύχθηκε βασιζόμενο σε περιγραφές συμπτωμάτων του συνδρόμου dumping στη βιβλιογραφία (πίνακας 10). Οι ασθενείς ζητούνταν στο ερωτηματολόγιο του Arts να βαθμολογήσουν σε μία κλίμακα που κυμαινόταν από 0 ως 3 (0: καθόλου, 1: ήπια, 2: μέτρια 3: σοβαρή) την ένταση οκτώ συμπτωμάτων πρώιμου dumping και έξι συμπτωμάτων όψιμου dumping.

Τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης εκφράζονται στην παρούσα μελέτη με το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (EEKK), και υπολογίστηκαν με χρήση του τραπεζοειδή κανόνα. Η υπογλυκαιμία ορίστηκε ως επίπεδα γλυκόζης <60 mg/dl στα 90' ή 120' μετά από τη λήψη γλυκόζης.

Το ιδανικό βάρος ορίστηκε με βάση τους πίνακες ασφάλισης ζωής Metropolitan του 1983 (η μέση τιμή του βάρους για τους ανθρώπους μεσαίου μεγέθους σκελετού για το διδόμενο ύψος και φύλο)(409). Το ποσοστό της απώλειας του επιπλέον (πλεονάζοντος) Δ.Μ.Σ. (EBMIL%) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο $EBMIL\% = [(προεγχειρητικό \Delta.Μ.Σ. - τωρινό \Delta.Μ.Σ.) / (προεγχειρητικό \Delta.Μ.Σ. - 25)] \times 100$.

3.3.2 Στατιστική ανάλυση

Στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε τόσο για τους 25 ασθενείς που προσήλθαν για δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες και στους 6 μήνες μετεγχειρητικά όσο και για τους 12 ασθενείς που προσήλθαν για δοκιμασία ανοχής γλυκόζης προεγχειρητικά και σε όλες τις μετεγχειρητικές στιγμές παρακολούθησης. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA ή το τεστ Friedman χρησιμοποιήθηκαν ανάλογα με την περίπτωση καθώς τμήμα των δεδομένων που αναλύθηκαν δεν εμφάνιζε ομαλή κατανομή κατά Gauss. Το Tukey's test χρησιμοποιήθηκε ως post hoc test στις περιπτώσεις που οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA οδηγούσαν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Το τεστ Wilcoxon signed-rank χρησιμοποιήθηκε ως post hoc ανάλυση στις περιπτώσεις που το τεστ Friedman ήταν στατιστικά σημαντικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις για να αποφύγουμε στατιστικό λάθος τύπου I, χρησιμοποιήσαμε το τεστ διόρθωσης Bonferroni για τη χρήση του Wilcoxon signed-rank test, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα τα επίπεδα σημαντικότητας να οριστούν ως $p < 0,017$ για δεδομένα τα οποία αναφέρονται στους 6 μήνες παρακολούθησης και $p < 0,0083$ για δεδομένα που αναφέρονται στους 12 μήνες. Ανάλυση των κατηγορικών δεδομένων έγινε με το τεστ Fischer. Paired t test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση ανάμεσα σε % EWL και % EBMI στους 6 μήνες. Μία τιμή του $p < 0,05$ θεωρούνταν στατιστικά σημαντική για όλες τις αναλύσεις εκτός από την post hoc ανάλυση του τεστ Wilcoxon signed rank λόγω της χρήσης της διόρθωσης Bonferroni όπως αναφέραμε παραπάνω.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό (IQ) εύρος) ανάλογα με την περίπτωση. Τρεις ασθενείς που έκαναν εμετό κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 λεπτών από την έναρξη της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (δύο περιπτώσεις τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα και μία περίπτωση τόσο στον πρώτο όσο και στους 6 μήνες μετεγχειρητικά), αποκλείστηκαν από τη μεταγευματική ανάλυση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης σε όλες τις μετεγχειρητικές χρονικές στιγμές παρακολούθησης. Όλη η στατιστική ανάλυση, οι γραφικές παραστάσεις και τα σχήματα που παρουσιάζονται πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος GraphPad Prism 5.0 (San Diego, CA, USA).

3.4 Αποτελέσματα

Κανένας ασθενής από αυτούς που υποβλήθηκαν στη δοκιμασία πρόκλησης dumping προεγχειρητικά δεν διαγνώστηκε με σύνδρομο dumping (όλοι οι ασθενείς είχαν Sigstad σκορ <4, διάμεση τιμή 0, Πίνακες 11,13). Έξι εβδομάδες μετά την επέμβαση, η διάμεση τιμή του Sigstad σκορ (από εδώ και πέρα θα αναφέρεται ως S) ήταν 3,5 [διατεταρτημοριακό (IQ) εύρος 1,25-6,5, $p < 0,017$ σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, πίνακας 11], ενώ 6 μήνες μετά από SG η διάμεση τιμή του S ήταν 3 (IQ εύρος 1,5-8,5, $p < 0,017$ σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, πίνακας 11). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι υπήρχαν συμπτώματα dumping σε κάποιους ασθενείς τόσο στις 6 εβδομάδες όσο και στους 6 μήνες μετεγχειρητικά. Το 24% των ασθενών (6/25) τηρούσαν τα κριτήρια για να διαγνωστούν με σύνδρομο dumping σύμφωνα με το S σκορ (S σκορ >7) τόσο στις 6 εβδομάδες όσο και στους έξι μήνες. Επιπροσθέτως, άλλοι έξι ασθενείς (24%) στις πρώτες έξι εβδομάδες μετεγχειρητικά και τέσσερις (16%) στους 6 μήνες μετεγχειρητικά είχαν S σκορ εντός της «γκρι» ζώνης (S σκορ μεταξύ 4 και 7) και θα μπορούσαν δυνητικά να είναι dumpers (Πίνακας 11). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο S σκορ μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν στη δοκιμασία πρόκλησης συνδρόμου dumping στις έξι εβδομάδες και στους έξι μήνες μετεγχειρητικά (Πίνακας 11).

Το Arts σκορ για το πρώιμο dumping μετά από τη δοκιμασία πρόκλησης τόσο στις έξι εβδομάδες όσο και στους έξι μήνες μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με το προεγχειρητικό Arts σκορ (και για τα δύο $p < 0,017$, πίνακας 11). Επιπλέον, το Arts σκορ για το όψιμο dumping αυξήθηκε προοδευτικά κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης στους πρώτους 6 μήνες μετά από SG και ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο μεταξύ των διαφόρων χρονικών στιγμών παρακολούθησης (p ANOVA= 0,004, πίνακας 11). Η post hoc ανάλυση δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών παρακολούθησης, παρόλα αυτά αυτό πιθανότατα οφείλεται στα τεστ διόρθωσης Bonferroni [$p = 0,02$ (μη στατιστικά σημαντικό) ανάμεσα στους 6 μήνες και προεγχειρητικά]. Με άλλα λόγια, χαρακτηριστικά συμπτώματα του συνδρόμου dumping καταγράφηκαν σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών τόσο στις έξι εβδομάδες όσο και στους έξι μήνες μετεγχειρητικά. Εντούτοις στην έκτη μετεγχειρητική εβδομάδα οι ασθενείς κυρίως υποφέρουν από συμπτώματα πρώιμου dumping, ενώ συμπτώματα τόσο πρώιμου όσο και όψιμου dumping εμφανίζονται στους έξι μήνες μετεγχειρητικά. Κοιτάζοντας τώρα την επίπτωση της υπογλυκαιμίας, προεγχειρητικά κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε υπογλυκαιμία 90'- 120' μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη. Την έκτη μετεγχειρητική

εβδομάδα μόνο ένας ασθενής εμφάνισε υπογλυκαιμία, όταν στους έξι μήνες μετεγχειρητικά ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσίασε υπογλυκαιμία ($n=8$, 36%). Ο αριθμός αυτών των ασθενών (στους έξι μήνες μετεγχειρητικά) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασε υπογλυκαιμία την προεγχειρητική περίοδο και στις έξι εβδομάδες μετεγχειρητικά ($p < 0,001$ σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο και $p = 0,02$ σε σχέση με 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά, Πίνακας 12).

Τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης (υπολογιζόμενα με ΕΕΚΚ) ήταν σημαντικά ελαττωμένα στους 6 μήνες μετεγχειρητικά σε σχέση με τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης τόσο στις έξι εβδομάδες μετεγχειρητικά όσο και την προεγχειρητική περίοδο (Πίνακας 12, Εικόνα 16). Επιπροσθέτως, το ΕΕΚΚ (0-120) της ινσουλίνης μετεγχειρητικά ελαττώθηκε προοδευτικά και στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο από την έκτη κιόλας μετεγχειρητική εβδομάδα (Πίνακας 12, Εικόνα 16).

Τέλος, ένα χρόνο μετά από SG, το ποσοστό των ασθενών που κατατάσσονταν στην κατηγορία των dumpers σύμφωνα με το S σκορ (S σκορ >7) ήταν 25% (3/12), ενώ ακόμα ένας βρισκόταν στην «γκρι» ζώνη (S σκορ μεταξύ 4 και 7) (Πίνακας 13). Πρέπει να σημειωθεί ότι τέσσερις ασθενείς είχαν επίπεδα γλυκόζης < 60 mg/dl μεταξύ των 90' και 120' μετά από τη λήψη γλυκόζης (Πίνακας 14). Σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, το S σκορ όπως επίσης και το πρώιμο και όψιμο Arts σκορ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά ($p < 0,008$ σε όλες τις περιπτώσεις, Πίνακας 13). Ένα χρόνο μετά την επέμβαση, το ΕΕΚΚ (0-120) τόσο για την ινσουλίνη όσο και για τη γλυκόζη δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό σε σχέση με έξι μήνες μετεγχειρητικά (Πίνακας 14, Εικόνα 17).

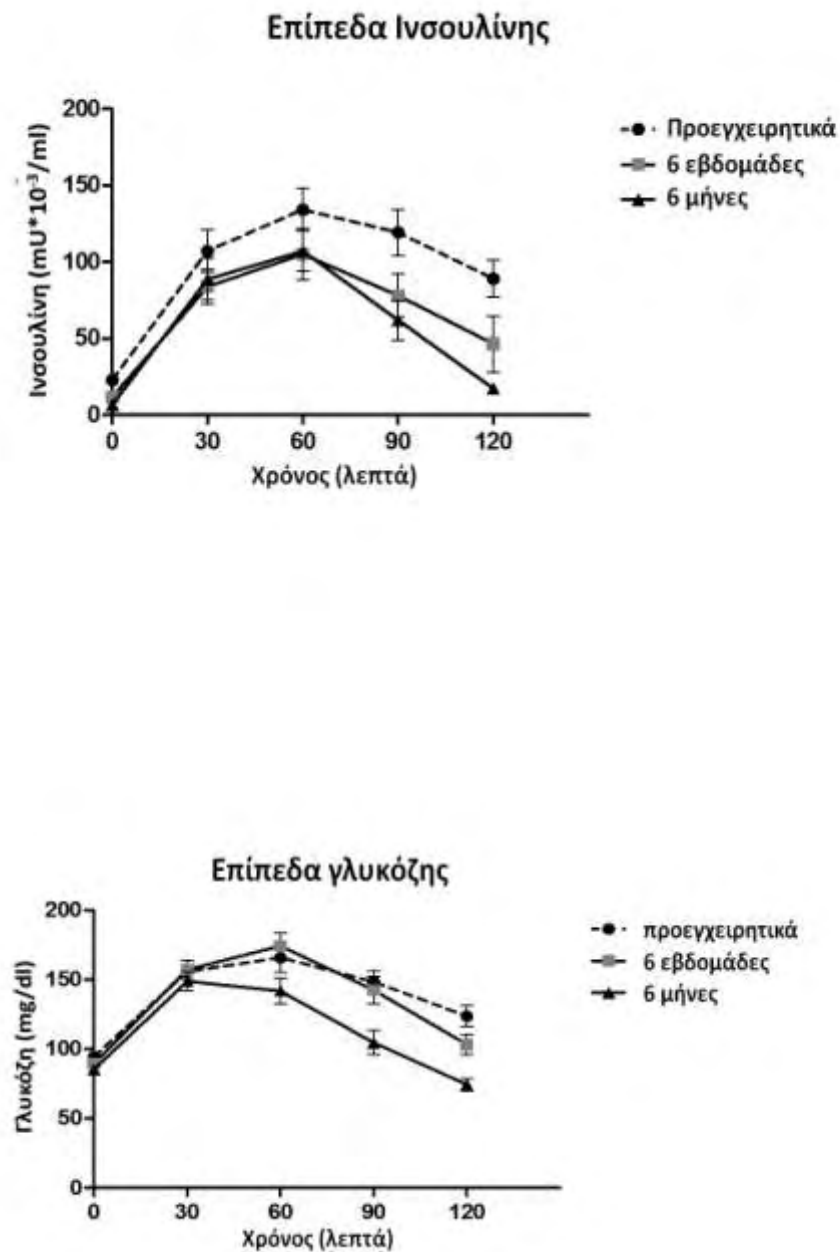
Πίνακας 9. Σύστημα βαθμολόγησης Sigstad για διάγνωση συνδρόμου dumping

Σύμπτωμα	Βαθμοί
Σοκ	+5
Λιποθυμία, Συγκοπή, Αναίσθητος	+4
Αναγκαιότητα να καθήσει κάτω, να ξαπλώσει	+4
Δύσπνοια	+3
Αίσθημα κόπωσης, εξουθένωσης	+3
Αίσθημα υπνηλίας, απάθεια	+3
Αίσθημα παλμών	+3
Ανησυχία, ταραχή	+2
Ζαλάδα	+2
Πονοκέφαλος	+1
Αίσθημα θερμότητας, εφίδρωση, υγρό δέρμα, ωχρότητα	+1
Ναυτία	+1
Κοιλιακός μετεωρισμός, φούσκωμα	+1
Βορβορυγμοί	+1
Ερυγές	-1
Έμετος	-4

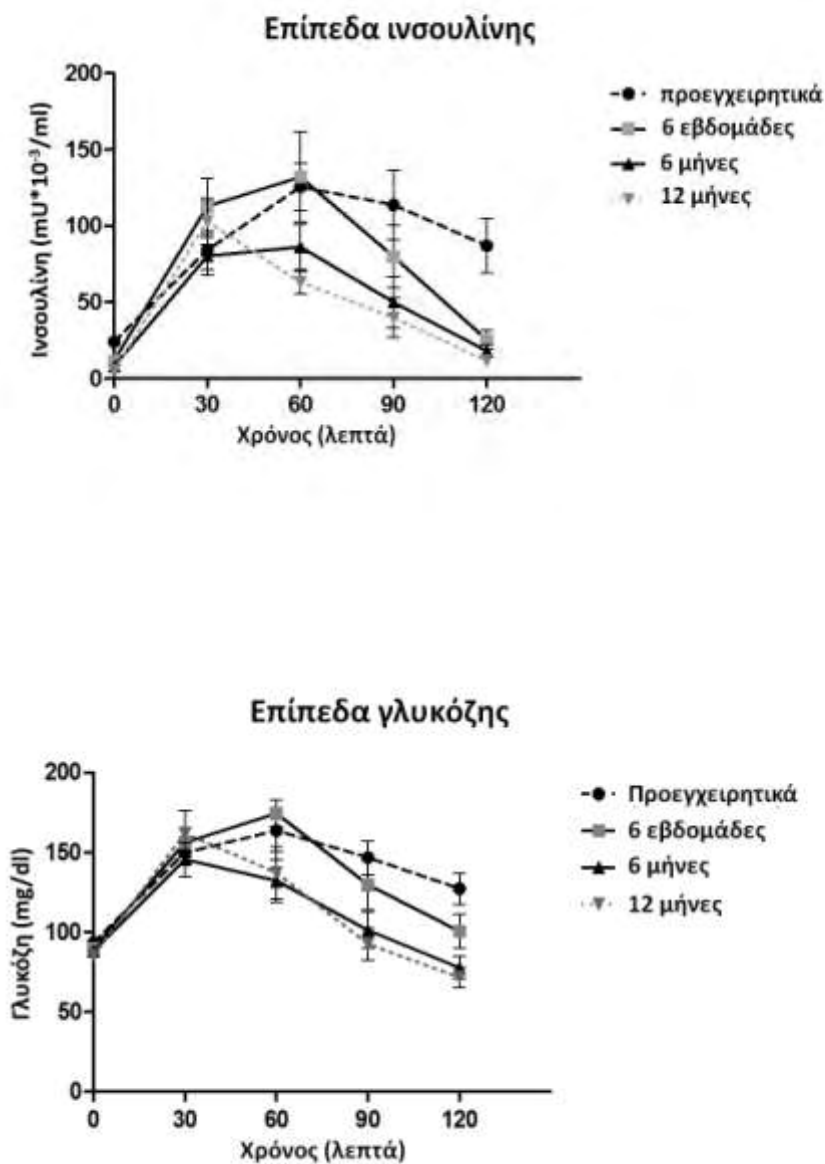
Πίνακας 10. Ερωτηματολόγιο Arts για συμπτώματα dumping.

Πρώιμο dumping	Ένταση συμπτωμάτων			
Σύμπτωμα	Καθόλου (0)	Ήπια (+1)	Μέτρια (+2)	Σοβαρά (+3)
Εφίδρωση				
Έξαψη				
Ζαλάδα				
Αίσθημα παλμών				
Κοιλιακός πόνος				
Διάρροια				
Κοιλιακό φούσκωμα				
Ναυτία				
Όψιμο dumping	Ένταση συμπτωμάτων			
Σύμπτωμα	Καθόλου (0)	Ήπια (+1)	Μέτρια (+2)	Σοβαρά (+3)
Εφίδρωση				
Αίσθημα παλμών				
Πείνα				
Υπνηλία/ Αναίσθητος				
Τρέμουλο				
Ευερεθιστότητα				

Εικόνα 16. Αλλαγές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης μετά από δοκιμασία πρόκλησης με γλυκόζη προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες και 6 μήνες μετεγχειρητικά (n=22).



Εικόνα 17. Αλλαγές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης μετά από δοκιμασία πρόκλησης με γλυκόζη προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 12 μήνες μετεγχειρητικά (n=10).



Πίνακας 11. Δημογραφικά στοιχεία, επίπτωση του συνδρόμου dumping και αποτελέσματα των Sigstad and Arts σκορ σε ασθενείς με 100% παρακολούθηση προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες και στους 6 μήνες μετά από λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (n=25).

		Προεγχειρητικά	6 εβδομάδες	6 μήνες	π ANOVA
Ηλικία	(χρόνια)	38,72±9,94			
Δ.Μ.Σ.	(Kg/m ²)	45,34±5,63	40,36±5,81**	32,26±6,03***,###	π< 0,0001
EWL.%		-	22,99±7,18	59,75±15,18###	
EBMI.%		-	26,03±8,31	68,25±19,07###	
Ασθενείς με Sigstad σκορ >7	[v (%)]	0 (0%)	6 (24%) *	6 (24%) *	
Ασθενείς με Sigstad σκορ ≥4	[v (%)]	0 (0%)	12 (48%) **	10 (40%) **	
Sigstad dumping σκορ		0 (0 - 0,25)	3,5 (1,25- 6,5) [‡]	3 (1,5 - 8,5) [‡]	π< 0,0001
Arts σκορ για πρώιμο dumping		0 (0 - 0)	5 (3- 7,5) [‡]	3 (2 - 6) [‡]	π< 0,0001
Arts σκορ για όψιμο dumping		0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1,5)	π= 0,0044

Δ.Μ.Σ.: Δείκτης Μάζας Σώματος, EWL: Απώλεια του επιπλέον (πλεονάζοντος) βάρους σώματος (Excess Weight Loss), EBMI: Απώλεια του επιπλέον (πλεονάζοντος) Δείκτη Μάζας Σώματος (Excess Body Mass Index)

*π< 0,05, **π< 0,01, *** π< 0,001 σε σχέση με προεγχειρητικά, ### π< 0,001 σε σχέση με 6 εβδομάδες, [‡]π< 0,017 (τεστ διόρθωσης Bonferroni) σε σχέση με προεγχειρητικά.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) ή απόλυτη τιμή (% ποσοστό) ανάλογα με την περίπτωση.

Πίνακας 12. Επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης αίματος και επίπτωση της υπογλυκαιμίας προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες και στους 6 μήνες μετεγχειρητικά (n=22)

		Προεγχειρητικά	6 εβδομάδες	6 μήνες	π ANOVA
Γλυκόζη Νηστείας	(mg/dl)	94,52±8,38	89,76±9,74	85,64±7,19**	π= 0,0007
Γλυκόζη ΕΕΚΚ	(mg*min/dl)	17341±3647	17064±3516	14263±3360***,###	π< 0,0001
Γλυκόζη 120'	(mg/dl)	123,7 ±35,12	103,4±33,82*	74,64 ±20,19***,###	π< 0,0001
Ινσουλίνη Νηστείας	(μU/ml)	22,92±13,30	11,84±7,25***	6,93±2,78***	π< 0,0001
Ινσουλίνη ΕΕΚΚ	(μU*min/ml)	12487±6092	8794± 5031*	8098 ± 4406**	π= 0,0039
Αριθμός ασθενών με επίπεδα γλυκόζης στα 90' ή στα 120' <60mg/dl	[v (%)]	0 (0%)	1 (4,4%)	8 (36%) **, #	

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη.

*π< 0,05, **π< 0,01, *** π< 0,0001 σε σχέση με προεγχειρητικά, # π< 0,05, ### π< 0,0001 σε σχέση με 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά,

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή απόλυτη τιμή (% ποσοστό) ανάλογα με την περίπτωση.

Πίνακας 13. Δημογραφικά στοιχεία, επίπτωση συνδρόμου dumping και βαθμολόγηση συμπτωμάτων με Sigstad και Arts σκορ σε ασθενείς με 100% παρακολούθηση προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες, 6 μήνες και 1 χρόνο μετά από επιμήκη γαστρεκτομή (n=12)

		Προεγχειρητικά	6 εβδομάδες	6 μήνες	12 μήνες	π ANOVA
Ηλικία	(χρόνια)	38±9,07				
Δ.Μ.Σ.	(Kg/m ²)	46,70±6,59	41,99±6,88	33,58±7,56***	30,35±7,75***##	π< 0,0001
EWL%		-	20,61±7,16	57,16±19,02###	70,76±20,98###	π< 0,0001
EBMI %		-	23,45±8,55	65,63±23,11###	81,19±25,46###	π< 0,0001
Ασθενείς με Sigstad σκορ >7	[n (%)]	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	3 (25%)	
Ασθενείς με Sigstad σκορ ≥4	[n (%)]	0 (0%)	4 (33%)	1 (8,3%)	4 (33%)	
Sigstad dumping σκορ		0 (0 - 0,37)	2,25 (0,5-4,0)	1,75 (1 - 2,75)‡	3 (1,37 - 10,75)‡	π= 0,0006
Arts σκορ για πρώιμο dumping		0 (0 - 0)	5 (3 - 11,5)‡	2 (1 - 3,75)‡\$	2,5 (1 - 6,75)‡	π< 0,0001
Arts σκορ για όψιμο dumping		0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0,75)	1,5 (1 - 2,75)‡\$	π< 0,0001

Δ.Μ.Σ.: Δείκτης Μάζας Σώματος, EWL: Απώλεια του επιπλέον (πλεονάζοντος) βάρους σώματος (Excess Weight Loss), EBMI: Απώλεια του επιπλέον (πλεονάζοντος) Δείκτη Μάζας Σώματος (Excess Body Mass Index).

***π< 0,001 σε σχέση με προεγχειρητικά, ###π< 0,001 σε σχέση με τις 6 εβδομάδες,

‡ π< 0,0083 (τεστ διόρθωσης Bonferroni) σε σχέση με προεγχειρητικά, \$ π< 0,0083 (τεστ διόρθωσης Bonferroni) σε σχέση με τις 6 εβδομάδες

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) ή απόλυτη τιμή (% ποσοστό) ανάλογα με την περίπτωση.

Πίνακας 14. Επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης αίματος και επίπτωση της υπογλυκαιμίας προεγχειρητικά, στις 6 εβδομάδες, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά (n=10)

		Προεγχειρητικά	6 εβδομάδες	6 μήνες	12 μήνες	π ANOVA
Γλυκόζη Νηστείας	(mg/dl)	93,42±5,51	89,58±7,10	88,17±5,58	85,42±5,72**	π= 0,0074
Γλυκόζη ΕΕΚΚ	(mg*min/dl)	17106±3050	16662±2646	13847±2968**,#	13964±3619*,#	π= 0,0011
Γλυκόζη 120'	(mg/dl)	127,3±31,04	91,10±27,56**	77,70±22,19***	71,50±20,40***	π< 0,0001
Ινσουλίνη Νηστείας	(μU/ml)	24,00±11,06	11,95±6,79***	8,02±2,27***	5,18±2,05***	π< 0,0001
Ινσουλίνη ΕΕΚΚ	(μU*min/ml)	11341±5232	10328±5079	6876±3741	6742±3353	π= 0,040
Αριθμός ασθενών με επίπεδα γλυκόζης στα 90' ή στα 120' <60mg/dl	[n (%)]	0 (0%)	1 (10%)	3 (30%)	4(40%)	

ΕΕΚΚ: Εμβαδόν Επιφάνειας Κάτω από την Καμπύλη

*π< 0,05, **π< 0,01, ***π< 0,001 σε σχέση με προεγχειρητικά, #π< 0,05 σε σχέση με τις 6 εβδομάδες

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή απόλυτη τιμή (% ποσοστό) ανάλογα με την περίπτωση.

3.5 Συζήτηση

Το σύνδρομο dumping είναι μια γνωστή επιπλοκή των επεμβάσεων του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, ειδικά όταν υπάρχουν τροποποιήσεις στην γαστρική ανατομία. Έχει υπολογισθεί ότι το σύνδρομο dumping συμβαίνει σε ποσοστό ως και 20% των ασθενών που υποβάλλονταν σε βαγοτομή με πυλωροπλαστική ή αντρεκτόμη, επεμβάσεις που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν για τη αντιμετώπιση των ελκών του γαστρεντερικού συστήματος(404, 410). Έχει επίσης επισημανθεί μετά από θολοπλαστική επέμβαση κατά Nissen(411).

Στη χειρουργική κατά της παχυσαρκίας, το σύνδρομο dumping συμβαίνει συχνά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y (RYGB)(329, 412). Τα συμπτώματα dumping έχουν προταθεί ως ένας από τους μηχανισμούς για τις αλλαγές που παρατηρούνται στις διαιτητικές συνήθειες των ασθενών μετά από RYGB(413, 414). Οι ασθενείς αυτοί αποφεύγουν την κατανάλωση γλυκών και λιπαρών γευμάτων μετεγχειρητικά έτσι ώστε να αποφύγουν τα «ενοχλητικά» συμπτώματα του συνδρόμου dumping. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί μια αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μετά από RYGB. Τα συμπτώματα dumping εμφανίζονται σε ποσοστό ως και 70% των ασθενών μετά από RYGB, εάν οι ασθενείς ερωτηθούν(415). Επιπλέον, κοιτάζοντας μελέτες που χρησιμοποίησαν δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη μετά από RYGB, η Laferrere αναφέρει ότι 44% (4/9) των ασθενών ανέπτυξαν συμπτώματα dumping μετά από λήψη 50 γραμμαρίων γλυκόζης, ένα μήνα μετά από RYGB(227).

Μελέτες μετά από SG έχουν δείξει ότι οι ασθενείς μετά την επέμβαση υιοθετούν μια πιο «υγιεινή» διαίτα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός χρόνου παρακολούθησης(199, 416). Χαρακτηριστικά, έχει δειχθεί ότι η κατανάλωση γλυκών ελαττώνεται κατά 50% στον ένα χρόνο και κατά 23% στα 3 χρόνια μετά από SG σε σχέση με προεγχειρητικά (199). Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι η SG προκαλεί παρόμοιες αλλαγές στις διατροφικές προτιμήσεις μετεγχειρητικά με το RYGB(324).

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει βιβλιογραφία πάνω στην παρουσία του συνδρόμου dumping σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε SG. Η SG όπως αναφέρουμε και παραπάνω είναι μία επέμβαση που οδηγεί σε μεγάλες αλλαγές στην ανατομία και φυσιολογία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και επομένως είναι αναμενόμενο να έχει επίδραση στην γαστρική κινητικότητα του υπολειπόμενου στομάχου. Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών πάνω στη γαστρεντερική κινητικότητα υποστηρίζει ότι η SG οδηγεί σε ταχεία γαστρική κένωση όπως

έχει δειχθεί από σπινθηρογραφικές μελέτες, παρόλο που υπάρχει μια μελέτη η οποία δεν έχει επιβεβαιώσει αυτές τις ενδείξεις(285-287, 315). Επιπλέον, υπάρχει μια πολύ πρόσφατη ακτινολογική μελέτη στην οποία έγινε εκτίμηση της γαστρικής κινητικότητας με δυναμική μαγνητική τομογραφία (MRI), της οποίας τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν ταχύτερη γαστρική κένωση μετά από SG εξαιτίας ταχύτερης περίστασης του άντρου του στομάχου(417).

Στην παρούσα έρευνα, είχαμε ως σκοπό να υπολογίσουμε την συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων dumping, τη σοβαρότητά τους και τον διαχωρισμό τους σε πρώιμα και όψιμα συμπτώματα dumping μετά από δοκιμασία φόρτισης με υπέρτονο διάλυμα που περιείχε 75 γραμμάρια γλυκόζης σε παχύσαρκους ασθενείς μετά από SG. Η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη πραγματοποιήθηκε πριν από τη SG και στις έξι εβδομάδες, έξι μήνες και ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Σε ποσοστό 24%, οι ασθενείς εμφάνισαν σύνδρομο dumping τόσο στις 6 εβδομάδες όσο και στους 6 μήνες μετεγχειρητικά (S σκορ >7) και συνολικά 48% των ασθενών στον πρώτο μήνα και 40% στον έκτο μετεγχειρητικό μήνα είναι ή θα μπορούσαν δυνητικά να είναι dumpers (S σκορ >4). Επιπλέον, το 33% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη στον ένα χρόνο, είναι ή δυνητικά θα μπορούσαν να είναι dumpers. Η χρήση του ερωτηματολογίου Arts έδειξε ότι ενώ αρχικά (στις 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά) υπήρχαν σχεδόν αποκλειστικά συμπτώματα πρώιμου dumping, η σοβαρότητα του πρώιμου dumping είχε την τάση να ελαττώνεται με το πέρασμα του χρόνου (στους 6 μήνες και 12 μήνες μετεγχειρητικά). Από την άλλη μεριά, παρόλο που δεν υπήρχαν ιδιαίτερα συμπτώματα όψιμου dumping στις πρώτες 6 μετεγχειρητικές εβδομάδες μετά από SG, υπήρχε μια προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων όψιμου dumping στους 6 μήνες και στον ένα χρόνο μετά από SG. Με άλλα λόγια, υπήρχε μια προοδευτική τάση για ελάττωση των συμπτωμάτων του πρώιμου dumping, τα οποία όμως παρέμειναν τα κύρια συμπτώματα καθόλη τη διάρκεια της μελέτης και μια προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων του όψιμου dumping κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου dumping δεν είναι πλήρως κατανοητή. Το πρώιμο σύνδρομο dumping θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της ταχείας γαστρικής κένωσης υπέρτονων υγρών διαλυμάτων και των συνεπακόλουθων οσμωτικών αλλαγών στον γαστρεντερικό σωλήνα που έχουν ως αποτέλεσμα την μετακίνηση υγρών από τον ενδαγγειακό χώρο στο εντερικό σωλήνα(418).

Η αυξημένη ταχύτητα γαστρικής κένωσης μετά από SG, πιστεύεται ότι οφείλεται σε μια αύξηση που παρατηρείται στην ενδοαυλική πίεση εξαιτίας διαταραχών στον μηχανισμό χαλάρωσης του στομάχου που προκαλεί η εκτομή του θόλου και του σώματος του στομάχου. Ο Yehoshua και οι συνεργάτες του(403) δημοσίευσαν ότι ο λόγος του όγκου προς την πίεση (όγκος/πίεση) στο στόμαχο είναι ελαττωμένος μετά από SG. Η ενδογαστρική πίεση βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SG, αγγίζοντας τα 43 mmHg (32-58 mmHg) σε σχέση με τα 34 mmHg (21- 45 mmHg) προεγχειρητικά(403). Αυτή η υψηλότερη πίεση σχετίζεται πιθανότατα με μικρότερη διατασιμότητα του στομάχου και ταχύτερη γαστρική κένωση μετεγχειρητικά.

Επιπλέον, η αφαίρεση του γαστρικού βηματοδότη ο οποίος εδράζεται στο μείζον τόξο του στομάχου και συμπεριλαμβάνεται στην περιοχή του στομάχου που εκτέμνεται θα μπορούσε να ενέχεται επίσης σε αλλαγές στην ταχύτητα κένωσης του γαστρικού σωλήνα(419).

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των σπινθηρογραφικών μελετών σχετικά με τη ταχύτητα γαστρικής κενώσεως έχουν αποδοθεί στις διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές και πιο συγκεκριμένα στη διατήρηση ή μη του άντρου του στομάχου. Σε μία πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποιήθηκε δυναμική MRI, υπήρχαν ενδείξεις αυξημένης περισταλσης του άντρου του στομάχου το οποίο ερχόταν σε αντίθεση με την «ανεργή» - από περισταλτικής απόψης – sleeve(417). Είναι επομένως πιθανό ότι μετεγχειρητικά τα υγρά περνούν παθητικά δια μέσου της «ανεργής» sleeve και μεταφέρονται γρήγορα στο δωδεκαδάκτυλο εξαιτίας της αυξημένης περισταλτικής δραστηριότητας του άντρου του στομάχου. Καθώς εμείς ξεκινάμε να αφαιρούμε τον στόμαχο σε απόσταση 5-6 εκ. από τον πυλωρό και επομένως διατηρούμε το μεγαλύτερο τμήμα του άντρου του στομάχου, τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της ταχείας γαστρικής κένωσης των υγρών σε ασθενείς που διατηρείται το άντρο του στομάχου.

Από την άλλη μεριά , ο ρόλος των αλλαγών των γαστρεντερικών ορμονών μετά από SG στο σύνδρομο dumping δεν είναι ξεκάθαρος. Τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα των GLP-1, PYY και άλλων ορμονών που παράγονται από τον ειλέο, ίσως αποτελούν ακόμα ένα μηχανισμό ο οποίος ενέχεται στις αλλαγές της γαστρικής κινητικότητας και στην παθογένεση του πρώιμου dumping(328). Υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γαστρεντερικών ορμονών όπως το εντερογλυκαγόνο, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, το PYY, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο, το GLP-1 και η νευροτενσίνη έχουν βρεθεί σε ασθενείς με συμπτώματα πρώιμου dumping όταν συγκρίνονταν με ασυμπτωματικούς ασθενείς μετά από επεμβάσεις

γαστρεκτομής(328, 418, 420). Μετά από SG, οι μελέτες με χρόνο παρακολούθησης ως και ένα χρόνο μετεγχειρητικά έχουν δείξει αυξημένη μεταγευματική έκκριση GLP-1 και PYY σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο (231, 246-248, 282, 421). Η ύπαρξη ή μη υψηλότερων μεταγευματικών επιπέδων γαστρεντερικών ορμονών σε ασθενείς με συμπτώματα dumping σε σχέση με ασυμπτωματικούς ασθενείς μετά από SG είναι κάτι που χρειάζεται να μελετηθεί στο μέλλον.

Σχετικά τώρα με τα συμπτώματα όψιμου dumping, η μελέτη μας έδειξε ότι υπάρχει μια προοδευτική αύξηση της σοβαρότητας και της συχνότητας εμφάνισης συμπτωμάτων όψιμου dumping μετά από τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου. Πιστεύεται ότι τα συμπτώματα του όψιμου dumping είναι επακόλουθο μιας αντιδραστικής υπογλυκαιμίας(328). Η μελέτη μας έδειξε υψηλή επίπτωση υπογλυκαιμίας (36-40%) τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες μετεγχειρητικά.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη η οποία έδειξε την επίπτωση της υπογλυκαιμίας μετά από SG ύστερα από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Κοιτάζοντας τις άλλες βριατρικές επεμβάσεις, η υπογλυκαιμία είναι μία ευρέως περιγεραμμένη επιπλοκή μετά από RYGB η οποία επηρεάζει τους ασθενείς κατά τη διάρκεια διαφόρων δραστηριοτήτων, όπως στη δουλειά, στην οδήγηση και σε άλλες δραστηριότητες(415).

Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας μετά από RYGB κυμαίνεται μεταξύ 23 και 33% μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε έρευνες με χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον ένα χρόνο(351, 422). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ασυμπτωματική υπογλυκαιμία μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σημειώνεται σε ποσοστό περίπου 3-4% των ασθενών μετά από γαστρικό δακτύλιο, μια επέμβαση η οποία δεν μεταβάλλει τη γαστροεντερική ανατομία(423).

Παρόλου που η μελέτη αυτή δεν σχεδιάστηκε για να διερευνήσει του παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπογλυκαιμίας μετά από SG, μπορούμε να υποθέσουμε και να προτείνουμε κάποιους πιθανούς μηχανισμούς υπογλυκαιμίας βασισμένοι στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Η παρουσία της γλυκόζης στη νήστιδα είναι ένας ισχυρός διεγέρτης για την έκκριση ινσουλίνης και επομένως, η γρήγορη μεταφορά υδατανθράκων στο λεπτό έντερο μετά από SG μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκκριση ινσουλίνης η οποία οδηγεί σε υπογλυκαιμία(285, 315, 328, 397). Επιπλέον, το GLP-1, μια ορμόνη που όπως περιγράψαμε και νωρίτερα εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του ειλεού, πιστεύεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας και των συμπτωμάτων όψιμου dumping(328, 418). Το GLP-1 είναι μία ινκρετίνη η οποία διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στην πρόσληψη

θερμίδων αλλά την ίδια χρονική στιγμή ασκεί και τροφική δράση στα β-κύτταρα του παγκρέατος(89, 401). Η αυξημένη μεταγευματική έκκριση του GLP-1 που έχει παρατηρηθεί μετά από SG, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και επεισόδια υπογλυκαιμίας μετεγχειρητικά(231).

Επιπροσθέτως, η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μετεγχειρητικά οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στην αυξημένη ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη μετά από την απώλεια βάρους η οποία πιθανόν οδηγεί και σε ελαττωμένη γλυκοτοξικότητα στα παγκρεατικά β-κύτταρα και επακόλουθη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης(424, 425). Είναι ενδιαφέρον, ότι στη δικιά μας μελέτη τόσο τα επίπεδα ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας όσο και τα ολικά μεταγευματικά επίπεδα της ινσουλίνης φαίνεται να είναι ελαττωμένα μετεγχειρητικά, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξαιτίας της απώλειας βάρους. Επίσης, η έκκριση ινσουλίνης φαίνεται να παραμένει αμετάβλητη μετά από SG. Επομένως, παρά τα ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης μετεγχειρητικά και την αμετάβλητη έκκριση ινσουλίνης, οι περιπτώσεις υπογλυκαιμίας στη δικιά μας μελέτη μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακατάλληλης (περισσότερης από όσο χρειάζεται) έκκρισης ινσουλίνης σε σχέση με τις αλλαγές που έχουν διατελεστεί στην ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους ασθενείς αυτούς. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να αντιληφθούμε τους μηχανισμούς της υπογλυκαιμίας μετά από SG.

3.5.1 Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει και ορισμένες αδυναμίες. Πρώτα από όλα, τόσο το Arts σκορ όσο και το Sigstad είναι υποκειμενικά σκορ για τη μέτρηση συμπτωμάτων dumping. Κατά δεύτερον, η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, η οποία κυρίως χρησιμοποιείται για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς από τους διαβητολόγους, αντανακλά σε μικρό βαθμό την καθημερινή πρόσληψη τροφής και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και υψηλή επίπτωση υπογλυκαιμίας σε σχέση με άλλα γεύματα. Επιπλέον, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που αρχικά συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα παρακολούθησης στον ένα χρόνο για τους λόγους που ήδη προαναφέρθηκαν. Τέλος, μια πιο μακροχρόνια παρακολούθηση (παραδείγματος χάριν 2-3 χρόνια) θα ήταν ενδιαφέροντα έτσι ώστε να έχουμε την δυνατότητα να αξιολογήσουμε πλήρως την εμφάνιση του φαινομένου dumping μετά από SG.

3.6 Συμπεράσματα

Η μελέτη μας δείχνει ότι μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη, συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο dumping εμφανίζονται από τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα και παραμένουν τόσο στους 6 όσο και στους 12 μετεγχειρητικούς μήνες σε ποσοστά που κυμαίνονται από 33-48% μετά από SG. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα συμπτώματα αυτά συμπεριλαμβάνουν τόσο πρώιμο όσο και όψιμο dumping, και μάλιστα φαίνεται ότι ενώ στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο υπάρχουν σχεδόν αποκλειστικά συμπτώματα πρώιμου dumping όσο περνά ο χρόνος υπάρχει μια προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων του όψιμου dumping (στους 6 και 12 μήνες). Αυτή η προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων του όψιμου dumping θα μπορούσε να εξηγηθεί από την υψηλή επίπτωση της υπογλυκαιμίας στους 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη. Η εμφάνιση του συνδρόμου dumping μετά από SG και η διατήρηση των συμπτωμάτων αυτών τουλάχιστον για τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο ίσως ευθύνεται εν μέρει για τις παρατηρούμενες αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών μετά από SG.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Σκοπός της ήταν η μελέτη των επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών GLP-1 και PYY, της ομοιοστασίας της γλυκόζης και της επίπτωσης του συνδρόμου dumping μετά από SG.

Βρήκαμε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο και παραμένουν αυξημένα καθόλη τη διάρκεια του πρώτου χρόνου παρακολούθησης. Οι αλλαγές αυτές πιθανολογείται ότι συμβαίνουν εξαιτίας της αυξημένης ταχύτητας γαστρικής κενώσεως μετεγχειρητικά αλλά και της ταχύτερης απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Νευρωνικοί μηχανισμοί έχουν επίσης προταθεί για να εξηγήσουν την ταχεία αύξηση των επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά. Τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY μετά από SG ίσως ενέχονται στον αυξημένο κορεσμό που έχει παρατηρηθεί μετά από την επέμβαση καθώς επίσης και στην μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους. Τα αυξημένα επίπεδα του GLP-1 ίσως ενέχονται και στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετεγχειρητικά.

Τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας φαίνεται να ελαττώνονται άμεσα μετεγχειρητικά πιθανότατα λόγω της παρατηρούμενης βελτίωσης στην ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω της ελαττωμένης πρόσληψης θερμίδων στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (ελαττωμένο HOMA-IR). Επιπλέον, η απώλεια βάρους που προκαλείται από τη SG μακροπρόθεσμα πιθανότατα ενέχεται στην ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης και ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας. Με το πέρασμα του χρόνου υπάρχει μια σαφής τάση για ελάττωση των μεταγευματικών επιπέδων της ινσουλίνης και γλυκόζης παρά τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1. Πιστεύεται ότι η ελάττωση των μεταγευματικών επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης, ειδικά μακροχρονίως μετά από SG, οφείλεται κυρίως στη μετεγχειρητική απώλεια βάρους και στην επακόλουθη βελτίωση της ολικής αντίστασης στην ινσουλίνη, την οποία δείξαμε χρησιμοποιώντας τον δείκτη Matsuda. Πρέπει να σημειωθεί ότι τόσο η καμπύλη της ινσουλίνης όσο και η καμπύλη της γλυκόζης μετακινήθηκαν προς τα αριστερά με το πέρασμα του χρόνου με μια πρωιμότερη αύξηση και μια πιο απότομη πτώση κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου.

Η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος αυξήθηκε προοδευτικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου μετά από SG. Η βελτίωση αυτή μπορεί να εξηγηθεί είτε από την ελάττωση της γλυκοτοξικότητας στα β-κύτταρα του παγκρέατος μετά από SG ως αποτέλεσμα της απώλειας βάρους είτε από την αυξημένη έκκριση GLP-1 μετεγχειρητικά.

Όσον αφορά τώρα τα συμπτώματα dumping, βρήκαμε ότι συμπτώματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη του συνδρόμου dumping μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη εμφανίζονται από τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα και παραμένουν τόσο στους 6 όσο και στους 12 μετεγχειρητικούς μήνες σε ποσοστά που κυμαίνονται από 33-48% μετά από SG. Επίσης, ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι υπάρχουν συμπτώματα τόσο πρώιμου όσο και όψιμου dumping, και μάλιστα φαίνεται ότι ενώ στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο υπάρχουν σχεδόν αποκλειστικά συμπτώματα πρώιμου dumping όσο περνά ο χρόνος υπάρχει μια προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων του όψιμου dumping (στους 6 και 12 μήνες). Πιστεύεται ότι τα συμπτώματα πρώιμου dumping συμβαίνουν εξαιτίας τόσο της αυξημένης γαστρικής κένωσης του υπέρτονου διαλύματος της γλυκόζης μετά από SG όσο και εξαιτίας της αύξησης των επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών μετεγχειρητικά. Από την άλλη, η προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων του όψιμου dumping θα μπορούσε να εξηγηθεί από την υψηλή επίπτωση της υπογλυκαιμίας στους 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη. Πιο συγκεκριμένα, 36-40% των ασθενών παρουσίασε υπογλυκαιμία μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη. Αυτή η υπογλυκαιμία μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη ισορροπίας στον οργανισμό ανάμεσα στην μετεγχειρητική έκκριση ινσουλίνης και τις αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη που έχουν συντελεστεί στους ασθενείς αυτούς. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στην αυξημένη έκκριση GLP-1 μετά από SG, είτε στην απώλεια βάρους, τα οποία οδηγούν σε βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Η υπογλυκαιμία μετά από SG είναι μια επικίνδυνη μετεγχειρητική επιπλοκή για την οποία θα πρέπει να είναι ενήμεροι τόσο οι χειρουργοί όσο και οι ενδοκρινολόγοι που βλέπουν ασθενείς μετά από SG στην κλινική πράξη.

Η εμφάνιση του συνδρόμου dumping μετά από SG και η διατήρηση των συμπτωμάτων αυτών τουλάχιστον για τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο ίσως ευθύνεται τμηματικά για τις παρατηρούμενες αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών μετά από SG.

Περαιτέρω μελέτες έτσι ώστε να κατανοηθούν καλύτερα οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μακροπρόθεσμης διατήρησης της απώλειας βάρους, της άμεσης βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης και της υπογλυκαιμίας μετά από SG είναι απαραίτητες.

4.1 Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να στραφούν στην ακριβή κατανόηση του ρόλου των αλλαγών των επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών μετά από SG πάνω στην απώλεια βάρους και στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Παραδείγματος χάριν το επόμενο βήμα θα μπορούσε να είναι η σύγκριση των επιπέδων των γαστρεντερικών ορμονών σε ασθενείς με επιτυχημένη απώλεια βάρους και σε ασθενείς με αποτυχημένη απώλεια βάρους μακροπρόθεσμα μετά από SG. Επίσης, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου που παίζει το σύνδρομο dumping τόσο στην απώλεια βάρους των ασθενών μακροπρόθεσμα όσο και στις αλλαγές στις διατροφικές προτιμήσεις μετά από SG.

Τέλος, περαιτέρω έρευνα σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς απώλειας βάρους που έχουν προταθεί μετά από RYGB, αλλά δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς μετά από SG (παραδείγματος χάριν οι αλλαγές στα επίπεδα των χολικών οξέων ή οι αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα μετά από SG και ο ρόλος αυτών των αλλαγών) μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς απώλειας βάρους και βελτίωσης της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από SG.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Organisation WH. Global Prevalence of Obesity. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/.
2. Eurostat EC-. Overweight and obesity - BMI statistics 2011. Available from: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics.
3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
4. Δ. Φλωράκης ΗΚ, Α. Καρκανάκη, Δ. Χατζηδημητρίου, Β. Ζουρνατζή, Δ. Πανίδης. Παχυσαρκία Ι: Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία, παθοφυσιολογία. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ*. 2009;21(4):299-310.
5. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(2):187-93.
6. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2007;357(8):741-52.
7. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(1):56-65.
8. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obesity surgery*. 2013;23(4):427-36.
9. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med*. 1985;103(6 (Pt 2)):983-8.
10. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *British medical bulletin*. 1997;53(2):238-52.
11. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obesity research*. 1996;4(6):533-47.
12. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(8):806-14.
13. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Annals of nutrition & metabolism*. 2006;50(4):330-8.
14. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Rivas G, Kontogianni MD, Zampelas A, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obesity research*. 2004;12(12):1914-20.
15. Krassas GE, Kelestimir F, Micic D, Tzotzas T, Konstandinidis T, Bougoulia M, et al. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones (Athens, Greece)*. 2003;2(1):49-54.
16. Koukoulis GN, Sakka C, Katsaros F, Goutou M, Tsiroma S, Tsiapali E, et al. High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. *Hormones (Athens, Greece)*. 2010;9(3):253-62.
17. Farooqi IS, O'Rahilly S. New advances in the genetics of early onset obesity. *International journal of obesity (2005)*. 2005;29(10):1149-52.
18. Wilding JPH. Pathophysiology and aetiology of obesity. *Medicine*. 2006;34(12):501-5.
19. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet*. 2004;364(9430):257-62.

20. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, Jr., et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet*. 2005;365(9453):36-42.
21. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K, De Graaf K, Erkner A, et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(3):234-50.
22. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science (New York, NY)*. 2007;317(5843):1355.
23. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009;297(6):E1247-59.
24. Zheng H, Berthoud HR. Eating for pleasure or calories. *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(6):607-12.
25. De Silva A, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut and liver*. 2012;6(1):10-20.
26. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science (New York, NY)*. 1969;164(3880):719-21.
27. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*. 1984;115(1):427-9.
28. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71.
29. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*. 1998;139(10):4428-31.
30. Bailey EF. A tasty morsel: the role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. Focus on "BDNF/TrkB signaling interacts with GABAergic system to inhibit rhythmic swallowing in the rat," by Bariohay et al. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008;295(4):R1048-9.
31. Ter Horst GJ, de Boer P, Luiten PG, van Willigen JD. Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. *Neuroscience*. 1989;31(3):785-97.
32. ter Horst GJ, Luiten PG, Kuipers F. Descending pathways from hypothalamus to dorsal motor vagus and ambiguous nuclei in the rat. *Journal of the autonomic nervous system*. 1984;11(1):59-75.
33. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(9):691-702.
34. Verhagen JV. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: consciousness. *Brain research reviews*. 2007;53(2):271-86.
35. Tatemoto K, Mutt V. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature*. 1980;285(5764):417-8.
36. Lin S, Boey D, Herzog H. NPY and Y receptors: lessons from transgenic and knockout models. *Neuropeptides*. 2004;38(4):189-200.
37. Eberlein GA, Eysselein VE, Schaeffer M, Layer P, Grandt D, Goebell H, et al. A new molecular form of PYY: structural characterization of human PYY(3-36) and PYY(1-36). *Peptides*. 1989;10(4):797-803.
38. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1070-7.
39. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650-4.
40. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *The New England journal of medicine*. 2003;349(10):941-8.

41. Talsania T, Anini Y, Siu S, Drucker DJ, Brubaker PL. Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology*. 2005;146(9):3748-56.
42. Ashby D, Bloom SR. Recent progress in PYY research--an update report for 8th NPY meeting. *Peptides*. 2007;28(2):198-202.
43. Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A. Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007;292(4):E1062-8.
44. Boey D, Lin S, Enriquez RF, Lee NJ, Slack K, Couzens M, et al. PYY transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides*. 2008;42(1):19-30.
45. Alvarez Bartolome M, Borque M, Martinez-Sarmiento J, Aparicio E, Hernandez C, Cabrerizo L, et al. Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obesity surgery*. 2002;12(3):324-7.
46. Misra M, Tsai P, Anderson EJ, Hubbard JL, Gallagher K, Soyka LA, et al. Nutrient intake in community-dwelling adolescent girls with anorexia nervosa and in healthy adolescents. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(4):698-706.
47. Kim BJ, Carlson OD, Jang HJ, Elahi D, Berry C, Egan JM. Peptide YY is secreted after oral glucose administration in a gender-specific manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6665-71.
48. Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR, Vahl T, D'Alessio DA, Kruthaupt T, et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):583-8.
49. Halatchev IG, Cone RD. Peripheral administration of PYY(3-36) produces conditioned taste aversion in mice. *Cell metabolism*. 2005;1(3):159-68.
50. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain research*. 2005;1044(1):127-31.
51. Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology*. 2005;146(5):2369-75.
52. Morley JE, Levine AS, Grace M, Kneip J. Peptide YY (PYY), a potent orexigenic agent. *Brain research*. 1985;341(1):200-3.
53. Stanley BG, Daniel DR, Chin AS, Leibowitz SF. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides*. 1985;6(6):1205-11.
54. Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007;450(7166):106-9.
55. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1325-36.
56. Parker RM, Herzog H. Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *The European journal of neuroscience*. 1999;11(4):1431-48.
57. Whitcomb DC, Taylor IL, Vigna SR. Characterization of saturable binding sites for circulating pancreatic polypeptide in rat brain. *The American journal of physiology*. 1990;259(4 Pt 1):G687-91.
58. Wisen O, Bjorvell H, Cantor P, Johansson C, Theodorsson E. Plasma concentrations of regulatory peptides in obesity following modified sham feeding (MSF) and a liquid test meal. *Regulatory peptides*. 1992;39(1):43-54.
59. Jorde R, Burhol PG. Fasting and postprandial plasma pancreatic polypeptide (PP) levels in obesity. *International journal of obesity*. 1984;8(5):393-7.

60. Glaser B, Zoghlin G, Pienta K, Vinik AI. Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1988;20(5):288-92.
61. Lassmann V, Vague P, Vialettes B, Simon MC. Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes*. 1980;29(6):428-30.
62. Uhe AM, Szmukler GI, Collier GR, Hansky J, O'Dea K, Young GP. Potential regulators of feeding behavior in anorexia nervosa. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;55(1):28-32.
63. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3989-92.
64. Holst JJ. On the physiology of GIP and GLP-1. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2004;36(11-12):747-54.
65. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25 Suppl 5:S42-7.
66. Tucker JD, Dhanvantari S, Brubaker PL. Proglucagon processing in islet and intestinal cell lines. *Regulatory peptides*. 1996;62(1):29-35.
67. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2004;36(11-12):761-5.
68. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1993;214(3):829-35.
69. Vilsboll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(1):220-4.
70. Orskov C, Rabenhoj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes*. 1994;43(4):535-9.
71. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1409-39.
72. Yamato E, Ikegami H, Takekawa K, Fujisawa T, Nakagawa Y, Hamada Y, et al. Tissue-specific and glucose-dependent expression of receptor genes for glucagon and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1997;29(2):56-9.
73. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(1):13-23.
74. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(9):4382-9.
75. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002;359(9309):824-30.
76. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(11):7402-5.
77. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(5):1092-100.
78. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372(9645):1240-50.

79. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
80. Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2003;19(2):115-23.
81. Harkavyi A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. *British journal of pharmacology*. 2010;159(3):495-501.
82. Harkavyi A, Abuirmeileh A, Lever R, Kingsbury AE, Biggs CS, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *Journal of neuroinflammation*. 2008;5:19.
83. Kim S, Moon M, Park S. Exendin-4 protects dopaminergic neurons by inhibition of microglial activation and matrix metalloproteinase-3 expression in an animal model of Parkinson's disease. *The Journal of endocrinology*. 2009;202(3):431-9.
84. Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(4):1285-90.
85. Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (A β) levels and protects hippocampal neurons from death induced by A β and iron. *Journal of neuroscience research*. 2003;72(5):603-12.
86. Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1. *Current drug targets*. 2004;5(6):565-71.
87. Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, Mouton PR, Duffy K, Mattison JA, et al. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Experimental neurology*. 2007;203(2):293-301.
88. Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Glucagon-like peptide-1 and its cardiovascular effects. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(5):422-8.
89. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
90. Drucker DJ. Glucagon-like Peptide 2. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1999;10(4):153-6.
91. Schmidt PT, Naslund E, Gryback P, Jacobsson H, Hartmann B, Holst JJ, et al. Peripheral administration of GLP-2 to humans has no effect on gastric emptying or satiety. *Regulatory peptides*. 2003;116(1-3):21-5.
92. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(15):7911-6.
93. Wallis K, Walters JR, Forbes A. Review article: glucagon-like peptide 2--current applications and future directions. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(4):365-72.
94. Buchman AL, Katz S, Fang JC, Bernstein CN, Abou-Assi SG. Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(6):962-73.
95. Nagell CF, Wettergren A, Pedersen JF, Mortensen D, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits antral emptying in man, but is not as potent as glucagon-like peptide-1. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(4):353-8.
96. Ghatei MA, Uttenthal LO, Christofides ND, Bryant MG, Bloom SR. Molecular forms of human enteroglucagon in tissue and plasma: plasma responses to nutrient stimuli in health and in disorders of the upper gastrointestinal tract. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;57(3):488-95.

97. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(10):4696-701.
98. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology*. 2001;142(10):4244-50.
99. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *International journal of obesity (2005)*. 2006;30(12):1729-36.
100. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology*. 2004;145(6):2687-95.
101. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology*. 2004;127(2):546-58.
102. Sowden GL, Drucker DJ, Weinschenker D, Swoap SJ. Oxyntomodulin increases intrinsic heart rate in mice independent of the glucagon-like peptide-1 receptor. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2007;292(2):R962-70.
103. Ban K, Kim KH, Cho CK, Sauve M, Diamandis EP, Backx PH, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology*. 2010;151(4):1520-31.
104. Druce MR, Minnion JS, Field BC, Patel SR, Shillito JC, Tilby M, et al. Investigation of structure-activity relationships of Oxyntomodulin (Oxm) using Oxm analogs. *Endocrinology*. 2009;150(4):1712-22.
105. Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia*. 1978;14(1):15-24.
106. Vincent RP, Ashrafian H, Le Roux CW. Mechanisms of disease: the role of gastrointestinal hormones in appetite and obesity. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2008;5(5):268-77.
107. Salera M, Giacomoni P, Pironi L, Cornia G, Capelli M, Marini A, et al. Gastric inhibitory polypeptide release after oral glucose: relationship to glucose intolerance, diabetes mellitus, and obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982;55(2):329-36.
108. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature medicine*. 2002;8(7):738-42.
109. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of comparative and physiological psychology*. 1973;84(3):488-95.
110. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *The Journal of clinical investigation*. 1985;75(4):1144-52.
111. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(2):154-60.
112. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *The American journal of physiology*. 1997;272(4 Pt 2):R1245-51.
113. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *The American journal of physiology*. 1998;274(3 Pt 2):R618-25.
114. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, 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):4255-61.

115. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, et al. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *The Journal of endocrinology*. 2002;174(2):283-8.
116. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4753-8.
117. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
118. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908-13.
119. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194-8.
120. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004;145(6):2607-12.
121. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5510-4.
122. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*. 2005;146(2):845-50.
123. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2116-30.
124. Kumar R, Salehi A, Rehfeld JF, Hoglund P, Lindstrom E, Hakanson R. Proghrelin peptides: Desacyl ghrelin is a powerful inhibitor of acylated ghrelin, likely to impair physiological effects of acyl ghrelin but not of obestatin A study of pancreatic polypeptide secretion from mouse islets. *Regulatory peptides*. 2010;164(2-3):65-70.
125. Gutierrez-Aguilar R, Woods SC. Nutrition and L and K-enteroendocrine cells. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(1):35-41.
126. Maffei C, Manfredi R, Trombetta M, Sordelli S, Storti M, Benuzzi T, et al. Insulin sensitivity is correlated with subcutaneous but not visceral body fat in overweight and obese prepubertal children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(6):2122-8.
127. Bjorntorp P. Obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur Innere Medizin*. 1987;93:443-8.
128. Rushing PA, Lutz TA, Seeley RJ, Woods SC. Amylin and insulin interact to reduce food intake in rats. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2000;32(2):62-5.
129. Air EL, Benoit SC, Blake Smith KA, Clegg DJ, Woods SC. Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2002;72(1-2):423-9.
130. Porte D, Jr., Woods SC. Regulation of food intake and body weight in insulin. *Diabetologia*. 1981;20 Suppl:274-80.
131. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides*. 2006;40(6):375-401.
132. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2008;18(2):158-68.
133. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S37-50.
134. Wang MY, Lee Y, Unger RH. Novel form of lipolysis induced by leptin. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(25):17541-4.
135. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrere B. Regulation of leptin production in humans. *The Journal of nutrition*. 2000;130(12):3127s-31s.

136. Hukshorn CJ, van Dielen FM, Buurman WA, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH. The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(4):504-9.
137. Cammisotto PG, Bendayan M. Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histology and histopathology*. 2007;22(2):199-210.
138. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity research*. 2004;12(6):962-71.
139. Garcia de la Torre N, Rubio MA, Bordiu E, Cabrerizo L, Aparicio E, Hernandez C, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4276-81.
140. Osawa H, Ochi M, Tabara Y, Kato K, Yamauchi J, Takata Y, et al. Serum resistin is positively correlated with the accumulation of metabolic syndrome factors in type 2 diabetes. *Clinical endocrinology*. 2008;69(1):74-80.
141. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2004;53(7):1671-9.
142. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science (New York, NY)*. 2005;307(5717):1909-14.
143. Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):56-66.
144. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AF, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *The New England journal of medicine*. 2010;363(22):2102-13.
145. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(6):1433-8.
146. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):441-7.
147. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(2):459-71.
148. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(1):31-9.
149. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, Thomas GN. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent patents on cardiovascular drug discovery*. 2008;3(3):187-93.
150. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):905-17.
151. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):532-46.
152. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*. 2004;27(1):155-61.
153. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England journal of medicine*. 2010;363(3):245-56.

154. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3067-77.
155. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(7):1426-36.
156. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-52.
157. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(2):297-308.
158. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(2):330-42.
159. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes care*. 2009;32(7):1224-30.
160. Bunck MC, Diamant M, Corner A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes care*. 2009;32(5):762-8.
161. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Annals of surgery*. 2010;251(2):236-43.
162. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, Stefanidis D, Deal SE, Kuwada TS, et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(6):976-82.
163. de Moura EG, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, de Oliveira SL, Galvao Neto MP, et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(2):183-9.
164. Escalona A, Pimentel F, Sharp A, Becerra P, Slako M, Turiel D, et al. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Annals of surgery*. 2012;255(6):1080-5.
165. Cohen RV, Neto MG, Correa JL, Sakai P, Martins B, Schiavon CA, et al. A pilot study of the duodenal-jejunal bypass liner in low body mass index type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(2):E279-82.
166. Breen DM, Rasmussen BA, Kokorovic A, Wang R, Cheung GW, Lam TK. Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nature medicine*. 2012;18(6):950-5.
167. Fernandes M, Atallah AN, Soares BG, Humberto S, Guimaraes S, Matos D, et al. Intra-gastric balloon for obesity. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd004931.
168. Mizrahi M, Ben Ya'acov A, Ilan Y. Gastric stimulation for weight loss. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(19):2309-19.
169. Shikora SA, Bergenstal R, Bessler M, Brody F, Foster G, Frank A, et al. Implantable gastric stimulation for the treatment of clinically severe obesity: results of the SHAPE trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2009;5(1):31-7.

170. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1577-85.
171. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1567-76.
172. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(21):2240-9.
173. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(3):316-23.
174. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991;115(12):956-61.
175. Olbers T, Lonroth H, Fagevik-Olsen M, Lundell L. Laparoscopic gastric bypass: development of technique, respiratory function, and long-term outcome. *Obesity surgery*. 2003;13(3):364-70.
176. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Anderson M. A prospective randomized trial of placement of the laparoscopic adjustable gastric band: comparison of the perigastric and pars flaccida pathways. *Obesity surgery*. 2005;15(6):820-6.
177. Akkary E, Duffy A, Bell R. Deciphering the sleeve: technique, indications, efficacy, and safety of sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2008;18(10):1323-9.
178. Scopinaro N, Gianetta E, Pandolfo N, Anfossi A, Berretti B, Bachi V. [Bilio-pancreatic bypass. Proposal and preliminary experimental study of a new type of operation for the functional surgical treatment of obesity]. *Minerva chirurgica*. 1976;31(10):560-6.
179. Smith BR, Schauer P, Nguyen NT. Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(4):943-64.
180. Ali MR, Fuller WD, Choi MP, Wolfe BM. Bariatric surgical outcomes. *The Surgical clinics of North America*. 2005;85(4):835-52, vii.
181. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obesity surgery*. 1998;8(3):267-82.
182. Miras AD, le Roux CW. Can medical therapy mimic the clinical efficacy or physiological effects of bariatric surgery? *International journal of obesity (2005)*. 2014;38(3):325-33.
183. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *The New England journal of medicine*. 2007;357(8):753-61.
184. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annals of surgery*. 2004;240(3):416-23; discussion 23-4.
185. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(4):543-51.
186. MacDonald KG, Jr., Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 1997;1(3):213-20; discussion 20.
187. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2003;13(5):676-83.
188. O'Keefe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2004;14(1):23-6.
189. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(6):535-42.

190. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *The European respiratory journal*. 2006;28(4):763-71.
191. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(2):112-9.
192. Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Archives of internal medicine*. 1999;159(21):2582-8.
193. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S89-96.
194. Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obesity surgery*. 1999;9(4):385-9.
195. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(14):1724-37.
196. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):547-59.
197. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine*. 2013;273(3):219-34.
198. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, Kalfarentzos F. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI < 50 kg/m². *Obesity surgery*. 2011;21(11):1650-6.
199. Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obesity surgery*. 2006;16(11):1450-6.
200. Angrisani L, Cutolo PP, Formisano G, Nosso G, Vitolo G. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(3):405-13.
201. Sovik TT, Aasheim ET, Taha O, Engstrom M, Fagerland MW, Bjorkman S, et al. Weight loss, cardiovascular risk factors, and quality of life after gastric bypass and duodenal switch: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):281-91.
202. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(21):2709-16.
203. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2906-12.
204. Fetner R, McGinty J, Russell C, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Incretins, diabetes, and bariatric surgery: a review. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2005;1(6):589-97; discussion 97-8.
205. Leibson CL, Williamson DF, Melton LJ, 3rd, Palumbo PJ, Smith SA, Ransom JE, et al. Temporal trends in BMI among adults with diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(9):1584-9.
206. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(2):152-64.
207. Papamargaritis D, Panteliou E, Miras AD, le Roux CW. Mechanisms of weight loss, diabetes control and changes in food choices after gastrointestinal surgery. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(6):616-23.

208. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f5934.
209. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):248-56.e5.
210. Lee WJ, Chong K, Ser KH, Lee YC, Chen SC, Chen JC, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;146(2):143-8.
211. Keidar A, Hershkop KJ, Marko L, Schweiger C, Hecht L, Bartov N, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy for obese patients with type 2 diabetes: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(9):1914-8.
212. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2683-93.
213. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, Manco M, Guidone C, Leccesi L, et al. Effects of biliopancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes care*. 2011;34(3):561-7.
214. Miras AD, Chuah LL, Lascaratos G, Faruq S, Mohite AA, Shah PR, et al. Bariatric surgery does not exacerbate and may be beneficial for the microvascular complications of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(12):e81.
215. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2012;367(8):695-704.
216. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *The lancet oncology*. 2009;10(7):653-62.
217. Christou NV, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis JS. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2008;4(6):691-5.
218. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-32; discussion 32-5.
219. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2009;5(4):469-75.
220. Murr MM, Martin T, Haines K, Torrella T, Dragotti R, Kandil A, et al. A state-wide review of contemporary outcomes of gastric bypass in Florida: does provider volume impact outcomes? *Annals of surgery*. 2007;245(5):699-706.
221. Melissas J. Safety, quality and excellence in bariatric surgery. *Minerva chirurgica*. 2009;64(3):239-52.
222. DeMaria EJ, Pate V, Warthen M, Winegar DA. Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(4):347-55.
223. Alexandrou A, Armeni E, Kouskouni E, Tsoka E, Diamantis T, Lambrinouadaki I. Cross-sectional long-term micronutrient deficiencies after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a pilot study. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013.
224. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(9):544-56.

225. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-11.
226. Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(7):1709-16.
227. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2479-85.
228. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes care*. 2010;33(7):1438-42.
229. Hansen EN, Tamboli RA, Isbell JM, Saliba J, Dunn JP, Marks-Shulman PA, et al. Role of the foregut in the early improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2011;300(5):G795-802.
230. Falken Y, Hellstrom PM, Holst JJ, Naslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):2227-35.
231. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 2009;250(2):234-41.
232. Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(5):1735-40.
233. Korner J, Inabnet W, Febres G, Conwell IM, McMahon DJ, Salas R, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(7):786-95.
234. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of surgery*. 2004;240(2):236-42.
235. Olivan B, Teixeira J, Bose M, Bawa B, Chang T, Summe H, et al. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Annals of surgery*. 2009;249(6):948-53.
236. le Roux CW, Borg C, Wallis K, Vincent RP, Bueter M, Goodlad R, et al. Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Annals of surgery*. 2010;252(1):50-6.
237. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciovisa R, Rao M, Schwarz JM, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(1):15-23.
238. Youssef A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obesity surgery*. 2014;24(2):241-52.
239. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery*. 2007;246(5):780-5.
240. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, Barilli AL, Camellini C, Ganzerla GC, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity in morbidly obese

- patients undergoing biliopancreatic diversion. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2004;36(2):111-5.
241. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006;55(7):2025-31.
242. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes care*. 2009;32(3):375-80.
243. Bose M, Machineni S, Olivan B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(6):1085-91.
244. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng CH, Francois F, Gamagaris Z, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obesity surgery*. 2008;18(9):1089-96.
245. Usinger L, Hansen KB, Kristiansen VB, Larsen S, Holst JJ, Knop FK. Gastric emptying of orally administered glucose solutions and incretin hormone responses are unaffected by laparoscopic adjustable gastric banding. *Obesity surgery*. 2011;21(5):625-32.
246. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obesity surgery*. 2012;22(5):740-8.
247. Valderas JP, Iribarra V, Rubio L, Boza C, Escalona M, Liberona Y, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on glucagon-like peptide 1 levels and glucose homeostasis in non-diabetic subjects. *Obesity surgery*. 2011;21(7):902-9.
248. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA, Melissas J. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. *Annals of surgery*. 2013;257(4):647-54.
249. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(2):298-305.
250. . !!! INVALID CITATION !!!
251. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Annals of surgery*. 2008;247(3):401-7.
252. Borg CM, le Roux CW, Ghatti MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *The British journal of surgery*. 2006;93(2):210-5.
253. Morinigo R, Vidal J, Lacy AM, Delgado S, Casamitjana R, Gomis R. Circulating peptide YY, weight loss, and glucose homeostasis after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Annals of surgery*. 2008;247(2):270-5.
254. Lin E, Gletsu N, Fugate K, McClusky D, Gu LH, Zhu JL, et al. The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;139(7):780-4.
255. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2003;13(1):17-22.
256. Roth CL, Reinehr T, Scherthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Scherthaner G. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2009;19(1):29-35.
257. Morinigo R, Casamitjana R, Moize V, Lacy AM, Delgado S, Gomis R, et al. Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels. *Obesity research*. 2004;12(7):1108-16.

258. Ybarra J, Bobbioni-Harsch E, Chassot G, Huber O, Morel P, Assimacopoulos-Jeannet F, et al. Persistent correlation of ghrelin plasma levels with body mass index both in stable weight conditions and during gastric-bypass-induced weight loss. *Obesity surgery*. 2009;19(3):327-31.
259. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3177-83.
260. Pardina E, Lopez-Tejero MD, Llamas R, Catalan R, Galard R, Allende H, et al. Ghrelin and apolipoprotein AIV levels show opposite trends to leptin levels during weight loss in morbidly obese patients. *Obesity surgery*. 2009;19(10):1414-23.
261. Sundbom M, Holdstock C, Engstrom BE, Karlsson FA. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obesity surgery*. 2007;17(3):304-10.
262. Diniz Mde F, Azeredo Passos VM, Diniz MT. Bariatric surgery and the gut-brain communication--the state of the art three years later. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2010;26(10):925-31.
263. Beckman LM, Beckman TR, Sibley SD, Thomas W, Ikramuddin S, Kellogg TA, et al. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2011;35(2):169-80.
264. le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(8):4521-4.
265. Chandarana K, Drew ME, Emmanuel J, Karra E, Gelegen C, Chan P, et al. Subject standardization, acclimatization, and sample processing affect gut hormone levels and appetite in humans. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2115-26.
266. Pournaras DJ, le Roux CW. Ghrelin and metabolic surgery. *International journal of peptides*. 2010;2010.
267. Pories WJ. Ghrelin? Yes, it is spelled correctly. *Annals of surgery*. 2008;247(3):408-10.
268. Adami GF, Cordera R, Andraghetti G, Camerini GB, Marinari GM, Scopinaro N. Changes in serum ghrelin concentration following biliopancreatic diversion for obesity. *Obesity research*. 2004;12(4):684-7.
269. Garcia-Unzueta MT, Fernandez-Santiago R, Dominguez-Diez A, Vazquez-Salvi L, Fernandez-Escalante JC, Amado JA. Fasting plasma ghrelin levels increase progressively after biliopancreatic diversion: one-year follow-up. *Obesity surgery*. 2005;15(2):187-90.
270. Adami GF, Cordera R, Marinari G, Lamerini G, Andraghetti G, Scopinaro N. Plasma ghrelin concentration in the short-term following biliopancreatic diversion. *Obesity surgery*. 2003;13(6):889-92.
271. Valera Mora ME, Manco M, Capristo E, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Growth hormone and ghrelin secretion in severely obese women before and after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007;15(8):2012-8.
272. Mingrone G, Granato L, Valera-Mora E, Iaconelli A, Calvani MF, Bracaglia R, et al. Ultradian ghrelin pulsatility is disrupted in morbidly obese subjects after weight loss induced by malabsorptive bariatric surgery. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(5):1017-24.
273. Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment--a prospective study. *Obesity surgery*. 2006;16(11):1425-32.
274. Schindler K, Prager G, Ballaban T, Kretschmer S, Riener R, Buranyi B, et al. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on plasma ghrelin, eating behaviour and body weight. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(8):549-54.
275. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obesity surgery*. 2005;15(7):1024-9.

276. Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obesity research*. 2004;12(2):346-50.
277. Fruhbeck G, Diez Caballero A, Gil MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *The New England journal of medicine*. 2004;350(3):308-9.
278. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2009;19(3):357-62.
279. Uzzan B, Catheline JM, Lagorce C, Airinei G, Bon C, Cohen R, et al. Expression of ghrelin in fundus is increased after gastric banding in morbidly obese patients. *Obesity surgery*. 2007;17(9):1159-64.
280. Ram E, Vishne T, Diker D, Gal-Ad I, Maayan R, Lerner I, et al. Impact of gastric banding on plasma ghrelin, growth hormone, cortisol, DHEA and DHEA-S levels. *Obesity surgery*. 2005;15(8):1118-23.
281. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obesity surgery*. 2010;20(5):535-40.
282. Valderas JP, Irribarra V, Boza C, de la Cruz R, Liberona Y, Acosta AM, et al. Medical and surgical treatments for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite: a prospective study controlled for weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1069-75.
283. Garcia-Fuentes E, Garrido-Sanchez L, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Gallego-Perales JL, Rivas-Marin J, et al. Different effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and open biliopancreatic diversion of Scopinaro on serum PYY and ghrelin levels. *Obesity surgery*. 2008;18(11):1424-9.
284. Hedberg J, Hedenstrom H, Karlsson FA, Eden-Engstrom B, Sundbom M. Gastric emptying and postprandial PYY response after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obesity surgery*. 2011;21(5):609-15.
285. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, Askoxylakis I, Metaxari M, Dimitriadis E, et al. Sleeve gastrectomy-a "food limiting" operation. *Obesity surgery*. 2008;18(10):1251-6.
286. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, Csendes A, Valladares H, Herrera E, et al. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obesity surgery*. 2009;19(11):1515-21.
287. Bernstine H, Tzioni-Yehoshua R, Groshar D, Beglaibter N, Shikora S, Rosenthal RJ, et al. Gastric emptying is not affected by sleeve gastrectomy--scintigraphic evaluation of gastric emptying after sleeve gastrectomy without removal of the gastric antrum. *Obesity surgery*. 2009;19(3):293-8.
288. Roberts RE, Glicksman C, Alagband-Zadeh J, Sherwood RA, Akuji N, le Roux CW. The relationship between postprandial bile acid concentration, GLP-1, PYY and ghrelin. *Clinical endocrinology*. 2011;74(1):67-72.
289. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2009;17(9):1671-7.
290. Stock-Damge C, Aprahamian M, Raul F, Marescaux J, Scopinaro N. Small-intestinal and colonic changes after biliopancreatic bypass for morbid obesity. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1986;21(9):1115-23.
291. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011;301(3):R581-600.
292. Hofmann W, van Koningsbruggen GM, Stroebe W, Ramanathan S, Aarts H. As pleasure unfolds. Hedonic responses to tempting food. *Psychological science*. 2010;21(12):1863-70.
293. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *The New England journal of medicine*. 2011;365(17):1597-604.

294. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Annals of surgery*. 2006;243(1):108-14.
295. Dixon AF, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomized blind crossover study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):813-9.
296. Topart P, Becouarn G, Ritz P. Pouch size after gastric bypass does not correlate with weight loss outcome. *Obesity surgery*. 2011;21(9):1350-4.
297. Guijarro A, Suzuki S, Chen C, Kirchner H, Middleton FA, Nadtochiy S, et al. Characterization of weight loss and weight regain mechanisms after Roux-en-Y gastric bypass in rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2007;293(4):R1474-89.
298. Cornicelli M, Noli G, Marinari GM, Adami GF. Dietary habits and body weight at long-term following biliopancreatic diversion. *Obesity surgery*. 2010;20(9):1278-80.
299. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes & metabolism*. 2009;35(6 Pt 2):518-23.
300. Odstrcil EA, Martinez JG, Santa Ana CA, Xue B, Schneider RE, Steffer KJ, et al. The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(4):704-13.
301. MacLean LD, Rhode BM, Nohr CW. Long- or short-limb gastric bypass? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2001;5(5):525-30.
302. Seyfried F, le Roux CW, Bueter M. Lessons learned from gastric bypass operations in rats. *Obesity facts*. 2011;4 Suppl 1:3-12.
303. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *International journal of obesity*. 1981;5(5):457-64.
304. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(10):575-84.
305. Bueter M, Lowenstein C, Ashrafian H, Hillebrand J, Bloom SR, Olbers T, et al. Vagal sparing surgical technique but not stoma size affects body weight loss in rodent model of gastric bypass. *Obesity surgery*. 2010;20(5):616-22.
306. Campos GM, Rabl C, Mulligan K, Posselt A, Rogers SJ, Westphalen AC, et al. Factors associated with weight loss after gastric bypass. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(9):877-83; discussion 84.
307. Heneghan HM, Yimcharoen P, Brethauer SA, Kroh M, Chand B. Influence of pouch and stoma size on weight loss after gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(4):408-15.
308. Langer FB, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Fleischmann E, Reza Hoda MA, Ludvik B, et al. Does gastric dilatation limit the success of sleeve gastrectomy as a sole operation for morbid obesity? *Obesity surgery*. 2006;16(2):166-71.
309. Pommerri F, Foletto M, Allegro G, Bernante P, Prevedello L, Muzzio PC. Laparoscopic sleeve gastrectomy--radiological assessment of fundus size and sleeve voiding. *Obesity surgery*. 2011;21(7):858-63.
310. Deguines JB, Verhaeghe P, Yzet T, Robert B, Cosse C, Regimbeau JM. Is the residual gastric volume after laparoscopic sleeve gastrectomy an objective criterion for adapting the treatment strategy after failure? *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(5):660-6.
311. Braghetto I, Cortes C, Herquinigo D, Csendes P, Rojas A, Mushle M, et al. Evaluation of the radiological gastric capacity and evolution of the BMI 2-3 years after sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2009;19(9):1262-9.
312. Tadross JA, le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33 Suppl 1:S28-32.

313. Dirksen C, Damgaard M, Bojsen-Moller KN, Jorgensen NB, Kielgast U, Jacobsen SH, et al. Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2013;25(4):346-e255.
314. Jorgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Worm D, Hansen DL, et al. Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved beta-cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(9):3044-52.
315. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J, Stathaki M, Daskalakis M, Perisinakis K, et al. Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure? *Obesity surgery*. 2007;17(1):57-62.
316. Bjorklund P, Laurenus A, Een E, Olbers T, Lonroth H, Fandriks L. Is the Roux limb a determinant for meal size after gastric bypass surgery? *Obesity surgery*. 2010;20(10):1408-14.
317. de Jong JR, van Ramshorst B, Gooszen HG, Smout AJ, Tiel-Van Buul MM. Weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding is not caused by altered gastric emptying. *Obesity surgery*. 2009;19(3):287-92.
318. Burton PR, Yap K, Brown WA, Laurie C, O'Donnell M, Hebbard G, et al. Effects of adjustable gastric bands on gastric emptying, supra- and infraband transit and satiety: a randomized double-blind crossover trial using a new technique of band visualization. *Obesity surgery*. 2010;20(12):1690-7.
319. Burton PR, Brown WA. The mechanism of weight loss with laparoscopic adjustable gastric banding: induction of satiety not restriction. *International journal of obesity (2005)*. 2011;35 Suppl 3:S26-30.
320. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(11):4391-9.
321. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, 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. *International journal of obesity (2005)*. 2013;37(11):1452-9.
322. Korner J, Inabnet W, Conwell IM, Taveras C, Daud A, Olivero-Rivera L, et al. Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(9):1553-61.
323. Delin CR, Watts JM, Saebel JL, Anderson PG. Eating behavior and the experience of hunger following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obesity surgery*. 1997;7(5):405-13.
324. Wilson-Perez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Stefater MA, Woods SC, Benoit SC, et al. The effect of vertical sleeve gastrectomy on food choice in rats. *International journal of obesity (2005)*. 2013;37(2):288-95.
325. Zheng H, Shin AC, Lenard NR, Townsend RL, Patterson LM, Sigalet DL, et al. Meal patterns, satiety, and food choice in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;297(5):R1273-82.
326. Ochner CN, Kwok Y, Conceicao E, Pantazatos SP, Puma LM, Carnell S, et al. Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery. *Annals of surgery*. 2011;253(3):502-7.
327. le Roux CW, Bueter M, Theis N, Werling M, Ashrafian H, Lowenstein C, et al. Gastric bypass reduces fat intake and preference. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011;301(4):R1057-66.
328. Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(10):583-90.
329. Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ, Needleman BJ. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surgical endoscopy*. 2013;27(5):1573-8.

330. Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(7):531-47.
331. Benedetti G, Mingrone G, Marcocchia S, Benedetti M, Giancaterini A, Greco AV, et al. Body composition and energy expenditure after weight loss following bariatric surgery. *Journal of the American College of Nutrition*. 2000;19(2):270-4.
332. Carrasco F, Papapietro K, Csendes A, Salazar G, Echenique C, Lisboa C, et al. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity surgery*. 2007;17(5):608-16.
333. Das SK, Roberts SB, McCrory MA, Hsu LK, Shikora SA, Kehayias JJ, et al. Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(1):22-30.
334. Flancbaum L, Choban PS, Bradley LR, Burge JC. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *Surgery*. 1997;122(5):943-9.
335. Werling M, Olbers T, Fandriks L, Bueter M, Lonroth H, Stenlof K, et al. Increased postprandial energy expenditure may explain superior long term weight loss after Roux-en-Y gastric bypass compared to vertical banded gastroplasty. *PloS one*. 2013;8(4):e60280.
336. Bueter M, Lowenstein C, Olbers T, Wang M, Cluny NL, Bloom SR, et al. Gastric bypass increases energy expenditure in rats. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1845-53.
337. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
338. Aron-Wisnewsky J, Dore J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(10):590-8.
339. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA surgery*. 2013;148(6):563-9.
340. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.
341. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, Jr., Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science translational medicine*. 2013;5(178):178ra41.
342. Despres JP. Excess visceral adipose tissue/ectopic fat the missing link in the obesity paradox? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(19):1887-9.
343. Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM, et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia*. 2008;51(10):1901-11.
344. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(4):1594-602.
345. Dirksen C, Hansen DL, Madsbad S, Hvolris LE, Naver LS, Holst JJ, et al. Postprandial diabetic glucose tolerance is normalized by gastric bypass feeding as opposed to gastric feeding and is associated with exaggerated GLP-1 secretion: a case report. *Diabetes care*. 2010;33(2):375-7.
346. Bojsen-Moller KN, Dirksen C, Jorgensen NB, Jacobsen SH, Serup AK, Albers PH, et al. Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes*. 2013.
347. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(3):514-20.

348. Bradley D, Conte C, Mittendorfer B, Eagon JC, Varela JE, Fabbrini E, et al. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and beta cell function. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(12):4667-74.
349. Jacobsen SH, Bojsen-Moller KN, Dirksen C, Jorgensen NB, Clausen TR, Wulff BS, et al. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals. *Diabetologia*. 2013;56(10):2250-4.
350. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *The New England journal of medicine*. 2005;353(3):249-54.
351. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(12):4678-85.
352. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Corrects Postprandial Hypoglycemia After Gastric Bypass. *Gastroenterology*. 2014;146(3):669-80.e2.
353. Aasheim ET, Frigstad SO, Sovik TT, Birkeland KI, Haukeland JW. Hyperinsulinemic hypoglycemia and liver cirrhosis presenting after duodenal switch: a case report. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(4):441-3.
354. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3871-5.
355. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *The American journal of medicine*. 2005;118(1):51-7.
356. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Annals of surgery*. 2010;252(6):966-71.
357. Foo J, Krebs J, Hayes MT, Bell D, Macartney-Coxson D, Croft T, et al. Studies in insulin resistance following very low calorie diet and/or gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2011;21(12):1914-20.
358. Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, et al. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and beta-cell Function in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2013;62(9):3027-32.
359. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell metabolism*. 2008;8(3):201-11.
360. Ramos AC, Galvao Neto MP, de Souza YM, Galvao M, Murakami AH, Silva AC, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI<30 kg/m² (LBMI). *Obesity surgery*. 2009;19(3):307-12.
361. Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, Roesch SL, Petrick AT, Gabrielsen J, et al. A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes care*. 2013;36(7):1859-64.
362. Jansen PL, van Werven J, Aarts E, Berends F, Janssen I, Stoker J, et al. Alterations of hormonally active fibroblast growth factors after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2011;29(1):48-51.
363. Pournaras DJ, le Roux CW. Are bile acids the new gut hormones? Lessons from weight loss surgery models. *Endocrinology*. 2013;154(7):2255-6.
364. Ahmad NN, Pfalzer A, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass normalizes the blunted postprandial bile acid excursion associated with obesity. *International journal of obesity (2005)*. 2013;37(12):1553-9.

365. Steinert RE, Peterli R, Keller S, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Peters T, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: a 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2013;21(12):E660-8.
366. Kohli R, Setchell KD, Kirby M, Myronovych A, Ryan KK, Ibrahim SH, et al. A surgical model in male obese rats uncovers protective effects of bile acids post-bariatric surgery. *Endocrinology*. 2013;154(7):2341-51.
367. Kohli R, Bradley D, Setchell KD, Eagon JC, Abumrad N, Klein S. Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(4):E708-12.
368. Stefater MA, Sandoval DA, Chambers AP, Wilson-Perez HE, Hofmann SM, Jandacek R, et al. Sleeve gastrectomy in rats improves postprandial lipid clearance by reducing intestinal triglyceride secretion. *Gastroenterology*. 2011;141(3):939-49.e1-4.
369. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(8):678-93.
370. Ryan KK, Kohli R, Gutierrez-Aguilar R, Gaitonde SG, Woods SC, Seeley RJ. Fibroblast growth factor-19 action in the brain reduces food intake and body weight and improves glucose tolerance in male rats. *Endocrinology*. 2013;154(1):9-15.
371. Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, German J, Fischer JD, Ogimoto K, et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats. *Diabetes*. 2010;59(7):1817-24.
372. Ogundare M, Theofilopoulos S, Lockhart A, Hall LJ, Arenas E, Sjoval J, et al. Cerebrospinal fluid steroidomics: are bioactive bile acids present in brain? *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(7):4666-79.
373. Keitel V, Gorg B, Bidmon HJ, Zemtsova I, Spomer L, Zilles K, et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia*. 2010;58(15):1794-805.
374. Brethauer SA. Sleeve gastrectomy. *The Surgical clinics of North America*. 2011;91(6):1265-79, ix.
375. Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(3):e21-6.
376. Birkmeyer NJ, Dimick JB, Share D, Hawasli A, English WJ, Genaw J, et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(4):435-42.
377. Sanchez-Santos R, Masdevall C, Baltasar A, Martinez-Blazquez C, Garcia Ruiz de Gordejuela A, Ponsi E, et al. Short- and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry. *Obesity surgery*. 2009;19(9):1203-10.
378. Lazoura O, Zacharoulis D, Triantafyllidis G, Fanariotis M, Sioka E, Papamargaritis D, et al. Symptoms of gastroesophageal reflux following laparoscopic sleeve gastrectomy are related to the final shape of the sleeve as depicted by radiology. *Obesity surgery*. 2011;21(3):295-9.
379. Carter PR, LeBlanc KA, Hausmann MG, Kleinpeter KP, deBarros SN, Jones SM. Association between gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2011;7(5):569-72.
380. Keidar A, Appelbaum L, Schweiger C, Elazary R, Baltasar A. Dilated upper sleeve can be associated with severe postoperative gastroesophageal dysmotility and reflux. *Obesity surgery*. 2010;20(2):140-7.
381. Howard DD, Caban AM, Cendan JC, Ben-David K. Gastroesophageal reflux after sleeve gastrectomy in morbidly obese patients. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2011;7(6):709-13.
382. Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2011;7(4):510-5.

383. Hakeam HA, O'Regan PJ, Salem AM, Bamehriz FY, Eldali AM. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on iron indices: 1 year follow-up. *Obesity surgery*. 2009;19(11):1491-6.
384. Gehrler S, Kern B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Peterli R. Fewer nutrient deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. *Obesity surgery*. 2010;20(4):447-53.
385. Diamantis T, Apostolou KG, Alexandrou A, Griniatsos J, Felekouras E, Tsigris C. Review of long-term weight loss results after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(1):177-83.
386. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(6):707-13.
387. Waring WS, Evans LE, Kirkpatrick CT. Glycolysis inhibitors negatively bias blood glucose measurements: potential impact on the reported prevalence of diabetes mellitus. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(7):820-3.
388. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clinical endocrinology*. 2009;70(4):615-22.
389. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987;2(8571):1300-4.
390. Savage AP, Adrian TE, Carolan G, Chatterjee VK, Bloom SR. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut*. 1987;28(2):166-70.
391. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
392. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*. 1999;22(9):1462-70.
393. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(3):295-301.
394. Hofso D, Jenssen T, Bollerslev J, Ueland T, Godang K, Stumvoll M, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;164(2):231-8.
395. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993;42(11):1663-72.
396. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell metabolism*. 2006;4(3):223-33.
397. Melissas J, Leventi A, Klinaki I, Perisinakis K, Koukouraki S, de Bree E, et al. Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy: a prospective study. *Annals of surgery*. 2013;258(6):976-82.
398. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
399. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, Alessandri G, Fantini A, Leonetti F, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2010;20(1):50-5.
400. Kanat M, Winnier D, Norton L, Arar N, Jenkinson C, DeFronzo RA, et al. The relationship between {beta}-cell function and glycated hemoglobin: results from the veterans administration genetic epidemiology study. *Diabetes care*. 2011;34(4):1006-10.
401. Vincent RP, le Roux CW. Changes in gut hormones after bariatric surgery. *Clinical endocrinology*. 2008;69(2):173-9.

402. Stefater MA, Wilson-Perez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Seeley RJ. All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. *Endocrine reviews*. 2012;33(4):595-622.
403. Yehoshua RT, Eidelman LA, Stein M, Fichman S, Mazor A, Chen J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy--volume and pressure assessment. *Obesity surgery*. 2008;18(9):1083-8.
404. Vecht J, Masclee AA, Lamers CB. The dumping syndrome. Current insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1997;223:21-7.
405. Laurenus A, Olbers T, Naslund I, Karlsson J. Dumping syndrome following gastric bypass: validation of the dumping symptom rating scale. *Obesity surgery*. 2013;23(6):740-55.
406. Sigstad H. A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal. *Acta medica Scandinavica*. 1970;188(6):479-86.
407. Arts J, Caenepeel P, Bisschops R, Dewulf D, Holvoet L, Piessevaux H, et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(4):432-7.
408. Mehagnoul-Schipper DJ, Lenders JW, Willemsen JJ, Hopman WP. Sympathoadrenal activation and the dumping syndrome after gastric surgery. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2000;10(5):301-8.
409. 1983 metropolitan height and weight tables. *Statistical bulletin (Metropolitan Life Foundation)*. 1983;64(1):3-9.
410. McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: long-term function and quality of life. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(6):1568-72.
411. Pimpalwar A, Najmaldin A. Results of laparoscopic antireflux procedures in neurologically impaired children. *Seminars in laparoscopic surgery*. 2002;9(3):190-6.
412. Mallory GN, Macgregor AM, Rand CS. The Influence of Dumping on Weight Loss After Gastric Restrictive Surgery for Morbid Obesity. *Obesity surgery*. 1996;6(6):474-8.
413. Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lonn L, Sjostrom L, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Annals of surgery*. 2006;244(5):715-22.
414. Kenler HA, Brolin RE, Cody RP. Changes in eating behavior after horizontal gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(1):87-92.
415. Deitel M. The change in the dumping syndrome concept. *Obesity surgery*. 2008;18(12):1622-4.
416. Kafri N, Valfer R, Nativ O, Shiloni E, Hazzan D. Health behavior, food tolerance, and satisfaction after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2011;7(1):82-8.
417. Baumann T, Kuesters S, Grueneberger J, Marjanovic G, Zimmermann L, Schaefer AO, et al. Time-resolved MRI after ingestion of liquids reveals motility changes after laparoscopic sleeve gastrectomy--preliminary results. *Obesity surgery*. 2011;21(1):95-101.
418. Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005;20(5):517-25.
419. Sanjeevi A. Gastric motility. *Current opinion in gastroenterology*. 2007;23(6):625-30.
420. Yamashita Y, Toge T, Adrian TE. Gastrointestinal hormone in dumping syndrome and reflux esophagitis after gastric surgery. *Journal of smooth muscle research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanishi*. 1997;33(2):37-48.
421. Papamargaritis D, le Roux CW, Sioka E, Koukoulis G, Tzovaras G, Zacharoulis D. Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(2):192-201.

422. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM, McLaughlin T. Glucose-stimulated insulin secretion in gastric bypass patients with hypoglycemic syndrome: no evidence for inappropriate pancreatic beta-cell function. *Obesity surgery*. 2010;20(8):1110-6.
423. Scavini M, Pontiroli AE, Folli F. Asymptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric banding. *The New England journal of medicine*. 2005;353(26):2822-3.
424. Guldstrand M, Ahren B, Adamson U. Improved beta-cell function after standardized weight reduction in severely obese subjects. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003;284(3):E557-65.
425. Utzschneider KM, Carr DB, Barsness SM, Kahn SE, Schwartz RS. Diet-induced weight loss is associated with an improvement in beta-cell function in older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2704-10.