

## Metabolik Cerrahi

Yunus DÖNDER<sup>1,a</sup>, Cüneyt KIRKIL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kilis Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kilis, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Metabolik sendrom bazı komplikasyonlara yol açmaktadır. Sendromun her bir bileşeninin tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla anti-hipertansif, anti-diyabetik ve anti-lipidemik ajanlar kullanılmaktadır ancak tedavide kilo rolü kilo kontrolü üstlenmektedir. Kilo kontrolü için en ideal yol diyet ve egzersizlerle günlük kalori alımının azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Çeşitli medikal tedaviler de denenmiş ancak çok etkili olunamamıştır. En etkili yol hala cerrahidir. Metabolik cerrahinin kesin kabul edilen bir tanımı olmamakla birlikte metabolik sendromu tedavi etmeye yönelik cerrahi girişimler olarak tanımlanabilir.

Bariatric cerrahide genel algı hastaların kilo vemesine bağlı olarak tip 2 diyabetin remisyona girdiği olmuştur. Ancak bu hastalarda kan şekeri kontrolünün hasta henüz hastanede yatarken sağlandığı gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemin glukoz homeostazında önemli bir rol oynadığı anlaşılmış ve bunun mekanizmaları ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ön barsak hipotezi ve arka barsak hipotezi önerilmiştir.

Duodenal switch gibi bir arka bağırsak ameliyatının gastrik bypass gibi bir ön bağırsak ameliyatına göre hiperinsülinemik bir yanıtı neden olmaksızın insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazını iyileştirdiği gösterilmiştir. Arka bağırsak modüle eden ameliyatlara ön bağırsak ameliyatlarına göre daha fazla vitamin-mineral emilimini bozma potansiyeli taşır.

Bunun önüne geçebilmek için son yıllarda, transit bipartasyon tekniği geliştirilmiştir.

Sonuç olarak metabolik cerrahide çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ameliyat tekniği seçimi hastaya özgül olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Metabolik Cerrahi, Metabolik Sendrom, Obezite.

### ABSTRACT

#### Metabolic Surgery

Metabolic syndrome leads to some complications. Each component of the syndrome needs to be treated. For this purpose, anti-hypertensive, anti-diabetic and anti-lipidemic agents are used but the key role in the treatment is weight control. The ideal way to control weight is to reduce daily caloric intake and increase physical activity. Various medical treatments have been tried but the results were not very successful. The most effective way is still the surgical treatment.

Even there is no concrete definition of metabolic surgery, it may be defined as surgical interventions to treat the metabolic syndrome. The general perception in bariatric surgery is that type 2 diabetes has entered the remission phase due to the weight loss of the patients. However, in these patients glycemic control has been shown to be provided while the patient is still in hospital. It has been understood that the gastrointestinal system plays an important role in glucose homeostasis and its mechanisms have been tried to be revealed. The foregut hypothesis and the hindgut hypothesis have been proposed. A hindgut operation such as a duodenal switch has been shown to improve insulin sensitivity and glucose homeostasis without causing a hyperinsulinemic state relative to a foregut operation such as gastric bypass. Hindgut surgery carry a greater potential of vitamin-mineral malabsorption than foregut surgery. To overcome this, in recent years transit bipartition technique has been developed.

As a result, various methods are used in metabolic surgery. The choice of surgical technique should be specific to the patient.

**Keywords:** Metabolic Surgery, Metabolic Syndrome, Obesity

Düzensiz ve kontrolsüz beslenmeye bağlı vücutta biriken yağ dokusu çeşitli hastalıklara neden olur. Bunlar arasında hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), osteoartroz, alveolar ventilasyon azlığı, serebrovasküler hastalıklar, hepatostatoz, hipertrigliseridemi ve varis gibi hastalıklar sayılabilir. Temelde insülin direncine bağlı ortaya çıkan bazı risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynar. İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından vurgulanan ve önceleri sendrom X olarak

adlandırılan bu birliktelik günümüzde metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Bunların başında abdominal obezite, artmış kan basıncı, T2DM ve lipid bozuklukları gelir. İnsülin direnci, glukozun iskelet kası başta olmak üzere çeşitli dokulardaki hücre içine alınımının azalması, adipoz dokuda lipoliz artışı ve karaciğerde glukoneogenezisin azalması ile sonuçlanır. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz doku ve bu

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Yunus DÖNDER, Kilis Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kilis, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: ydonder@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar (1).

Metabolik sendrom sıklığı, incelenen popülasyonun yaş ve vücut ağırlığı arttıkça artar ve toplumsal değişkenlikler gösterir. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır (2). Metabolik sendrom tanımı aşağıdaki tıbbi durumların

en az üçünün bir arada bulunmasını ifade eder: abdominal obezite, yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri, yüksek serum trigliserid düzeyi ve düşük yüksek-yoğunluklu lipoprotein düzeyi. Ancak farklı çalışma grupları farklı tanımlamalar kullanabilmektedir (Tablo 1). METSAR çalışmasında elde edilen veriler bel çevresi sınırı erkeklerde 102cm, kadınlarda 88cm olarak kabul edilerek yapılan değerlendirmelere dayanır. Bu gün kabul edilen 94-88cm sınır olarak kabul edilseniydi daha yüksek bir metabolik sendrom sıklığı tespit edilebilirdi.

**Tablo 1.** Metabolik sendrom tanımlamaları.

	IDF	NCEP	WHO	AACE
<b>Tanı</b>	Kan glukoz düzeyi anormal ve aşağıdakilerden en az ikisi varsa	Aşağıdaki 5 kriterden 3'ü varsa	Kan glukoz düzeyi anormal ve aşağıdakilerden en az ikisi varsa	Risk faktörlerini gösterir
<b>Glisemi</b>	Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL veya T2DM	Kan şekeri 100-125 mg/dL	Glukoz intoleransı, T2DM veya insülin rezistansı	Kan şekeri açlıkta 100-125 mg/dL veya OGTT sonrası 2. Saatte >140 mg/dL
<b>Abdominal obezite</b>	Bel çevresi: Erkeklerde ≥94 cm Kadınlarda ≥80 cm	Bel çevresi: Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm	VKI>30 ve Kalça bel oranı: Erkeklerde >0.9 Kadınlarda >0.85	VKI≥25 ve Bel çevresi: Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm
<b>Lipid profili</b>	TG≥150 mg/dL veya HDL Erkeklerde <40 Kadınlarda <50	TG≥150 mg/dL veya HDL Erkeklerde <40 Kadınlarda <50	TG≥150 mg/dL veya HDL Erkeklerde <35 Kadınlarda <39	TG≥150 mg/dL veya HDL Erkeklerde <40 Kadınlarda <50
<b>Hipertansiyon</b>	Sistemik arteriyel HT için tedavi altında olma veya Kan Basıncı ≥130/85 mmHg	Kan Basıncı ≥130/85 mmHg	Sistemik arteriyel HT için tedavi altında olma veya Kan Basıncı ≥160/90 mmHg Mikroalbuminüri ≥20 mcg/dk	Kan Basıncı ≥130/85 mmHg

T2DM: Tip2 Diyabetes Mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek (yoğunluklu/dansiteli) lipo protein, IDF=International Diabetes Federation; NCEP=US National Cholesterol Education Program; WHO=World Health Organization. AACE=American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists;

Metabolik sendrom elbette hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu nedenle sendromun her bir bileşenin tedavisi gerekmektedir. Bu amaçla anti-hipertansif, anti-diyabetik ve anti-lipidemik ajanlar kullanılmaktadır ancak tedavide kilit rolü kilo kontrolü üstlenmektedir. Çünkü metabolik sendromun temelinde artmış visseral yağın uyardığı TNF-alfa, adiponektin, rezistin ve PAI-1 gibi maddelerin üretimi ve bunların yol açtığı karmaşık ve henüz tam olarak aydınlatılmamış inflamatuvar süreçler yatmaktadır. Kilo kontrolü için en ideal yol diyet ve egzersizlerle günlük kalori alımının azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılması olmakla birlikte maalesef günümüz toplumunda bu konuda çok başarı sağlanamamıştır. Bu amaçla çeşitli medikal tedaviler de denenmiş ancak çok etkili sonuçlar elde edilememiştir. Günümüzde şişmanlığın tedavisinde en etkili yol hala bariatrik cerrahidir. Bariatrik cerrahi tanımı Yunanca baros (ağırlık) ve iatricos (tedavi) kelimelerinden türemiştir. Bariatrik cerrahinin kilo kontrolü yanı sıra diyabet, hipertansiyon ve kan lipid profili üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile kavram zamanla metabolik cerrahiye evrilmiştir. Metabolik cerrahinin kesin kabul edi-

len bir tanımı olmamakla birlikte genel olarak metabolik sendromu tedavi etmeye yönelik cerrahi girişimler olarak tanımlanabilir.

Bariatrik cerrahi alanında 1950'lerde başlayan çalışmalar, 80'lere ulaşıldığında günümüzde sık kullanılan cerrahi yöntemlerin temellerinin oluşmasına ve 90'larda laparoskopinin gastrointestinal cerrahide kullanılmaya başlaması ile birlikte bu yöntemlerin yaygınlaşmasına imkan tanımıştır. Bu süre içinde genel algı hastaların kilo vermesine bağlı olarak tip 2 diyabetin remisyona girdiği olmuştur. Ancak 1995 yılında Walter J. Pories ve arkadaşları (3) gastrik bypass yapılan tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolünün hasta henüz hastanede yatarken, yani belirgin kilo vermeden önce sağlandığını gösteren çalışmalarını yayınladıklarında tüm algı değişmeye başlamıştır. O günden sonra gastrointestinal sistemin glukoz homeostazında önemli bir rol oynadığı anlaşılmış ve bunun mekanizmaları ortaya konulmaya çalışılmıştır. Gastrik bypass ameliyatı ile gıdanın duodenumdan saptırılmasının insülin karşıtı etkinliğe sahip glukagon salınımını azalttığı gösterilmiştir. Bunun ötesinde gıdaların ince barsağın alt bölümlerine erken ulaşması inkretinlerin salınımını uyar-

maktadır ki tipik inkretin aktivitesine sahip glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP)'in pankreasın beta hücrelerine trofik etkileri ve insülin sekresyonunu artırıcı etkileri bilinmektedir. Bu noktada iki farklı görüş ortaya çıkmıştır. Birinci görüşe göre: “duodenumun devre dışı bırakılması, vücutta inkretinlerle anti-inkretin aktivite gösteren peptitler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan tip 2 diyabet düzelmektedir (ön barsak hipotezi) (4). İkinci görüş ise asıl etkinin, gıdanın terminal ileuma erken ulaşması ile L hücrelerinden salınan GLP-1 üretiminin artması diyabetin kontrolünde majör rolü oynar (arka barsak hipotezi) (5). On yıllar boyu hiperinsülinemik duruma rağmen insülin ile tedavi edilmeye çalışılan T2DM'un tedavisinde cerrahinin yeri uzun süre tartışmalı kalmasına rağmen bugün geldiğimiz noktada Amerikan Diyabet Cemiyeti dahi T2DM'un tedavisi için cerrahiye uygun adaylarda vücut kitle indeksinin (VKİ) 40 kg/m<sup>2</sup> veya daha üstünde olması durumunda glisemik kontrolün düzeyine bakılmaksızın, VKİ 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> olanlarda ise hayat tarzı değişiklikleri ve optimal medikal tedaviye rağmen hiperglisemi yeterince kontrol altına alınmadığında yüksek kanıt düzeyi (kategori A) metabolik cerrahiye önermektedir (6). Hatta aynı kılavuzda VKİ 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> olanlarda dahi oral ve enjektabl tedavilere rağmen hipergliseminin kontrol altına alınmaması durumunda metabolik cerrahinin düşünülebileceği vurgulanmıştır (kategori B).

Ancak olay ne inkretin etkinliği ile ne obez bireylerle ne de T2DM ile sınırlıdır. Metabolik cerrahinin, yararlı etkilerine aracılık eden önemli patofizyolojik mekanizmalar arasında şunlar sayılabilir: multi-organ insülin sensitivitesi (hepatik ve iskelet kası), beta hücre fonksiyonu, safra asidi bileşimi ve akımındaki değişiklikler ve kahverengi yağ dokusunda metabolik aktivite artışı. Ayrıca bağırsaktaki mikrobiyal çeşitliliğin artması ve bazı özel bakteri türlerinin oranlarındaki değişiklikler bu metabolik etkinliğe katkıda bulunabilir (7). VKİ 28-35 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireylerde bile metabolik cerrahi sonrasında hastaların %85'e varan oranda T2DM'da tam remisyon sağlandığını, antihipertansif ve antilipidemik ajan kullanan hasta oranlarının %38'den %11'e ve %56'dan %4'e düştüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (8). Sorunlardan biri her bir ameliyat tipinin metabolik etkisinin bir diğerinden farklı olması ve hastalar arasındaki bireysel farklılıkların sonuçları etkileyebilmesidir. Örneğin duodenal switch gibi bir arka bağırsak ameliyatının gastrik bypass gibi bir ön bağırsak ameliyatına göre hiperinsülinemik bir yanıtı neden olmaksızın insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazını iyileştirdiği gösterilmiştir (9). Elbette arka bağırsağı modüle eden ameliyatlar ön bağırsak ameliyatlarına göre daha fazla vitamin-mineral emilimini bozma potansiyeli taşırlar. Bunun önüne geçebilmek için son

yıllarda, transit bipartisyon şeklinde, alınan gıdanın hiçbir ince bağırsak dokusu ile teması engellenmesinin arka bağırsak ameliyatlarının etkinliğini sağlamaya yönelik yöntemler denenmektedir.

Metabolik cerrahi ile geleneksel bariatrik cerrahi arasındaki fark temelde hastaların özelliklerine dayanır. Bariatrik cerrahiye tercih eden hastalar tipik olarak genç, ağırlıklı olarak kadın ve kendi VKİ'ndeki hastalara göre göreceli olarak daha düşük T2DM prevalansına sahip hastalardır. Aksine metabolik cerrahi için değerlendirilen hastalar sıklıkla obez olmalarına rağmen daha yaşlı, ağırlıklı olarak erkek ve daha şiddetli T2DM ve kardiyovasküler hastalıklara sahiptirler (10). Bu farklılıkların cerrahi sonuçlar (diyabet remisyon oranları ve maliyet-etkinlik gibi) ve hasta bakımı ile ilgili konular üzerine etkilerinin olması şaşırtıcı değildir. Geleneksel bariatrik cerrahi, mevcut hastalıkları tedavi etmekten ziyade gelecekte ortaya çıkabilecek hastalıkların (obeziteye bağlı metabolik veya kardiyovasküler komplikasyonlar gibi) riskini azaltmaya yönelik bir girişim gibi algılanır. Bu yanlış algı günümüzdeki bir çok bariatrik cerrahi kılavuzunda görülmektedir ancak unutulmamalıdır ki T2DM, kardiyovasküler hastalık ve mikrovasküler komplikasyonlar için risk artışına neden olan progresif bir hastalıktır. Ayrıca T2DM'li hastalarda cerrahi sonrası metabolik iyileşmenin miktarı T2DM'un süresi ile ilişkilidir. Hastalık ne kadar kısa süredir varsa sonuçlar o denli iyi olmaktadır (11). Bu, cerrahi tedavinin gereksiz yere geciktirilmesi durumunda başarımın ve maliyet etkinliğinin azalması anlamını taşır. Bariatrik cerrahi için kullanılan hasta kabul kriterleri metabolik cerrahi için düşük anlam ifade eder. Örneğin VKİ, metabolik cerrahi için tek başına bir kriter olarak kabul edilemez çünkü VKİ ne standart bir tanısal parametredir ne de T2DM'un şiddetini belirleyen bir ölçüttür. Bu nedenledir ki, katılımcıların %75'ini diyabetologlar veya endokrinologların oluşturduğu 2. Diyabet Cerrahisi Zirvesi'nde diyabetik kontrolün güç olduğu Sınıf I obezlerde dahi metabolik cerrahinin düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (12).

### Sonuç olarak;

Bariatrik cerrahi ile ilgili tanımlar, yöntemin metabolik durum üzerine olumlu etkileri nedeni ile metabolik cerrahiye doğru kaymaktadır. Obezitenin tedavisinde en etkin yol olarak kabul edilen bariatrik cerrahi yöntemler, T2DM'un tedavisinde de günümüzde en etkili yöntemler olarak görülmektedir. Bu yöntemlerin etkinlikleri arasındaki farklılıklar nedeni ile sadece VKİ gibi standart olmayan bir parametreye endeksli tedavi protokolleri oluşturmak yerine hastalara özgül yöntem seçimlerine ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
2. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. MET-SAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
3. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-50.
4. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244: 741-9.
5. Bose M, Olivan B, Teixeira J, et al. Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence? *Obes Surg* 2009; 19: 217-29.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40: 1-142.
7. 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: 476-86.
8. Yang J, Wang C, Cao G, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy versus roux-en-Y gastric bypass for the treatment of Chinese type 2 diabetes mellitus patients with body mass index 28-35 kg/m<sup>2</sup>. *BMC Surgery* 2015; 15: 88.
9. Roslin MS, Dudiy Y, Brownlee A, et al. Response to glucose tolerance testing and solid high carbohydrate challenge: comparison between Roux-en-Y gastric bypass, vertical sleeve gastrectomy, and duodenal switch. *Surg Endosc* 2014; 28: 91-9.
10. Rubino F, Shukla A, Pomp A, et al. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg* 2014; 259: 117-22.
11. Nguyen KT, Billington CJ, Vella A, et al. Preserved insulin secretory capacity and weight loss are the predominant predictors of glycemic control in patients with type 2 diabetes randomized to Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes* 2015; 64: 3104-10.
12. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016; 39: 861-77.