REVIEW ARTICLE

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

Zahra Hosseini-khah[1],
Zahra Kashi[2],
Abdolkarim Mahrooz[3],
Rajehe Mohammadian Amiri[4]

[1] Assistant Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] 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 β 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

مـــروری

مجـلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـــزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی و سوم شماره 225 مهر سال 1402 (243-224)

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

زهرا حسینی خواه[1]
زهرا کاشی[2]
عبدالکریم مهروز[3]
راجعه محمدیان امیری[4]

چکیده

سابقه و هدف: هم زمان با اپیدمی جهانی چاقی، افزایش بیماری‌هایی همچون دیابت نوع 2 نیز مشاهده می‌شود. یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه جراحی متابولیک، تأثیر آن بر دیابت نوع 2 است. در این مطالعه مروری، تاثیر انواع جراحی‌های متابولیک و مکانیسم‌های مرتبط با آن بر کاهش وزن و بهبود دیابت مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: جراحی‌های متابولیک به عنوان یک روش درمانی موثر در بهبود دیابت نوع 2 معرفی شده است. در این بررسی، انواع جراحی‌های متابولیک و مزایا و معایب آن‌ها و همچنین مکانیسم‌های فیزیولوژیکی و مولکولی مختلف در بهبود دیابت مورد بحث قرار گرفته است.

یافته‌ها: به‌طور کلی پس از جراحی متابولیک مجموعه ای از تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و مولکولی در دستگاه گوارش و سایر اندام‌ها، حتی به صورت مستقل از کاهش وزن، می‌تواند در بهبود کنترل قندخون و تنظیم ترشح انسولین در بلندمدت مؤثر باشد. مهم‌ترین اثرات ناشی از جراحی شامل افزایش حساسیت به انسولین، بهبود عملکرد و افزایش سلول‌های β لانگرهانس، افزایش پاسخ هورمون‌های اینکرتینی، تغییر در ترکیب و جریان اسیدهای صفراوی، اصلاح میکروبیوتای روده و بهبود متابولیسم گلوکز می‌باشد.

استنتاج: با توجه به نتایج مطلوب در کاهش وزن و بهبود دیابت، شناسایی مکانیسم‌های مختلف کاهش گلوکز پس از جراحی جهت یافتن روش‌هایی 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، مکانیسم‌های فیزیولوژی و مولکولی

مقدمه

افزایش بروز چاقی تهدید مهمی برای سلامت جامعه محسوب می‌شود(1). هم زمان با اپیدمی جهانی چاقی، افزایش بیماری‌هایی هم‌چون دیابت نوع 2 نیز مشاهده می‌شود(2) دیابت نوع 2 اختلالی پیچیده و پیش رونده است(4،3) که براساس پیش‌بینی‌های سازمان بهداشت 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 می‌دهد عوامل ژنتیکی و محیطی بر سلول‌های پانکراس و فرآیند تحریک خود ایمنی تأثیر می‌گذارند(7). تاکنون

مولف مسئول: راجعه محمدیان امیری - ساری: خیابان رازی، بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات دیابت E-mail: mohamadianrajehe@yahoo.com
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

راه‌کارهای 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 ژژنوایلئال مطرح شد. این روش منجر به سوزاندن توده چربی بدن می‌شود. عوارض جانبی این نوع جراحی در درازمدت، منجر به‌روی 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، تاثیر مثبت داشته است(10،11) این نوع جراحی نسبت به بهترین روش‌های درمانی در بهبود افزایش قندخون تاثیر بهتری داشته است و اثرات آنها حداقل به‌مدت 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 به‌دنبال جراحی متابولیک می تواند 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 مکانیسم های کاهش وزن و بهبود دیابت بعد از جراحی مورد بحث می باشند(1).

مطالعات اخیر نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی 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 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 روش ها

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 علاقه مندان این حوزه مفید و کاربردی واقع شود.

اپیدمیولوژی جراحی‌های چاقی

علاوه برعوامل 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 جراحی های 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 ژژنوایلئال Jejuno-ileal Bypass

ج. روش ترکیبی

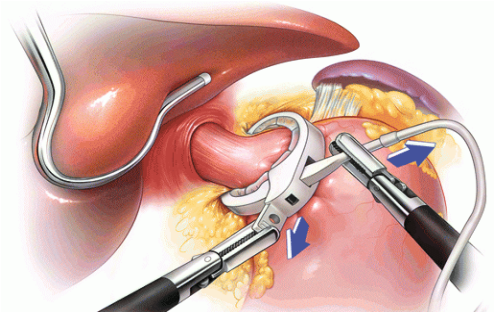
1- تغییر مسیر صفرا و پانکراس با جابجایی اثنی عشر Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch

2- Rouy-en-y- Gastric Bypass

در میان تکنیک‌های مختلف، چهار مورد زیر از نظر ایمنی و اثربخشی جهت کاهش وزن، بهبود وضعیت متابولیک و ایجاد سلامت کلی در بیماران، بیش‌تر 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).



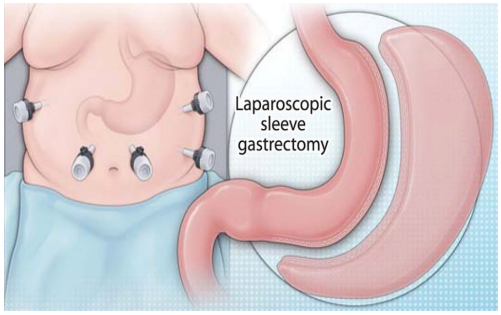
تصویر شماره 1: محدود کردن معده با حلقه قابل تنظیم به روش لاپاراسکوپی: این عمل با ایجاد یک کیسه کوچک در قسمت فوقانی معده با یک شکاف یا منفذ کنترل شده و قابل تنظیم، بدون منگنه انجام می‌شود این نوار در اطراف فوندوس معده نصب شده و یک کیسه کوچک 15-20 میلی‌لیتری ایجاد می‌کند.
تصویر برگرفته از وبسایت www.springer.com

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 بیش‌تر از انتروم دیستال (4 سانتی‌متر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

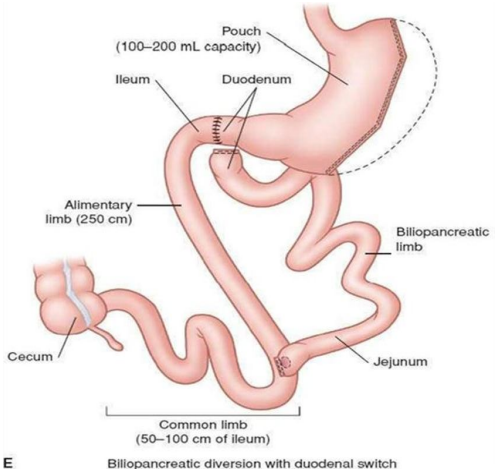
نزدیک به پیلور) تا زاویه His (زاویه بین انحنای بالای معده و مری می‌باشد که به‌عنوان آنتی‌رفلاکس عمل می‌کند)، از جمله فوندوس کامل و با استفاده از منگنه لاپاروسکوپی انجام می‌شود. عرض لوله‌ی معده باقی مانده تقریباً 2 سانتی‌متر در امتداد طرف کم‌تر خمیده می‌باشد. قسمت برش خورده معده از محل تروکار دور ناف خارج می‌شود(28) (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 2: اسلیو معده به روش لاپاراسکوپی: این عمل با برداشتن انحنای بیش‌تر از انتروم دیستال (4 سانتی‌متر نزدیک به پیلور) تا زاویه His ازجمله فوندوس کامل و با استفاده از منگنه لاپاروسکوپی انجام می‌شود. عرض لوله‌ی معده باقی مانده تقریباً 2 سانتی‌متر در امتداد طرف کم‌تر خمیده می‌باشد. قسمت برش خورده معده از محل تروکار دور ناف خارج می‌شود.
تصویر برگرفته از وبسایت www.sciencedirect.com

3- Biliopancreatic diversion with duodenal switch

در این عمل، برش 60 درصد از دیستال معده همراه با بستن انتهای دوازدهه منجر به ایجاد حجم 300 میلی‌لیتر در معده می‌شود. 2/5 متر از روده کوچک از دریچه ایلئوسکال بریده می‌شود و انتهای دیستال آن به باقی‌مانده معده متصل می‌شود. انتهای پروگزیمال ایلئوم، شامل باقی مانده روده باریک و حامل شیره صفراوی- پانکراسی است و به50 سانتی‌متر پروگزیمال روده از دریچه ایلئوسکال متصل شده است. در نتیجه، طول روده جاذب 250 سانتی‌متر است و 50 سانتی‌متر نهایی آن نشان دهنده محلی است که مواد غذایی بلعیده شده و شیره صفراوی- پانکراسی در آن مخلوط می‌شوند(28) (تصویر شماره 3).



تصویر شماره 3: تغییر مسیر صفرا و پانکراس با جابجایی اثنی‌عشر: در این عمل، برش 60 درصد از دیستال معده همراه با بستن انتهای دوازدهه منجر به ایجاد حجم 300 میلی‌لیتر در معده می‌شود. 2/5 متر از روده کوچک از دریچه ایلئوسکال بریده می‌شود و انتهای دیستال آن به باقی مانده معده متصل می‌شود.
تصویر برگرفته از وبسایت www.researchgate.net

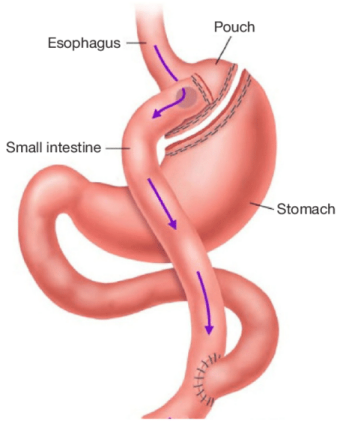
4- Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery

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

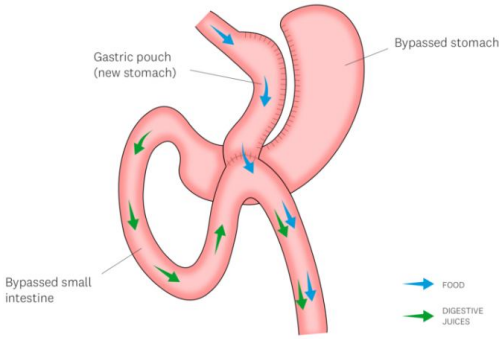
5- جراحی One anastomosis gastric bypass(OAGB)

یک جراحی کاهش وزن محدودکننده و سوء جذب است که دارای همان ویژگی‌های بای پس معده Roux-en-Y در کاهش وزن است. با این حال، مزایای دیگری از جمله ساده‌تر بودن و زمان جراحی کوتاه‌تر نیز برای آن ذکر شده است (تصویر شماره 5) (29).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]



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 گاستروژژونوستومی ایجاد می‌شود.
تصویر برگرفته از وبسایت 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

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 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 گرمازایی 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، تاثیر 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. دراین 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 بای‌پس معده؛ 24 درصد اسلیو معده) و 26 درصد (29 درصد بای‌پس 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 بیش‌تر 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 کم‌تر عوارض میکروواسکولار در بررسی پنج ساله و بروز کم‌تر 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 معنی‌دار 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 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(40،41). 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 لیپیدمی (اختلالات لیپیدهای خون)

شصت و چهار درصد از بزرگسالان مبتلا به چاقی شدید که تمایل به جراحی چاقی دارند، دچار دیس‌لیپیدمی 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 لیپیدمی ارتباط وجود دارد(43) هم‌چنین براساس یک مطالعه کوهورت، 7 سال پس از جراحی هم‌چنان میزان بروز دیس‌لیپیدمی کاهش داشت(42).

4- بهبود فشارخون بالا

شصت و هشت درصد از بزرگسالان مبتلا به چاقی شدید که متقاضی جراحی چاقی هستند فشار خون بالا دارند(42). یک بررسی سیستماتیک نشان داد که جراحی چاقی سبب بهبود فشارخون بالا به مدت یک سال می‌شود(44). مطالعات مشابهی برای مقایسه ی 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 کم‌تر 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 متاآنالیز، جراحی چاقی به طور قابل توجهی هم خواب آلودگی در طول

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

روز و هم شدت اختلال تنفسی هنگـام خـواب را بهبـود می‌بخشد(45).

6- بهبود آرتروز استخوانی

به نظر می‌رسد که بسیاری از بیماران مبتلا به چـاقی شدید در عرض 6 تا 12 ماه پس از عمل جراحی چـاقی، بهبود زانو درد و وضعیت عملکـردی را تجربـه خواهنـد کرد(23).

7- بهبود بی اختیاری ادرار

چاقی یک عامل خطر اثبات شـده در بـی اختیـاری ادرار است و احتمالا فاکتورهای مکـانیکی و متـابولیکی در پاتوژنز آن نقش دارند.

در مطالعـه‌ای مشـاهده شـد 49درصـد از زنـان و 22 درصد از مردانی که در ابتدا بی اختیـاری ادرار داشـتند، پس از 1 سال، شیوع بی‌اختیاری ادرار در هـر دو جـنس به‌طور قابل توجهی کاهش یافت(46).

8- بهبود سرطان

چاقی با افزایش انواع سرطان از جمله سرطان سـینه پس از یائسگی، سرطان روده بزرگ، کبـد، پـانکراس و تخمدان همراه است. جراحی چاقی با کاهش خطر ابـتلا به انواع سـرطان و کـاهش خطـر ابـتلا بـه سـرطان هـای مرتبط با چاقی همراه است(23).

عوارض جانبی جراحی های چاقی

عـوارض جـانبی مهـم بعـد از جراحـی عبارتنـد از ترومبوآمبولی وریدی، خونریزی، نشت آناسـتوموتیک، جراحی مجدد و بستری مجدد(23)، درد شکمی، انسـداد روده، سنگ کیسه صفرا، بیماری کیسه صـفرا، پانکراتیـت، زخم‌های دستگاه گوارش، رفلاکس، فتق، نشت دستگاه گوارش، کم خونی، زخم و خونریزی، کاهش قندخون و کمبود مواد مغذی(47). عوارض تغذیه‌ای به دلیل سـوء جذب و کاهش مصرف مواد مغذی خاص ایجاد می‌شـوند. کمبود درشت مغذی‌ها می‌تواند شامل سـوءتغذیه شـدید پروتئین و سوءجذب چربی باشد. شایع‌ترین کمبودهـای ریزمغذی‌ها شامل ویتامین B_{12}، آهـن، کلسـیم، ویتـامین D، تیـامین، فـولات و ویتـامین‌هـای محلـول در چربـی می‌باشد(48). افسردگی، ممکن است در سال اول پـس از جراحی چاقی بهبود یابد، اما ممکن است پیشرفت کند و احتمال دارد با خودکشی و خودآزاری همـراه شـود، بـه ویژه اگر شرایط زمینه‌ای در فرد وجود داشته باشد(47).

مکانیسم‌های فیزیولوژی و مولکولی بهبود دیابت و کـاهش وزن بعد از جراحی چاقی

1- تعادل انرژی

حفظ وزن ثابت بدن در طول زمان بستگی به میـزان دریافت انرژی و مصـرف انـرژی دارد. در صـورتی کـه سوء جذب و یا محدودیت کالری عامل کاهش وزن بعد از جراحی باشد، انتظار می‌رود که مصرف انرژی بعـد از عمل جراحی کاهش یابد تا بتوان از کاهش وزن بیش از حد جلوگیری کرد. مطالعه در جوندگان نشان داده است که جراحی منجر به کاهش کوتاه مدت مصرف غـذا تـا چهار هفته پس از جراحـی مـی‌شـود. پـس از ایـن دوره اولیه کاهش کالری دریافتی و کاهش وزن، مصرف غذا به میزان نرمال بـر مـی‌گـردد. بنـابراین چنـین تعـادلی در دریافت و مصرف، در ثبات کاهش وزن بعد از جراحـی 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 نـوع 2 دارنـد. جراحـی چـاقی بـه دلیل تغییر در مصرف مواد مغذی، تخلیـه معـده و تولیـد اسید معـده، تغییـرات قابـل تـوجهی را در محـیط لـومن دستگاه گوارش ایجاد می‌کند، که بر میکروبیوتای روده و ترکیب اسید صفراوی آن تأثیر می‌گـذارد(1) ترکیـب میکروبیوتای روده ی افرادی که تحت جراحی RYGB

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 می شوند، در کیسه صفرا ذخیره می شوند 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، به طور عمده از طریق ناقل اسید صفراوی ایلئالی [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 پلاسما و همچنین تغییر ترکیب اسید صفراوی می شود. 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 فیبروبلاست 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 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 لیپوپلی ساکارید پلاسما و کاهش بیان ژن گیرنده (toll-like receptor-4) TLR-4 و CD14 اتفاق می‌افتد که علاوه بر کاهش التهاب می‌تواند با کاهش وزن نیز مرتبط باشد. از آن‌جا که لیپوپلی ساکارید به CD14 و TLR-4 متصل می‌شود، کاهش هر سه عامل باعث کاهش التهاب ناشی از لیپوپلی ساکارید می‌شود. فعال‌سازی TLR-4 توسط لیپوپلی 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 لیپوپلی 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 لیپوپلی ساکارید، TLR-2 و TLR-4 پلاسما و هم‌چنین استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود. چربی اشباع نسبت به کربوهیدرات سبب افزایش غلظت لیپوپلی 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 لیپوپلی ساکارید از روده را تسهیل کند(56). کاهش غلظت اسیدهای چرب آزاد و ترانس آمیناز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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

4- تغییرات دستگاه گوارش بعد از جراحی

جراحی‌هایی مانند RYGB که در روده تغییر ایجاد می‌کنند، باعث هیپرتروفی روده می‌شوند. 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 مغذی‌های مختلف وابسته باشد(1) جراحی RYGB در موش‌ها با افزایش عرض روده، ارتفاع پرزها، عمق کریپت و تکثیر سلولی همراه است که منجر به افزایش برداشت گلوکز از روده می‌شود(57-59). علاوه بر این، فاکتورهای رشد در گردش خون، مانند فاکتور رشد شبه انسولین 1(IGF1)، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، همگی در موش‌های صحرایی پس از RYGB افزایش می‌یابند(59) و در رشد و تکثیر سلولی روده ایفای نقش می‌کنند(1).

EGF یکی از عوامل رشد مورد استفاده در تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (IPSC) به سلول‌های ترشح‌کننده انسولین می‌باشد. این عامل با اتصال به گیرنده خود در سطح سلول باعث رشد و تمایز سلولی می‌شود. هم‌چنین در بقای پانکراس و نئوژنز و تکثیر سلولی نقش دارد(60). چنین تغییراتی ممکن است تحت تأثیر تغییرات رژیم غذایی نیز قرار گیرد. برای مثال، رژیم‌های پرچرب بر فیزیولوژی دستگاه گوارش تأثیر می‌گذارند، که به نوبه خود می‌توانند باعث عوارض متابولیک مرتبط با چاقی شوند(56). در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهند که سازگاری روده با مداخلات جراحی چاقی می‌تواند تغییرات مهمی در عملکرد روده ایجاد کند که می‌تواند در بهبود چاقی و دیابت موثر باشد(61).

5- تغییرات هورمون های گوارشی

جراحی متابولیک می‌تواند تغییرات مهمی در هورمون‌های گوارشی ایجاد کند. برای مثال، به عنوان یکی از تغییرات مهم می‌توان به افزایش اثر اینکرتین‌ها اشاره کرد(63،62). اینکرتین‌ها گروهی از هورمون‌های متابولیک هستند که باعث کاهش سطح گلوکز خون می‌شوند. اینکرتین‌ها پس از خوردن غذا آزاد می‌شوند و ترشح انسولین آزاد شده از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس را با مکانیسم وابسته به گلوکز خون افزایش می‌دهند. برخی از این هورمون‌ها از انتشار گلوکاگون از سلول‌های آلفای جزایر لانگرهانس جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، آن‌ها با کاهش تخلیه معده، سرعت جذب مواد مغذی را در جریان خون کاهش می‌دهند(65،64). از این هورمون‌ها می‌توان GLP-1(glucagon-like peptide-1) و GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) را نام برد(66). مهم‌ترین هورمون‌ها و مولکول‌های گوارشی که بعد از جراحی میزان ترشح آن‌ها تغییر می‌کند شامل موارد زیر می‌باشد:

1- GLP-1 : مطالعات انسانی نشان می‌دهند تجویز آنتاگونیست GLP-1 بعد از جراحی، افزایش ترشح انسولین پس از جراحی را کاهش می‌دهد(68،67). مواد غذایی هضم نشده روده، بخش پروگزیمال را دور می‌زنند و به سرعت به قسمت دیستال روده کوچک می رسند و با تحریک سلول‌های L، میزان ترشح GLP-1 افزایش می‌یابد(69). GLP-1 ترشح انسولین را از پانکراس تحریک می‌کند، حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد و ترشح گلوکاگون را مهار می‌کند، بنابراین گلوکونئوژنز و خروجی گلوکز کبدی کاهش می‌یابد. GLP-1 هم‌چنین یک هورمون بی اشتهایی است که در افزایش سیری و کاهش اشتها موثر است(70). به‌نظر می‌رسد افزایش سطح GLP-1 نقش محوری در تغییرات متابولیک پس از عمل جراحی داشته باشد(70).

2- GIP : سلول‌های K یکی از انواع سلول‌های انتروآندوکراین می‌باشند که در سراسر روده کوچک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 برگیرنده‌های Y2 واقع در هیپوتالاموس باعث احساس سیری می‌شود(1). درمان با octreotide (یک آنالوگ سوماتوستاتین) باعث سرکوب PYY و GLP-1 می‌شود که نتیجه آن افزایش اشتها و مصرف غذا است که منجر به افزایش 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 $PYY^{-/-}$ پس از برداشتن بخش زیادی از روده کوچک، تجویز PYY اگزوژن 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 (Glucagon-Like Peptide-2) : GLP-2 در سلول‌های L واقع در ایلئوم تولید می‌شود و پس از مصرف مواد غذایی ترشح می شود. 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 آن‌جایی‌که چاقی با نشت روده و افزایش نفوذپذیری آن همراه است، منجر به افزایش اندوتوکسین‌ها به‌طور غیرفعال در گردش خون می‌شود(83) GLP-2

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

اتصالات محکم روده‌ای را افزایش می‌دهد و در نتیجه نفوذپذیری غیرفعال روده را کاهش می‌دهد(84) این مکانیسم وابسته به گیرنده IGF-1 است(85) و سد ضد التهابی دیواره روده را بهبود می‌بخشد. در نتیجه، افزایش GLP-2 نه تنها در تحریک سلول‌های 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 : Oxyntomodulin(OXM)

همانند GLP-1، GLP-2 و PYY توسط سلول‌های L ترشح می‌شود 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 اگزوژن در موش منجر به کاهش وزن بدن، افزایش مصرف انرژی و افزایش ترشح انسولین القا شده توسط گلوکز می‌شود(88). از آن‌جایی که OXM توانایی افزایش ترشح انسولین در موش‌های $GLP\text{-}1R^{-/-}$ را ندارد، این اثر OXM را می‌توان 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 می‌شود(88،89).

6- Gustducin : مطالعات اخیر نشان داده‌اند که حس گرهای روده‌ای غذا از طریق α-gustducin عمل می‌کنند و با ترشح GLP-1 بعد از جراحی RYGB ارتباط دارند(90،91) در شرایط عادی، گیرنده‌های طعم شیرین T1r3 بر روی سلول‌های L به زیر واحد α از α-gustducin متصل می‌شوند. فعال سازی این مسیر باعث تحریک ترشح GLP-1 می‌شود(91). موش‌های $\alpha\text{-gust}^{-/-}$ 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 می‌افتد(92). α-gustducin بیان ترانسپورتر سدیم-گلوکز و گیرنده Glut2 را تحریک می‌کند و همچنین فعال شدن α-gustducin ممکن است با افزایش جذب گلوکز در آزمایش تحمل گلوکز خوراکی پس از جراحی چاقی ارتباط داشته باشد(90،92).

7- هورمون‌های مشتق از بافت چربی: بعد از جراحی میزان هورمون‌های مشتق از بافت چربی تغییر می‌کند. لپتین یکی از این هورمون‌ها می‌باشد که افزایش آن با مقاومت به انسولین ارتباط دارد در حالی‌که افزایش آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد(28). پس از جراحی بای پس، کاهش سطح لپتین و افزایش غلظت آدیپونکتین اتفاق می‌افتد(93،94). در این زمینه، به تازگی microRNA های اگزوزومی مشتق از بافت چربی مورد توجه قرار گرفته‌اند (اگزوزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی غشادار هستند که توسط سلول‌های مختلف تولید می‌شوند). پس از بای پس معده، تغییرات عمده‌ای 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 بای‌پس معده باعث بهبود کنترل قند خون می شود و بخشی از این بهبود ناشی از افزایش ترشح انسولین می‌باشد. این بهبود نه تنها براساس تأثیر محرک‌های اینکرتینی بر ترشح انسولین است، بلکه مورفولوژی پانکراس نیز پس از RYGB تغییر می‌کند(1).

درمان با آگونیست GLP-1 به نام exendin-4 در یک مدل موش صحرایی دیابتی همراه با کمبود انسولین ناشی از پانکراتکتومی جزئی، سبب افزایش بازسازی سلول‌های β و افزایش توده این سلول‌ها شد که به‌دنبال آن تحمل گلوکز بهبود یافت(96). موش‌های *Goto-Kakizaki* مدل حیوانی سویه خالص دیابت نوع 2

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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	%20-15	+	دیسفاژی (مشکل در بلع غذا) لغزش حلقه (Band slippage)، فرسایش حلقه (Band erosion) عدم تحمل حلقه (Band intolerance)
sleeve gastrectomy	برداشتن انحنای بیشتر از انتروم دیستال (4 سانتی‌متر 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 (ریفلاکس معده به مری) Staple line leak (نشتی محل بخیه) استعداد ابتلا به بیماری مری بارت
Biliopancreatic diversion with duodenal switch	برش 60 درصد از دیستال معده همراه با بستن انتهای دوازدهه منجر به ایجاد حجم 300 میلی لیتر در معده می‌شود. 2/5 متر از روده کوچک از دریچه ایلئوسکال بریده می‌شود و انتهای دیستال آن به باقی مانده معده متصل می‌شود.	-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 آناستوموز Anastomotic leak) فتق داخلی
Roux-en-Y gastric bypass	کیسه معده با جداسازی کامل معده از باقی مانده ی معده و اتصال به ژژنوم ایجاد می شود. اتصال انترو انترو بین اندام گوارشی و پانکراس در فاصله 75-150 سانتی متری از گاستروژژونوستومی ایجاد می شود.	-افزایش در: GLP1 PYY، ترشح انسولین، ترشح اسید صفراوی و احساس سیری -کاهش در: مقاومت به انسولین، گرسنگی، تولید گلوکز کبدی	%35-30	++	ریسک کمبود تغذیه فتق 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 زنند.	-افزایش در: GLP1 ترشح انسولین، احساس سیری -کاهش در: مقاومت به انسولین، گرسنگی، تولید گلوکز کبدی	%37	++	ریسک کمبود تغذیه فتق داخلی اسهال استئاتوره (اسهال چرب)

می‌باشد(97). در این موش‌ها بعد از جراحی RYGB، افزایش تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس، توده سلولی β و بهبود افزایش قندخون بعد از غذا، مشاهده شد. بنابراین جراحی چاقی نه تنها بر مورفولوژی روده تأثیر می‌گذارد، بلکه مورفولوژی سلول‌های پانکراس را هم تغییر می‌دهد. یک فرضیه در زمینه هیپرپلازی پانکراس بعد از جراحی این است که چنین تغییری می‌تواند ناشی از افزایش GLP-1 روده‌ای در گردش خون باشد. دومین دلیل احتمالی، شامل سیگنال‌هایی است که در داخل پانکراس ایجاد می‌شوند 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 سلول‌های α پانکراس می‌شود، که باعث تبدیل پروتئین پیش‌ساز گلوکاگون به GLP-1 می‌شود. هم‌چنین در این بررسی مشاهده شد که در شرایط in vitro بازسازی سلول‌های β، 48 ساعت پس از درمان با استرپتوزوتوسین با افزایش تولید GLP-1 در سلول‌های جزیره لانگرهانس مرتبط است. به علاوه، نتایج این مطالعه آزمایشگاهی نشان داد که GLP-1 مشتق شده از روده نه تنها باعث افزایش سیگنال‌دهی GLP-1 در پانکراس می‌شود بلکه می‌تواند منجر به هیپرپلازی پانکراس پس از جراحی شود(98).

مطالعات مختلف در زمینه جراحی‌های بای پس نشان دادند که این نوع جراحی‌ها می‌توانند به کاهش وزن و بهبود بیماری‌های متابولیکی هم‌چون دیابت منجر شوند. موفقیت جراحی متابولیک در ایجاد این نتایج صرفا به کاهش وزن محدود نمی‌شود. به‌طورکلی نمی‌توان مکانیسم واحدی را که باعث ایجاد اثرات ناشی از جراحی متابولیک می‌شود مشخص کرد، بلکه مجموعه‌ای از تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و مولکولی در دستگاه گوارش و سایر اندام‌ها حتی به‌صورت مستقل از کاهش وزن می‌تواند در بهبود کنترل قندخون و تنظیم ترشح انسولین در بلند مدت مؤثر باشد. مهم‌ترین اثرات ناشی از جراحی که باعث ایجاد شرایط مناسب جهت هوموستاز گلوکز و کاهش وزن می‌شود عبارتند از: افزایش حساسیت به انسولین در اندام‌های مختلف، بهبود عملکرد و افزایش تعداد سلول‌های β لانگرهانس، افزایش پاسخ

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 به‌دنبال داشته است اما نمی‌توان عوارض جانبی آن‌ها را نادیده گرفت. بنابراین، یافتن روش‌هایی که بدون نیاز به جراحی بتوانند چنین نتایج مطلوبی را به‌صورت غیرتهاجمی برای بیماران به ارمغان آورند و عوارض جانبی کم‌تری داشته باشند مطمئنا 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 دقیق تر با جزئیات بیش‌تر و توصیف شفاف‌تر از مکانیسم اثر 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 کم خطر 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 منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

References

1. 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.
2. 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.
3. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32(suppl 2): S151-S156.
4. Busetto L. Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. Ann Transl Med 2015; 3(7): 94.
5. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27(2): 179-193.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. Obes Surg 2002; 12(5): 705-717.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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, Lotfipanah 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 JI, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index<35 kg/m2: 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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 β-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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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, 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. 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

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. Trakhtenbroit 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, β Cell Function and Morphology in the Obese Zucker Rat. Obes Surg 2016; 26(6): 1228-1236.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]