

## *Metabolic Surgery and the Improvement of Type 2 Diabetes: Clinical, Physiological and Molecular Mechanisms*

Zahra Hosseini-khah<sup>1</sup>,  
Zahra Kashi<sup>2</sup>,  
Abdolkarim Mahrooz<sup>3</sup>,  
Rajehe Mohammadian Amiri<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> MSc in Immunology, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 12, 2023 ; Accepted July 19, 2023)

### **Abstract**

**Background and purpose:** The prevalence of type 2 diabetes mellitus has increased along with the global epidemic of obesity. One of the most important advances in metabolic surgery is its impact on type 2 diabetes. In this review, the effect of metabolic surgeries, and their physiological and molecular effects have been investigated on weight loss, improvement of diabetes, and metabolic disorders.

**Materials and methods:** Metabolic surgeries have been introduced as an effective treatment modality for type 2 diabetes. This review discusses various types of metabolic surgeries along with their benefits and drawbacks. It also explores the different physiological and molecular mechanisms that contribute to the improvement or remission of diabetes.

**Results:** In general, anatomical, physiological, and molecular changes in the gastrointestinal tract, independent of weight loss, can effectively improve blood glucose levels and regulate insulin secretion over a long period. The most important effects of metabolic surgery include enhanced insulin sensitivity, improved functionality and enhanced quantity of  $\beta$  cells in the pancreas, increased insulin release by affecting incretin hormones, alterations in the configuration and circulation of bile acids and intestinal microbiota, and improvement in intestinal glucose metabolism.

**Conclusion:** Considering the significant effects of metabolic surgery on improving type 2 diabetes independent of weight loss, it would be valuable to explore the different mechanisms that contribute to glucose reduction after surgery.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic surgeries, physiological and molecular mechanisms

**J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 224-243 (Persian).**

**Corresponding Author: Mohammadian Amiri Rajehe** - Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: mohamadianrajehe@yahoo.com)

## جراحی متابولیک و بهبود دیابت نوع 2: بالین و مکانیسم های فیزیولوژی و مولکولی

زهرا حسینی خواه<sup>1</sup>

زهرا کاشی<sup>2</sup>

عبدالکریم مهرورز<sup>3</sup>

راجعه محمدیان امیری<sup>4</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** هم زمان با اپیدمی جهانی چاقی، افزایش بیماری هایی همچون دیابت نوع 2 نیز مشاهده می شود. یکی از مهم ترین پیشرفت ها در زمینه جراحی متابولیک، تأثیر آن بر دیابت نوع 2 است. در این مطالعه مروری، تأثیر انواع جراحی های متابولیک و مکانیسم های مرتبط با آن بر کاهش وزن و بهبود دیابت مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روش ها:** جراحی های متابولیک به عنوان یک روش درمانی موثر در بهبود دیابت نوع 2 معرفی شده است. در این بررسی، انواع جراحی های متابولیک و مزایا و معایب آن ها و همچنین مکانیسم های فیزیولوژیکی و مولکولی مختلف در بهبود دیابت مورد بحث قرار گرفته است.

**یافته ها:** به طور کلی پس از جراحی متابولیک مجموعه ای از تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و مولکولی در دستگاه گوارش و سایر اندام ها، حتی به صورت مستقل از کاهش وزن، می تواند در بهبود کنترل قند خون و تنظیم ترشح انسولین در بلندمدت مؤثر باشد. مهم ترین اثرات ناشی از جراحی شامل افزایش حساسیت به انسولین، بهبود عملکرد و افزایش سلول های  $\beta$  لانگرهانس، افزایش پاسخ هورمون های اینکرتینی، تغییر در ترکیب و جریان اسیدهای صفراوی، اصلاح میکروبیوتای روده و بهبود متابولیسم گلوکز می باشد.

**استنتاج:** با توجه به نتایج مطلوب در کاهش وزن و بهبود دیابت، شناسایی مکانیسم های مختلف کاهش گلوکز پس از جراحی جهت یافتن روش هایی که بدون نیاز به جراحی و به صورت غیر تهاجمی بتوانند نتایج مطلوبی را برای بیماران به ارمغان بیاورد بسیار مفید و ارزشمند خواهد بود.

**واژه های کلیدی:** دیابت ملیتوس نوع 2، چاقی، جراحی متابولیک، مکانیسم های فیزیولوژی و مولکولی

### مقدمه

جهانی تا سال 2030، 366 میلیون نفر به این بیماری خطرناک مبتلا خواهند شد (6,5) گرچه منبع دقیق این اختلال ناشناخته است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می دهد عوامل ژنتیکی و محیطی بر سلول های پانکراس و فرآیند تحریک خود ایمنی تأثیر می گذارند (7). تاکنون

افزایش بروز چاقی تهدید مهمی برای سلامت جامعه محسوب می شود (1). هم زمان با اپیدمی جهانی چاقی، افزایش بیماری هایی همچون دیابت نوع 2 نیز مشاهده می شود (2) دیابت نوع 2 اختلالی پیچیده و پیش رونده است (3,4) که بر اساس پیش بینی های سازمان بهداشت

E-mail: mohamadianrajehe@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** راجعه محمدیان امیری - ساری: خیابان رازی، بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات دیابت

1. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. استاد، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و سلولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. کارشناس ارشد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1401/12/21 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/1/16 تاریخ تصویب: 1402/4/28

شناخت دقیق‌تر مکانیسم اثر این نوع درمان می‌توانیم به اطلاعاتی دست پیدا کنیم که از آنها جهت طراحی روش‌های درمانی جدیدتر و بدون نیاز به جراحی استفاده کنیم (1).

## مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری، ابتدا اطلاعات کلی راجع به تاریخچه و انواع این جراحی‌ها، اپیدمیولوژی و مزایا و معایب آن‌ها بیان شده است و سپس با تمرکز بیشتر، مکانیسم‌های فیزیولوژی و مولکولی عملکرد این جراحی‌ها در زمینه بهبود چاقی و دیابت مورد بحث قرار گرفته است. در پایان، پیشنهاداتی برای انجام مطالعات در آینده ارائه شده است. امید است که این مطالب برای علاقه‌مندان این حوزه مفید و کاربردی واقع شود.

### اپیدمیولوژی جراحی‌های چاقی

علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل متابولیک مانند چاقی و رسوب چربی شکمی بر مقاومت به انسولین تأثیر می‌گذارند. مقاومت به انسولین (IR) بیش‌تر مربوط به اختلالات متابولیک مانند چاقی، سندرم متابولی (MS)، فشارخون بالا، دیابت نوع 2، هپاتیت C مزمن و بیماری قلبی عروقی ایسکمیک است (19). براساس بررسی‌های STEPs در سال 2016، شیوع چاقی در بین بزرگسالان بالای 18 سال، 59/3 درصد گزارش شده است. این مطالعه شیوع چاقی را در مردان 15/3 درصد و در زنان 29/8 درصد نشان داد که این تفاوت معنی‌دار بود. بیش‌ترین شیوع این عامل خطر در گروه سنی 55 تا 64 سال بود. ایران پیشگیری و کنترل اضافه وزن و چاقی را به‌عنوان یکی از عوامل خطر اصلی بیماری‌های غیرواگیر، در برنامه اقدام ملی بیماری‌های غیرواگیر برای دستیابی به اهداف کاهش عوامل خطر دنبال می‌کند (20).

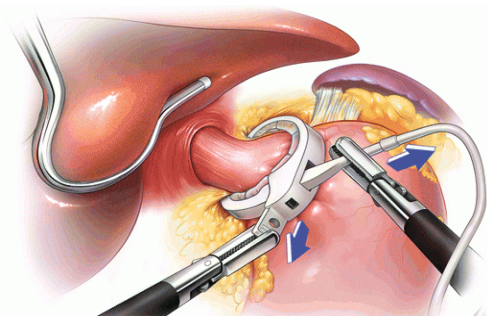
از سال 2018، تقریباً 252000 عمل چاقی، سالانه در ایالات متحده انجام می‌شود (21) شرایط و خصوصیات بیمارانی که امروزه تحت این نوع جراحی قرار می‌گیرند

راه کارهای متفاوتی مانند رفتار درمانی، تغییر سبک زندگی و دارودرمانی جهت درمان چاقی و دیابت به کار گرفته شده است (8). در اوایل دهه 1950، جراحی چاقی از طریق بای‌پس ژنویالینال مطرح شد. این روش منجر به سوزاندن توده چربی بدن می‌شود. عوارض جانبی این نوع جراحی در درازمدت، منجر به روی کار آمدن جراحی‌های محدودکننده معده و گاستروپلاستی در دهه‌های 1970 و 1980 شد. این نسل از جراحی‌ها عوارض جانبی کم‌تری را در بلند مدت نشان می‌دادند (9) در دهه اخیر مشاهده شده است که جراحی چاقی در بهبود دیابت نوع 2 در بیماران چاق مبتلا به دیابت، تأثیر مثبت داشته است (10، 11). این نوع جراحی نسبت به بهترین روش‌های درمانی در بهبود افزایش قندخون تأثیر بهتری داشته است و اثرات آنها حداقل به مدت 5 سال باقی مانده است (12، 13). بهبود افزایش قندخون با کاهش مرگ و میر (14، 15) و کاهش عوارض مرتبط با دیابت همراه بوده است (16). بهبود دیابت نوع 2 به دنبال جراحی متابولیک می‌تواند با واسطه هر دو مکانیسم وابسته به کاهش وزن و غیر وابسته به کاهش وزن باشد (17). اگرچه کاهش جذب کالری به عنوان فرضیه‌های پیشنهادی در مورد چگونگی عملکرد این نوع جراحی‌ها مطرح می‌شود ولی هم‌چنان مکانیسم‌های کاهش وزن و بهبود دیابت بعد از جراحی مورد بحث می‌باشند (1).

مطالعات اخیر نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی ژن Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PPARGC1A) ممکن است با پیشرفت چاقی، دیابت نوع 2 و فشارخون در قومیت‌های مختلف مرتبط باشد (18). بررسی اثرات این جراحی‌ها به دو دلیل حائز اهمیت است: از نظر بالینی، درک بهتر عملکرد این جراحی‌ها جهت تعیین بیمارانی که بیش‌ترین سود را از این نوع درمان می‌برند، از نظر فیزیولوژیک، بررسی زوایای مختلف این جراحی‌ها به روشن شدن مسیرهای پیام‌رسانی سیستم گوارش در کنترل وزن و تنظیم متابولیسم کمک می‌کند. هم‌چنین با

در میان تکنیک‌های مختلف، چهار مورد زیر از نظر ایمنی و اثربخشی جهت کاهش وزن، بهبود وضعیت متابولیک و ایجاد سلامت کلی در بیماران، بیش تر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (25) و می‌توان گفت که همه آنها ایمن بوده و بر درمان چاقی و عوارض مرتبط با آن موثر می‌باشند (26).

1- Laparoscopic adjustable gastric banding  
این مدل اولین تکنیک جراحی چاقی بود که با روش لاپاراسکوپی انجام شد. این عمل با ایجاد یک کیسه کوچک در قسمت فوقانی معده با یک شکاف یا منفذ کنترل شده و قابل تنظیم، بدون منگنه انجام می‌شود و مصرف غذا را محدود می‌کند. این نوار در اطراف فوندوس معده نصب شده و یک کیسه کوچک 15-20 میلی‌لیتری ایجاد می‌کند. بهبود دیابت پس از این جراحی به تدریج حاصل می‌شود و با میزان کاهش وزن مرتبط است (27) (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: محدود کردن معده با حلقه قابل تنظیم به روش لاپاراسکوپی: این عمل با ایجاد یک کیسه کوچک در قسمت فوقانی معده با یک شکاف یا منفذ کنترل شده و قابل تنظیم، بدون منگنه انجام می‌شود این نوار در اطراف فوندوس معده نصب شده و یک کیسه کوچک 15-20 میلی‌لیتری ایجاد می‌کند.  
تصویر برگرفته از وبسایت [www.springer.com](http://www.springer.com)

## 2- Laparoscopic sleeve gastrectomy

این یک روش جراحی ساده با عوارض جانبی کم و حداقل کمبودهای تغذیه‌ای در بلندمدت است. این عمل با برداشتن انحنای بیش تر از انتروم دیستال (4 سانتی‌متر

در دو دهه‌ی گذشته تغییر کرده است. به‌عنوان مثال میانگین سنی از 38/9 سال در سال 1993 به 44/4 سال در 2016 افزایش یافت (22).

## شرایط انجام جراحی‌های چاقی

در سال 1999 دستورالعمل موسسه سلامت ملی توصیه کرد این نوع جراحی در بیمارانی انجام شود که شاخص توده‌ی بدنی آنها حداقل 35-40 کیلوگرم بر متر مربع است و درگیر بیماری‌های جدی مرتبط با چاقی می‌باشند (23). این دستورالعمل هنوز هم به‌طور گسترده استفاده می‌شود ولی امروزه تاکید بر این است که این جراحی‌ها در بیماران مبتلا به دیابت تیپ 2 با شاخص توده بدنی 30-35 کیلوگرم بر متر مربع که افزایش قند خون آنها با روش‌های درمانی رایج پزشکی بهبود نمی‌یابد نیز باید انجام شود (24). مواردی که جراحی چاقی نباید انجام شود عبارتند از: نارسایی شدید قلبی، بیماری ناپایدار عروق کرونر، مراحل پیشرفته بیماری ریه، سرطان فعال، سیروز با فشارخون بالا، وابستگی کنترل نشده به دارو یا الکل، بیماری کرون، اختلال شدید ذهنی، حاملگی فعلی یا برنامه‌ریزی برای بارداری در 1 تا 2 سال آینده (23).

انواع روش‌های جراحی چاقی بر اساس مکانیسم چاقی  
الف. جراحی‌های محدودکننده:

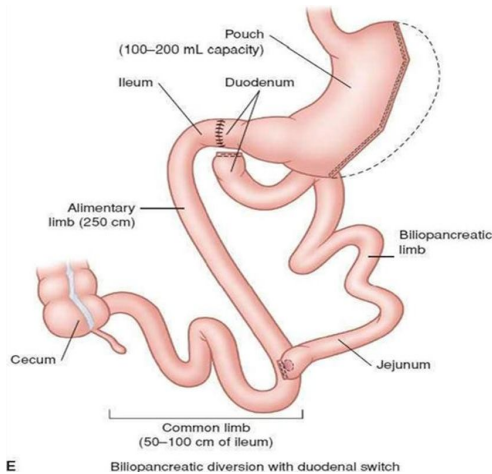
- 1- گاستروپلاستی عمودی Vertical banded gastroplasty
- 2- محدود کردن معده با حلقه قابل تنظیم به روش لاپاراسکوپی Laparoscopic adjustable gastric banding
- 3- گاسترکتومی آستینی شکل Sleeve gastrectomy

ب. روش سوء جذب:

بای پس ژژنوالینال Jejunio-ileal Bypass

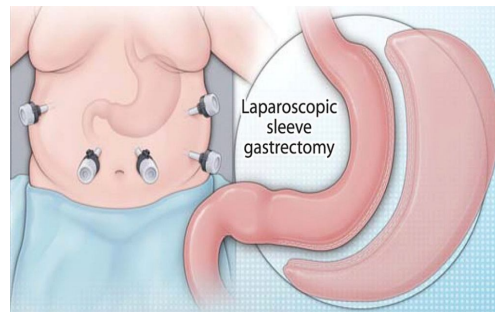
ج. روش ترکیبی

- 1- تغییر مسیر صفرا و پانکراس با جابجایی اثنی عشر Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch
- 2- Rouy-en-y- Gastric Bypass



تصویر شماره 3: تغییر مسیر صفرا و پانکراس با جابجایی اثنی عشر: در این عمل، برش 60 درصد از دیستال معده همراه با بستن انتهای دوازده منجر به ایجاد حجم 300 میلی لیتر در معده می شود. 2/5 متر از روده کوچک از دریچه ایلئوسکال بریده می شود و انتهای دیستال آن به باقی مانده معده متصل می شود. تصویر برگرفته از وبسایت [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

نزدیک به پیلور) تا زاویه His (زاویه بین انحناى بالای معده و مری می باشد که به عنوان آنتی رفلاکس عمل می کند)، از جمله فوندوس کامل و با استفاده از منگنه لاپاروسکوپی انجام می شود. عرض لوله ی معده باقی مانده تقریباً 2 سانتی متر در امتداد طرف کم تر خمیده می باشد. قسمت برش خورده معده از محل تروکار دور ناف خارج می شود (28) (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 2: اسلیو معده به روش لاپاراسکوپی: این عمل با برداشتن انحنای بیش تر از اتروم دیستال (4 سانتی متر نزدیک به پیلور) تا زاویه His از جمله فوندوس کامل و با استفاده از منگنه لاپاروسکوپی انجام می شود. عرض لوله ی معده باقی مانده تقریباً 2 سانتی متر در امتداد طرف کم تر خمیده می باشد. قسمت برش خورده معده از محل تروکار دور ناف خارج می شود. تصویر برگرفته از وبسایت [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

#### Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery - 4

این روش یک تکنیک ترکیبی محدود کننده و سوء جذب است که اغلب در کانادا و ایالات متحده (سالانه 112/000 عمل) انجام می شود. در این روش با جداسازی کامل معده از باقی مانده معده و اتصال به ژژنوم، یک کیسه معده با حجم کم ایجاد می شود. در انحنای کمتر معده، که از بخش اصلی معده جدا شده و به ژژنوم پیوند می شود، یک اندام گوارشی یا ROUX معمولاً 100 تا 150 سانتی متری باقی می ماند و به این صورت مصرف غذا توسط کیسه معده محدود می شود و جذب مواد مغذی از طریق بای پس دئودنوم و قسمتی از ژژنوم کاهش می یابد (28) (تصویر شماره 4).

#### Biliopancreatic diversion with duodenal switch - 3

در این عمل، برش 60 درصد از دیستال معده همراه با بستن انتهای دوازده منجر به ایجاد حجم 300 میلی لیتر در معده می شود. 2/5 متر از روده کوچک از دریچه ایلئوسکال بریده می شود و انتهای دیستال آن به باقی مانده معده متصل می شود. انتهای پروگزیمال ایلئوم، شامل باقی مانده روده باریک و حامل شیره صفراوی - پانکراسی است و به 50 سانتی متر پروگزیمال روده از دریچه ایلئوسکال متصل شده است. در نتیجه، طول روده جاذب 250 سانتی متر است و 50 سانتی متر نهایی آن نشان دهنده محلی است که مواد غذایی بلعیده شده و شیره صفراوی - پانکراسی در آن مخلوط می شوند (28) (تصویر شماره 3).

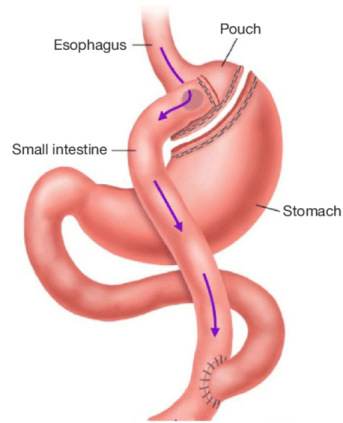
#### One anastomosis gastric bypass (OAGB) - 5

یک جراحی کاهش وزن محدود کننده و سوء جذب است که دارای همان ویژگی های بای پس معده Roux-en-Y در کاهش وزن است. با این حال، مزایای دیگری از جمله ساده تر بودن و زمان جراحی کوتاه تر نیز برای آن ذکر شده است (تصویر شماره 5) (29).

مقایسه با بهترین مداخلات غیرجراحی برای چاقی می‌شود (12، 13، 32-30) جراحی متابولیک می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله محدودیت دریافت کالری در نتیجه تغییرات آناتومیکی دستگاه گوارش، افزایش گرمایی القا شده توسط غذا، تعدیل مدارهای هیپوتالاموسی دخیل در تعادل انرژی و تنظیم اشتها، تغییرات چشایی، ترجیحات غذایی و الگوهای رفتاری خوردن، اختلال در جذب و هم‌چنین تغییر مسیرهای پیام‌رسانی روده‌ای - مغزی باعث کاهش قابل توجه وزن شود (1، 25).

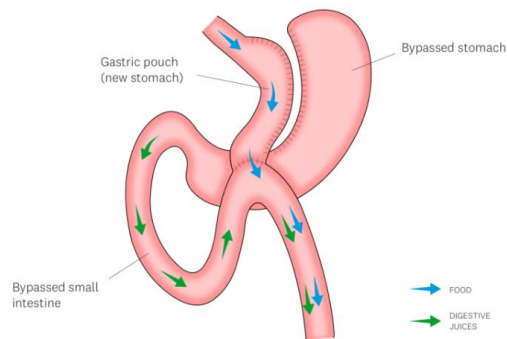
## 2- بهبود دیابت نوع 2

یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه جراحی چاقی، تأثیر آن بر پیامدهای دیابت نوع 2 است (23) یک مقاله مروری سیستماتیک و متاآنالیز کارآزمایی‌های مشاهده‌ای و تصادفی، تأثیر این نوع جراحی‌ها را در بهبود دیابت نوع 2 در افراد با شاخص توده بدنی (BMI) کم‌تر از 35 با درمان‌های رایج دارویی مقایسه کرد. در این مطالعه در مجموع 706 بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 وجود داشت و مدت پیگیری آن‌ها بین 12 تا 36 ماه بود. در مقایسه با درمان دارویی، جراحی چاقی سبب بهبود بهتر دیابت نوع 2، کنترل بهتر قندخون و کاهش مقادیر HbA1c شد (33). به نظر می‌رسد جراحی چاقی نسبت به درمان دارویی در بهبود کوتاه مدت دیابت نوع 2 و کنترل قند خون بیماران با شاخص توده بدنی (BMI) کم‌تر از 35، نتایج بهتری می‌دهد (23). یک متاآنالیز دیگر نیز، شامل 621 مطالعه (2006-1990) و بیش از 135000 بیمار جراحی متابولیک (میانگین BMI 47.9) نشان داد که 86/6 درصد از مبتلایان به دیابت نوع 2 بهبودی را تجربه کردند (34). نتایج نهایی پنج ساله مطالعه درمان جراحی و داروها، به‌طور بالقوه ریشه‌کنی دیابت (STAMPEDE) نشان داد که در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 کنترل‌نشده (میانگین BMI 37)، جراحی متابولیک همراه با درمان دارویی مؤثرتر از درمان دارویی به تنهایی جهت کنترل



تصویر شماره 4: جراحی بای پس معده به روش Roux-en-Y: در این روش یک کیسه معده با جداسازی کامل معده از باقی مانده‌ی معده و اتصال به ژژنوم ایجاد می‌شود. اتصال بین اندام گوارشی و پانکراس در فاصله 100-150 سانتی متری از گاستروژژنونوستومی ایجاد می‌شود.

تصویر برگرفته از وبسایت [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)



تصویر شماره 5: جراحی One anastomosis gastric bypass: به این روش mini gastric bypass یا single anastomosis gastric bypass هم گفته می‌شود. در این روش بخشی از معده جدا شده و مستقیم به یک حلقه روده کوچک متصل می‌شود. در واقع غذا و مایعات معده بخشی از روده کوچک را دور می‌زند.

تصویر برگرفته از وبسایت [www.discoverweightloss.co.nz](http://www.discoverweightloss.co.nz)

## یافته‌ها

فواید جراحی‌های چاقی

### 1- کاهش وزن

در حال حاضر شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد صرف‌نظر از روش جراحی مورد استفاده، جراحی چاقی منجر به کاهش وزن بیش‌تری در طولانی مدت در

سن، میزان مصرف انسولین و سایر داروها، میزان HbA1c، مدت زمان ابتلا به دیابت و میزان پپتید C را جهت پیش‌بینی احتمال بهبود بیماری پس از جراحی در نظر گرفتند (41،40). این مطالعات نشان می‌دهند که جراحی چاقی نباید تا زمانی که دیابت نوع 2 به مرحله‌ی ضعف در پاسخ به درمان‌های کنترلی برسد، به تعویق بیفتد (23).

3- بهبود دیس لیپیدی (اختلالات لیپیدهای خون) شصت و چهار درصد از بزرگسالان مبتلا به چاقی شدید که تمایل به جراحی چاقی دارند، دچار دیس لیپیدی هستند که شامل هر یک یا همه موارد زیر است: مقادیر بالای LDL و تری‌گلیسیرید و هم‌چنین مقادیر پایین HDL (42). نتایج یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای نشان داد که بین جراحی چاقی با بهبود کوتاه مدت (1-2 ساله) دیس لیپیدی ارتباط وجود دارد (43) هم‌چنین براساس یک مطالعه کوهورت، 7 سال پس از جراحی هم‌چنان میزان بروز دیس لیپیدی کاهش داشت (42).

4- بهبود فشارخون بالا شصت و هشت درصد از بزرگسالان مبتلا به چاقی شدید که متقاضی جراحی چاقی هستند فشارخون بالا دارند (42). یک بررسی سیستماتیک نشان داد که جراحی چاقی سبب بهبود فشارخون بالا به مدت یک سال می‌شود (44). مطالعات مشابهی برای مقایسه‌ی جراحی چاقی با مداخلات فشرده پزشکی و شیوه زندگی انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان داد که میزان بهبود فشارخون بالا در بیماران جراحی شده نسبت به بیماران جراحی نشده بهتر بود و هم‌چنین میزان استفاده از داروهای ضد فشارخون در آن‌ها کم تر بود (12،13).

5- اختلالات تنفسی هنگام خواب کاهش وزن، اختلال تنفسی هنگام خواب را بهبود می‌بخشد و برای همه بیماران دارای اضافه وزن یا چاقی توصیه می‌شود (23). براساس یک مطالعه متآنالیز، جراحی چاقی به طور قابل توجهی هم خواب آلودگی در طول

قند و لیپید خون و کاهش وزن است. میزان بهبودی دیابت در سال‌های اول، سوم و پنجم با جراحی متابولیک به ترتیب حدود 40 درصد (42 درصد بای پس معده؛ 37 درصد اسلیو گاسترکتومی)، 31 درصد (38 درصد بای پس معده؛ 24 درصد اسلیو معده) و 26 درصد (29 درصد بای پس معده؛ 23 درصد اسلیو گاسترکتومی) در مقایسه با 12 درصد، 5 درصد و 5 درصد با درمان دارویی به تنهایی بود. پس از دو سال از زمان از مداخله، 85 درصد بیماران با BMI 35 یا بیش تر که تحت جراحی متابولیک قرار گرفته بودند و قندخون کنترل شده بود هم‌چنان قند خون نرمال داشتند و این میزان پس از 5 سال 50-16 درصد بود در حالی که این میزان در افراد تحت درمان دارویی صفر بود (13).

شواهد و مدارک زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد جراحی چاقی خطر عوارض میکرو و ماکرو واسکولار دیابت نوع 2 را کاهش می‌دهد (12،13،35) این یافته‌ها توسط مطالعات مشاهده‌ای گذشته‌نگر تایید شده است (36،37) هم‌چنین در مطالعات دیگر نیز جراحی با بروز کم تر عوارض میکروواسکولار در بررسی پنج ساله و بروز کم تر عوارض ماکروواسکولار در بررسی پنج تا هشت ساله در مقایسه با روش‌های معمول درمانی همراه بود (37،38). در مطالعه‌ای آینده‌نگر بر روی 1111 بیمار دیابتی نوع 2 که تحت جراحی RYGB قرار گرفته بودند، 74 درصد آن‌ها پس از یک سال بهبود یافته و کاهش معنی دار عوارض میکروواسکولار را همراه داشتند (39). به نظر می‌رسد افرادی که در مراحل اولیه ابتلا به دیابت نوع 2 قرار دارند به‌عنوان مثال کسانی که هنوز به انسولین نیاز ندارند، یا دوره کوتاه‌تری از دیابت نوع 2 را سپری کرده‌اند و میزان HbA1c پایین‌تری دارند بعد از جراحی چاقی، از نظر بهبود یا عدم عود بیماری نتایج مطلوب‌تری را نشان می‌دهند (23). چندین مدل پیش‌بینی برای شناسایی افرادی که شانس بیش‌تری برای بهبود کوتاه‌مدت و بلندمدت دیابت نوع 2 را دارند منتشر شده است. این مدل‌ها معیارهای بالینی رایج و مشترک بین افراد هم‌چون

روز و هم شدت اختلال تنفسی هنگام خواب را بهبود می‌بخشد (45).

#### 6- بهبود آرتروز استخوانی

به نظر می‌رسد که بسیاری از بیماران مبتلا به چاقی شدید در عرض 6 تا 12 ماه پس از عمل جراحی چاقی، بهبود زانو درد و وضعیت عملکردی را تجربه خواهند کرد (23).

#### 7- بهبود بی اختیاری ادرار

چاقی یک عامل خطر اثبات شده در بی اختیاری ادرار است و احتمالاً فاکتورهای مکانیکی و متابولیکی در پاتوژنز آن نقش دارند. در مطالعه‌ای مشاهده شد 49 درصد از زنان و 22 درصد از مردانی که در ابتدا بی اختیاری ادرار داشتند، پس از 1 سال، شیوع بی اختیاری ادرار در هر دو جنس به‌طور قابل توجهی کاهش یافت (46).

#### 8- بهبود سرطان

چاقی با افزایش انواع سرطان از جمله سرطان سینه پس از یائسگی، سرطان روده بزرگ، کبد، پانکراس و تخمدان همراه است. جراحی چاقی با کاهش خطر ابتلا به انواع سرطان و کاهش خطر ابتلا به سرطان‌های مرتبط با چاقی همراه است (23).

#### عوارض جانبی جراحی های چاقی

عوارض جانبی مهم بعد از جراحی عبارتند از ترومبوآمبولی وریدی، خونریزی، نشت آناستوموتیک، جراحی مجدد و بستری مجدد (23)، درد شکمی، انسداد روده، سنگ کیسه صفرا، بیماری کیسه صفرا، پانکراتیت، زخم‌های دستگاه گوارش، رفلاکس، فتق، نشت دستگاه گوارش، کم خونی، زخم و خونریزی، کاهش قند خون و کمبود مواد مغذی (47). عوارض تغذیه‌ای به دلیل سوء جذب و کاهش مصرف مواد مغذی خاص ایجاد می‌شوند. کمبود درشت مغذی‌ها می‌تواند شامل سوء تغذیه شدید

پروتئین و سوء جذب چربی باشد. شایع‌ترین کمبودهای ریزمغذی‌ها شامل ویتامین B<sub>12</sub>، آهن، کلسیم، ویتامین D، تیامین، فولات و ویتامین‌های محلول در چربی می‌باشد (48). افسردگی، ممکن است در سال اول پس از جراحی چاقی بهبود یابد، اما ممکن است پیشرفت کند و احتمال دارد با خودکشی و خودآزاری همراه شود، به ویژه اگر شرایط زمینه‌ای در فرد وجود داشته باشد (47).

مکانیسم‌های فیزیولوژی و مولکولی بهبود دیابت و کاهش

وزن بعد از جراحی چاقی

#### 1- تعادل انرژی

حفظ وزن ثابت بدن در طول زمان بستگی به میزان دریافت انرژی و مصرف انرژی دارد. در صورتی که سوء جذب و یا محدودیت کالری عامل کاهش وزن بعد از جراحی باشد، انتظار می‌رود که مصرف انرژی بعد از عمل جراحی کاهش یابد تا بتوان از کاهش وزن بیش از حد جلوگیری کرد. مطالعه در جوانان نشان داده است که جراحی منجر به کاهش کوتاه مدت مصرف غذا تا چهار هفته پس از جراحی می‌شود. پس از این دوره اولیه کاهش کالری دریافتی و کاهش وزن، مصرف غذا به میزان نرمال بر می‌گردد. بنابراین چنین تعادلی در دریافت و مصرف، در ثبات کاهش وزن بعد از جراحی در بلند مدت موثر است (1).

#### 2- تنظیم میکروبیوم (شرایط باکتریایی دستگاه گوارش)

و اسید صفراوی

روده انسان میزبان تقریباً 3 تریلیون باکتری می‌باشد که تأثیر قابل توجهی بر متابولیسم انسان از جمله استعداد ابتلا به چاقی و دیابت نوع 2 دارند. جراحی چاقی به دلیل تغییر در مصرف مواد مغذی، تخلیه معده و تولید اسید معده، تغییرات قابل توجهی را در محیط لومن دستگاه گوارش ایجاد می‌کند، که بر میکروبیوتای روده و ترکیب اسید صفراوی آن تأثیر می‌گذارد (1) ترکیب میکروبیوتای روده ی افرادی که تحت جراحی RYGB



ارتباط دارد و افزایش میزان FGF19 و تقویت مسیر پیام‌رسانی آن در سیستم عصبی مرکزی ممکن است به توانایی این روش‌های جراحی در بهبود دیابت نوع 2 کمک کند(1).

3 - کاهش اندوتوکسمی، التهاب و استرس اکسیداتیو پس از جراحی

پس از جراحی، کاهش قابل توجه غلظت لیپوپولی ساکارید پلازما و کاهش بیان ژن گیرنده TLR-4 (toll-like receptor-4) و CD14 اتفاق می‌افتد که علاوه بر کاهش التهاب می‌تواند با کاهش وزن نیز مرتبط باشد. از آنجا که لیپوپولی ساکارید به CD14 و TLR-4 متصل می‌شود، کاهش هر سه عامل باعث کاهش التهاب ناشی از لیپوپولی ساکارید می‌شود. فعال‌سازی TLR-4 توسط لیپوپولی ساکارید منجر به فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی پایین دست می‌شود که نتیجه آن فعال شدن NF-kB (یک فاکتور رونویسی) و افزایش رونویسی ژن‌های پیش التهابی می‌باشد. التهاب عاملی زمینه‌ای برای چاقی و دیابت نوع 2 محسوب می‌شود. بنابراین، کاهش غلظت لیپوپولی ساکارید، کاهش بیان TLRها و هم‌چنین کاهش CD14 و NF-kB نشان‌دهنده رفع حالت التهابی مزمن است که در بهبود دیابت و چاقی نقش خواهد داشت(54). در انسان، یک وعده غذایی پرچرب و پر کربوهیدرات در مقایسه با یک وعده غذایی ایزو کالری غنی از میوه و فیبر به‌طور قابل توجهی باعث افزایش لیپوپولی ساکارید، TLR-2 و TLR-4 پلازما و هم‌چنین استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود. چربی اشباع نسبت به کربوهیدرات سبب افزایش غلظت لیپوپولی ساکارید و افزایش بیان TLR-4 می‌شود(55). افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد باعث ایجاد التهاب و استرس اکسیداتیو و هم‌چنین مقاومت به انسولین می‌شود(54). افزایش التهاب ممکن است نفوذپذیری روده را افزایش داده و جذب لیپوپولی ساکارید از روده را تسهیل کند(56). کاهش غلظت اسیدهای چرب آزاد و ترانس آمیناز

قرار می‌گیرند، تغییر می‌کند، طوری که نسبت گونه‌های Firmicutes به گونه‌های Bacteroidetes کاهش یافته (50,49) و مقادیر Proteobacteria افزایش می‌یابد(51) یکی از عملکردهای مهم میکروبیوم این است که ترکیب اسیدهای صفراوی را تنظیم می‌کند. اسیدهای صفراوی در کبد تولید می‌شوند، در کیسه صفرا ذخیره می‌شوند و از طریق مجرای صفراوی به دئودنوم ترشح می‌شوند تا جذب تری‌گلیسیرید، کلسترول و ویتامین‌های محلول در لیپید را تسهیل کنند. اکثر اسیدهای صفراوی از لومن روده، به‌طور عمده از طریق ناقل اسید صفراوی ایلتالی [ileal bile acid transporter (IBAT)] بازجذب می‌شوند، اما در قسمت فوقانی روده کوچک و روده بزرگ انتشار غیر فعال نیز رخ می‌دهد. جراحی چاقی چرخه کبدی - روده‌ای را تغییر می‌دهد و منجر به افزایش میزان اسید صفراوی پلازما و هم‌چنین تغییر ترکیب اسید صفراوی می‌شود. علاوه بر تسهیل جذب لیپیدها، اسیدهای صفراوی می‌توانند گیرنده هسته‌ای farsenoid X receptor (FXR) و گیرنده جفت شونده با G-protein به نام TGR5 را فعال کنند. فعال شدن گیرنده FXR روده منجر به افزایش سطح فاکتور رشد فیروبلاست 19 (FGF19) در گردش خون می‌شود. FGF19 به نوبه خود از طریق کاهش بیان Cyp7A1 (یک آنزیم محدودکننده سرعت در مسیر تولید اسیدهای صفراوی از کلسترول)، تبدیل کبدی کلسترول به اسید صفراوی را کاهش می‌دهد. FGF19 علاوه بر نقش در تنظیم تولید و ترشح اسید صفراوی، دارای اثرات متابولیکی مهمی است(1). این مولکول سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد و باعث بهبود تحمل گلوکز در موش‌های چاق می‌شود که به‌صورت مستقل از حساسیت انسولینی یا ترشح انسولین انجام می‌شود(52,51). در موش‌های دارای نقص FXR تاثیر جراحی در کاهش وزن بدن و بهبود تحمل گلوکز کم‌تر می‌شود(53). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش اسیدهای صفراوی و FGF19 در گردش خون، با بهبود دیابت نوع 2 پس از RYGB

پلازما 6 ماه پس از جراحی RYGB مشاهده شده است. محدودیت مصرف چربی بعد از RYGB به احتمال زیاد می تواند نقش مهمی در کاهش حالت التهابی مزمن داشته باشد (54).

#### 4- تغییرات دستگاه گوارش بعد از جراحی

جراحی هایی مانند RYGB که در روده تغییر ایجاد می کنند، باعث هیپرتروفی روده می شوند. علت تغییر پوشش روده نامشخص است اما احتمالاً یک پاسخ سازگاری روده باشد که ممکن است به افزایش اسیدهای صفراوی، تغییر میکروبیوتا یا ترکیب درشت مغذی های مختلف وابسته باشد (1) جراحی RYGB در موش ها با افزایش عرض روده، ارتفاع پرزها، عمق کریپت و تکثیر سلولی همراه است که منجر به افزایش برداشت گلوکز از روده می شود (57-59). علاوه بر این، فاکتورهای رشد در گردش خون، مانند فاکتور رشد شبه انسولین IGF1، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، همگی در موش های صحرایی پس از RYGB افزایش می یابند (59) و در رشد و تکثیر سلولی روده ایفا نقش می کنند (1).

EGF یکی از عوامل رشد مورد استفاده در تمایز سلول های بنیادی پروتوان القایی (IPSC) به سلول های ترشح کننده انسولین می باشد. این عامل با اتصال به گیرنده خود در سطح سلول باعث رشد و تمایز سلولی می شود. هم چنین در بقای پانکراس و نوژنز و تکثیر سلولی نقش دارد (60). چنین تغییراتی ممکن است تحت تأثیر تغییرات رژیم غذایی نیز قرار گیرد. برای مثال، رژیم های پرچرب بر فیزیولوژی دستگاه گوارش تأثیر می گذارند، که به نوبه خود می توانند باعث عوارض متابولیک مرتبط با چاقی شوند (56). در مجموع، این مطالعات نشان می دهند که سازگاری روده با مداخلات جراحی چاقی می تواند تغییرات مهمی در عملکرد روده ایجاد کند که می تواند در بهبود چاقی و دیابت موثر باشد (61).

#### 5- تغییرات هورمون های گوارشی

جراحی متابولیک می تواند تغییرات مهمی در هورمون های گوارشی ایجاد کند. برای مثال، به عنوان یکی از تغییرات مهم می توان به افزایش اثر اینکرتین ها اشاره کرد (62،63). اینکرتین ها گروهی از هورمون های متابولیک هستند که باعث کاهش سطح گلوکز خون می شوند. اینکرتین ها پس از خوردن غذا آزاد می شوند و ترشح انسولین آزاد شده از سلول های بتای جزایر لانگرهانس را با مکانیسم وابسته به گلوکز خون افزایش می دهند. برخی از این هورمون ها از انتشار گلوکاگون از سلول های آلفای جزایر لانگرهانس جلوگیری می کنند. علاوه بر این، آن ها با کاهش تخلیه معده، سرعت جذب مواد مغذی را در جریان خون کاهش می دهند (64،65). از این هورمون ها می توان GLP-1 (glucagon-like peptide-1) و GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) را نام برد (66). مهم ترین هورمون ها و مولکول های گوارشی که بعد از جراحی میزان ترشح آن ها تغییر می کند شامل موارد زیر می باشد:

1- GLP-1: مطالعات انسانی نشان می دهند تجویز آنتاگونیست GLP-1 بعد از جراحی، افزایش ترشح انسولین پس از جراحی را کاهش می دهد (67،68). مواد غذایی هضم نشده روده، بخش پروگزیمال را دور می زنند و به سرعت به قسمت دیستال روده کوچک می رسند و با تحریک سلول های L، میزان ترشح GLP-1 افزایش می یابد (69). GLP-1 ترشح انسولین را از پانکراس تحریک می کند، حساسیت انسولین را افزایش می دهد و ترشح گلوکاگون را مهار می کند، بنابراین گلوکونوژنز و خروجی گلوکز کبدی کاهش می یابد. GLP-1 هم چنین یک هورمون بی اشتهاست که در افزایش سیری و کاهش اشتها موثر است (70). به نظر می رسد افزایش سطح GLP-1 نقش محوری در تغییرات متابولیک پس از عمل جراحی داشته باشد (70).

2- GIP: سلول های K یکی از انواع سلول های انتراندوکرین می باشند که در سراسر روده کوچک

وزن می‌شود. در مقایسه با روش‌های مداخله در سبک زندگی (به‌عنوان مثال، محدودیت کالری و ورزش)، RYGB باعث افزایش بیش‌تر سطح PYY در گردش خون بعد از غذا می‌شود، که با کاهش اشتها ارتباط دارد (77). نتایج یک مطالعه در موش‌هایی که ژن PYY آن‌ها سرکوب شده بود، نشان می‌دهد که کاهش وزن در بازه کوتاه مدت پس از RYGB اتفاق نمی‌افتد (78). برعکس، موش‌هایی که افزایش بیان ژن PYY را داشتند در برابر چاقی ناشی از رژیم غذایی محافظت شدند و تحمل گلوکزشان بهتر بود (79). هم‌چنین کاهش میزان PYY در موش و انسان با اختلال در ترشح انسولین از پانکراس مرتبط است (80). در مدل موشی PYY<sup>-/-</sup> پس از برداشتن بخش زیادی از روده کوچک، تجویز PYY اگزوزن باعث تحریک تکثیر سلول‌های روده شد (81). به‌طور کلی این یافته‌ها به توانایی PYY در افزایش سیری و کاهش وزن، بهبود تحمل گلوکز، افزایش ترشح انسولین بعد از غذا و افزایش هیپرپلازی روده اشاره می‌کند.

#### 4- GLP-2: GLP-2 (Glucagon-Like Peptide-2)

در سلول‌های L واقع در ایلئوم تولید می‌شود و پس از مصرف مواد غذایی ترشح می‌شود. این مولکول تکثیر سلولی را افزایش داده و آپوپتوز دیواره سلولی مخاط را کاهش می‌دهد (1) افزایش غلظت این هورمون پس از RYGB و ارتباط آن با تکثیر سلول‌های کریپت در مطالعات نشان داده شده است (82، 85). GLP-2 به عنوان مولکول درمانی برای تحریک تکثیر دیواره سلولی روده و بهبود جذب در سندرم روده کوچک استفاده می‌شود. اثر تحریکی GLP-2 بر هیپرپلازی روده ممکن است محرک افزایش ترشح هورمون‌های گوارشی پس از جراحی چاقی باشد، بنابراین به طور بالقوه با افزایش اثر اینکرتین مرتبط است.

از آن‌جایی که چاقی با نشت روده و افزایش نفوذپذیری آن همراه است، منجر به افزایش اندوتوکسین‌ها به‌طور غیرفعال در گردش خون می‌شود (83) GLP-2

قرار دارند، اما بیش‌ترین تراکم این سلول‌ها در دئودنوم و ژژنوم است و مسئول تولید GIP می‌باشند (1). این هورمون یکی از هورمون‌های اینکرتین است (71). که ترشح آن وابسته به نوع رژیم غذایی است و کلسترول و گلوکز سبب افزایش بیان ژن آن می‌شوند (72). اختلال در ترشح این هورمون در ایجاد مقاومت به انسولین، دیابت و ابتلا به چاقی تاثیر گذار است، به‌طوری‌که افزایش ترشح آن در شرایط چاقی و بیماری دیابت مشاهده می‌شود (73). ممانعت از فعالیت این هورمون از طریق سرکوب ژن گیرنده‌اش، از ابتلا به چاقی ناشی از رژیم غذایی در موش جلوگیری می‌کند. بنابراین کاهش فعالیت آن می‌تواند در کنترل وزن موثر باشد (74). علاوه بر این کاهش فعالیت این هورمون بعد از جراحی از نوع RYGB نیز مشاهده شده است (73). مکانیسم این کاهش و تاثیر آن بر چاقی و دیابت به‌طور واضح مشخص نیست. یکی از فرضیات بررسی شده این است که بعد از جراحی به‌دلیل تغییرات آناتومیکی که در محل جراحی اتفاق می‌افتد آنزیم‌های پانکراسی در این ناحیه از دسترس خارج می‌شوند از تجزیه مواد غذایی موجود در روده به گلوکز و کلسترول ممانعت به‌عمل می‌آید. از آن‌جایی که گلوکز و کلسترول در افزایش ترشح این هورمون نقش دارند کاهش آن‌ها پس از جراحی می‌تواند دلیلی بر کاهش ترشح این هورمون باشد و به‌دنبال آن ممکن است تحمل گلوکز و کنترل وزن بهبود یابد (72).

3- پپتید تیروزین-تیروزین (Peptide-YY): پپتید تیروزین-تیروزین (Peptide-YY) توسط سلول‌های L روده ترشح می‌شود و مشابه GLP-1، میزان PYY بعد از جراحی چاقی با مصرف غذا افزایش می‌یابد (75، 76). یکی از تأثیرات PYY مربوط به PYY3-36 (یکی از دو نوع اصلی PYY) می‌باشد که با اثر بر گیرنده‌های Y2 واقع در هیپوتالاموس باعث احساس سیری می‌شود (1). درمان با octreotide (یک آنالوگ سوماتواستاتین) باعث سرکوب PYY و GLP-1 می‌شود که نتیجه آن افزایش اشتها و مصرف غذا است که منجر به افزایش

سدیم-گلوکز و گیرنده Glut2 را تحریک می کند و همچنین فعال شدن  $\alpha$ -gustducin ممکن است با افزایش جذب گلوکز در آزمایش تحمل گلوکز خوراکی پس از جراحی چاقی ارتباط داشته باشد (92,90).

7- هورمون های مشتق از بافت چربی: بعد از جراحی میزان هورمون های مشتق از بافت چربی تغییر می کند. لپتین یکی از این هورمون ها می باشد که افزایش آن با مقاومت به انسولین ارتباط دارد در حالی که افزایش آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می دهد (28). پس از جراحی بای پس، کاهش سطح لپتین و افزایش غلظت آدیپونکتین اتفاق می افتد (94,93). در این زمینه، به تازگی microRNA های اگزوزومی مشتق از بافت چربی مورد توجه قرار گرفته اند (اگزوزوم ها وزیکول های خارج سلولی غشادار هستند که توسط سلول های مختلف تولید می شوند). پس از بای پس معده، تغییرات عمده ای در این microRNA ایجاد می شود که با بهبود مقاومت به انسولین و تغییرات متابولیکی مرتبط با بهبود هوموستاز گلوکز ارتباط دارد (95). جدول شماره 1، مقایسه روش های جراحی متابولیک بر اساس مکانیسم عمل در بهبود دیابت را نشان می دهد.

## بحث

عمل جراحی بای پس معده باعث بهبود کنترل قند خون می شود و بخشی از این بهبود ناشی از افزایش ترشح انسولین می باشد. این بهبود نه تنها بر اساس تأثیر محرک های اینکرتینی بر ترشح انسولین است، بلکه مورفولوژی پانکراس نیز پس از RYGB تغییر می کند (1).

درمان با آگونست GLP-1 به نام exendin-4 در یک مدل موش صحرایی دیابتی همراه با کمبود انسولین ناشی از پانکراتکتومی جزئی، سبب افزایش بازسازی سلول های  $\beta$  و افزایش توده این سلول ها شد که به دنبال آن تحمل گلوکز بهبود یافت (96). موش های *Goto-Kakizaki* مدل حیوانی سویه خالص دیابت نوع 2

اتصالات محکم روده ای را افزایش می دهد و در نتیجه نفوذپذیری غیرفعال روده را کاهش می دهد (84) این مکانیسم وابسته به گیرنده IGF-1 است (85) و سد ضد التهابی دیواره روده را بهبود می بخشد. در نتیجه، افزایش GLP-2 نه تنها در تحریک سلول های L با افزایش همزمان ترشح GLP-1 و PYY مهم است، بلکه ممکن است در کاهش التهاب مربوط به چاقی نیز موثر باشد (84).

5- Oxyntomodulin (OXM) : Oxyntomodulin (OXM) -5 همانند GLP-1، GLP-2 و PYY توسط سلول های L ترشح می شود و افزایش آن بعد از غذا با میزان GLP-1 و PYY در گردش خون بعد از جراحی RYGB ارتباط دارد (86). OXM یک آگونیست برای گیرنده GLP-1 و گیرنده گلوکاگون است و این نقش دوگانه، آن را به یک ترکیب جالب در مبارزه با چاقی تبدیل کرده است (87). تجویز OXM اگزوزن در موش منجر به کاهش وزن بدن، افزایش مصرف انرژی و افزایش ترشح انسولین القا شده توسط گلوکز می شود (88). از آنجایی که OXM توانایی افزایش ترشح انسولین در موش های  $GLP-1R^{-/-}$  را ندارد، این اثر OXM را می توان به عملکرد آن از طریق گیرنده GLP-1 نسبت داد (88). درمان با OXM از طریق افزایش مصرف انرژی و کاهش مصرف غذا، باعث کاهش وزن بدن در جوندگان و انسان می شود (89,88).

6- Gustducin : مطالعات اخیر نشان داده اند که حس گره های روده ای غذا از طریق  $\alpha$ -gustducin عمل می کنند و با ترشح GLP-1 بعد از جراحی RYGB ارتباط دارند (91,90) در شرایط عادی، گیرنده های طعم شیرین T1r3 بر روی سلول های L به زیر واحد  $\alpha$  از  $\alpha$ -gustducin متصل می شوند. فعال سازی این مسیر باعث تحریک ترشح GLP-1 می شود (91). موش های  $\alpha$ -gust-/- در پاسخ به گلوکز خوراکی، فاقد توانایی افزایش سطح GLP-1 در گردش خون هستند، در نتیجه ترشح انسولین ناشی از تحریک گلوکز تضعیف شده و اختلال تحمل گلوکز اتفاق می افتد (92).  $\alpha$ -gustducin بیان ترانسپورتر

جدول شماره 1: مقایسه روش های جراحی متابولیک بر اساس مکانیسم عمل در بهبود دیابت (26)

نوع جراحی متابولیک	روش انجام جراحی	مکانیسم اثر	درصد مورد انتظار کاهش وزن در بازه ی 2 ساله	میزان موفقیت در بهبود دیابت	عوارض جانبی
Adjustable gastric band (AGB)	ایجاد یک کیسه کوچک در قسمت فوقانی معده با یک شکاف یا منفذ کنترل شده و قابل تنظیم	کاهش در: گرسنگی، تعداد وعده های غذایی و دریافت انرژی	15-20%	+	دیسفازی (مشکل در بلع غذا)، لغزش حلقه (Band slippage)، فرسایش حلقه (Band erosion)، عدم تحمل حلقه (Band intolerance)
sleeve gastrectomy	برداشتن انتهای بیشتر از اتروم دیستال (4 سانتی متر نزدیک به پیلور) تا زاویه His	افزایش در: GLP1، PYY، ترشح انسولین، ترشح اسید صفراوی و احساس سیری - کاهش در: مقاومت به انسولین، گرسنگی و Ghrelin	26%	++	ریسک کمبود تغذیه بیماری GORD (رفلاکس معده به مری) Staple line leak (شنتی محل بخیه) استعداد ابتلا به بیماری مری بارت
Biliopancreatic diversion with duodenal switch	برش 60 درصد از دیستال معده همراه با بستن انتهایی دوازده منجر به ایجاد حجم 300 میلی لیتر در معده می شود. 2/5 متر از روده کوچک از درجه ایلتوسکال بریده می شود و انتهای دیستال آن به باقی مانده معده متصل می شود.	افزایش در: GLP1، PYY، ترشح انسولین، ترشح اسید صفراوی و احساس سیری - کاهش در: مقاومت به انسولین، گرسنگی Ghrelin، تولید گلوکز کبدی و جذب روده ای	38%	+++	ریسک کمبود تغذیه نشت آنتوموز Anastomotic leak فتخ داخلی
Roux-en-Y gastric bypass	کیسه معده با جداسازی کامل معده از باقی مانده ی معده و اتصال به زژنوم ایجاد می شود. اتصال اترو اترو بین اندام گوارشی و پانکراس در فاصله 75-150 سانتی متری از گاستروژژنوستومی ایجاد می شود.	افزایش در: GLP1، PYY، ترشح انسولین، ترشح اسید صفراوی و احساس سیری - کاهش در: مقاومت به انسولین، گرسنگی، تولید گلوکز کبدی	30-35%	++	ریسک کمبود تغذیه فتخ داخلی درد مزمن شکمی
One anastomosis gastric bypass	بخش از معده جدا شده و مستقیم به یک حلقه روده کوچک متصل می شود. در واقع غذا و مایعات معده بخشی از روده کوچک را دور می زند.	افزایش در: GLP1، ترشح انسولین، احساس سیری - کاهش در: مقاومت به انسولین، گرسنگی، تولید گلوکز کبدی	37%	++	ریسک کمبود تغذیه فتخ داخلی اسهال استائوره (اسهال چرب)

مطالعه آزمایشگاهی نشان داد که GLP-1 مشتق شده از روده نه تنها باعث افزایش سیگنال دهی GLP-1 در پانکراس می شود بلکه می تواند منجر به هیپرپلازی پانکراس پس از جراحی شود (98).

مطالعات مختلف در زمینه جراحی های بای پس نشان دادند که این نوع جراحی ها می توانند به کاهش وزن و بهبود بیماری های متابولیکی هم چون دیابت منجر شوند. موفقیت جراحی متابولیک در ایجاد این نتایج صرفا به کاهش وزن محدود نمی شود. به طور کلی نمی توان مکانیسم واحدی را که باعث ایجاد اثرات ناشی از جراحی متابولیک می شود مشخص کرد، بلکه مجموعه ای از تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و مولکولی در دستگاه گوارش و سایر اندامها حتی به صورت مستقل از کاهش وزن می تواند در بهبود کنترل قندخون و تنظیم ترشح انسولین در بلند مدت مؤثر باشد. مهم ترین اثرات ناشی از جراحی که باعث ایجاد شرایط مناسب جهت هوموستاز گلوکز و کاهش وزن می شود عبارتند از: افزایش حساسیت به انسولین در اندام های مختلف، بهبود عملکرد و افزایش تعداد سلول های  $\beta$  لانگرهانس، افزایش پاسخ

می باشد (97). در این موش ها بعد از جراحی RYGB، افزایش تعداد سلول های جزایر لانگرهانس، توده سلولی  $\beta$  و بهبود افزایش قندخون بعد از غذا، مشاهده شد. بنابراین جراحی چاقی نه تنها بر مورفولوژی روده تأثیر می گذارد، بلکه مورفولوژی سلول های پانکراس را هم تغییر می دهد. یک فرضیه در زمینه هیپرپلازی پانکراس بعد از جراحی این است که چنین تغییری می تواند ناشی از افزایش GLP-1 روده ای در گردش خون باشد. دومین دلیل احتمالی، شامل سیگنال هایی است که در داخل پانکراس ایجاد می شوند و مسئول ایجاد هیپرپلازی آن پس از جراحی چاقی هستند (1). همانند روده، پانکراس نیز منبع GLP-1 و GIP است. نتایج یک مطالعه نشان داد که غلظت بالای گلوکز سبب افزایش بیان ژن آنزیم PC1 در سلول های  $\alpha$  پانکراس می شود، که باعث تبدیل پروتئین پیش ساز گلوکاگون به GLP-1 می شود. هم چنین در این بررسی مشاهده شد که در شرایط *in vitro* بازسازی سلول های  $\beta$  48 ساعت پس از درمان با استرپتوزوتوسین با افزایش تولید GLP-1 در سلول های جزیره لانگرهانس مرتبط است. به علاوه، نتایج این

بخشی آن‌ها در جمعیت‌های مختلف می‌تواند در ارائه مدل‌های درمانی ایمن‌تر و موثرتر در بهبود دیابت کمک‌کننده باشد. برخی مسائل و چالش‌هایی که می‌تواند در مطالعات آینده مدنظر قرار گیرد شامل موارد زیر است:

- آیا استفاده از این جراحی‌ها در افراد غیر دیابتی امن و کم‌خطر است؟

- مکانیسم‌های دقیق مولکولی و فیزیولوژیکی اثر بخشی این جراحی‌ها چیست؟

- با توجه به تغییرات مولکولی ایجاد شده بعد از این جراحی‌ها آیا می‌توان روش‌های جدیدی بر پایه استفاده از فناوری‌های نوین پزشکی مولکولی طراحی کرد؟

#### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

هورمون‌های اینکرتینی، تغییر در ترکیب و جریان اسیدهای صفراوی، اصلاح میکروبیوتای روده، بهبود متابولیسم گلوکز روده و افزایش فعالیت متابولیک بافت چربی. با این‌که این نوع جراحی‌ها در سال‌های اخیر رواج پیدا کرده است و نتایج مطلوبی در کاهش وزن و بهبود پیامدهای متابولیک ناشی از افزایش وزن هم‌چون دیابت را به دنبال داشته است اما نمی‌توان عوارض جانبی آن‌ها را نادیده گرفت. بنابراین، یافتن روش‌هایی که بدون نیاز به جراحی بتوانند چنین نتایج مطلوبی را به صورت غیرتهاجمی برای بیماران به ارمغان آورند و عوارض جانبی کم‌تری داشته باشند مطمئناً مفید و ارزشمند خواهد بود.

مطالعات در زمینه جراحی‌های متابولیک دیدگاه‌های جدیدی برای درمان دیابت نوع 2 ایجاد کرده است. با این حال، این رویکرد درمانی هنوز هم نیاز به تغییراتی برای افزایش اثربخشی آن دارد. طراحی مطالعات دقیق‌تر با جزئیات بیشتر و توصیف شفاف‌تر از مکانیسم اثر

## References

- Evers SS, Sandoval DA, Seeley RJ. The physiology and molecular underpinnings of the effects of bariatric surgery on obesity and diabetes. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 313-334.
- Chen Y, Corsino L, Shantavasinkul PC, Grant J, Portenier D, Ding L, et al. Gastric bypass surgery leads to long-term remission or improvement of type 2 diabetes and significant decrease of microvascular and macrovascular complications. *Ann Surg* 2016; 263(6): 1138-1142.
- Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(suppl 2): S151-S156.
- Busetto L. Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. *Ann Transl Med* 2015; 3(7): 94.
- Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(2): 179-193.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
- Ranjbaran H, Abediankenari S, Khalilian A, Rahmani Z, Amiri MM, Khah ZH. Differentiation of Wharton's Jelly derived Mesenchymal stem cells into insulin producing cells. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2018; 12(3): 220-229.
- Cui Y, Elahi D, Andersen DK. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(10): 1879-1888.
- Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg* 2002; 12(5): 705-717.

10. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003641.
11. 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* 2013;347.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9997): 964-973.
13. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 641-651.
14. Billeter AT, Eichel S, Scheurlen KM, Probst P, Kopf S, Müller-Stich BP. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for macrovascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2019; 15(7): 1197-1210.
15. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357(8): 753-761.
16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014; 311(22): 2297-2304.
17. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 893-901.
18. Saremi L, Lotfipناه S, Mohammadi M, Hosseinzadeh H, Hosseini-Khah Z, Johari B, et al. Association between PPARGC1A single nucleotide polymorphisms and increased risk of nonalcoholic fatty liver disease among Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Turk J Med Sci* 2019; 49(4): 1089-1094.
19. NAJAFABADY NM, Dabbaghmanesh MH, Mohamadian-Amiri R, Bakhshayeshkaram M, Omrani GR. Influence of LRP5 (rs556442) polymorphism on insulin resistance in healthy Iranian children and adolescents. *Turk J Med Sci* 2019; 49(2): 490-496.
20. Azadnajafabad S, Mohammadi E, Aminorroaya A, Fattahi N, Rezaei S, Haghshenas R, et al. Non-communicable diseases' risk factors in Iran; a review of the present status and action plans. *J Diabetes Metab Disord* 2021: 1-9.
21. Bariatric ASfa, Surgery. Estimate of bariatric surgery numbers 2011-2018. (2020). Available from: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgerynumbers>. Accessed August 10, 2020.
22. Campos G, Khoraki J, Browning M, Pessoa B, Mazzini G, Wolfe L. Changes in utilization of bariatric surgery in the United States from 1993 to 2016. *Ann Surg* 2019; 271(2): 201-209.
23. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA* 2020; 324(9): 879-887.
24. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGM, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 861-877.
25. Koliaki C, Liatis S, Le Roux CW, Kokkinos A. The role of bariatric surgery to treat

- diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1): 1-12.
26. Sudlow A, le Roux CW, Pournaras DJ. The metabolic benefits of different bariatric operations: what procedure to choose? *Endocr Connect* 2020; 9(2): R28-R35.
  27. Silecchia G, Casella G, Rizzello M. Surgical treatment of type 2 diabetes. *Acta Chir Belg* 2009; 109(3): 292-299.
  28. Kassem MAM, Durda MA, Stoicea N, Cavus O, Sahin L, Rogers B. The impact of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus and the management of hypoglycemic events. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 37.
  29. Jamal W, Zagzoog MM, Sait SH, Alamoudi AO, Abo'ouf S, Alghamdi AA, et al. Initial outcomes of one anastomosis gastric bypass at a single institution. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 12: 35-41.
  30. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA* 2018; 319(3): 266-278.
  31. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Goldfine AB. Clinical and patient-centered outcomes in obese patients with type 2 diabetes 3 years after randomization to Roux-en-Y gastric bypass surgery versus intensive lifestyle management: the SLIMM-T2D study. *Diabetes Care* 2018; 41(4): 670-679.
  32. Panagiotou OA, Markozannes G, Adam GP, Kowalski R, Gazula A, Di M, et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures in Medicare-eligible patients: a systematic review. *JAMA Surg* 2018; 153(11): e183326-183326e.
  33. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2015; 261(3): 421-429.
  34. Caballero B. A nutrition paradox—underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1514-1516.
  35. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee W-J, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(6): 413-422.
  36. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, Coleman KJ, O'Connor PJ, Fisher DP, et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 169(5): 300-310.
  37. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019; 322(13): 1271-1282.
  38. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018; 320(15): 1570-1582.
  39. Madsen LR, Baggesen LM, Richelsen B, Thomsen RW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia* 2019; 62: 611-620.



40. Still CD, Wood GC, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(1): 38-45.
41. Shen S-C, Wang W, Tam K-W, Chen H-A, Lin Y-K, Wang S-Y, et al. Validating risk prediction models of diabetes remission after sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2019; 29(1): 221-229.
42. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg* 2018; 153(5): 427-434.
43. Puzziferri N, Roshek TB, 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(9): 934-942.
44. Climent E, Goday A, Pedro-Botet J, Solà I, Oliveras A, Ramón JM, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for 5-year hypertension remission in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38(2): 185-195.
45. Wong AM, Barnes HN, Joosten SA, Landry SA, Dabscheck E, Mansfield DR, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 42: 85-99.
46. Subak LL, King WC, Belle SH, Chen JY, Courcoulas AP, Ebel FE, et al. Urinary Incontinence Before and After Bariatric Surgery. *JAMA Intern Med* 2015; 175(8): 1378-1387.
47. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson AM, Miftaraj M, Ottosson J, Näslund I, et al. Pros and cons of gastric bypass surgery in individuals with obesity and type 2 diabetes: nationwide, matched, observational cohort study. *BMJ Open* 2019; 9(1): e023882.
48. Reis CE, Alvarez-Leite JJ, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index < 35 kg/m<sup>2</sup>: a literature review. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(4): 365-372.
49. 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): 3049-3057.
50. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, le Roux CW, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut* 2011; 60(9): 1214-1223.
51. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg* 2013; 148(6): 563-569.
52. 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.
53. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 2014; 509(7499): 183-188.
54. Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K, Schentag JJ, et al. Reduction

- in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery* 2012; 151(4): 587-593.
55. Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 991-997.
  56. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761-1772.
  57. Chondronikola M, Harris LL, Klein S. Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass? *J Intern Med* 2016; 280(5): 476-486.
  58. 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. *Ann Surg* 2010; 252(1): 50-56.
  59. Taqi E, Wallace LE, de Heuvel E, Chelikani PK, Zheng H, Berthoud HR, et al. The influence of nutrients, biliary-pancreatic secretions, and systemic trophic hormones on intestinal adaptation in a Roux-en-Y bypass model. *J Pediatr Surg* 2010; 45(5): 987-995.
  60. Ahmadi SF, Mansour RN, Hassannia H, Enderami SE, Abediankenari S, Hosseinikhah Z. Generation of glucose sensitive insulin-secreting cells from human induced pluripotent stem cells on optimized polyethersulfone (PES) hybrid nanofibrous scaffold. *Artif Organs* 2023; 47(3): 502-511.
  61. Seeley RJ, Chambers AP, Sandoval DA. The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab* 2015; 21(3): 369-378.
  62. 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. *Obes Surg* 2012; 22(5): 740-748.
  63. Katsogiannos P, Kamble PG, Wiklund U, Sundbom M, Espes D, Hammar U, et al. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Endocrine* 2020; 67: 344-353.
  64. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696-1705.
  65. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298(2): 194-206.
  66. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; 17(6): 819-837.
  67. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller 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): 3044-3052.
  68. Holst JJ. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2011; 60(9): 2203-2205.
  69. Jørgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Naver L, Hvolris L, et al. Acute and long-term effects of Roux-en-Y

- gastric bypass on glucose metabolism in subjects with Type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(1): E122-131.
70. Ruban A, Ashrafian H, Teare JP. The EndoBarrier: Duodenal-jejunal Bypass Liner for Diabetes and Weight Loss. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 7823182.
  71. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12): 4656-4663.
  72. Zhou J, Hao Z, Irwin N, Berthoud H-R, Ye J. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) is selectively decreased in the roux-limb of dietary obese mice after RYGB surgery. *Plos one* 2015; 10(8): e0134728.
  73. Rao RS, Kini S. GIP and bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2011; 21(2): 244-252.
  74. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8(7): 738-742.
  75. 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. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(7): 786-795.
  76. Pucci A, Cheung WH, Jones J, Manning S, Kingett H, Adamo M, et al. A case of severe anorexia, excessive weight loss and high peptide YY levels after sleeve gastrectomy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150020.
  77. Valderas JP, Iribarra 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3): 1069-1075.
  78. Chandarana K, Gelegen C, Karra E, Choudhury AI, Drew ME, Fauveau V, et al. Diet and gastrointestinal bypass-induced weight loss: the roles of ghrelin and peptide YY. *Diabetes* 2011; 60(3): 810-818.
  79. 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.
  80. Boey D, Heilbronn L, Sainsbury A, Laybutt R, Kriketos A, Herzog H, et al. Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Neuropeptides* 2006; 40(5): 317-324.
  81. Zhu W, Zhang W, Gong J, Huang Q, Shi Y, Li Q, et al. Peptide YY induces intestinal proliferation in peptide YY knockout mice with total enteral nutrition after massive small bowel resection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(5): 517-525.
  82. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides* 2016; 77: 28-37.
  83. Teixeira TF, Collado MC, Ferreira CL, Bressan J, Peluzio Mdo C. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutr Res* 2012; 32(9): 637-647.
  84. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-1103.
  85. Dong CX, Zhao W, Solomon C, Rowland KJ, Ackerley C, Robine S, et al. The intestinal

- epithelial insulin-like growth factor-1 receptor links glucagon-like peptide-2 action to gut barrier function. *Endocrinology* 2014; 155(2): 370-379.
86. Laferrère B, Swerdlow N, Bawa B, Arias S, Bose M, Oliván B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 4072-4076.
  87. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009; 5(10): 749-757.
  88. Pocai A, Carrington PE, Adams JR, Wright M, Eiermann G, Zhu L, et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes* 2009; 58(10): 2258-2266.
  89. Wynne K, Park A, Small C, Meeran K, Ghatei M, Frost G, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(12): 1729-176.
  90. Bhutta HY, Deelman TE, le Roux CW, Ashley SW, Rhoads DB, Tavakkoli A. Intestinal sweet-sensing pathways and metabolic changes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307(5): G588-593.
  91. Mokadem M, Zechner JF, Margolskee RF, Drucker DJ, Aguirre V. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on energy and glucose homeostasis are preserved in two mouse models of functional glucagon-like peptide-1 deficiency. *Mol Metab* 2014; 3(2): 191-201.
  92. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(38): 15069-15074.
  93. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM, Serné EH, Yudkin JS, Stehouwer CD. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation* 2007; 14(4-5): 389-402.
  94. Trakhtenbrot MA, Leichman JG, Algahim MF, Miller CC, 3rd, Moody FG, Lux TR, et al. Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery. *Am J Med* 2009; 122(5): 435-442.
  95. Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC, Barberio MD, Suh JH, Wang J, et al. Circulating adipocyte-derived exosomal MicroRNAs associated with decreased insulin resistance after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25(1): 102-110.
  96. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48(12): 2270-2276.
  97. Bourgneuf C, Bailbé D, Lamazière A, Dupont C, Moldes M, Farabos D, et al. The Goto-Kakizaki rat is a spontaneous prototypical rodent model of polycystic ovary syndrome. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1064.
  98. Seyfried F, Miras AD, Rotzinger L, Nordbeck A, Corteville C, Li JV, et al. Gastric Bypass-Related Effects on Glucose Control,  $\beta$  Cell Function and Morphology in the Obese Zucker Rat. *Obes Surg* 2016; 26(6): 1228-1236.