



# Bariatrik Cerrahi Sonrası Barsak Metabolizması ve Barsak Mikrocerrahisi

**Dr. Volkan Genç**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi ABD

Meme-Endokrin ve Metabolizma Cerrahisi

**50.**

**ULUSAL  
DİYABET KONGRESİ**

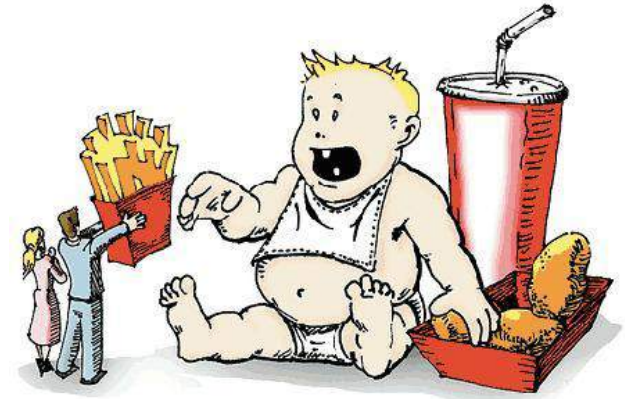
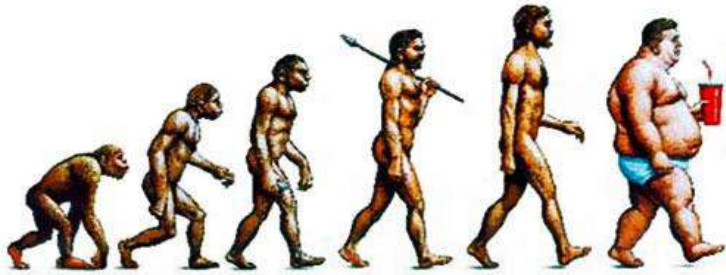
23 - 27 Nisan 2014 Rixos Sungate Hotel - Beldibi / Antalya



TÜRK DİABET CEMİYETİ



TÜRKİYE DİYABET VAKFI



# !!!! PANDEMI !!!!



1980 - 2004

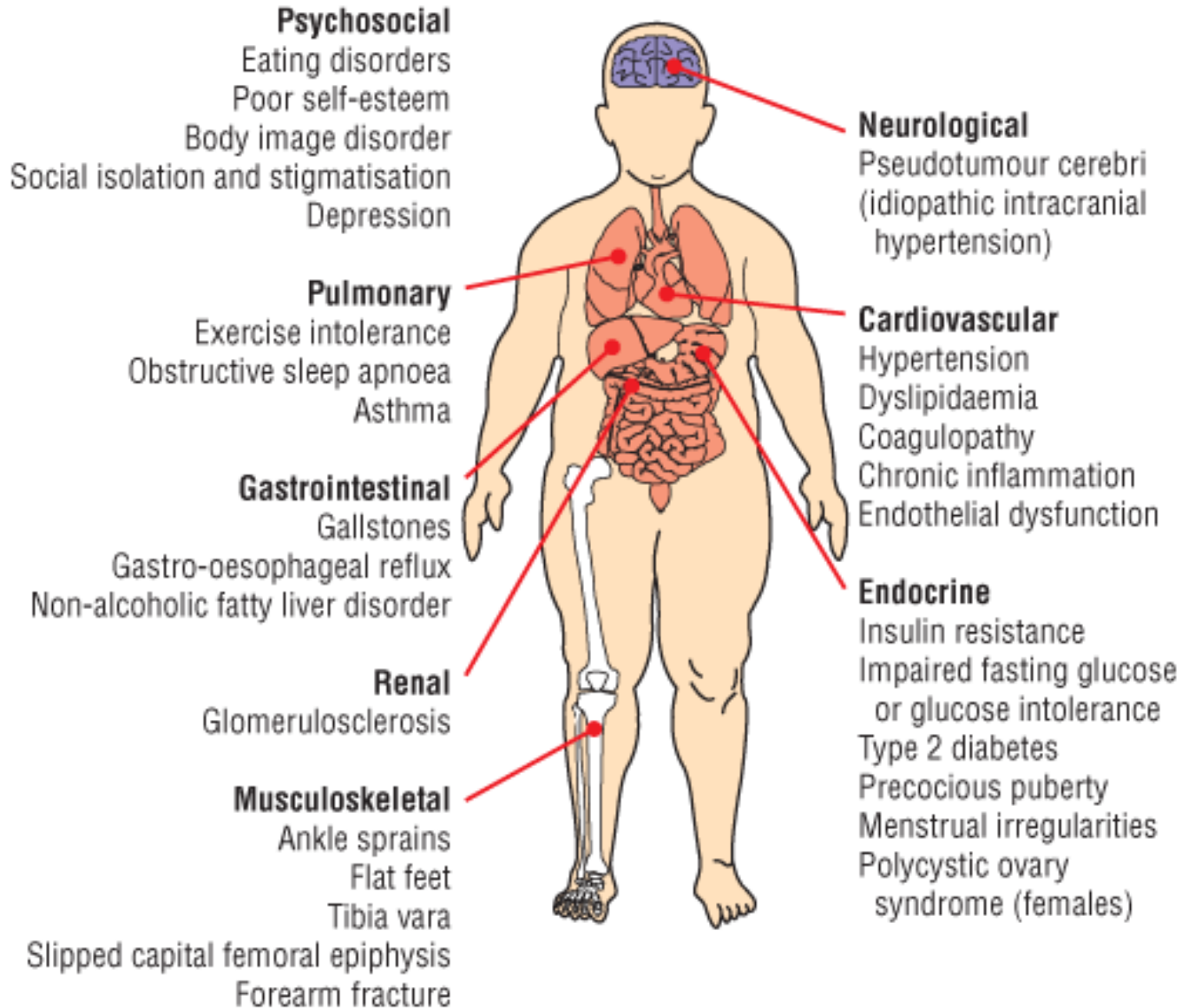
*JAMA*, , 2012—Vol 307, No. 5



1990 - 2005

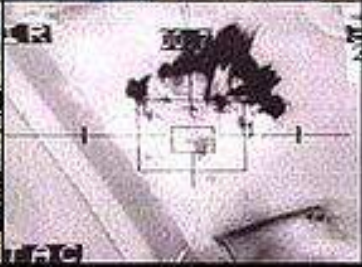
*BMC Public Health*2006, 6:92

# Obezite ile İlişkili Hastalıklar

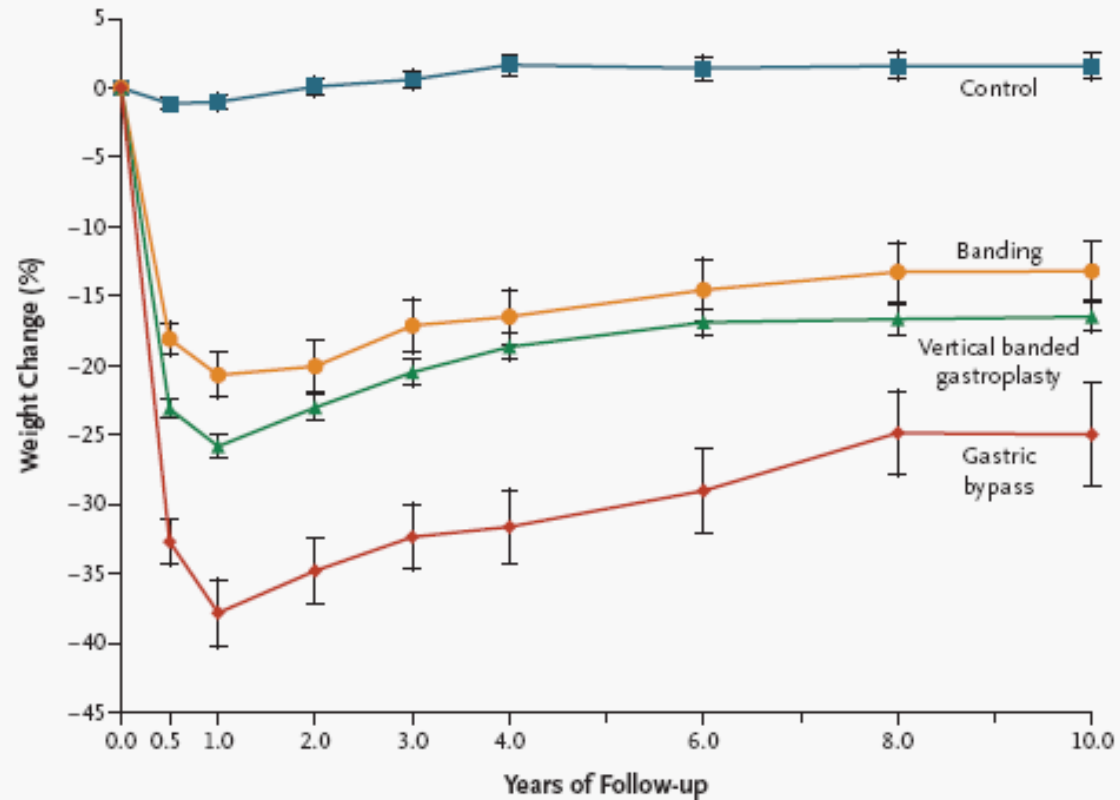




# MALİYET



**SONUÇ!!!!!!**



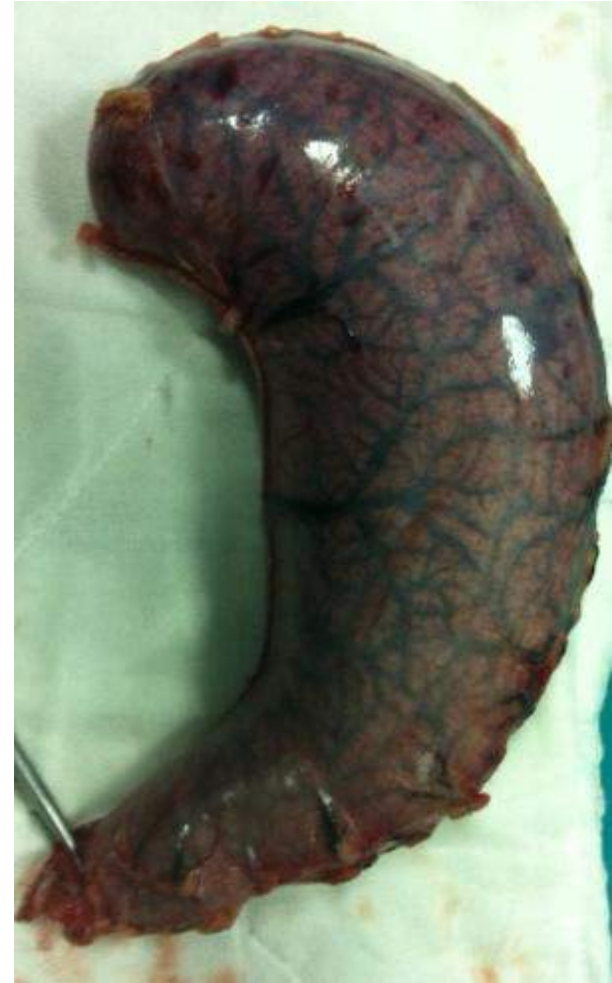
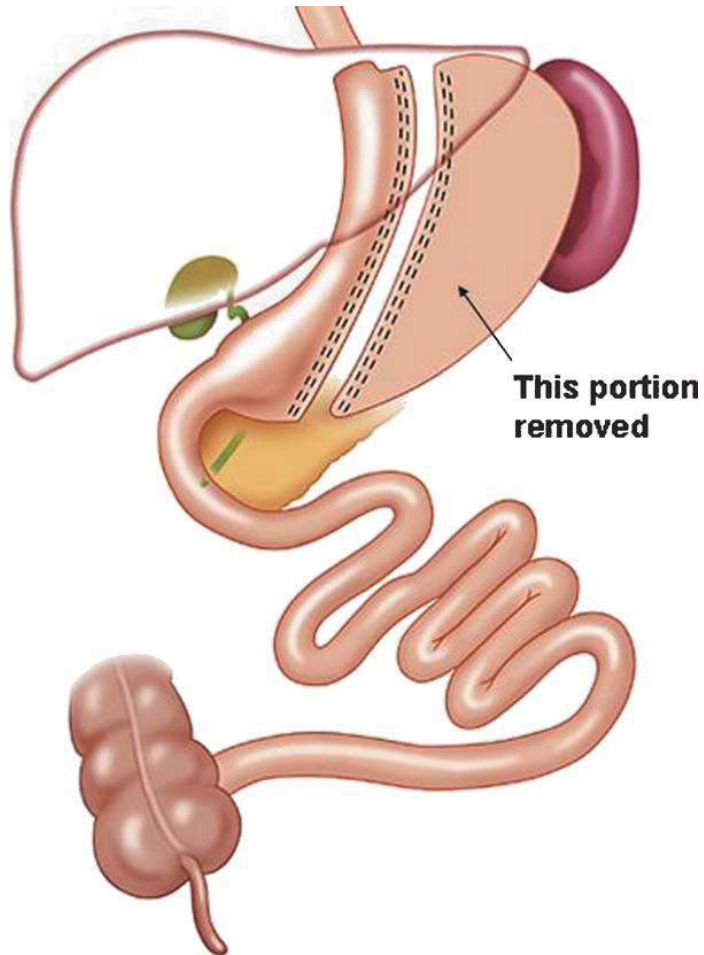
**No. of Subjects**

Control	627	585	594	587	577	563	542	535	627
Banding	156	150	154	153	149	150	147	144	156
Vertical banded gastroplasty	451	438	438	438	429	417	412	401	451
Gastric bypass	34	34	34	34	33	32	32	29	34

**Figure 1. Weight Changes among Subjects in the SOS Study over a 10-Year Period.**

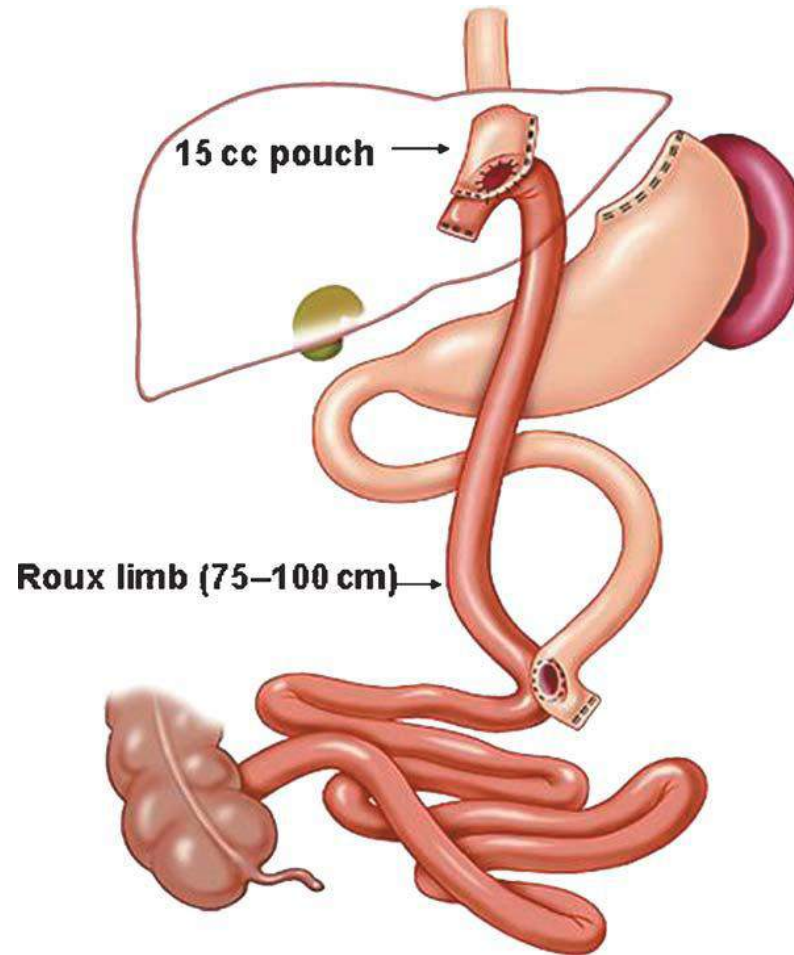
All data are for subjects who completed 10 years of the study. The average weight change in the entire group of surgically treated subjects was almost identical to that in the subgroup of subjects who underwent vertical banded gastroplasty. The I bars represent the 95 percent confidence intervals.

# Laparoskopik Sleeve Gastrektomi

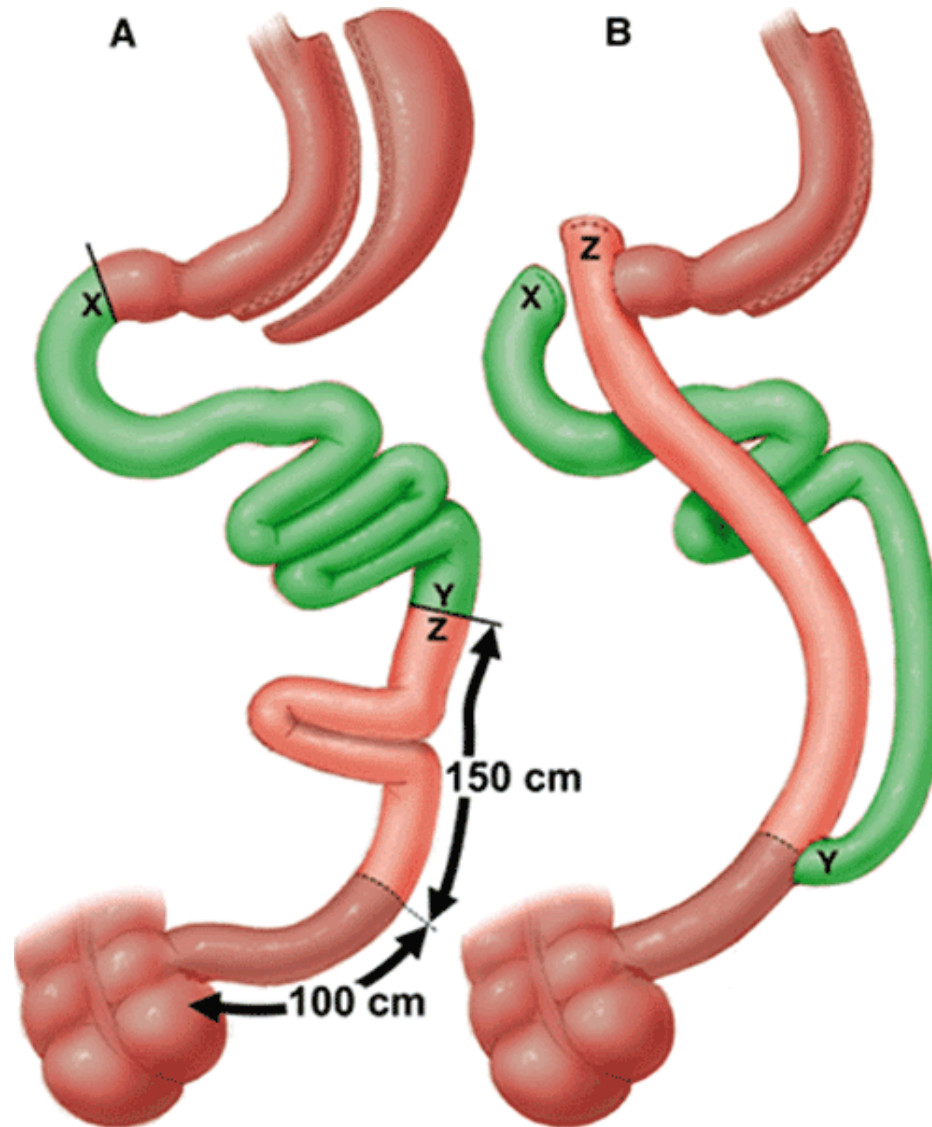




# Laparoskopik Roux en-Y Gastrik Bypass

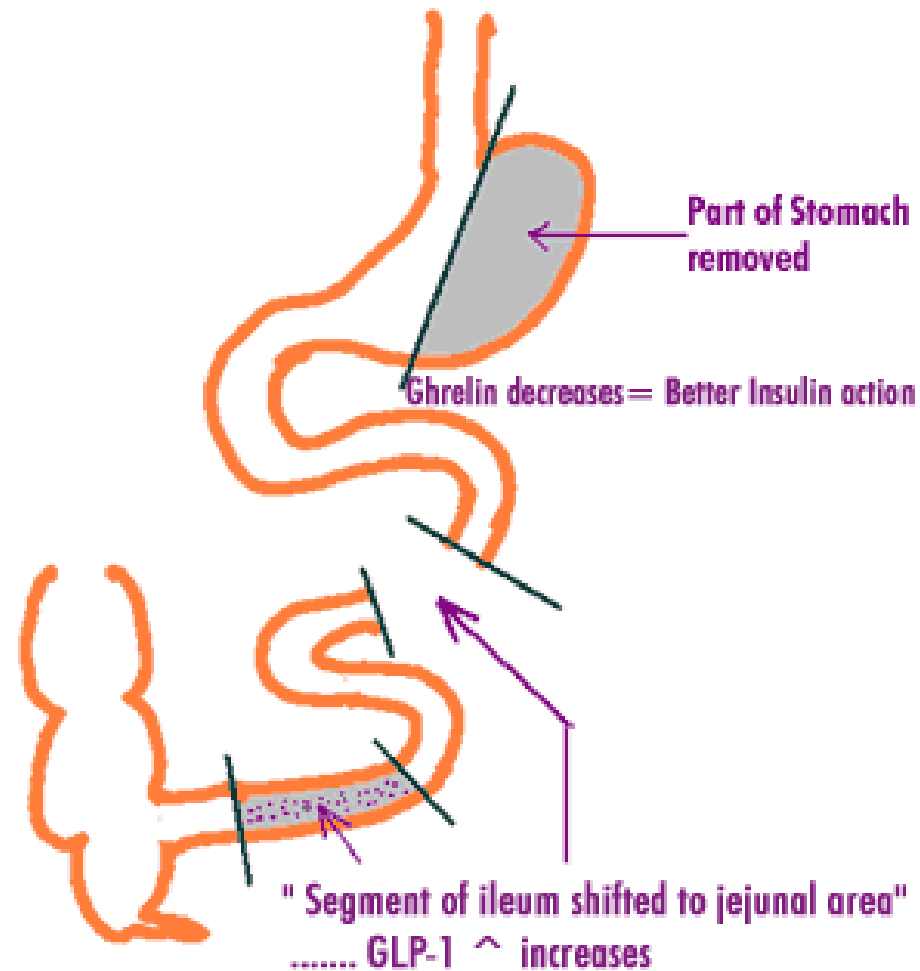


# Laparoskopik BPD + Dodenal Switch





# Laparoskopik ileal interpozisyon +SG





# Obezite Cerrahisi Sonuçları



	Tam yanıt (%)	Düzelme (%)
Diyabet*	78	87
Hipertansiyon**	62	79
Uyku apnesi***	78	86
Hiperlipidemi****	66	95
NAYKH*****	83	
Nekroinflamatuvar aktivite *****	93	



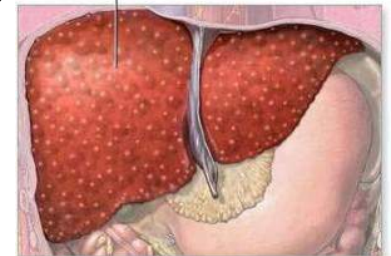
\* *Am J Med 2009; 122:248–256. (621 çalışma 135126 hasta)*

\*\* *JAMA 2004; 292:1724–1737 (136 çalışma, 22094 hasta)*

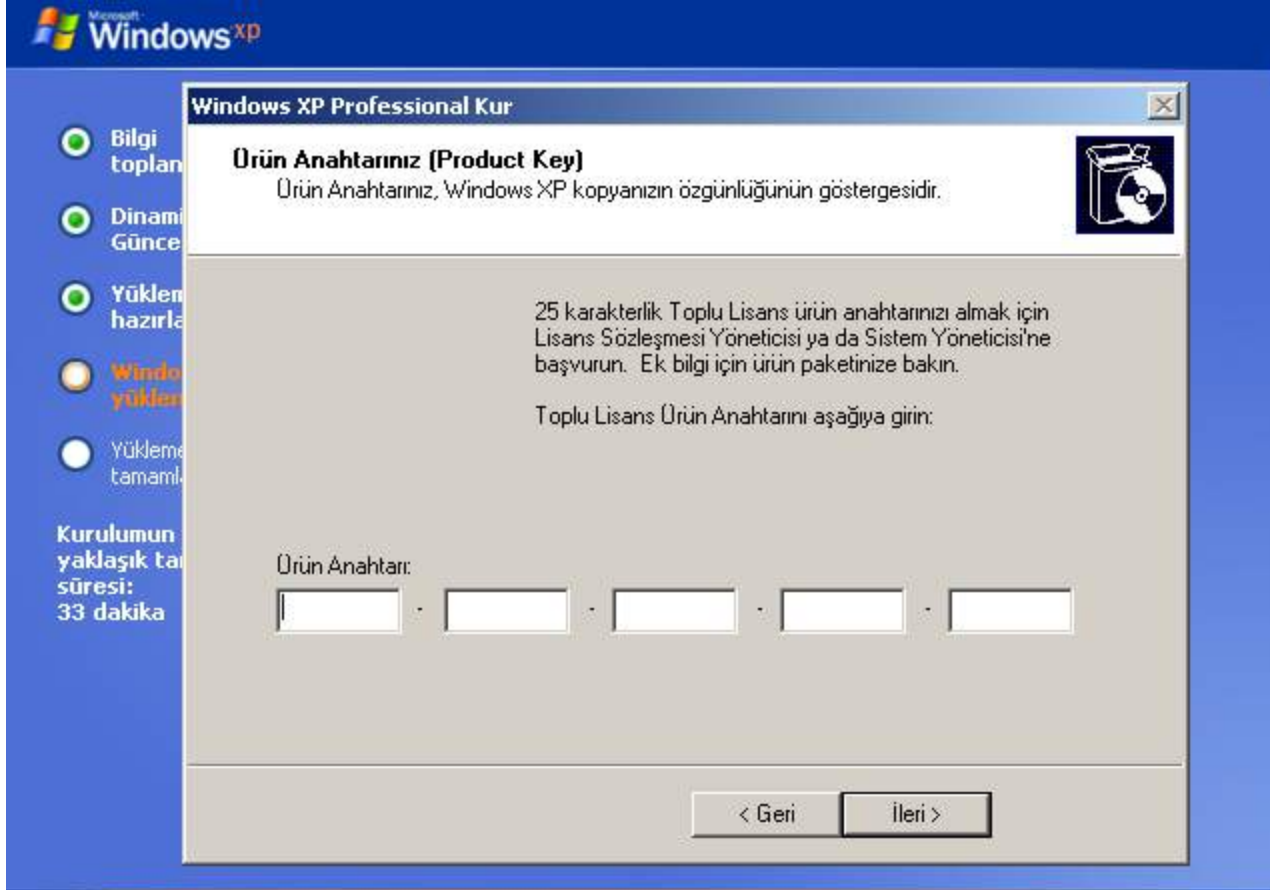
\*\*\* *Am J Med. 2009;122(6):535–42 (12 çalışma, 342 hasta)*

\*\*\*\* *Surg Obes Relat Dis. 2012 Mar 23*

\*\*\*\*\* *Dig. Dis. 28(1), 274–279 (2010).*



# Peki nasıl?



**Yeniden Programlama!**

# Yeniden programlama

## Diyabet rezolusyonu-I

- **Foregut hipotezi:** İntestinal foregut (hormonal yönden çok aktif olan duodenum ve proksimal jejenum) sindirim devamlılığından uzaklaştırılıyor
  - Ghrelinden zengin gastrik fundusun rezeksiyonu (BPD, İİ ve SG) veya bypassı (RYGBP) ghrelin salınımında azalma
  - Gıdaların erken terminal ileuma varışı T2DM'in kilo kaybından bağımsız düzelmesine neden olmakta



# Yeniden programlama

## Diyabet rezolusyonu-II

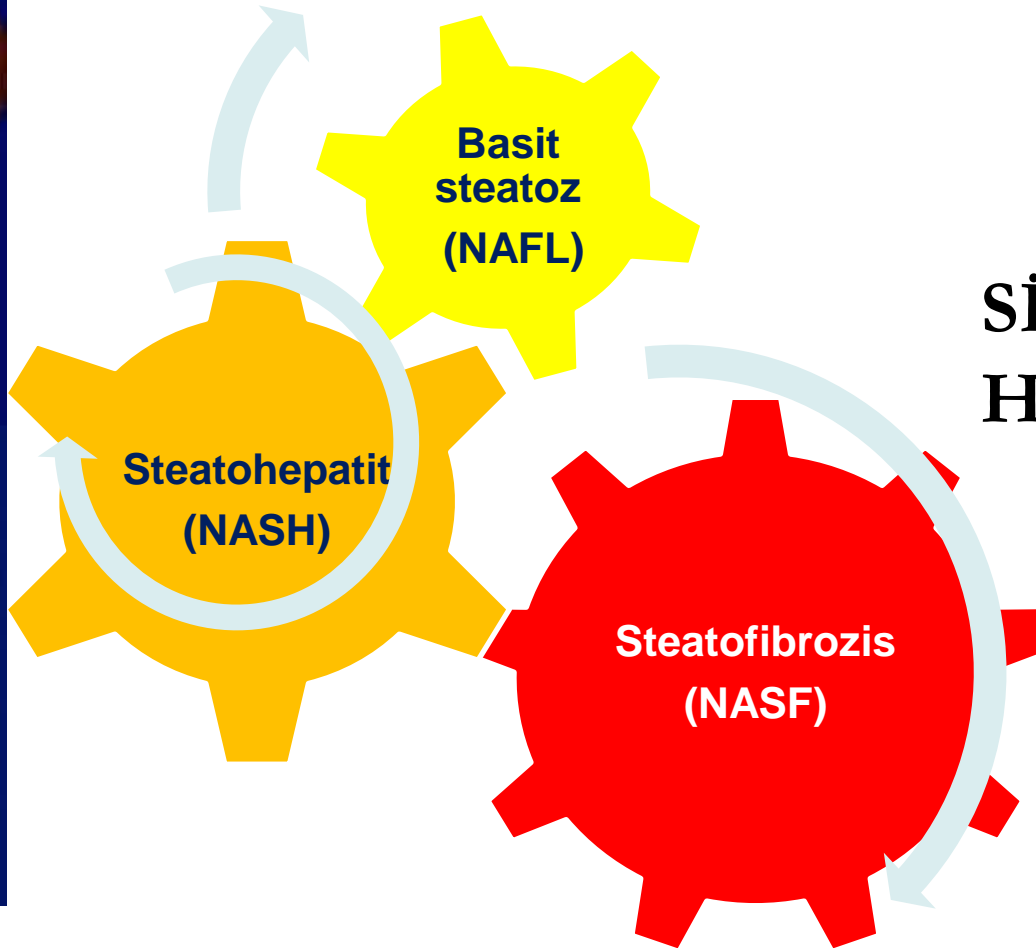
- **Hindgut hipotezi:** Yenilen gıdaların distale hızlı geçişi, kilo ↓
  - İleumda nutrient zengin kimus varlığı; gastrointestinal motiliteyi ↓, gastrik boşalma hızını ↓, ince barsak transiti ↓ ve sonuç gıda alımı ↓ \*
  - Nörohormonal mekanizmalar: PYY, GLP-1, GIP, nörotensin ve enteroglukagon (bazal ve yemek sonrası salınımları ↑)

\* [Physiol Behav. 1984 Oct;33\(4\):601-9.](#)

**The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats.**

[Koopmans HS](#), [Ferri GL](#), [Sarson DL](#), [Polak JM](#), [Bloom SR](#).

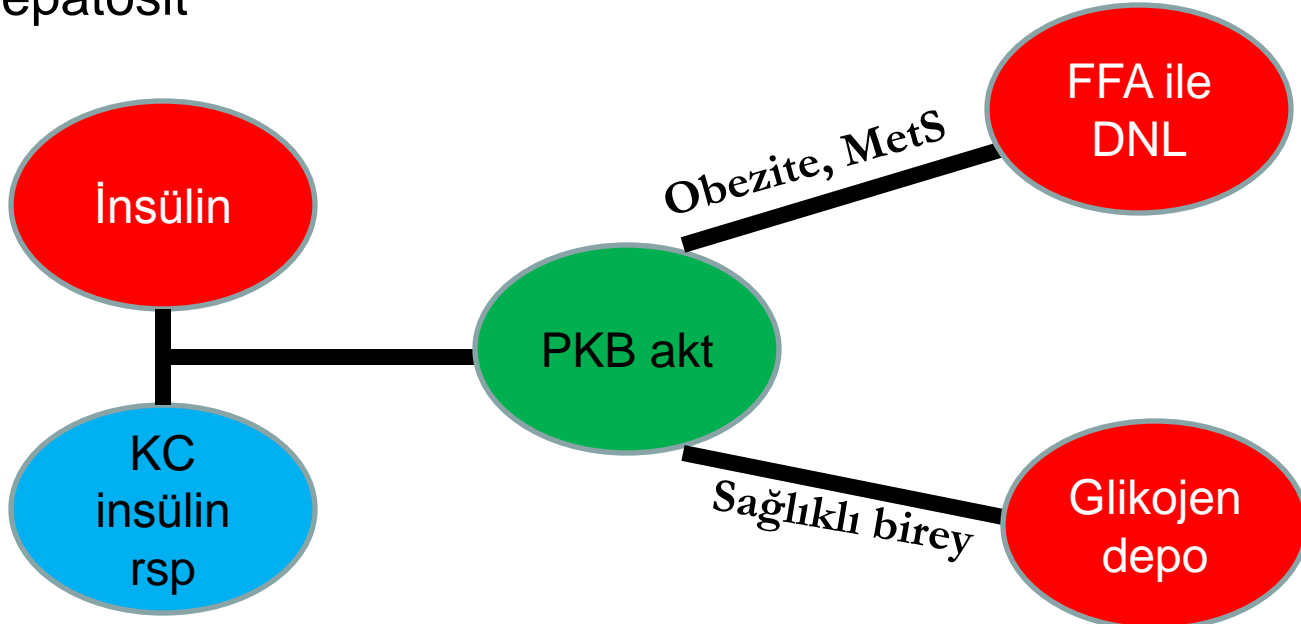
# Obezite – Dislipidemi- Hepatik Lezyon



**SİROZ** ve  
**HCC riski ↑**

# NAFL niçin geliřir?

- Obezite, MetS insülin direncine yol açmakta
- Memelilerde insülin direnci 3 hücre tipinde ortaya çıkmakta
  - Adipozit
  - İskelet kas hücreleri
  - Hepatosit

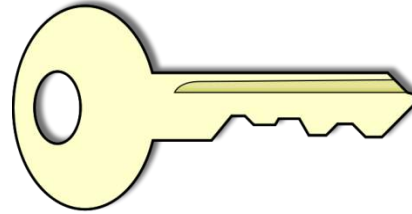


# NAFL niçin geliřir?

- DNL'de iki önemli enzim

- Yağ asidi sentaz (FAS)

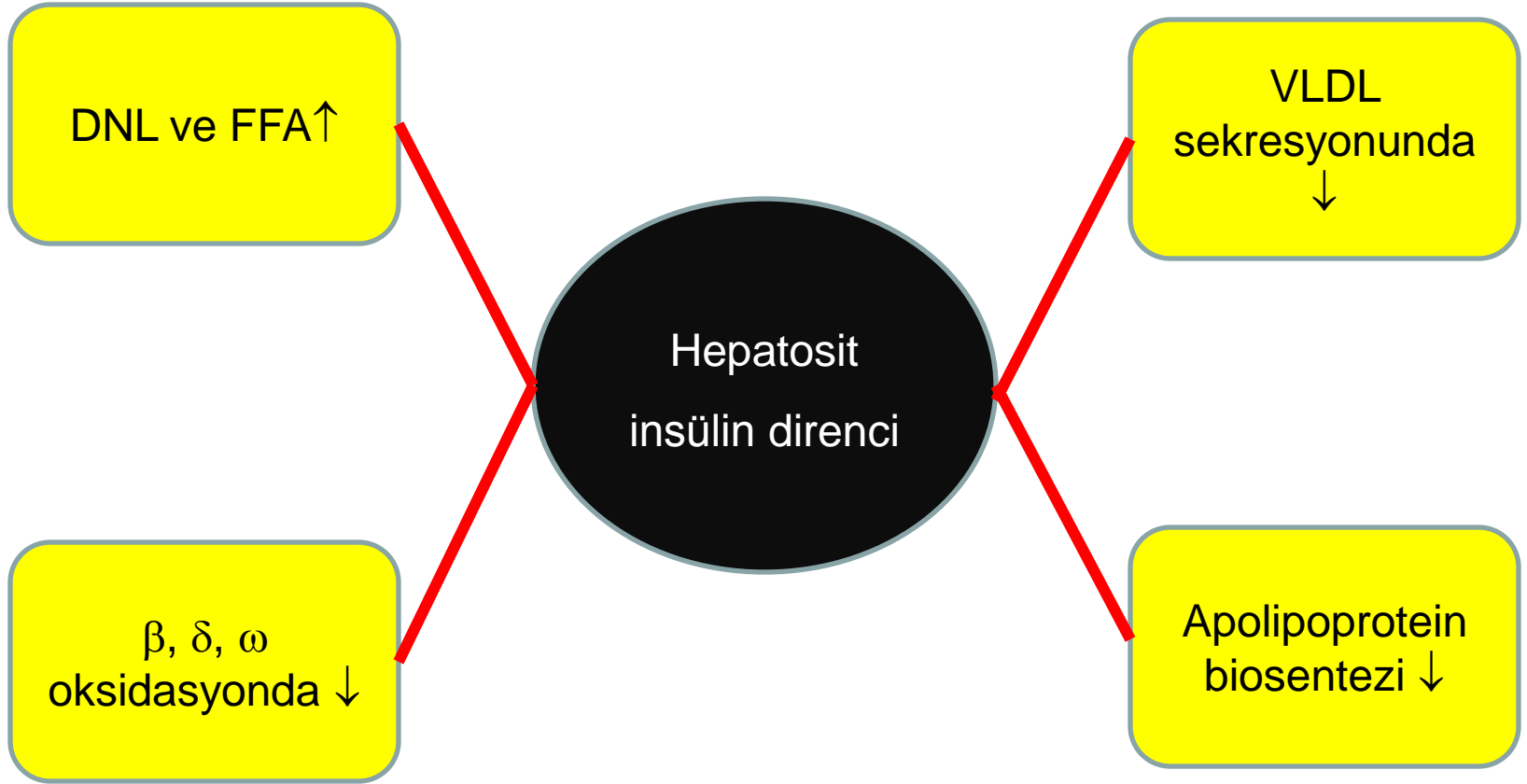
- Acyl CoA karboksilaz



- FFA'ların büyük kısmı TG oluşumu ile ilişkili ve TG'ler kısmen nontoksik kabul edilmekte
- FFA kendi veya metabolitleri ise;
  - Hepatosit hasarı
  - İnflamasyonun řiddetlenmesi
  - Mitekondrial ekletron transportunda bozulma
  - Hücre membran bozukluđu ve lipotoksisite



**Obezite, MetS → Sonuç !**



**Lipotoksisite ve Apoptozis**

**Steatoz → Siroz**

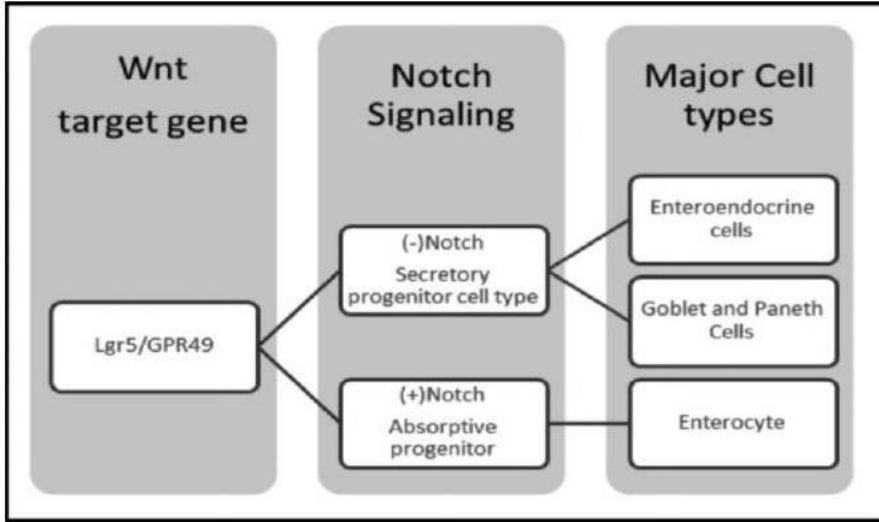
# Enteroendokrin Sistem

- Memelilerdeki en büyük endokrin organ

*Açık hücreler*; luminal içerik ile mikrovilluslar üzerindeki kemoreseptörler aracılığıyla temas halinde

*Kapalı hücreler*; lüminal içerik ile direk teması yok, indirek olarak (nöral ve humoral mekanizmalar)

## Barsak kök hücrelerinden diferansiyasyon

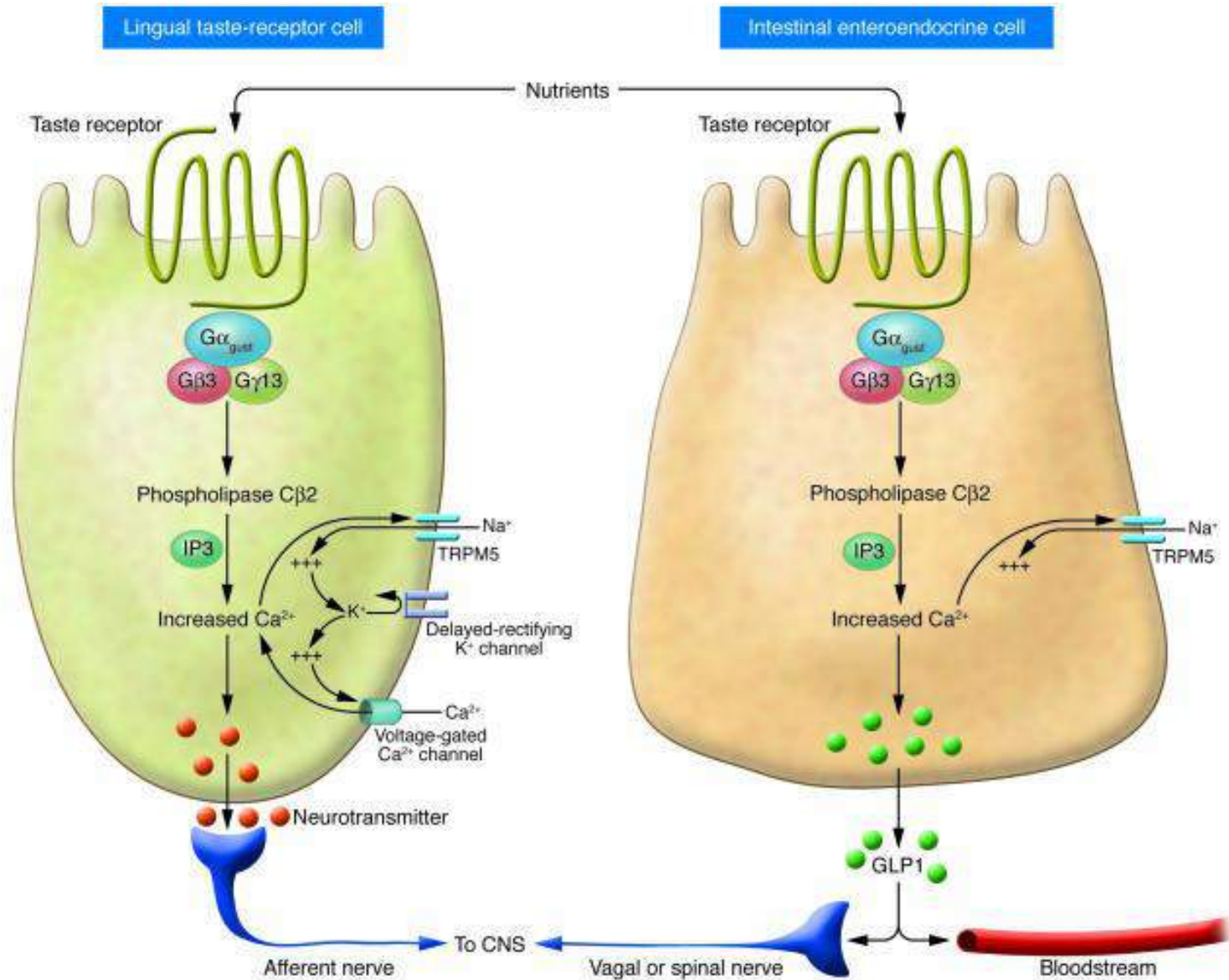


# Enteroendokrin Sistem

- Hızlı mitoz geçiren spesifik epitelyal hücreler (tüm epitelyal hücrelerin çok küçük bir kısmı)

Cell type	Hormone/peptide	Cell location
$\alpha$	Glucagon	Pancreas
D	Somatostatin	Pancreas
F or PP cells	Pancreatic polypeptide	Pancreas, small intestine, and large intestine
G	Gastrin	Stomach
I	Cholecystokinin	Small intestine
K	GIP	Small intestine
L	GLP-1, GLP-2, oxyntomodulin, PYY	Small intestine, large intestine, and colon
P or X	Ghrelin	Stomach and small intestine
Enterochromaffin cells	Serotonin	Pancreas, stomach, small and large intestine

# *EES Nutrisyonel sensörleri (kemoreseptörler)*







# GLP-1 (Anoreksijenik hormon)



- İnkretin
- Distal ince barsak ve proksimal kolon L hc.den salgılanmakta
- Beslenme sonrası pankreastan insülin sekresyonunu  $\uparrow$  (GLP-1 = TGR5 rsp)
- Bu rsp.ler ayrıca beyin, böbrek, enterik sinir sistemi, hepatosit ve safra kanalı hc. de de var
- FFA  $\beta$  oksidasyonu  $\uparrow$  ve KC TG depoları ile FFA  $\downarrow$



## GLP-1 (Anoreksijenik hormon)



- Sistemik ve hepatik insülin sensitivitesini düzeltmekte
- İştahı ↓ ve mide boşalmasını geciktirir
- Bariatrik cerrahi sonrası artan intralüminal safra asidide GLP-1 salınımını uyarmakta
- GLP-1 analogları hepatosit lipotoksitesini ↓
- Tip 2 DM ve NASH tedavisinde GLP-1 analogları yada GLP-1'in hızla yıkımına neden olan Dipeptidil Peptidaz-IV enzim inhibitörleri ?



# GIP



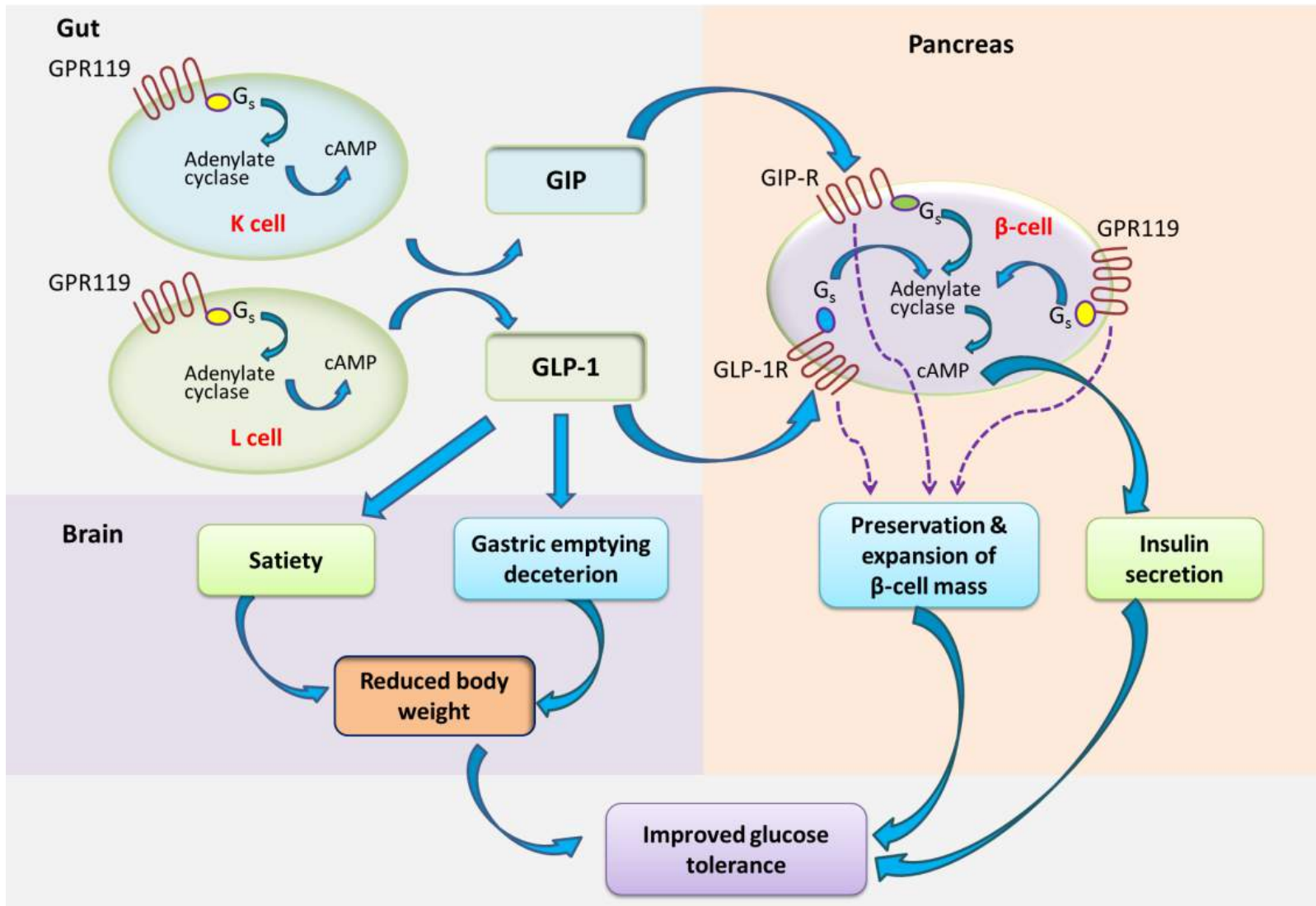
- İnkretin
- Proksimal ince barsak, duodenum K hc.den salınmakta
- Yarı ömrü 5-7 dk, Dipeptidil Peptidaz-IV enzimi ile hızlı yıkım
- GLP-1 gibi beslenmeyi takiben insülin salınımını ↑
- Pankreas  $\beta$  hc. proliferasyonunu, glukoz sensitivitesini ve sağkalım süresini ↑
- Diyetteki glukoz ve yağ GIP salınımı için potent uyaran



# GIP



- GIP-R; pankreas, mide, ince barsak, yağ dokusu, adrenal korteks, hipofiz, kalp, testis, endotelyal hücreler, kemik, beyin ve SSS'de yer almakta
- Glukoz metabolizmasına ek olarak lipid hemaostazisinde anahtar rol oynamakta
- Adipoz dokuda FFA reesterifikasyonu ve akümülyasyonunu  $\uparrow$ , NASH olan hastalarda GIP analogları FFA biosentez ve akümülyasyonunu  $\uparrow$  dolayısıyla nondiyabetik NASH olan hastalarda GIP antagonistleri yararlı olabilir





## GLP-2



- Beslenmeyi takiben (KH ve lipid potent stimulatör) salınımı $\uparrow$  (L hc.)
- Dipeptidil Peptidaz-IV enzimi ile yıkılmakta
- Y.ö 7-8 dk. ve GLP-1'den uzun
- İntestinal mukoza büyümesini ve kan akımını stimüle eder, glukagon sekresyonunu $\uparrow$ , mide boşalmasını ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eder
- Kısa barsak sendromu tedavisi için onaylanmıştır





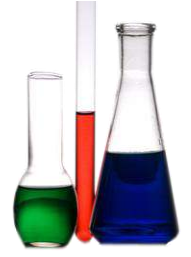
## GLP-2



- Postprandial FFA üzerine GLP-1'e zıt etkili. GLP-1 lipit depolanması ve DNL'i inhibe ederek GLP-2 lipoprotein sekresyon ve emilimini  $\uparrow$
- Bariatrik cerrahiyi takiben safra asidi akımı  $\uparrow$   $\rightarrow$  GLP-1 ve 2  $\uparrow$
- Sinerjistik etki



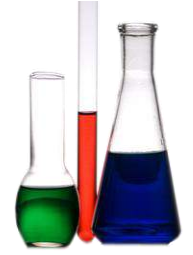
# Oxyntomodulin



- Proglukagon yıkım ürünü, ayrıca ince barsak L hc. den salınmakta
- Nutrient ve kalori alımı ile orantılı olarak salınımı  $\uparrow$
- Mide boşalmasını  $\downarrow$ , glukoz emilimi  $\uparrow$ , pankreatik ve gastrik ekzokrin salınımı  $\downarrow$ , enerji harcanımını  $\uparrow$ , gıda alımı ve vücut ağırlığını  $\downarrow$
- Antiobezite ajanı ve Tip II DM tedavisinde etkili olabilir?
- Lipit metabolizması üzerine etkisi ?



# Nöropeptid Y (Oreksijenik nöropeptid)



- Pankreatik peptid ailesi üyelerinden (PYY ve PP diğer üyeler)
- VK ve kan basıncı üzerine etkili, enerji homeostazisi, anksiyete ve kronik ağrı ↓
- Kaynak; hipotalamus, adrenal medulla, SSS ve PSSS, GİS enterik nöronlar
- İştahı arttıran en güçlü santral uyarıcı, gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerine kritik rol oynamakta



# Nöropeptid Y (Oreksijenik nöropeptid)



- Gıda yoksunluğu en potent uyarıcı
- Obez ratlarda aktivitesi ve salınımı daha fazla
- Uzun süreli kalori kısıtlaması -**DİYET**- kilo verimi üzerinde neden etkisiz sorusunun cevabı burada ! 12 aylık diyet sonrası NAFLD'li hastalarda NPY'e karşı hipersensitivite gelişmekte ve anormal stimulasyon görülmekte
- \*Deneysel çalışma; intraserebroventriküler NPY infüzyonu iştah ve beslenmeyi  $\uparrow$ , hiperinsülinemi, hiperglisemi ve dislipidemi oluşturur
- NAFLD olan hastalarda  $\uparrow$  NPY- doymuş FFA  $\uparrow$  arasında doğru orantı

\* [Diabetes](#). 2008 Sep;57(9):2304-10. doi: 10.2337/db07-1658. Epub 2008 Jun 10.  
**Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y induces hepatic insulin resistance via sympathetic innervation.**  
[van den Hoek AM<sup>1</sup>](#), [van Heijningen C](#), [Schröder-van der Elst JP](#), [Ouwens DM](#), [Havekes LM](#), [Romiin JA](#), [Kalsbeek A](#), [Pijl H](#).



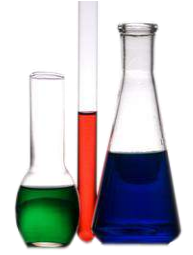
# Peptid YY



- İnce barsak L hc.den salınmakta, kolon ve rektumdan da izole edilmiş
- GLP-1 gibi Dipeptidil Peptidaz-IV enzimi ile yıkılmakta
- Lümen içi nutrientler, kısa ve orta zincirli yağ asitleri, aminoasitler, safra asitleri ve glukoz salınımı uyarmakta
- GİS motilitesi, gastrik boşalma ve su-elektrolit emilimi için güçlü bir inhibitör
- Pankreas ekzokrin salgıları ile insülin salgısını inhibe etmekte
- İştahı baskılamakta, NPY'nin salınımını↓ ve besin alımını azaltmakta



# Pankreatik Polipeptid



- Pankreas PP hc.den (ana kaynak) ve İnce barsak F hc.den salınmakta
- GLP-1 gibi Dipeptidil Peptidaz-IV enzimi ile yıkılmakta
- Lümen içi nutrientler kalori ile doğru arantılı salınımı uyarmakta
- Tokluk hissi sağlamakta ve kilo alımını ↓
- Pankreas ekzokrin salgıları, safra kesesi ve mide boşalmasını inhibe etmekte
- Obezlerde miktarı düşük





# Ghrelin (Oreksijenik hormon)



- Mide fundusu ve ince barsaktaki P,X hc. İle pankreas  $\epsilon$  hc.den
- Adipoz dokudan salınan Leptinin antidotu

ACTH & kortizol  $\uparrow$

Açlık  $\uparrow$

Arteriyal basınç  $\downarrow$

Büyüme hormonu  $\uparrow$

Gastrik asit  $\uparrow$

Gastrik boşalma  $\uparrow$

Gastrik hareket  $\uparrow$

Gastrik turnover & intestinal mukozası  $\uparrow$

Gıda alınımı  $\uparrow$

Isı regülasyonu  $\downarrow$

İmmün fonksiyon

İnsülin  $\downarrow$   $\uparrow$

İştah  $\uparrow$

Kalp (inotropik)  $\uparrow$

Kan glukozu  $\uparrow$

Karbohidrat metabolizması  $\downarrow$   $\uparrow$

Kemik oluşumu  $\uparrow$

Koroner aterosklerozun ghrelinle ilişkisi  $\uparrow$

Parasempatik aktivite  $\uparrow$

Plasental & fetal büyüme  $\uparrow$

Prolaktin  $\uparrow$

Proliferasyon  $\downarrow$   $\uparrow$

Psikiyatrik bozukluklar

Tümör büyümesi

Uyku  $\uparrow$

Yağ dokusu  $\uparrow$

Yağ oksidasyonu  $\downarrow$

Vazodilatasyon  $\uparrow$

Vücut ağırlığı  $\uparrow$

# Bariatrik Cerrahi Sonrası Yeniden Programlanan L hücreleri

- L hc.den salınan peptidleri yıkıma uğratan Dipeptidil peptidaz IV ↓
- Trigliseritlerin yıkımı ↑, intestinal FFA'ların emilimini ↓
- Safra asitlerinin distal ince barsak ve proksimal kolona hızlı geçişi ile L hc. aktivitesi ↑
- Safra tuzlarının L hc. yüzeyindeki TGR5 rsp. ne bağlanmasını takiben GLP-1, GLP-2, GIP ↑
- İnsülin sekresyonu ↑, insülin sensitivitesi ↑



