



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ

«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γ.Ν.Α

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ.ΖΩΓΡΑΦΟΣ

ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

του

Σάββα Κ.Χειρίδη

Γενικού Χειρουργού

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2016

Αφιερώνεται στους Γονείς μου, στη Σύζυγό μου και στους Δασκάλους μου για
την πολύτιμη υποστήριξή τους στον δύσκολο δρόμο της μάθησης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Τα πειράματα της παρούσης διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκαν στο πρότυπο πειραματικό χειρουργείο του Ερευνητικού-Πειραματικού κέντρου της ELPEN Α.Ε, με την υποστήριξη της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι εργαστηριακές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο ίδιο ερευνητικό κέντρο.

Πρωτίστως, επιθυμώ να εκφράσω την ευγνωμοσύνη, το σεβασμό και την ιδιαίτερη εκτίμηση στο Δάσκαλο της Χειρουργικής Τέχνης, κόν Γεώργιο Ζωγράφο, Καθηγητή Χειρουργικής και Διευθυντή της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ευχαριστώ από καρδίας για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος και εν γένει για το όραμα και το δρόμο που μου χάραξε προκειμένου να υλοποιηθεί αυτή η διδακτορική διατριβή.

Επίσης οφείλω να ευχαριστήσω εκ βαθέων, τον Αναπληρωτή Καθηγητή και Διευθυντή της ELPEN Α.Ε κόν Απόστολο Παπαλόη τόσο για την εργαστηριακή υλοποίηση της ιδέας όσο και για την καταλυτική συμβολή του στη διαμόρφωση του ερευνητικού πρωτοκόλλου, την ενεργό συμμετοχή του στη δημιουργία των πειραματικών προτύπων, αλλά και για την εξασφάλιση του συνόλου των οικονομικών πόρων που απαιτήθηκαν για τη διεκπεραίωση των πειραμάτων.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω και τους κ.κ Θεόδωρο Διαμαντή Καθηγητή Χειρουργικής και Ευάγγελο Μενενάκο, Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής που υποστήριξαν την όλη προσπάθεια ολοκλήρωσης της παρούσης διδακτορικής διατριβής. Ο κ. Διαμαντής συντόνισε την αρχική παραμετροποίηση των επεμβάσεων και ο κ. Μενενάκος επέβλεψε προσωπικά τη δημοσίευση σε ξενόγλωσσο περιοδικό.

Κατά την τελευταία φάση του πειράματος, σημαντικά ήταν τα σχόλια της Καθηγήτριας Κτηνιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κας Ισμήνης Δοντά την οποία ευχαριστώ θερμά.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή Χειρουργικής και Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών κόν Κ.Κωνσταντινίδη ο οποίος με βοήθησε στην σύλληψη της αρχικής ιδέας, αλλά και τη δημιουργική του κριτική στα διάφορα στάδια της πορείας μου. Ομολογώ ότι η αρωγή του ήταν μοναδική και αναντικατάστατη.

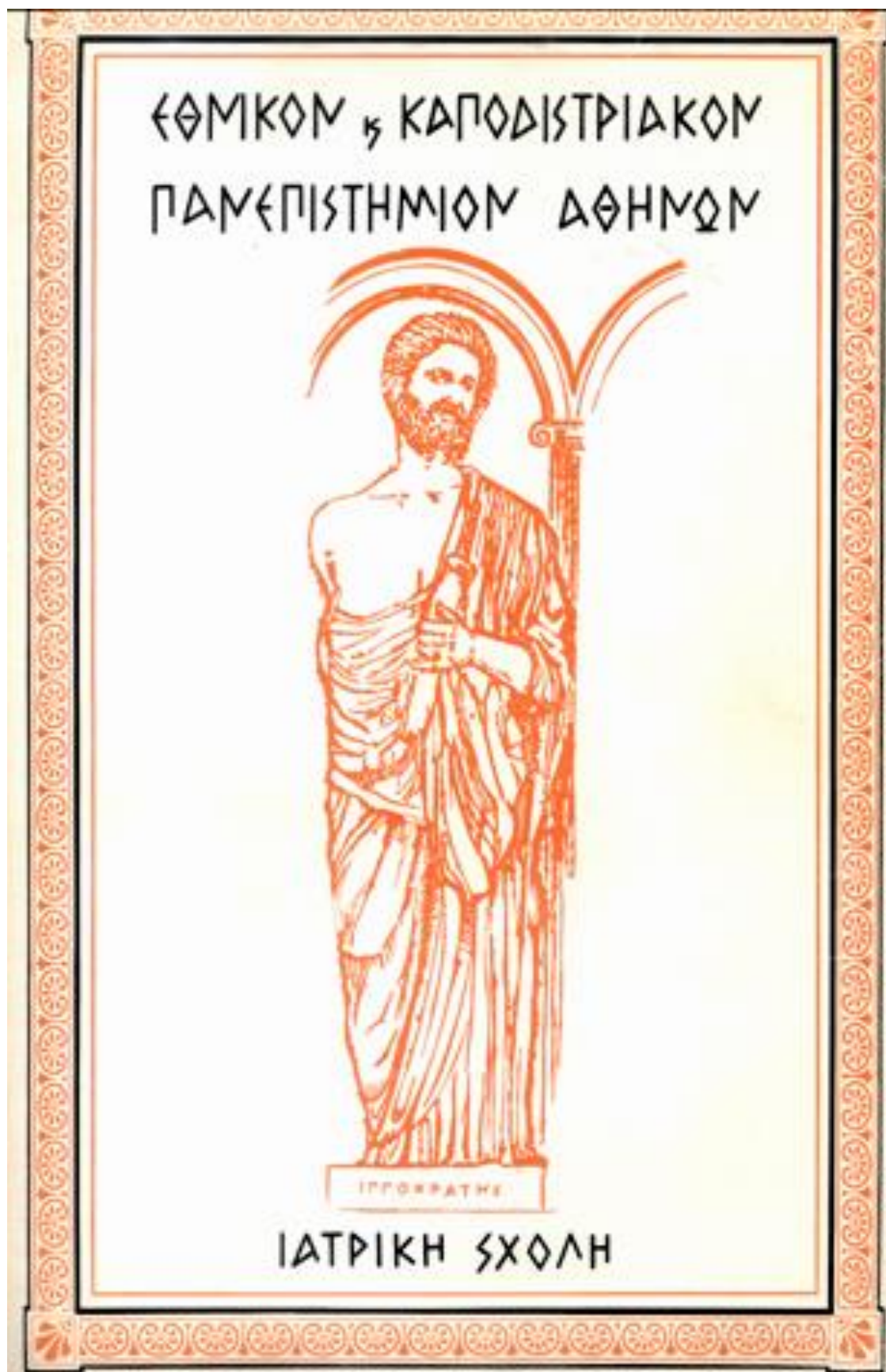
Ευχαριστώ θερμά τον αδερφό μου, γυναικολόγο κ.Πέτρο Χειρίδη που επέβλεψε τη συγγραφή

της δημοσίευσης, και που με τα εύστοχα σχόλια και τις παρεμβάσεις του συνέβαλλε καθοριστικά στην επιστημονική αρτιότητά της.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους χειρουργούς κόν Δ.Μουσιώλη και Φ.Αντωνακόπουλο, την αναισθησιολόγο κα Ρ.Γαλανοπούλου καθώς και τους φοιτητές ιατρικής Π.Μεταξά και Χ.Γκόλφη για τη ενεργό συμμετοχή τους στις επεμβάσεις στα ζωικά πρότυπα και στις περιεγχειρητικές μετρήσεις στο εργαστήριο.

Τέλος, ευχαριστώ την κτηνίατρο κα Ζαχαριουδάκη Αργυρώ αλλά και τους άλλους κτηνιάτρους και εργαζόμενους του Ερευνητικού-Πειραματικού Κέντρου της ELPEN Α.Ε, χωρίς την υλικοτεχνική καθοδήγηση και τεχνογνωσία των οποίων δεν θα είχαν πραγματοποιηθεί με επιτυχία τα πειράματα της παρούσης έρευνας.

Σάββας Κ.Χειρίδης
Αθήνα 2016



ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ,
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΙΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΤΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΧΘΗ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΤΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΝΤΕ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΥ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΘΝΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΞΙ ΤΕ ΧΡΗΣΙΜΑΙ ΕΠ' ὨΦΕΛΕΙΑΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΞΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΝΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΥΞΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΟΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΒΙΟΥΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΤΑΣ ΑΝ ΟΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ὨΦΕΛΕΙΑΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΨΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΟΥΚ ΕΝΙ ΔΥΝΑΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΗΝ
ΕΙΔΕΝΑΙ ΟΣΤΙΣ ΜΗ ΟΙΔΕΝ ΟΤΙ
ΕΣΤΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΣ

Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.)

Sub umbra Dei.

Hinter uns steht nur der Herrgott.

Hans Killian (1892-1982)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Τίτλος	Σελίδα
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	8
ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	10
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	11
ΒΡΑΧΥΓΡΑΦΙΕΣ ΟΡΩΝ	35
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	36
Εισαγωγή	37
Κεφάλαιο 1ο - ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ • Γλυκαιμικοί δείκτες τροφίμων – Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση της γλυκαιμίας • Μηχανισμοί μεταφοράς και επίπεδα απορρόφησης γλυκόζης σε δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα και ειλεό • Απορρόφηση διατροφικών υδατανθράκων • Απορρόφηση μονοσακχαριτών στο έντερο Έλεγχος έκφρασης μεταφορέων εξοζών	38
Κεφάλαιο 2ο - ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ • Προσαρμοστικές αλλαγές των μεταφορέων εξοζών στην εντερεκτομή • Διατροφικοί υδατάνθρακες • Γλυκοκορτικοειδή • Αυξητική ορμόνη και γλουταμίνη • Λεπτίνη και Γκρελίνη • Ινκρετίνες • Πως η προσαρμογή του εντέρου μετά την εκτομή μπορεί να βελτιώσει τον ΣΔ; • Κατανομή γλυκόζης μετά την απορρόφησή της • Μηχανισμοί ρύθμισης επιπέδων γλυκόζης • Αντίσταση στην ινσουλίνη	46
Κεφάλαιο 3ο - ΔΙΑΒΗΤΗΣ • Τι είναι διαβήτης. Τύποι διαβήτου. • Διαβήτης και παχυσαρκία: μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι και μεταβολικά παχύσαρκοι ασθενείς φυσιολογικού βάρους	59
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	61
Αρχικό Σκεπτικό	62
Σκοπός πειράματος	62
Υλικό	62

• Επιλογή ζωϊκού προτύπου (χοίρος) • Ζωικά πρότυπα και συνθήκες παρούσης μελέτης • Πρόκληση του διαβήτη • Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (IVGTT)	
Μέθοδοι • Πιλοτικές Επεμβάσεις για καθορισμό της «Μεταβολικής» τεχνικής • Συνδυασμός των επεμβάσεων στο ίδιο πρότυπο • Η λαπαροσκοπική τεχνική ήταν εφικτή	64
Κυρίως Πείραμα • Περιγραφή χειρουργικής τεχνικής • Επέμβαση ομάδας ελέγχου (SHAM operated) • Επέμβαση ομάδας Α • Επέμβαση ομάδας Β • Επανεπεμβάσεις	67
Αποτελέσματα • Αποτελέσματα 1^{ης} προόδου • Αποτελέσματα 2^{ης} προόδου • 3^η πρόοδος - περιορισμοί και τερματισμός πειράματος	72
ΣΥΖΗΤΗΣΗ • Μοντέλα ΣΔ τύπου 2 με χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης • Επεμβάσεις • Απώτεροι στόχοι διδακτορικής διατριβής • Δυνητικές προεκτάσεις παρούσης μελέτης	82
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	90
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT)	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ζωγράφος Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής (Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ)

Διαμαντής Θεόδωρος, Καθηγητής Χειρουργικής

Μενενάκος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Αίτηση για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής: 18/7/2012

Κατάθεση θέματος: Ιούλιος 2013

Κατάθεση 1^{ης} έκθεσης προόδου: 3/1/2014

Κατάθεση 2^{ης} έκθεσης προόδου: 16/6/2014

Κατάθεση 3^{ης} έκθεσης προόδου: 8/7/2015

Ορισμός επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 28/1/2016

Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής: Φεβρουάριος 2016

Η Επταμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ζωγράφος Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής (Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ)

Διαμαντής Θεόδωρος, Καθηγητής Χειρουργικής

Μενενάκος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Αλεξάκης Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Αλμπανόπουλος Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Νικητέας Νικόλαος, Καθηγητής Χειρουργικής

Θεοδωρόπουλος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Σ.Κ.Χειρίδης
S.C.Hiridis (MUDr)

Καρνεάδου 18
Κολωνάκι 106-75, Αθήνα
210- 7290673 (Ιατρείο), 210 – 6107165 (Εργασία), 6938333774 (κινητό)
E-mail: savashiridis@yahoo.com

Εκπαίδευση	
2003-2007	Ειδικευόμενος Ιατρός Β' Χειρουργικό Τμήμα Β' ΠΕ.Σ.Υ ΑΤΤΙΚΗΣ, Γ.Ν.Α. «ΓΙΩΡΓΟΣ ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»
2002-2003	Ειδικευόμενος Ιατρός Β' Παιδοχειρουργικό Τμήμα Γ.Ν. Παιδών «Αγλαΐα Κυριακού», Γουδί, Αθήνα
2001	Απόκτηση Αναγνώρισης Τίτλου Σπουδών από το ΔΙΚΑΤΣΑ
1994 - 2000	Πτυχίο Ιατρικής Απόκτηση τίτλου "MUDr" (Medical University Doctor). 3 rd Medical Faculty, CHARLES UNIVERSITY Ruska 87, Praha 10, 10000 Prague, Czech Republic
2007 - 2010	Μεταπτυχιακό Απόκτηση τίτλου "MSc" (Master of Science) Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (Π.Μ.Σ.) στην ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΘΛΕΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ (Υπουργική απόφαση 4165/Β7).
Ξένες Γλώσσες	
2005	ZERTIFIKAT DEUTSCH γερμανικής γλώσσας (Goethe Institut)
2001	Δίπλωμα IELTS αγγλικής γλώσσας (Athens British Council)

1994, 1995	Μαθήματα τσεχικής γλώσσας στα πλαίσια του ακαδημαϊκού προγράμματος του Πανεπιστημίου Ιατρικής Charles της Πράγας.
1993	CERTIFICAT DE LANGUE FRANCAISE – γαλλική γλώσσα
1991	FIRST CERTIFICATE IN ENGLISH – αγγλική γλώσσα
Αναγνωρισμένα Διπλώματα / Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση	
2013 Ιαν	Παρακολούθηση περιστατικών. Ρομποτική Χαμηλή Πρόσθια Κολεκτομή/ Ολική Εκτομή Μεσοορθού. -European Institute of Oncology- Milan, Italy. Δ/ντης Χειρουργικής F.Luca στη ΙΕΟ.
2012 Οκτ	Course on Benign Anorectal disorders. Επανεκπαίδευση και ενημέρωση για τις πλέον πρόσφατες τεχνικές στη χειρουργική της περιπρωκτικής χώρας (κύστη κόκκυγος, αιμορροΐδες, περιεδρικό απόστημα, περιεδρικό συρίγγιο). ACS Chicago.
2011 Νοε	Παρακολούθηση περιστατικών.: Robotic Thyroid Surgery Course (Prof.Constantea – Cluj, Romania)
2011 Νοε	Advanced Robotic Colorectal Course (Prof.Popescu – Fudeni Hospital, Bucharest Romania)
2011 Σεπ	Hands-On Course: Transanal Endoscopic Microsurgery using EndoRec System - Nice, France. Εκπαίδευση σε πρωτοποριακή ενδοσκοπική, διαπρωκτική τεχνική προσπέλασης παθήσεων του ορθού
2011 Ιαν	Postgraduate Course – Single Site Robotic Surgery, IRCAD and Intuitive Surgical (first worldwide procedures)
2010 Σεπ	Advanced Course on Metabolic Surgery – IFSO 2010, Los Angeles, CA, USA
2010 Ιούν	Postgraduate Course - Single Incision Laparoscopic Surgery / EAES 2010 - Geneva
2010 Φεβ	Course and Laboratory Session in Robotic Colorectal Surgery / MIRA 2010 San Diego
2009 Φεβ	Panamerican Robotic Oncology Symposium (14,5 AMA PRA Categ 1 Credits)
2008 Οκτ	Advanced Course on Minimally Invasive Surgery. 94^ο Κλινικό Συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (ACS) στο Σαν Φρανσίσκο, ΗΠΑ. Συνολικά μόρια AMA PRA

	(κατηγορίας 1): 10,5
2008 Σεπ	Advanced Course on Bariatric Surgery – IFSO 2008, Buenos Aires, Argentina
2007	Παρακολούθηση περιστατικών. Μονάδας Κλινικά Σοβαρής Παχυσαρκίας Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, καθ.Φ.Καλφαρέντζος
2007	Course and Laboratory Session in Laparoscopic Bariatric Surgery/ National Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, 1 st Dpt of Propedeutic Surgery, E.Leandros/ European Association for Endoscopic Surgery, A.Fingerhut
2007	Advanced Course on Bariatric Surgery – IFSO 2007, Porto, Portugal
2007	Advanced Laparoscopic Surgery/ Hands On Course - IRCAD 2007, Strasbourg, France. Prof. Marescaux.
2007	Workshop: “Research in Minimally Invasive Surgery”. Chair: E. Neugebauer (Germany), EAES 2007. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον σχεδιασμό μελετών στη λαπαροσκοπική χειρουργική. Αναλύθηκαν οι κύριες στατιστικές τεχνικές και μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα.
2007	Robotic Surgery: Hands On Course- Grossetto, Toscane, Italy. Prof.Giullanotti.
2006	Συμμετοχή στο ATLS course (ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT). Ελληνικό Τμήμα Αμερικάνικου Κολεγίου Χειρουργών, Παν. Ιωαννίνων και Χειρουργική Κλινική Παν. Ιωαννίνων, Διευθυντής Χ.Κάτσιος, Επίκ.Καθηγητής Χειρουργικής.
2005	Hands On Course: Laparoscopic Colon Surgery Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα «ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ» και πρακτική εξάσκηση στο πειραματικό χειρουργείο με χοίρους. Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. 1 ^ο Προπαιδευτικό Τμήμα Χειρουργικής, European Association for Endoscopic Surgery and other interventional Techniques.

**ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

2005	« ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ 2006: Εισαγωγή στην Υπερηχογραφία της Άνω και Κάτω Κοιλίας » και πρακτική εξάσκηση. Δίκτυο Υπερηχογραφίας Echonet Π.Σ. Ζουμπούλη.
2003	Hands On Course on Emergency Medicine. Παρακολούθηση Ενέργειας Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης « ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ » συνολικής διάρκειας 40 ωρών. Θεωρητική κατάρτιση και πρακτική άσκηση. Υπεύθυνη Κατάρτισης Π.Σαμαρά.
1991	Κύκλος μαθημάτων ηλεκτρονικών υπολογιστών (βασικές γλώσσες προγραμματισμού όπως IBM Basic, Turbo Basic και Turbo Pascal και σχεδιασμός βάσεων δεδομένων) HARATZAS COMPUTER STUDIES.
Εργασιακή εμπειρία πριν τη λήψη ειδικότητας	
2001 μέχρι 2003	2 χρόνια επιστημονικός συνεργάτης - Με το Οφθαλμολογικό Κέντρο Laservision.gr και τον καθηγητή Οφθαλμολογίας Δρ.Α.Ι.Κανελλόπουλο NYU, USA. • Μετάφραση ιατρικών συγγραμάτων και άρθρων. • Επιμέλεια ενημερωτικού υλικού για τους ασθενείς. • Δημιουργία ηλεκτρονικού Ιατρικού Φακέλου σε Ms Access 2000 για Οφθαλμολογικό Ιατρείο. • Δημιουργία πρότυπης εφαρμογής Ορθοπτικής για παιδιά με στραβισμό σε Visual Basic για PC. • Εξοικείωση με σύγχρονες μεθόδους τοπογραφίας κερατοειδούς και χαρτογράφηση βυθού και οπτικού νεύρου με HRT.
2001 - 2002	18 μήνες βοηθός εργαστηρίου μοριακής βιολογίας - κυτταρολογίας, μέλος της ερευνητικής ομάδας του αλλεργιολόγου Δρ. Ν.Παπαδόπουλου. Συμμετοχή στην έρευνα πάνω στην παθογένεια ιώσεων του ανώτερου αναπνευστικού και ιδιαίτερα από ρινοϊούς. • Εξοικείωση με τις μεθόδους PCR, Elisa και Gel Electrophoresis. • Εισαγωγή στη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής Εισαγωγή στη γενετική μηχανική.
2001	3 μήνες παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες και στις γενικές

	εφημερίες της Παθολογικής Κλινικής Νοσ. «Ευαγγελισμός» (ως απόφοιτος Ιατρικής Σχολής) υπό την εποπτία του επιμελητή κου Φουντά. Διευθ.Κλινικής: καθηγ.Ράπτης
1995 - 2000	5 χρόνια βοηθός του Τμήματος Ανατομικής του Πανεπιστημίου Charles στην Πράγα, στα μαθήματα νεκροψιών. Συνεργασία με τους καθηγητές prof. MUDr. Josef Stingl, CSc.και MUDr. Pavel Čech.
1999	1 μήνα παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες της Γ' Παθολογικής Κλινικής νοσ. «Σισμανόγλειο» (ως φοιτητής στα πλαίσια πρακτικής άσκησης)
1999	1 μήνα παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες της Β' Παιδοχειρουργικής κλινικής νοσ. «Παίδων Αγλαΐα-Κυριακού». Διευθ. κος Σκόνδρας (ως φοιτητής στα πλαίσια πρακτικής άσκησης)
1997	6 μήνες βοηθός εργαστηρίου στην ερευνητική ομάδα του τμήματος Φυσιολογίας – Νευροφυσιολογίας του Πανεπιστημίου Charles σε συνεργασία με τον prof. MUDr. R. Rokyta, DrSc. Συμμετοχή στο ερευνητικό θέμα : “The effect of motor cortex stimulation in deafferentated rats” . Εξοικείωση με τα ινδικά χοιρίδια ως πειραματόζωα (νάρκωση, επεμβάσεις ηλεκτροφυσιολογίας, δοκιμασίες αντανακλαστικών του πόνου).
1997	1 μήνα παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες της Β' Παιδοχειρουργικής κλινικής νοσ. «Παίδων Αγλαΐα-Κυριακού» Διευθ. κος Σκόνδρας.
1997	1 μήνα παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες της Παθολογικής κλινικής Νοσ. «Λαϊκό» . Διευθ.: καθηγ. Λουκόπουλος
1998	1 μήνα παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες της Γ' Παθολογικής κλινικής νοσ. «Ερυθρός»
1998	1 μήνα παρακολούθηση και συμμετοχή στις εργασίες της Ουρολογικής Κλινικής νοσ. «Ερυθρός»
Εργασιακή εμπειρία για τη λήψη ειδικότητας	
2003 μέχρι 2007	4 χρόνια Ειδικευόμενος Ιατρός Χειρουργικής Κλινικής Β'Χειρ/κή Κλινική, Νοσ. «Γ.Γεννηματάς» (Διευθ. Κος Κουνδουράκης)
Αύγ 2007 μέχρι Φεβ 2008	6μηνο Θωρακοχειρουργικής Β' Θ/Χ Κλινική του Νοσ. «Σωτηρία» (Διευθ. κος Αντύπας)
Φεβ 2007 μέχρι Ιούλ 2007	6μηνο Ορθοπεδικής

ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

	B' Ορθ/κή Κλινική του Νοσ.«Γ.Γεννηματάς» (Διευθ.κος Ασημακόπουλος)
2002 – 2003	1 χρόνο Ειδικευόμενος Ιατρός Παιδοχειρουργικής Κλινικής B' Παιδοχ/κή Νοσ. «Αγλαΐα-Κυριακού» (Διευθ. κος Αϊβάζογλου)
Εργασιακή εμπειρία μετά την ειδικότητα	
Ιούλ 2008 μέχρι σήμερα	9 χρόνια συνεργάτης Κ.Κωνσταντινίδη MD, PhD, FACS (Ιατρικό Κέντρο Αθηνών).
2009 - σήμερα	7 χρόνια Συνεργάτης Ιατρικού Κέντρου Αθηνών
Συγγραφικό Έργο:	
Διεθνή Επιστημονικά Περιοδικά (Pub-Med)	
2016	Preliminary Results of the Influence of Duodenojejunal Bypass in a Porcine Model. S Hiridis, K Konstantinidis, E Menenakos, Th Diamantis, A Papalois, G Zografos. Obesity Surgery. Jan 2016.
2015	R-LESS Right Colectomy With The Single-Site® Robotic Platform. Konstantinos Konstantinidis, Savvas Hirides, Perikles Chrysoheris, Fotis Antonakopoulos, Petros Hirides. Journal of Robotic Surgery; 07 Feb 2015
2014	Robotic Removal of a Hypogastric Splenic Cyst. A Case Report and Review of Literature. Petros Hirides, Savas Hirides, Aggelos Margeths, Pericles Chrysoheris, Fotios Antonakopoulos, Konstantinos M. Konstantinidis. Surgical Science. Jan 2014
2012	Cholecystectomy using a novel Single-Site(A (R)) robotic platform: early experience from 45 consecutive cases. Surg Endosc. Konstantinos M Konstantinidis, Petros Hirides, Savas Hirides, Pericles Chrysocheris, Michael Georgiou. Surgical Endoscopy. Apr 2012
2011	Evolution of autonomous and semi-autonomous robotic surgical systems. A review of the literature. G.Moustris, S.Hiridis, K.Deliparaschos, K.Konstantinidis. Int J Med Robot. Int J Med Robot. 2011 Dec;7(4):375-92. doi: 10.1002/rcs.408. Epub 2011 Aug 3.
2011	Robotic-assisted surgical removal of pelvic schwannoma: a novel approach to a rare variant. Konstantinidis KM, Hiridis S, Karakitsos

	D.Int J Med Robot. 2011 Mar;7(1):55-9. doi: 10.1002/rcs.369. Epub 2011 Jan 24.
2010	Laparoscopic vs robotic myoma resection: experience 2008-2010 K.P. Mirillas · P.C. Hiridis · D. Bisbikis · S.C. Hiridis · P.S. Chrysocheris · K.M. Konstantinidis
2010	Current status of robotics in general surgery. K. M. Konstantinidis, S. C. Hiridis, M. Vorias, G. Sambalis, M. Georgiou, K. Anastasakou and A. Xiarchos. HELLENIC JOURNAL OF SURGERY. Volume 82, Number 2, 114-124, DOI: 10.1007/s13126-010-0017-7
2008	Sclerosing mesenteritis affecting the small and large intestine in a male patient with non-Hodgkin lymphoma: a case presentation and review of the literature. Hiridis S, Hadgigeorgiou R, Karakitsos D, Karabinis A. J Med Case Reports. 2008 Dec 17;2:388.
Ελληνικά Περιοδικά	
2008	Εξελίζεις στη Χειρουργική Ογκολογία – Ρομποτική Χειρουργική K.Konstantinidis, S.Hiridis. Journal of Private Medicine. Jan-March 2008. Vol.20.
2012	Χειρουργική θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Κ.Κωνσταντινίδης, Σ.Χειρίδης. Περιοδικό Ελευθεροεπαγγελματία Ιατρού / Τεύχος Φεβρουαρίου 2012
Ξενόγλωσσα Βιβλία	
1999 -2000	Διπλωματική Εργασία : “History of Cheese: Medical aspects of the production and consumption of the popular nutrient” . Συνεργασία με τον Πρότανη του Πανεπιστημίου Charles, Prof. M.Andel.
Ελληνικά Βιβλία	
2008	Πρακτική Προσέγγιση της Κλινικής Ογκολογίας. I.Bankousli. Parisianos 2008. ISBN 978-960-394-549-9. Κεφάλαιο: Ελάχιστα Τραυματική Χειρουργική Κ.Κωνσταντινίδης, Σ.Χειρίδης
2007	Χειρουργικές Παθήσεις της Εγκύου. Η.Παναγιωτίδης, Σ.Χειρίδης. ISBN 978-960-92566-1-2 (2007), Εκδόσεις Νικολίτση. Αθήνα Χ.Ε.
Σημειώσεις	

1996 – 1999 (4 εκδόσεις)	Χειρουργική Ανατομία άνω και κάτω άκρου – Βοήθημα για τα μαθήματα νεκροψιών (εγχειρίδιο στα αγγλικά) - UPPER AND LOWER EXTREMITY ANATOMY BOOKLET. S.Hiridis, P.Hiridis. 1996-1999
Εκπαιδευτικό έργο	
2016 Φεβρουάριος	Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ιατρικού Κέντρου Αθηνών. Διάλεξη «Ρομποτική Μεταβολική Χειρουργική» Προεδρείο: κ.καθηγητές Ν.Κατσιλάμπρος, Σ.Ράπτης
2007-2015	Εισηγητής στις Βασικές Αρχές Χειρουργικής , στον κύκλο μαθημάτων της κλινικής Κ.Μ.Κωνσταντινίδη σε φοιτητές της Ιατρικής, Νοσηλευτικής και Φαρμακευτικής Σχολής
2011 Μαΐος	Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Μαΐου 2011. Προσκεκλημένος ομιλητής με θέμα “Λαπαροσκοπική Πλήρως Εξωπεριτοναϊκή Αποκατάσταση Βουβωνοκήλης”
2011 Μαΐος	Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής MIRA 2011 International Congress, Athens, Greece. Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο “Robotic Colorectal Surgery” . Προσκεκλημένος ομιλητής.
2010 Απρίλιος	Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ιατρικού Κέντρου Αθηνών. Διάλεξη “Current Status of Robotic Surgery” .
2009 Ιούνιος	Εκπαιδευτική επίσκεψη των ΙΕΚ τεχνικών ιατρικών μηχανημάτων στο Ιατρικό Κέντρο Αθηνών. Εισήγηση: «Το μέλλον της Ρομποτικής Χειρουργικής»
2003 - 2006	Ενεργός συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Β' Χειρουργικής Κλινικής με υπεύθυνο τον χειρουργό Η.Παναγιωτίδη. Εισηγητής στα ακόλουθα θέματα: • «Αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάλυση αερίων αίματος» • «Χειρουργικές Παθήσεις Θυρεοειδούς» • «Λαπαροσκοπική vs Ανοικτή Σπληνεκτομή» • «Οξεοβασικές διαταραχές στη χειρουργική κλινική πράξη» • «Εγχειρητική Στομάχου- ανοικτή και λαπαροσκοπική» • «Οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα» • « Χειρουργικές Παθήσεις Επινεφριδίων» • «Λείζερ στη χειρουργική» Επίσης στα πλαίσια του ίδιου προγράμματος συμμετοχή στη

	συστηματική βιβλιογραφική ενημέρωση της κλινικής.
2006 - 2007	1 ^η Εκπαιδευτική Ενότητα του Προγράμματος Χειρουργικής Νοσηλευτικής Ειδικότητας του Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς». 1. Εισήγηση : « Χειρουργικές Παθήσεις Παγκρέατος ».
2005 - 2006	2. Εισήγηση : « Επούλωση τραύματος ».
2005 - 2006	3 ^η Εκπαιδευτική Ενότητα του Προγράμματος Χειρουργικής Νοσηλευτικής Ειδικότητας του Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς». 1. Εισήγηση : « Όγκοι Παγκρέατος. Διάγνωση και θεραπεία ».
2005 - 2006	2. Εισήγηση : « Όγκοι παχέος εντέρου. Διάγνωση και θεραπεία ».
2004	Προκαταρκτικά μαθήματα αγγλικής γλώσσας σε ομάδα νοσηλευτών του Β' Χειρουργικού Τμήματος.
2000	Ιδιαίτερα μαθήματα υπολογιστών και Windows, Visual Basic σε νέους και παιδιά.
1995 - 2000	Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα πρωτοετών φοιτητών ιατρικής στα μαθήματα νεκροψιών (για 15 ημέρες τον χειμώνα και 15 ημέρες την άνοιξη) ως βοηθός του τμήματος Ανατομίας του Πανεπιστημίου Charles στην Πράγα. Διευθυντής : Prof.Stingl
Διακρίσεις - Βραβεία	
Νοέμβριος 2014	Πρώτο βραβείο καλύτερης παρουσίασης βίντεο στο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής για το βίντεο : «Ρομποτική Κολεκτομή Μιας Τομής. Πρώτη επέμβαση διεθνώς» Χειρίδης Σ., Χρυσοχέρης Π, Χειρίδης Π. Αντωνακόπουλος Φ. Κωνσταντινίδης Κ.
Σεπτέμβριος 2012	Βραβείο καλύτερης παρουσίασης βίντεο. Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής SRS-SLS-MIRA, Βοστώνη. ΗΠΑ. Award: Honorable Mention for the scientific paper: "Robotic Surgery Facilitates Challenging Pancreatic Procedures: presentation of our technique". On behalf of the whole team (K.Konstantinidis et al), and as the author of the paper, Dr.Hiridis received the Certificate of Merit by Paul A. Wetter, MD, Chairman of the Society of Laparoendoscopic Surgeons during the Presentation of Awards for Scientific Papers and Videos on Wednesday, September 5, 2012
Σεπτέμβριος 2012	Βραβείο 2^{ης} θέσης σε παγκόσμιο διαγωνισμό εξομοιωτών ρομποτικής χειρουργικής. Award: SURGICAL SKILLS SIMULATOR (2nd

**ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

	position) - 2nd Robotic Surgery Simulation Olympics - SRS 2012 - Boston, USA
Ιανουάριος 2011	Υποτροφία ΕΛΠΕΝ για πειραματική μελέτη για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής
Δεκέμβριος 2008	Υποτροφία από την Ιατρική Σχολή (Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού «Ρομποτική και Λαπαροσκοπική Χειρουργική» Υπεύθυνοι: Χ.Τσιγκρής & Ν.Νικητέας.

Συμμετοχή σε Διεθνή & Ελληνικά Συνέδρια	
Μαΐος 2013	Προσκεκλημένος ομιλητής στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παχυσαρκίας με θέμα " Μετεγχειρητική Παρακολούθηση Βαριατρικών ασθενών μέσω Ίντερνετ ". Προεδρείο : Γ.Κρασσάς, Κ.Μηλιάς,
Απρίλιος 2013	Προσκεκλημένος ομιλητής με θέμα ' The Future of Robotic Surgery ' στο διεθνές Forum του 19ου Πανελληνίου Συνεδρίου της ΕΦΙΕΕ που διοργανώθηκε στην Πάτρα. http://www.19esfie.org/ . Συμμετείχε επίσης ως πρόεδρος στη Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα "Ρομποτική Χειρουργική"
Δεκέμβριος 2012	Invited Speaker in 1st SouthEastern European Congress in Limassol, Cyprus. Topic: " Cholecystectomy: From Multi-port to Single-Site ". Dr.Hiridis was Executive Secretary of the Meeting and member of the Organizing Committee. He also participated as a speaker in the video session with two video presentations: - Totally Robotic Whipple Pancreatoduodenectomy Konstantinos M. Konstantinidis, Savvas Hirides, Pericles Chrysoheris, Fotis Antonakopoulos, Petros Hirides, Michael Georgiou - Modified robotic gastric bypass for correction of STZ-induced type 2 diabetic porcine models (metabolic surgery) Savvas Hirides,Konstantinos Konstantinidis, Dimitris Mousiolis, Fotis Antonakopoulos, Christina Golfi, Apostolos Papalois He also participated in the following papers:

	Robot-assisted redo nissen after two previous operations Robotic single-site hysterectomy Challenges during robotic fibroma excision Robotic removal of foreign body (broken blade)
Νοέμβριος 2012	Προεδρείο και εισηγητής με 2 ελεύθερες ανακοινώσεις σε ενότητα βιντεοπροβολών του 28ου πανελληνίου χειρουργικού συνεδρίου στο hilton, στην αθήνα. Θέματα: - Ρομποτική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή whipple. Η εμπειρία της κλινικής μας. - ΒΠ028 - Ρομποτική χολοκυστεκτομή: απο τεχνική πολλαπλών τομών στην τεχνική vespa μιας τομής: πρώτη εμπειρία παγκοσμίως. Επίσης συμμετείχε στις παρακάτω ελεύθερες ανακοινώσεις της κλινικής του: - Ρομποτική αποκατάσταση διαφραγματοκήλης και ΓΟΠ. Η εμπειρία της κλινικής μας. - ΒΠ032 - Ρομποτικές επεμβασεις σπληνος: παρουσίαση των τεχνικών μας - ΒΠ026 - Ρομποτικά υποβοηθούμενη αφαίρεση χειρουργικού μαχαριδίου απο το οπισθοπεριτοναίο - ΒΠ030 - Τα πλεονεκτήματα της ρομποτικής προσεγγίσης στις επεμβασεις παχέος εντέρου: παρουσίαση των τεχνικών μας. - ΒΠ031 - Καρδιομυοτομή κατά heller με τη χρήση του ρομποτικού συστήματος: παρουσίαση της χειρουργικής μας τεχνικής - ΒΠ024 - Ρομποτική αφαίρεση περικαρδιακής κύστης διαμέσου μιας τομής χρησιμοποιώντας το σύστημα vespa: παρουσίαση του πρώτου περιστατικού διεθνώς
Οκτ 2012	Lecture : "Robotic Single Site Surgery" ; FLIP 2012; The Leela Palace, Chennai; India, 2012 (live transmission on behalf of Dr.Konstantinidis) – ομιλία μέσω Skype
Σεπτέμβριος 2012	Joint Meeting MIRA-SLS-SRS Boston,USA As a speaker of the paper: Robotic Surgery Facilitates Challenging Pancreatic Procedures: Presentation of Our Techniques he was awarded with a Certificate of Merit by Paul A. Wetter, MD, Chairman of the Society of Laparoendoscopic Surgeons during the

	Presentation of Awards for Scientific Papers and Videos on Wednesday, September 5, 2012 He also presented: Robotic Treatment of Hiatal Hernia and Gastroesophageal Reflux: Presentation of our Techniques. He participated in the following presentations from the clinic: Facilitation of Heller cardiomyotomy by using the robotic system: presentation of our approach Robotic Procedures of the Spleen: Presentation of Our Techniques. Robotic Single-site Supracervical Hysterectomy Using the VESPA Approach: Presentation of Our Technique. Robotic Single-Site Cholecystectomy Using the VESPA Approach: Experience From 96 Consecutive Cases. Benefits from a Robotic Approach to Various Colorectal Procedures: Presentation of Our Techniques. Foreign Body (Surgical Blade) Removal from Retroperitoneum after a Spinal Cord Operation. S.Hiridis also participated in the 2nd Robotic Surgery Simulator Olympics organized by J.Huebert and achieved the 2nd position among 75 contestants.
Ιούνιος 2012	Speaker in the 20th EAES Congress (Brussels): Totally robotic Whipple Pancreatoduodenectomy - Presentation of our technique.
Νοέμβριος 2011	Προσκεκλημένος ομιλητής στο 6th National Meeting of the Romanian Association of Endoscopic Surgery (ARCE 2011), 23-26th November, Bucharest. Topic: "Totally Robotic Whipple Pancreatoduodenectomy" (http://www.arcecongres.ro/EN/)
Νοέμβριος 2011	Ομιλητής στην 8η Επιστημονική Συνάντηση Προχωρημένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής στα Ιωάννινα, 4-6 Νοεμβρίου 2011, με θέμα "Λαπαροσκοπική θολοπλαστική. Χειρουργική Τεχνική" (http://www.laparoscopy2011-ioannina.gr/), εκπροσωπώντας τον Δρ.Κ.Κωνσταντινίδη.
Ιουν 2011	EAES 2011 – Torino – Italy(http://congress.eaes.eu/congress2011.aspx) no.463 :"Prototype database application with surgical practice checklists for intraoperative use with the davinci system".

	no.621:" Minimally invasive splenectomy in adults and children. Role of robotic surgery. Presentation of our techniques". no.555:"Robotic nephrectomy in a 7-year old child with secondary hypertension and atrophic left kidney. Report of a case". no.544:"Robotic distal pancreatectomy with spleen preservation in a 61-year old woman with a pancreatic tail mass. Case presentation" Also attended the first worldwide announcement of the Robotic Single-Site Cholecystectomy (using the VESPA system) from his clinic. The presentation was delivered by the Chief of the Clinic Dr.K.Konstantinidis in a separate section arranged by Intuitive Surgical.
2011 Μαΐος	7η Πανελλήνια Συνάντηση Χειρουργικής Παχυσαρκίας (Ζάππειο Μέγαρο – Αθήνα) – προσκεκλημένος ομιλητής : LAGB and hiatal hernia: Contradictory terms?
2011 Μαΐος	10th Hellenic Laparoendoscopic Meeting, Athens, Greece – προσκεκλημένος ομιλητής: New technology and developments in Robotic Surgery.
2011 Μαΐος	Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής MIRA (Minimally Invasive Robotic Association) International Congress 2011 – Athens – Greece : (Ο Σ.Χειρίδης συμμετείχε και ως Αντιπρόεδρος του Επιστημονικού Προγράμματος του Συνεδρίου). Συμμετοχή στο postgraduate Course: Colo-Rectal Surgery: Robotic (Para)rectal Dissection : Τίτλος ομιλίας : Robotic Left Colectomy for Cancer – Savas Hiridis, MD. Άλλες παρουσιάσεις στο συνέδριο: Video 004: Robotics may save the day with gangrenous cholecystitis: a not so useless operation after all K.M.Konstantinidis, MD, PhD, FACS, Savas C. Hiridis, Periklis S. Chrysocheris, Michael K. Georgiou, MD, Athens Medical Center Video 005: Robotic distal pancreatectomy: our technique Konstantinos M. Konstantinidis, MD, PhD, FACS, Savas C. Hiridis, MD, MSc, Michael K. Georgiou, Perikles S. Chrysocheris, MD, aFACS, Athens Medical Center Poster 071 Robotic single-site cholecystectomy: the “single” port to the future of surgery? First experience from greece. Konstantinos M Konstantinidis, MD PhD FACS, Savas C Hiridis, MD MSc, Periklis S Chrysocheris, MD, Peter C Hiridis, MD, Michael K Georgiou, MD, Athens Medical Center

	Poster 072 Lessons from aviation: checklisting in front of the robotic surgical 'cockpit'. Surgical technique checklists for Intraoperative use with the davinci system. Savas C Hiridis, MD MSc, Konstantinos M Konstantinidis, MD PhD FACS, Petros C Hiridis, MD, Fotis Antonakopoulos, MD, Dimitris Mousiolis, MD, Kouloufakou Kalliopi, MD, ATHENS MEDICAL CENTER Poster 091 Laparoscopic and robotically assisted hysterectomy. Our experience in a series of 8 consecutive cases. Konstantinos P Mirillas, MD, Petros C Hiridis, MD, Bisbikis Dimitris, MD, Savas C Hiridis, MD MSc, Perikles S Chrysocheris, MD, Konstantinos M Konstantinidis, MD PhD, FACS, Athens Medical Center Oral Presentation 040: Laparoscopic vs robotic fibroid resection: experience 2008-2010 Konstantinos P. Mirillas, MD, Konstantinos P. Mirillas, MD, Petros C.Hiridis, MD, Dimitris Bisbikis, MD, Savas C. Hiridis, MD, MSc, Perikles S. Chrysocheris, MD, Konstantinos M Konstantinidis, MD, PhD, FACS, Athens Medical Center <u>S.Hiridis also participated as a moderator during:</u> -The Robotic Olympic Contest (Robotic Platform Simulator Contest between participants) -Session 10: Novel Applications – Simulation, Research, & Miscellaneous
Ιούν 2010	EAES 2010 – Geneve - Switzerland Free Paper Video Presentation - V021.Totally extraperitoneal sports hernia repair. Presentation of our technique. K.Konstantinidis, S.Hiridis, A.Xiarchos, P.Chrysocheris, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou - Presented by K.Anastasakou Free Paper Video Presentation - V149.Interactive volume rendering of ct angiography data during robotic surgical procedures. S.Hiridis, K.Konstantinidis, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou, P.Chrysocheris, A.Xiarchos - Presented by S.Hiridis Free Paper Video Presentation - V150. Da vinci general surgery. Our three year experience. K.Konstantinidis, S.Hiridis, P.Chrysocheris, A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou - Presented by S.Hiridis Video Marathon Sessions : V021.Totally extraperitoneal sports hernia repair. Presentation of our technique. K.Konstantinidis,

	S.Hiridis, A.Xiarchos, P.Chrysocheris, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou V149. Interactive volume rendering of ct angiography data during robotic surgical procedures. S.Hiridis, K.Konstantinidis, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou, P.Chrysocheris, A.Xiarchos V150. Da vinci general surgery. Our three year experience. K.Konstantinidis, S.Hiridis, P.Chrysocheris, A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou V153 Succesful robotic splenic cyst excision using the davinci system in a young girl: a case report. K.Konstantinidis, S.Hiridis, P.Chrysocheris, A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou V040.Totally laparoscopic control of massive spontaneous hemoperitoneum in a young man. Report of a rare case. K.Konstantinidis, S.Hiridis, A.Xiarchos, P.Chrysocheris, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou
2010 Μαΐος	Εισηγητής σε ομιλία με θέμα « Λαπαροσκοπική Επινεφριδεκτομή ». Στρογγυλή Τράπεζα «Ειδικές Λαπαροσκοπικές Επεμβάσεις» στο Νοσοκομείο «Αρεταίειο». Υπεύθυνος προγράμματος: Α.Πολυδώρου.
2010 Μαΐος	Εισηγητής σε ομιλία με θέμα " Laparoscopic complications in the obese patient - the general surgeon's perspective ". 3rd International Meeting of Laparoscopic Complications. Athens – Greece.
2010 Απρίλιος	Εισηγητής σε ομιλία με θέμα « The future of Robotic Surgery ». Επίσης πρόεδρος της στρογγυλής τράπεζας «Advantages, Applications and Breakthroughs». 16ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
2010 Φεβρουάριος	MIRA 2010: Video Presentations "3 Years of Experience with the 4-Arm da Vinci System. When to use the Robot in General Surgery" K.Konstantinidis , S. Hiridis, A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou - Presented by K.Konstantinidis "How Can the Surgical Robot Facilitate the Difficult Splenectomy? Review of the Literature and Presentation of a Rare Case" K.Konstantinidis , S. Hiridis, A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis,

	K.Anastasakou, M.Georgiou - Presented by S.Hiridis "Can the Robot Help in the Difficult Paraesophageal Hernia? Presentation of 2 Cases" K.Konstantinidis , S. Hiridis, A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou- Presented by P.Chrysocheris 29/1/2010 "Preoperative and Intraoperative Use of Volume-CT and MRI Images as a Guidance adjunct to Robotic Surgery" S. Hiridis, K.Konstantinidis , A.Xiarchos, M.Vorias, G.Sambalis, K.Anastasakou, M.Georgiou - Presented by S.Hiridis
2009 Μαΐος	Εισηγητής σε 3 ελεύθερες ανακοινώσεις στο 9ο Πανελλήνιο Λαπαροενδοσκοπικό Συνέδριο. Θέματα : « Ρομποτική αφαίρεση ευμεγέθους νευρινώματος σε νεαρή ασθενή», «Επαυξημένη Πραγματικότητα – το μέλλον της ρομποτικής χειρουργικής», «Ρομποτική σπληνεκτομή για ευμεγέθη σπάνια ψευδοκύστη σπληνός με αυξημένο Ca 19-9»
2009 Μάϊος	Προεδρείο σε κύκλο ομιλιών στο 9ο Πανελλήνιο Λαπαροενδοσκοπικό Συνέδριο κατόπιν πρόσκλησης του προέδρου κου Ν.Νικητέα.
2009 Μάϊος	Εισηγητής σε 3 ομιλίες στο 3rd Spring Hernia Meeting στη Σαντορίνη: "Inguinal Hernia : Ultimate Technique. Other minimally invasive" "Ventral Hernia : Ultimate Technique. Other minimally invasive" "Introduction of the new, promising PVP mesh. 1st Experience in Greece"
2009 Μάϊος	Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη στην παρουσίαση «Ρομποτική Χειρουργική» στο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, στην Αθήνα.
2009	Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη στην παρουσίαση «Η ρομποτική χειρουργική σε κακώσεις των αθλητών», στο Πανελλήνιο Συνέδριο αθλητιατρικών κακώσεων.
2009 Φεβρουάριος	Εισηγητής στην παρουσίαση με θέμα : "Athens Medical Center. About the Group and our Surgical Clinic". Μετά την ομιλία εκτεταμένη συζήτηση για την ανατομία, φυσιολογία και χειρουργική

	του παγκρέατος. 1 ^η συνάντηση Consortium για έρευνα στην επαυξημένη πραγματικότητα και τη διεγχειρητική πλοήγηση. Συνεργασία με Πανεπιστήμιο Βέρνης (καθηγητής κ.Weber), Πανεπιστήμιο Fraunhofer Γερμανίας (καθηγητής κ.Σακκάς), Πανεπιστήμιο Αθηνών (καθηγητής κ.Κουτσούρης) και Πανεπιστήμιο Πατρών (καθηγητής κ.Ασπράγκαθος).
2009 Φεβρουάριος	Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών στην παρουσίαση με θέμα « Το Χειρουργικό Ρομποτ da Vinci στη Γενική Χειρουργική Δύο Χρόνια μετά από την Έναρξη του Πρώτου Προγράμματος Ρομποτικής Χειρουργικής στην Ελλάδα ». 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρομποτικής.
2009 Ιανουάριος	Εισηγητής σε προφορική ανακοίνωση με θέμα :” Autonomous movements of DaVinci instruments using programmable servos ”. 4 ^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής, Κεμπέκ, Καναδάς.
2009 Ιανουάριος	Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη στην προφορική ανακοίνωση με θέμα: « DaVinci seems to be very promising after 2 years of experience ». 4 ^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής, Κεμπέκ, Καναδάς.
2008 Δεκέμβριος	J Med Case Reports. 2008 Dec 17;2:388. Sclerosing mesenteritis affecting the small and the large intestine in a male patient with non-Hodgkin lymphoma: a case presentation and review of the literature . Hiridis S, Hadgigeorgiou R, Karakitsos D, Karabinis A
2008 Νοέμβριος	Προεδρείο σε κύκλο ομιλιών στο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο
2008 Σεπτέμβριος	IFSO 2008 (Αργεντινή): Συμμετοχή στη συνεδρίαση των μελών και στην ψηφοφορία για την εκλογή του νέου προεδρείου.
2008 Ιούνιος	Εισηγητής σε προφορική ανακοίνωση με θέμα :” Laparoscopic colectomy for cancer. Presentation of 276 patients ”. Πανευρωπαϊκό συνέδριο λαπαροσκοπικής χειρουργικής (EAES 2008). Στοκχόλμη.Σουηδία. Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών.
2008 Ιούνιος	Εισηγητής σε προφορική ανακοίνωση με θέμα :” Robotically-assisted gastric tumor excision ”. Πανευρωπαϊκό συνέδριο λαπαροσκοπικής χειρουργικής (EAES 2008). Στοκχόλμη.Σουηδία. Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών.
2008 Ιούνιος	Poster με θέμα: “ Robotically-assisted Heller myotomy. Presentation

**ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

	of a simple and a difficult case.” Πανερωπαϊκό συνέδριο λαπαροσκοπικής χειρουργικής (EAES 2008). Στοκχόλμη.Σουηδία. Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών.
2008 Μαΐος	Εισηγητής σε προφορική ανακοίνωση με θέμα : “Robotically-assisted Ventral Hernia Repair” . Πανερωπαϊκό συνέδριο κήλης EHS. Σεβίλλη. Ισπανία. Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών.
2008 Απρίλιος	Poster με θέμα : «Role of multidisciplinary team in management of the obese patient» . IFSO (European Chapter). Κάπρι, Ιταλία. Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών.
2008 Μάρτιος	Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών στην παρουσίαση με θέμα: “Robotics in General Surgery. Today and tomorrow” - 1 ^η Ημερίδα Ρομποτικής Χειρουργικής – EEPX. Μέγαρο Μουσικής Αθηνών.
2008 Ιανουάριος	Συνεργασία με κ.Κ.Κωνσταντινίδη, Διευθυντή Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικού Αθηνών στην παρουσίαση με θέμα “Robotic General Surgery. Initial experience from Greece” 3 ^ο Διεθνές Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής MIRA στη Ρώμη.
2007 Ιούλιος	Παρουσίαση poster με θέμα: «Robotically – assisted right adrenalectomy and cholecystectomy in a single operation –a case report.» 15th EAES International Congress, Athens, Greece 4-7 July 2007
2007	Παρουσίαση poster με θέμα: «Laparoscopically – assisted distal pancreatectomy (after conversion from robotic surgical approach) with splenectomy for benign tumor of the tail of pancreas – a case report.» 15th EAES International Congress, Athens, Greece 4-7 July 2007
2006 – 2007	Εισηγητής στην ανακοίνωση με θέμα: «Η χρήση συνθετικού πλέγματος για τη χειρουργική αποκατάσταση βουβωνοκήλης. Σύγκριση με την πλαστική αποκατάσταση κατά Shouldice. Η εμπειρία της τελευταίας πενταετίας.» 3 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κήλης , Β’ Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» . Αριθμ.καταχώρ: A41.

2006 – 2007	Εισηγητής στην ανακοίνωση με θέμα: «Χειρουργική αποκατάσταση βουβωνοκήλης τύπου III και IV κατά Nyhus. Σύγκριση των αποτελεσμάτων της πλαστικής αποκατάστασης και της τοποθέτησης πλέγματος.» Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2006. Β' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς». Αριθμ.καταχώρ:
2006 – 2007	Εισηγητής στην ανακοίνωση με θέμα: «Πρότυπη βάση δεδομένων στη Χειρουργική Κλινική για την καταγραφή και μελέτη των περιστατικών» Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2006. Β' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς».
2004 – 2005	Εισηγητής στην ανακοίνωση με θέμα: «Χειρουργική θεραπεία όγκων κεφαλής παγκρέατος και περιληκυθικών όγκων» 24 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Β' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» . Αριθμ.καταχώρ: 257
2003 – 2004	Αναρτημ.ανακοίν. με θέμα: «Η χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου» . 24 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Β' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» . Αριθμ.καταχώρ: P21.
2002 -2003	Εισηγητής στην παρουσίαση με θέμα: «Οι Βάσεις Δεδομένων στη Σύγχρονη Χειρουργική Κλινική» . Μελέτη της εφαρμογής ηλεκτρονικού αρχείου ασθενών στο ελληνικό νοσοκομείο. Παρουσίαση στο Διοικητικό, Ιατρικό και Νοσηλευτικό προσωπικό του Π.Γ.Νοσ. Παίδων «Α&Π Κυριακού». Β' Παιδοχειρουργικό Τμήμα, Νοσ.Παίδων «Α.Κυριακού».
2002 – 2003	«Εγκολεασμός του Εντέρου – Ανασκόπηση 34 περιπτώσεων» , 22 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Συνεργασία με τον Δρ.Θ.Αϊβάζογλου, Διευθυντή του Β' Παιδοχειρουργικού Τμήματος, Νοσ.Παίδων «Α.Κυριακού».
2002 – 2003	«Νεογνική Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια» 1ο Φθινοπωρινό Συμπόσιο Ένωσης Παιδοουρολόγων Ελλάδος. Συνεργασία με τον Δρ.Θ.Αϊβάζογλου, Διευθυντή του Β' Παιδοχειρουργικού Τμήματος, Νοσ.Παίδων «Α.Κυριακού».
2002 – 2003	«Χειρουργική Αντιμετώπιση της Εκτροφής της Ουροδόχου Κύστεως»

**ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

	1ο Φθινοπωρινό Συμπόσιο Ένωσης Παιδοουρολόγων Ελλάδος. Συνεργασία με τον Δρ.Θ.Αϊβάζογλου, διευθυντή του Β΄ Παιδοχειρουργικού Τμήματος, Νοσ.Παίδων «Α.Κυριακού».
2002 -2003	«Θηλωματώδης κυστικός όγκος παγκρέατος» 7η Πανελλήνια Συνάντηση Χειρουργικής Ήπατος, Χοληφόρων, Παγκρέατος. Συνεργασία με τον Δρ.Ε.Ανδρουλακάκη, διευθυντή του Α΄ Παιδοχειρουργικού Τμήματος, Νοσ.Παίδων «Αγλαΐα Κυριακού».
2000 – 2001	Παρουσίαση περιστατικού με θέμα «Βρέφος 30 ημερών με αναπνευστική δυσχέρεια» . Επιστημονική συγκέντρωση ΒΙΠΚ. Συνεργασία με τον Δρ.Θ.Αϊβάζογλου, διευθυντή του Β΄ Παιδοχειρουργικού Τμήματος, Νοσ.Παίδων «Α.Κυριακού».
1997 – 1998	«Οι τελευταίες εξελίξεις στον προγεννητικό έλεγχο με υπερήχους» . Συνεργασία με τον Δρ.Κ.Χειρίδη, διευθυντή του Τμήματος Υπερήχων στα πλαίσια της διημερίδας Γυναικολογίας του Νοσοκ. «ΗΡΑ» με θέμα «Ο,τι νεώτερο στη Μαιευτική και Γυναικολογία».

Χειρουργικές Επεμβάσεις – Ιατρικές Πράξεις	
2007 Σεπ μέχρι σήμερα	Συμμετοχή ως βοηθός σε περισσότερες από 1000 επεμβάσεις ρομποτικής χειρουργικής (χολοκυστεκτομή, διαφραγματοκήλη, μετεγχειρητική κήλη, ευμεγέθες νευρίνωμα, σπληνεκτομή) με το σύστημα DaVinci– χειρουργική ομάδα Κ.Κωνσταντινίδη. (Πρώτες επεμβάσεις ρομποτικής χειρουργικής στην Ελλάδα.)
2007 μέχρι σήμερα	Συμμετοχή ως βοηθός σε περισσότερες από 1000 επεμβάσεις προχωρημένης λαπαροσκοπικής χειρουργικής . – χειρουργική ομάδα Κ.Κωνσταντινίδη, Ιατρικό Αθηνών.
2007	Συμμετοχή σε πολυάριθμες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις ως βοηθός στη Β΄ Θωρακοχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Σωτηρία (Διευθυντής κος Αντύπας)
2003 – 2006	Συμμετοχή ως χειρουργός σε 306 επεμβάσεις γενικής χειρουργικής . Συμμετοχή σε πολυάριθμες επεμβάσεις ως βοηθός. Στις επεμβάσεις αυτές περιλαμβάνονται μέτριας και μεγάλης βαρύτητας επεμβάσεις της γενικής χειρουργικής με ανοικτή ή λαπαροσκοπική μέθοδο.
2002- 2003	Συμμετοχή ως χειρουργός σε 57 επεμβάσεις παιδοχειρουργικής-

	παιδοουρολογίας. Επίσης συμμετοχή σε 69 επεμβάσεις παιδοχειρουργικής- παιδοουρολογίας ως πρώτος βοηθός και σε 108 επεμβάσεις ως δεύτερος βοηθός.
2003 -2006	Εμπειρία από πολυάριθμες μικρές επεμβάσεις στα Ιατρεία της Γενικής Εφημερίας (συρραφές θλαστικών τραυμάτων, αφαίρεση ξένων σωμάτων, διάνοιξη αποστημάτων, καθαρισμός νεκρωτικών εστιών)
2003 -2006	Εμπειρία από πολυάριθμες προγραμματισμένες μικρές επεμβάσεις στα εξωτερικά Ιατρεία (Αφαίρεση λιπωμάτων, κύστεων ή λοιπών μορφωμάτων για βιοψία, αφαίρεση όνυχος με είσφρυση, αφαίρεση σπίλων, βιοψίες λεμφαδένων μασχάλης, τραχήλου ή βουβωνικής χώρας, βιοψίες κροταφικής αρτηρίας, βιοψίες δέρματος-μυός.)

Πρακτική εξάσκηση με πειραματόζωα, προπλάσματα και εξομοιωτές (simulators). Πειραματική Εργασία, Έρευνα

2011	Υποτροφία ΕΛΠΕΝ για έρευνα στη Μεταβολική Χειρουργική (Χειρουργική διόρθωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ) με πειραματικό μοντέλο σε χοίρους. (Διευθυντής Εργαστηρίου: κος Α.Παπαλόης)
2011 Μαΐος	Πρακτική εξάσκηση ρομποτικής χειρουργικής με τον νέο εξομοιωτή MIMIC
2011	Σεμινάριο Ρομποτικής Χολοκυστεκτομής μιας τομής (Single Site) – IRCAD Πανεπιστήμιο Στρασβούργου, Γαλλία
2010	Διήμερο Σεμινάριο Ρομποτικής Ολικής Εκτομής Μεσοορθού – Κολεκτομής (Πανεπιστήμιο Σαν Ντιέγκο, ΗΠΑ). Πρακτική εξάσκηση σε πτώμα.
2010 Ιούν	Πρακτική εξάσκηση στη λαπαροσκοπική χειρουργική μιας τομής με εξομοιωτές όλων των εταιρειών (πχOLYMPUS, STORZ) σε course του EAES (Γενεύη, Ελβετία)
2009	Συνεργασία με κ.Α.Κυτέα στην κατασκευή πρότυπων 3D μοντέλων της αίθουσας ρομποτικής χειρουργικής. Πλήρης μοντελοποίηση του ρομποτικού χειρουργείου με φωτορεαλισμό για δυνατότητα εξαγωγής renders από μελέτη των διαφορετικών θέσεων ρομποτ-ασθενούς, βραχιόνων και τοποθέτησης των ρομποτικών trocar στις επεμβάσεις

**ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

	ρομποτικής χειρουργικής. Το project χρηματοδοτήθηκε από τον Κ.Κωνσταντινίδη.
2008 – 2009	Κατασκευή πρότυπης ρομποτικής πλατφόρμας για προγραμματισμό αλληλουχίας κινήσεων των εργαλείων του συστήματος DaVinci (Intuitive Surgical). POPI (Platform for Operative Programmable Instruments). Παρουσίαση της κατασκευής στο Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής 2009, Κεμπέκ, Καναδά. Δημοσιεύθηκε στο Int.J. of Medial Robotics and Computer Assisted Surgery (7(4):375-92 - Δεκέμβριος 2011). Συνεργασία με κο Δεληπαράσχο και κ.Μούσση για περαιτέρω εξέλιξη του αυτόνομου χειρουργικού ρομπότ και συμμετοχή στον σχεδιασμό του AUROS (Autonomous Robotic Surgeon). Υποβολή ερευνητικής πρότασης στο Ιατρικό Αθηνών (Ιούνιος 2009). Αναμένεται χρηματοδότηση.
2008 - 2009	Δημιουργία 3D μοντέλων (ανασυνθέσεις με χρήση ακτινολογικού λογισμικού) από ψηφιακά αρχεία DICOM απεικονιστικών εξετάσεων ασθενών και χρήση αυτών των φωτορεαλιστικών μοντέλων της ανατομίας των ασθενών διεγχειρητικά για υποβοήθηση του χειρουργού (μορφή διεγχειρητικής πλοήγησης με επαύξηση της πραγματικότητας – augmented reality aided surgery and navigation). Υλικό κλινικής Κ.Κωνσταντινίδη – Ιατρικό Κέντρο Αθηνών. Το project παρουσιάστηκε το 2010 στο Παγκόσμιο Συνέδριο Ρομποτικής Χειρουργικής MIRA στο San Diego.
2007	Course and Laboratory Session in Laparoscopic Bariatric Surgery Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. 1^ο Προπαιδευτικό Τμήμα Χειρουργικής, European Association for Endoscopic Surgery and other interventional Techniques (EAES). <i>Πρακτική εξάσκηση σε πειραματικό χειρουργείο με χοίρους (λαπαροσκοπική τοποθέτηση ρυθμιζόμενου γαστρικού δακτυλίου, λαπαροσκοπική επιμήκης (sleeve) γαστρεκτομή).</i>
2007	15th EAES International Congress <i>Πρακτική εξάσκηση με το ρομποτικό χειρουργικό σύστημα DaVinci S με προπλάσματα. Εξάσκηση με τη χρήση των βραχιόνων και της κάμερας και την εναλλαγή εργαλείων (clutching).</i>
	15th EAES International Congress

2007	<i>Πρακτική εξάσκηση σε εξομοιωτή λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής με διαφορετικούς βαθμούς δυσκολίας και αξιολόγηση.</i>
2007	15th EAES International Congress – Simulator Demos <i>Πρακτική εξάσκηση σε εξομοιωτή ενδοσκοπήσεων (γαστροσκόπηση – κολονοσκόπηση) με διαφορετικούς βαθμούς δυσκολίας και αξιολόγηση.</i>
2007	Advanced Laparoscopic Surgery/ Hands On Course - IRCAD 2007 , Strasbourg, France. Prof. Marescaux. <i>To course περιλάμβανε πρακτική εξάσκηση στο πειραματικό χειρουργείο του Παν. Νοσοκομείου του Strasbourg με χοίρους σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις γενικής χειρουργικής (λαπαροσκοπική θολοπλαστική Nissen, λαπαροσκοπική σπληνεκτομή, λαπαροσκοπικές εντερο-εντερο αναστομώσεις)</i>
2007	29 th International Congress of the European Hernia Society <i>Πρακτική εξάσκηση σε εξομοιωτή λαπαροσκοπικής χειρουργικής – Βασικές ασκήσεις χρήσης των λαβίδων συλλήψεως και των clip appliers.</i> <i>Διαφορετικοί βαθμοί δυσκολίας και τελική αξιολόγηση.</i>
2007	Robotic Surgery – Hands On Course- Grossetto, Toscane, Italy. Prof. Giullanotti. <i>To course περιλάμβανε πρακτική εξάσκηση στο πειραματικό χειρουργείο του Παν. Νοσοκομείου του Grossetto με χοίρους σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής με το ρομποτικό χειρουργικό σύστημα Da Vinci.</i> <i>(εντερο-εντερο αναστομώσεις λεπτού εντέρου, χολοκυστεκτομές)</i>
2006	Συμμετοχή στο ATLS course (ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT) . Ελληνικό Τμήμα Αμερικάνικου Κολεγίου Χειρουργών, Παν. Ιωαννίνων και Χειρουργική Κλινική Παν. Ιωαννίνων, Διευθυντής Χ.Κάτσιος, Επίκ.Καθηγητής Χειρουργικής. <i>To course περιλάμβανε πρακτική εξάσκηση σε χοίρους, στο πειραματικό χειρουργείο του Παν.Ιωαννίνων και αφορούσε επείγουσες επεμβάσεις όπως περιτοναϊκή πλύση, περικαρδιοκέντηση, τοποθέτηση παροχέτευσης θώρακος και τραχειοστομία.</i>
2005	Hands On Course on Laparoscopic Colectomies. Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. 1 ^ο Προπαιδευτικό Τμήμα Χειρουργικής, European Association for Endoscopic Surgery and other interventional Techniques (EAES).

**ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

	<i>Πρακτική εξάσκηση σε πειραματικό χειρουργείο με χοίρους (λαπαροσκοπική σιγμοειδεκτομή και αναστόμωση με κυκλικό αναστομωτήρα).</i>
2003	Βοηθός σε επεμβάσεις μερικής ηπατεκτομής σε χοίρους στα πλαίσια της διατριβής των Π.Αδρακτά και Κ.Νησωτάκη στο Πειραματικό Χειρουργείο του Νοσ. «Αρεταίειο» υπό την επίβλεψη των καθηγητών Δρ.Πραχαλιά και Δρ. Παπαδημητρίου.
Μέλος Χειρουργικών Εταιρειών	
Μέλος του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών - Fellow of American College of Surgeons (FACS)	
Εκτελεστικός Γραμματέας του Ελληνικού Παραρτήματος Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (ACS-GC)	
European Association for Endoscopic Surgery and other interventional Techniques (EAES)	
Εκτελεστικός Γραμματέας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ρομποτικής Χειρουργικής SEERSS	
Τακτικό Μέλος της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας	
Γενικός Γραμματέας στην Ελληνική Επιστημονική Εταιρεία Ρομποτικής Χειρουργικής	
Μέλος Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχυσαρκίας και Μεταβολικών Νόσων	
Άλλες δραστηριότητες	
2013	Ίδρυση Επιστημονικής Εταιρείας Πολλαπλών Ειδικοτήτων (Medical Updates Social Network) www.medupdsocntw.weebly.com
2007-2010	Σχεδιασμός, προγραμματισμός και συντήρηση επίσημης ιστοσελίδας Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Ρομποτικής Χειρουργικής (EEEPX) : www.roboticsurgery.gr
2007-2008	Σχεδιασμός, προγραμματισμός και συντήρηση ιστοσελίδας ανταλλαγής απόψεων (blog) για ασθενείς και ιατρούς σε θέματα νοσογόνου παχυσαρκίας και συνοδών παθήσεων και αντιμετώπισης με βαριατρικές επεμβάσεις (από το έτος 2007) www.obesitysurgery.gr/index.php

ΒΡΑΧΥΓΡΑΦΙΕΣ ΟΡΩΝ

GI : γλυκαιμικός δείκτης

GL : γλυκαιμικό φορτίο

BBM : ένζυμο της ψηκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων

ATP: Adenosine triphosphate - Τριφωσφορική αδενοσίνη

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

GLP-1: Glucagon - like Peptide 1

GIP: Gastric Inhibitory Polypeptide

IVGTT – IntraVenous Glucose Tolerance Test

HDC : Histidine decarboxylase - αποκαρβοξυλάση ιστιδίνης

ODC : Ornithine decarboxylase αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης

DJB: modified DuodenoJejunal Bypass

STZ: Streptozocin - στρεπτοζοτοκίνη

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία έχουν πολύ μεγαλύτερη συχνότητα ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, περιοριστικών αναπνευστικών παθήσεων, εκφυλιστικής αρθροπάθειας, ορισμένων μορφών καρκίνου και ψυχιατρικών νοσημάτων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (μεταβολικό σύνδρομο). Τα συντηρητικά μέτρα (δίαιτα) αποτυγχάνουν στο 90% των ασθενών [1].

Πολλαπλές επεμβάσεις κατά της νοσογόνου παχυσαρκίας (βαριατρική χειρουργική) έχουν παρουσιαστεί μέσα στα τελευταία 50 έτη, μερικές εκ των οποίων υπήρξαν πολύ αποτελεσματικές στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου. Από αυτές, η γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y χρησιμοποιείται με μεγάλη συχνότητα σήμερα. Στην πλειοψηφία τους οι μεγάλες βαριατρικές μελέτες έδειξαν ταχεία ομαλοποίηση των επιπέδων σακχάρου και HbA1c, σε μικρό διάστημα μετεγχειρητικά μετά από τις επεμβάσεις αυτές και μάλιστα πριν σημειωθεί σημαντική απώλεια βάρους, αντανakλώντας έτσι την μεταβολική επίδραση αυτών των επεμβάσεων. Έκτοτε το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε σε αυτή ακριβώς τη μεταβολική επίδραση, θεσπίζοντας τον νέο όρο «Μεταβολική Χειρουργική» [2-7].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ

ΑΝΘΡΩΠΟ

Γλυκαιμικοί δείκτες τροφίμων – Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση της γλυκαιμίας

Κατά την τελευταία τριαντακονταετία έχει δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στον ρόλο των υδατανθράκων που περιέχονται στη διατροφή, καθώς και στην έννοια του γλυκαιμικού δείκτη (GI) και του γλυκαιμικού φορτίου (GL) σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Σχεδόν 4000 μελέτες από το 1981 έως σήμερα εξετάζουν τα οφέλη από δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη σε σχέση με άλλες δίαιτες σε διάφορες παθήσεις. Τελευταία το ενδιαφέρον εστιάζεται στην επίδραση που έχουν οι μεταβολές στην περιεκτικότητα της τροφής σε υδατανθρακες, στον κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου και στο λιπιδαιμικό προφίλ. Ο γλυκαιμικός δείκτης αποτελεί κατηγοριοποίηση των τροφών που είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες σε σχέση με την αντίδραση στη μεταγευματική γλυκόζη [8,9]. Ο δείκτης θεωρείται υψηλός σε τιμές > 70 και χαμηλός σε τιμές < 55 . Η έννοια του γλυκαιμικού φορτίου εισήχθη για να ποσοτικοποιήσει τη συνολική επίδραση στη γλυκαιμία μιας συγκεκριμένης ποσότητας φαγητού. Προέρχεται από τον πολλαπλασιασμό της ποσότητας υδατανθράκων στη συγκεκριμένη ποσότητα φαγητού με τον γλυκαιμικό δείκτη της συγκεκριμένης τροφής διαιρώντας τον δια 100. Ο δείκτης θεωρείται υψηλός σε τιμές > 20 και χαμηλός σε τιμές < 10 .

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη σχέση του χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη με την πρόληψη ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό

οδήγησε τη βιομηχανία τροφίμων να παράγει περισσότερες τροφές με χαμηλή γλυκαιμική ανταπόκριση. Κατά τη λήψη τροφής δεν είναι δυνατό να αξιολογηθούν οι επι μέρους επιδράσεις των πρωτεϊνών, λιπιδίων ή υδατανθράκων που περιέχονται σε αυτές. Σε μελέτη του 2002 (Jenkins) φάνηκε ότι τόσο οι πρωτεΐνες όσο και τα λιπίδια είχαν αρνητική σχέση με τον γλυκαιμικό δείκτη. Το λίπος προκαλεί καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και η πρωτεΐνη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης. Δεν έχει αποδειχθεί όμως αν ευθύνονται αυτοί ή κάποιοι άλλοι άμεσοι μηχανισμοί για την επίδραση στη γλυκαιμία. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν τον γλυκαιμικό δείκτη των τροφών που μπορεί να εξαρτώνται από την πηγή και τη σύσταση των τροφών και αν αυτές είναι μικτές ή επεξεργασμένες.

Μηχανισμοί μεταφοράς και επίπεδα απορρόφησης γλυκόζης σε δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα και ειλεό

Η γλυκόζη αποτελεί το καύσιμο που παρέχει ενέργεια για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού στον άνθρωπο και η βασική της πηγή είναι οι υδατάνθρακες από τη διατροφή. Η φυσιολογική δυτική δίαιτα παρέχει περίπου 180 γραμμάρια/ημέρα συνήθως στη μορφή σύνθετων πολυσακχαριτών (άμυλο, γλυκογόνο) παρά το γεγονός ότι εμπεριέχει και απλούς μονοσακχαρίτες (γλυκόζη, φρουκτόζη και γαλακτόζη) και δισακχαρίτες (λακτόζη, σουκρόζη). Οι περισσότεροι υδατάνθρακες διασπώνται αρχικά από τις σιελικές και παγκρεατικές αμυλάσες και η περαιτέρω διάσπασή τους σε μονοσακχαρίτες πραγματοποιείται με τα ένζυμα της ψηκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων (BBM). Οι μονοσακχαρίτες στη συνέχεια μεταφέρονται πέραν της BBM στο κυτταρόπλασμα των ωριμων εντεροκυττάρων εκφράζοντας μεταφορείς θρεπτικών ουσιών, και αργότερα στην αιματική κυκλοφορία μέσω της βασικής πλευράς της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του εντεροκυττάρου (BLM). Συνεπώς, οι μονοσακχαρίτες απορροφώνται πλήρως κατά τη διάβασή τους στον εντερικό αυλό, ιδίως του λεπτού εντέρου.

Ωστόσο, οι υδατάνθρακες δεν ανήκουν στις υποχρεωτικές τροφές καθώς ο άνθρωπος μπορεί να επιβιώσει χωρίς πρόβλημα με διαίτα πτωχή σε υδατάνθρακες ή και χωρίς αυτούς. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το χάσμα της ποσότητας γλυκόζης στην τροφή και στην ποσότητα που χρειαζόμαστε, αντιρροπείται από τα αποθέματα αποθηκευμένης γλυκόζης και γλυκονεογένεσης.

Το έντερο διαθέτει εγγενή ικανότητα να προσαρμόζεται μορφολογικά και λειτουργικά απαντώντας σε εσωτερικά και εξωτερικά, περιβαλλοντικά ερεθίσματα, με μεταβολές στην πυκνότητα και διαπερατότητα της BBM, καθώς και με θετική ή αρνητική ρύθμιση στη μεταφορά με φορέα (carrier mediated transport). Οι μεταβολές αυτές που ονομάζονται «εντερική προσαρμοστικότητα – enteroplasticity), επισυμβαίνει μετά από απώλεια μεγάλου τμήματος του λεπτού εντέρου (σύνδρομο βραχέος εντέρου, βαριατρική χειρουργική), στον σακχαρώδη διαβήτη, με την ηλικία, και με τη νηστεία ή υποθρεψία. Οι μηχανισμοί προσαρμοστικότητας του εντέρου απαντώνται σε ποικίλα επίπεδα (φυσιολογίας, κυτταρικά και μοριακά), ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα (ορμονικά επίπεδα, παράγοντες μεταγραφής, επίπεδα τριφωσφορικής αδενοσίνης ATP, μεταβολές στη συγκέντρωση ενδοαυλικών μεταβολιτών) που μπορεί να δρουν και σε συγκεκριμένα σημεία επηρεάζοντας διαφορετικά τη νήστιδα, τον ειλεό, το κόλον καθώς και τα εντεροκύτταρα των λαχνών και των κρυπτών.

Απορρόφηση διατροφικών υδατανθράκων

Η απορρόφηση των υδατανθράκων στο πεπτικό εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της μοριακής της δομής. Αρχίζει στο στόμα όπου πραγματοποιείται η διάσπαση του αμύλου σε dextrins. Η ενζυματική δράση της σιέλου συνεχίζει στον στόμαχο, αλλά εκεί επιβραδύνεται σημαντικά λόγω του όξινου περιβάλλοντος και την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων από τους γαστρικούς αδένες. Η δράση της σιελικής αμυλάσης είναι μικρότερης σημασίας από τη δράση

της παγκρεατικής αμυλάσης στο λεπτό έντερο. Η αμυλάση υδρολύει το άμυλο, με τα πρωτογενή τελικά προϊόντα : μαλτόζη, μαλτοτριόζη, και ισομαλτόζη ενώ παράγεται και κάποια ποσότητα γλυκόζης. Τα προϊόντα της διάσπασης μέσω της αμυλάσης υδρολύονται σε μονοσακχαρίτες μέσω ενζύμων που εκφράζονται στη BBM των εντεροκυττάρων του λεπτού εντέρου (μαλτάση, δεξτρινάση, ισομαλτάση). Δισακχαρίτες που προέρχονται από τη διαίτα όπως λακτόζη και σουκρόζη, υδρολύονται και αυτοί από τα ένζυμα της BBM λακτάση και σακχαράση (σουκράση), αντίστοιχα. Στην τυπική Δυτική διαίτα, η διάσπαση των υδατανθράκων είναι γρήγορη και η απορρόφηση των μονοσακχαριτών επισυμβαίνει κυρίως στο εγγύς λεπτό έντερο. Ωστόσο, ορισμένες τροφές που προέρχονται από φυτικές πηγές περιέχουν σύνθετους υδατάνθρακες (κυτταρίνη, ημικυτταρίνη, πεκτίνη, κόμμι, πηκτίνη λιγνίνες), που γενικά ονομάζονται φυτικές ίνες. Ίνες που δεν διασπώνται, όπως η κυτταρίνη (πίτουρο και λαχανικά), ημικυτταρίνη (πίτουρο, προϊόντα ολικής αλέσεως) και η λιγνίνη (πίτουρο, καρποί φρούτων, λαχανικά) κατηγοριοποιούνται ως αδιάλυτες ίνες διότι δεν διαλύονται στο νερό. Οι αδιάσπαστες ίνες δεν μπορούν να απορροφηθούν στο λεπτό έντερο. Συνεπώς, περνούν στο κόλον αμετάβλητες και αποβάλλονται με τα κόπρανα.

Αντίθετα, οι πεκτίνες (φρούτα), κόμμι και πηκτίνη (βρόμη, όσπρια, κριθάρι) ανήκουν στην κατηγορία των διαλυτών ινών διότι διαλύονται στο νερό. Δεν διασπώνται από τα ανθρώπινα ένζυμα, όμως μεταβολίζονται από βακτηρίδια του παχέος εντέρου, οδηγώντας στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου που είναι θρεπτικά συστατικά για τα κύτταρα του παχέος εντέρου.

Απορρόφηση μονοσακχαριτών στο έντερο

Η απορρόφηση των μονοσακχαριτών περιλαμβάνει τη μεταφορά τους από τον εντερικό αυλό, μέσω του επιθηλίου του και εντός της αιματικής κυκλοφορίας, διαδικασία που ρυθμίζεται από ποικίλες κυτταρικές carrier πρωτεΐνες. Ο φορέας που μεταφέρει τη γλυκόζη και τη

γαλακτόζη εντός του εντεροκυττάρου είναι ο SGLT-1 (high affinity sodium-dependent hexose transporter), που εκφράζεται επίσης στους νεφρούς και τα καρδιομυοκύτταρα. Αυτή η πρωτεΐνη μεταφέρει ταυτόχρονα 1 μόριο γλυκόζης (ή γαλακτόζης) με δύο ιόντα νατρίου διαμέσου της BBM εντός του κυττάρου και ποτέ δεν μεταφέρει κάποιο από αυτά χωρίς το άλλο. Η μεταφορά μέσω SGLT-1 επιτυγχάνεται μέσω σειράς δομικών αλλαγών που ξεκινούν από την πρόσδεση και απελευθέρωση του νατρίου και της γλυκόζης. Τα εντεροκύτταρα εκφράζουν ακόμα τρεις μεταφορείς εξόζης που εξαρτώνται από το νάτριο : SGLT-4 (υπεύθυνο για την απορρόφηση μαννόζης), SGLT-5 (ανευρίσκεται στους νεφρούς και δεν έχει καθοριστεί ακόμα το μόριο υψηλής συγγένειας), SGLT-6 που είναι πράγματι ένας μεταφορέας υψηλής συγγένειας για τη μυοινοσιτόλη. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι το SGLT-3, που εκφράζεται στο εντερικό νευρικό σύστημα και τις νευρομυϊκές συνάψεις, δεν λειτουργεί ως μεταφορέας γλυκόζης, αλλά ως ανιχνευτής των επιπέδων της.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η φρουκτόζη δεν μεταφέρεται μαζί με το νάτριο. Εισέρχεται στο εντεροκύτταρο μέσω παθητικού μεταφορέα εξόζης (GLUT-5). Υπάρχουν ακόμα δύο παθητικοί μεταφορείς που ρυθμίζουν την είσοδο γλυκόζης και γαλακτόζης, GLUT-7 και GLUT-8, που εκφράζονται λιγότερο, αλλά απαντώνται περισσότερους τον ειλεό και στο κόλον.

Όταν περάσουν στο εντεροκύτταρο, οι μονοσακχαρίτες και το νάτριο θα πρέπει να εξαχθούν προς την αιματική κυκλοφορία. Το νάτριο εξωθείται γρήγορα σε ανταλλαγή με κατιόντα καλίου από τις αντλίες της βασικής πλευράς της BLM, διαδικασία που καταναλώνει ATP και διατηρεί την ηλεκτροχημική ισορροπία εκατέρωθεν του επιθηλίου. Η ενέργεια που αποθηκεύεται από την ισορροπία αυτή είναι τελικά υπεύθυνη να οδηγήσει τη γλυκόζη μέσω του μεταφορέα εξόζης που εξαρτάται από το νάτριο. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να θυμηθούμε πως η μαζική μεταφορά νατρίου εκτός του κυττάρου δημιουργεί την ωσμωτική διαφορά που ευθύνεται για την απορρόφηση νερού. Κάθε mole γλυκόζης που απορροφάται συνοδεύεται από 2 moles NaCl και 4-6L νερό. Παρόλο που η συσχέτιση της μεταφοράς

γλυκόζης μαζί με νάτριο και της μεταφοράς νερού παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα, υπάρχει από κοινού συμφωνία ότι η δράση της SGLT-1 άμεσα ή έμμεσα συμβάλλει στην απορρόφηση νερού που προκαλείται από τη γλυκόζη. Μια πιθανότητα είναι η μαζική μεταφορά νατρίου εκτός κυττάρου να δημιουργεί μεγάλη ωσμωτική διαφορά που οδηγεί σε απορρόφηση νερού.

Η γλυκόζη, η γαλακτόζη και η φρουκτόζη μεταφέρονται εκτός εντεροκυττάρου μέσω παθητικού μεταφορέα εξόζης υψηλής χωρητικότητας (GLUT-2) στη BLM (παρόλο που σε κάποιες περιπτώσεις ο φορέας ανευρίσκεται και στη BBM. Οι μονοσακχαρίτες αυτοί στη συνέχεια συμπαράσύρονται και διαχέονται από διαφορά συγκέντρωσης εντός των τριχοειδών της λάχνης. Κάποια ποσότητα γλυκόζης φωσφορυλιώνεται εντός του κυττάρου από τη glucose-6- phosphorylase και αποθηκεύεται στα ενδοσωμάτια πριν την αποφωσφορυλίωση και εξωκύττωση στο αίμα, μέσω ενός μηχανισμού που δεν εξαρτάται από την GLUT-2. Η GLUT-1 εκφράζεται και αυτή στην BLM, όμως ο ρόλος της στην εξωκύττωση γλυκόζης παραμένει αδιευκρίνιστος. Μπορεί να επηρεάζει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς μέσω αιματικής κυκλοφορίας μετά τη φάση της απορρόφησης.

Οι περισσότερες πληροφορίες για την εντερική μεταφορά εξοζων προέρχονται από ζωικά πρότυπα (κυρίως τρωκτικά) και θα πρέπει κανείς να είναι προσεκτικός κατά τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τον άνθρωπο λόγω των διαφορών που υπάρχουν στο μεταφραστικό προφίλ στα διάφορα είδη.

Έλεγχος έκφρασης μεταφορέων εξοζών

Η απορρόφηση των υδατανθράκων συμβαίνει κυρίως στο εγγύς λεπτό έντερο. Το γεγονός αυτό αντανakλά και στη μορφολογία των λαχνων που μοιάζουν σαν δάχτυλα στον βλεννογόνο του εγγυς λεπτού, ενώ γίνονται πιο πεπλατυσμένες και πιο κοντές στο άπω λεπτό έντερο. Μια σειρά παραγόντων, στους οποίους περιλαμβάνονται και οι υδατάνθρακες που

προέρχονται από τη διατροφή, επηρεάζουν τη διαδικασία μεταφοράς των κυριων εντερικών μεταφορέων εξοζών.

Τα απώτερα στάδια της ρύθμισης των εντερικών μεταφορέων εξοζών μέσω των υδατανθράκων της δίαιτας έχουν μελετηθεί εκτενώς, ενώ πρόσφατα το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στις πρώιμες ενδοαυλικές επιδράσεις των διατροφικών υδατανθράκων.

Τα τελικά προϊόντα αποδόμησης υδατανθράκων απορροφούνται με τη διαδικασία δύο βημάτων που περιγράφηκε προηγούμενα. Ωστόσο, η εντερική απορρόφηση σακχάρων ρυθμίζεται και απο περιοδική χρήση της GLUT-2 εντός της BBM του εντεροκυττάρου. Η πρόσληψη μεγάλης ποσότητας υδατανθράκων αποτελεί φυσιολογικό ρυθμιστή της διαδικασίας αυτής, αυξάνοντας την πρόσληψη μονοσακχαριτών τρεις φορές. Η χρήση της GLUT-2 στη BBM παρατηρείται επίσης σε περιπτώσεις αυξημένων θερμιδικών αναγκών και θεραπείας με glucagon-like πεπτίδια.

Οι Kellett και συνεργ. (2000) [10] προτείνουν την υπόθεση ότι πριν από γεύμα, όταν οι ενδοαυλικές συγκεντρώσεις γλυκόζης είναι χαμηλές, τα επίπεδα GLUT-2 στη BBM είναι επίσης χαμηλά, γεγονός που ελαττώνει την απελευθέρωση γλυκόζης από το κύτταρο (οποιοδήποτε μόριο γλυκόζης απελευθερώνεται, ανακυκλώνεται στη συνέχεια από την SGLT-1, η οποία μπορεί να το μεταφέρει με φορά αντίθετη στην κλίση γλυκόζης). Μετά την κατάποση οποιουδήποτε γεύματος και την υδρόλυση των δισακχαριτών από τα ένζυμα της BBM, οι ενδοαυλικές συγκεντρώσεις γλυκόζης αυξάνουν. Η πρόσληψη γλυκόζης μέσω της SGLT-1 προκαλεί αύξηση του όγκου των εντεροκυττάρων λόγω αύξησης στην οσμωτικότητα (και την ταυτόχρονη μεταφορά μορίων νερού από την SGLT-1), και μπορεί να ενεργοποιήσει ένα μονοπάτι σημάτων που εξαρτάται από το ασβέστιο και οδηγεί σε ταχεία διέλευση (<5 λεπτά) και είσοδο της GLUT-2 στη BBM, αυξάνοντας ακόμα περισσότερο την πρόσληψη γλυκόζης.

Από την άλλη, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η GLUT-2 εγκαταλείπει τη BBM απουσία ενδοαυλικών σακχάρων (μεσογευματικές περίοδοι) είναι άγνωστοι. Από τα πιθανά φυσιολογικά ερεθίσματα που απαντώνται κατά τη σίτιση, η ινσουλίνη θεωρήθηκε ως καταλληλότερη υποψήφια διότι ασκεί συστηματική υπογλυκαιμική δράση διεγείροντας τη μεταφορά GLUT-4 εντός της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των σκελετικών μυών και των αδιποκυττάρων, μειώνοντας παράλληλα την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ. Επιπρόσθετα, η παρουσία GLUT-2 στη BBM βρέθηκε αρχικά κάτω από συνθήκες πειραματικών μοντέλων διαβήτη, δηλαδή έλλειψη ινσουλίνης και επακόλουθη υπεργλυκαιμία. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για την απώλεια της BBM GLUT-2, δηλαδή διάσπαση, εσωτερίκευση ή διακυττάρωση αναμένεται ακόμα να διευκρινιστούν.

Ωστόσο, η πέψη και απορρόφηση υδατανθράκων μπορεί να επισυμβεί σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου, και μετατοπίζεται προς τον ειλεό όταν η δίαιτα περιέχει εύπεπτους υδατάνθρακες, ή όταν είναι παρόντες οι αναστολείς εντερικής γλυκοσιδάσης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία διαβήτη. Στην περίπτωση αυτή, το εγγύς λεπτό έντερο παρουσιάζει ευρείες λαχνωτές δομές με φυλλοειδή διάταξη, ενώ στον ειλεό οι λάχνες γίνονται μακρύτερες και πιο δακτυλοειδείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ

Το ενδιαφέρον για τον ρόλο του λεπτού εντέρου στην ομοιόσταση της γλυκόζης στον διαβήτη υπάρχει από πολύ παλιά. Η πιο καθοριστική μελέτη μέχρι σήμερα είναι ίσως αυτή των Dyer και συνεργ.(2002) που παρουσίασαν την έκφραση SGLT-1, GLUT-5 και GLUT-2 σε βιοψίες δωδεκαδακτύλου από ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και από ομάδα ελέγχου. Βρέθηκε ότι η συνμεταφορά γλυκόζης με νάτριο στη BBM, η SGLT-1 και η GLUT-5 ήταν 3-4 φορές υψηλότερα στους διαβητικούς. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε δύο φορές μεγαλύτερη δραστηριότητα των ενζύμων της ψυκτροειδούς παρυφής και στα επίπεδα δομικών πρωτεϊνών. Συνεπώς ο διαβήτης φαίνεται να προκαλεί αύξηση στη χωρητικότητα για απορρόφηση γλυκόζης και φρουκτόζης που μπορεί να οφείλεται τόσο στην αυξημένη έκφραση μεταφορέων όσο και σε δομικές αλλαγές στην ψυκτροειδή παρυφή.

Οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στις μεταβολές δεν έχουν αποκαλυφθεί πλήρως. Σε μοντέλο τρωκτικών χρονίου διαβήτη, οι Wild και συνεργ.(1999) βρήκαν ότι η εντερική προσαρμογή περιείχε μεταβολές στο μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο, οδηγώντας σε αύξηση της απορρόφησης γλυκόζης με νάτριο. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε αημαντική αύξηση της συνολικής GLUT-2, που έδειχνε ότι πρέπει να υπάρχει κάποιος μετα-μεταγραφικός μηχανισμός που αυξάνει τη διαθεσιμότητα GLUT-2, όπως η μετακίνηση GLUT-2 στην BLM από προσχηματισμένη παρτίδα εντός του εντεροκυττάρου. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν σε θεωρίες γλυκαιμικού ελέγχου που βασίζεται στην καταστολή των γλυκοσιδασών για την καθυστέρηση της απορρόφησης υδατανθράκων ή την ανάπτυξη αναστολέων SGLT-1. Ωστόσο, όπως δημοσίευσε και ο Asano (2003) [11], η μεταφορά γλυκόζης διαμέσου της BBM συνοδεύεται από απορρόφηση νερού, και δεν είναι ξεκάθαρο πως θα ανεχτούν οι ασθενείς αυτούς τους αναστολείς εξαιτίας της συνακόλουθης διαρροίας.

Έχει παρατηρηθεί άμεση αναστολή της απορρόφησης γλυκόζης από την ινσουλίνη και το εύρημα αυτό θεωρείται έμμεσο αποτέλεσμα της ροής του μεταβολισμού και αποδίδεται εξ' ολοκλήρου στην SGLT-1. Ωστόσο, ο Tobin και συνεργ.(2008) [12] βρήκαν ότι η άμεση θεραπεία με ινσουλίνη πριν τη λήψη σακχάρων απέτρεπε την είσοδο GLUT-2 στη BBM. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε ποντίκια προκαλούσε απώλεια της μεταφοράς GLUT-2, και τα επίπεδα GLUT-2 παρέμεναν μόνιμα υψηλά στη BBM και χαμηλά στη BLM. Πρότειναν, ότι πρόσθετα στην περιφερική της δράση, η ινσουλίνη απέκλειε την εντερική απορρόφηση σακχάρων για να ελέγξει την υπέρμετρη διαφυγή γλυκόζης μετά από σακχαρούχο γεύμα και ότι αυτός ο προστατευτικός μηχανισμός χανόταν στην κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη που προκαλείται από γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα λίπους ή φρουκτόζης.

Προσαρμοστικές αλλαγές των μεταφορέων εξοζών στην εντερεκτομή

Μετά από εκτεταμένη εντερεκτομή, παρατηρείται υπερπλασία του εναπομείναντος λεπτού εντέρου, που συχνά συνοδεύεται από αυξημένη πρόσληψη θρεπτικών στοιχείων. Οι μεταβολές στην κινητική του κυττάρου που οδηγούν σε ρύθμιση της θρεπτικής κατάστασης μπορεί να είναι ειδικές ή μη-ειδικές. Μη-ειδικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν μεταβολές που οδηγούν σε αλλαγές στη μάζα εντερικού βλεννογόνου και/ή της επιφάνειας λαχνών, που οδηγούν με τη σειρά τους σε μετατροπές στην απορρόφηση όλων των θρεπτικών συστατικών, τα περισσότερα εκ των οποίων υπόκεινται σε ορμονική ρύθμιση. Στεροειδή, αυξητική ορμόνη, γλουταμίνη, GLP-2, και IGF-1 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ενισχύσουν την εντερική προσαρμογή και να αυξήσουν την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, και οι αρχές αυτές της εντερικής προσαρμογής που έχουν παρουσιαστεί σε ζωικά πρότυπα μπορεί τελικά να αποδειχθούν χρήσιμες στον άνθρωπο. Επιπρόσθετα, δεν είναι ξεκάθαρο ότι τα διαιτολογικά χαρακτηριστικά που μεταβάλλουν την εντερική προσαρμογή, το κάνουν μέσω ορμονικών μεταβολών.

Διατροφικοί υδατάνθρακες

Κατά την εντερική προσαρμογή, οι διαιτητικοί υδατάνθρακες αυξάνουν τη διαθεσιμότητα μεταφορέων εξοζών (SGLT-1, GLUT-2, GLUT-5) για να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη απορρόφηση σακχάρων. Ομοίως, δίαιτες εμπλουτισμένες με ζυμώσιμες ίνες αυξήσαν την απορρόφηση γλυκόζης και τη διαθεσιμότητα GLUT-2 σε σκύλους. Επιπρόσθετα, η ολική παρεντερική διατροφή που ενισχυόταν με λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, τα παράγωγα της ζύμωσης των ινών, αύξησε την απορρόφηση της γλυκόζης και GLUT-2 mRNA μετά από εντερεκτομή σε αρουραίους.

Η έναρξη της προσαρμογής που προκαλείται από τη γλυκόζη της τροφής επισυμβαίνει στις εντερικές κρύπτες, εκεί όπου η χωρητικότητα των μεταφορέων «προγραμματίζεται». Τα εντεροκύτταρα μπορούν να προσαρμοστούν στη δίαιτα που είναι υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες αυξάνοντας τον ρυθμό απόπτωσης των κυττάρων της κρύπτης, αυξάνοντας τον ρυθμό μετανάστευσης των εντεροκυττάρων, καθώς και επαναπρογραμματίζοντας τη δυνατότητα των μεταφορέων να προσαρμόζονται στις αυξημένες απαιτήσεις για μετάφραση μεταφορέων μονοσακχαριτών.

Οι προσαρμοστικές μεταβολές φαίνεται ότι συμβαίνουν πιο γρήγορα και σε μεγαλύτερη έκταση με την πρώιμη επανέναρξη εντερικής διατροφής. Οι Garcia-Caballero και συνεργάτες (1996) [13] μελέτησαν τη σχέση μεταξύ αποκαρβοξυλάσης ιστιδίνης (HDC) και αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (ODC) (δύο ένζυμα που εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση), τις μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές του βλεννογόνου του νηστιδικού κολοβώματος, και τη θρεπτική κατάσταση 2,3, και 4 εβδομάδες μετά από μία εκτομή 75% του απω λεπτού εντέρου σε σκύλους που τρέφονταν με συγκεκριμένη τροφή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 14 ημέρες μετά την εκτομή, ο βλεννογόνος του κολοβώματος παρουσίαζε απώλεια των φυσιολογικών χαρακτηριστικών των λαχνων και της μορφολογίας των εντεροκυττάρων («μικροτραυματισμοί βλεννογόνου»), που συνοδευόταν από αύξηση στο

βάθος των κρυπτων και στα επίπεδα HDC και ODC, ενώ η απορροφητική ικανότητα D-γλυκόζης και L-φαινυλαλανίνης δεν διέφερε σε σύγκριση με αυτόν του βλεννογόνου των ίδιων ζωικών προτύπων σε υγιή κατάσταση. Αυτές οι μεταβολές οδήγησαν σε σημαντική μεταβολή των παραμέτρων της θρεπτικής κατάστασης. Ωστόσο, 21 και 28 ημέρες μετά την εκτομή, ο βλεννογόνος του εντερικού κολοβώματος ξεκινούσε τη διαδικασία επαναδόμησης. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση στα επίπεδα των ενζύμων HDC και ODC που συνοδευόταν από αυξημένη απορροφητική ικανότητα και βελτίωση στις παραμέτρους θρέψης.

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι μεμβρανικοί μεταφορείς εξόζης SGLT-1 και GLUT-2 είναι παρόντες σε μικρές ποσότητες στον ειλεό όπου απορροφάται λίγη γλυκόζη φυσιολογικά. Ωστόσο, η απορρόφηση γλυκόζης στον ειλεό προσαρμόζεται εύκολα μετά από εκτομή του λεπτού εντέρου. Οι Iqbal και συνεργάτες [14] έδειξαν σε επιμυες με 70% εγγυς νηστιδοειδικής εκτομής, ότι δεν υπήρχε δραματική αλλαγή στην έκφραση πρωτεϊνών ή mRNA ούτε της SGLT-1, ούτε της GLUT-2. Ωστόσο, η μέση απορρόφηση γλυκόζης αυξήθηκε σημαντικά κατά την 1η και 4η εβδομάδα μετά την εκτομή, αλλαγή που σχετιζόταν με αλλαγή στο ύψος των λαχνων. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η προσαρμογή του ειλεού για τη μεταφορά γλυκόζης συμβαίνει μέσω κυτταρικής υπερπλασίας και όχι μέσω αύξησης του μεταβολισμού των μεταφορέων γλυκόζης. Οι μεταβολές αυτές εξαρτώνται – τουλάχιστον μερικώς- από αυξημένη έκκριση GLP-2.

Γλυκοκορτικοειδή

Η συστηματικώς χορηγούμενη πρεδνιζόνη δεν είχε καμία επίδραση στην εντερική απορρόφηση γλυκόζης και φρουκτόζης σε ζωικά πρότυπα που υποβλήθηκαν σε εκτομή. Ωστόσο, τοπικώς δρώντα στεροειδή όπως η βουδεσονίδη είχαν θετική επίδραση χωρίς μεταβολές στον ρυθμό μετάφρασης των μεταφορέων. Συνεπώς, η διέγερση της πρόσληψης

σακχάρου σε πρότυπα που υποβάλλονται σε εντερεκτομή μπορεί να προκληθεί από μετά-μεταγραφικές διαδικασίες που εντείνουν την αποτελεσματικότητα των μεταφορέων.

Αυξητική ορμόνη και γλουταμίνη

Η αυξητική ορμόνη έχει προταθεί ως ορμόνη με πρώιμες προσαρμοστικές ιδιότητες. Οι επιδράσεις της χορήγησης αυξητικής ορμόνης στην αύξηση του βλεννογόνου και την εντερική προσαρμογή, μετά από εκτενείς εντερεκτομές σε επίμυες είναι αντιφατικές, ενώ μελέτες στον άνθρωπο και σε κουνέλια έδειξαν ότι υπάρχει μηχανισμός προσαρμογής εξαρτώμενος από την αυξητική ορμόνη που σχετιζόταν με αυξημένη δραστηριότητα των μεταφορέων χωρίς μορφολογικές μεταβολές. Αμφιλεγόμενες είναι και οι επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης όταν συγχορηγείται με γλουταμίνη.

Στους ανθρώπους, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου από τους Scolario (1997) [15] και Szkudlarek (2000) [16] δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της αυξητικής ορμόνης με ή χωρίς γλουταμίνη στην προσαρμογή του λεπτού εντέρου μπορεί να βασίζεται κυρίως στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Μόνο η εις βάθος αξιολόγηση αυτής της κλινικής κατάστασης θα μπορούσε να ρίξει φως στην κατανόηση και στην ανεύρεση θετικών δεικτών πρόβλεψης της προσαρμοστικής διεργασίας του εντέρου που αναρρώνει. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συγκρατήσουμε ότι οι έως τώρα γνώσεις σχετικά με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων αυξητικής ορμόνης δείχνουν ότι στον άνθρωπο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Λεπτίνη και Γκρελίνη

Η λεπτίνη ελαττώνει την πρόσληψη τροφής και μπορεί να δράσει ως αυξητικός παράγων στο έντερο του φυσιολογικού επίμυα. Οι Pearson και συνεργ (2001) έδειξαν ότι η παρεντερική χορήγηση λεπτίνης (2μg/kg/ημέρα, 14 ημέρες) σε επίμυες μετά απο εκτομή 80% του λεπτού

εντέρου σχετιζόταν με αύξηση 44% στην απορρόφηση γαλακτόζης και 14% στη διαθεσιμότητα GLUT-5, χωρίς μεταβολές στη διαθεσιμότητα SGLT. Αντίθετα, ο Wreйн (2001) [17] βρήκε ότι η γρελίνη έχει αντίθετη επίδραση σε σχέση με τη λεπτίνη, καθώς διεγείρει την πρόσληψη τροφής. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η λεπτίνη μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμη σε ασθενείς με επηρεασμένη εντερική λειτουργία, ενώ ο ρόλος της γρελίνης στην εντερική προσαρμογή παραμένει άγνωστος.

Ινκρετίνες

Οι ινκρετίνες είναι οικογένεια ορμονών του εντέρου που έχουν την κοινή ιδιότητα να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο. Αντιπροσωπεύονται κυρίως από: α) το GIP (gastric inhibitory polypeptide) που εκκρίνεται στο δωδεκαδάκτυλο και β) το GLP-I (glucagon- like peptide-I) που εκκρίνεται στον τελικό ειλεό [18–21].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί που εξηγούν την επίδραση των γαστρικών παρακάμψεων (χολοπαγκρεατικής και γαστρικής παράκαμψης) στον μεταβολισμό του σακχάρου: Τόσο στη χολοπαγκρεατική παράκαμψη, όσο και στο γαστρικό bypass έχει δειχθεί ότι α) η παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου (foregut hypothesis) και β) η διέγερση του τελικού ειλεού (hindgut hypothesis) από την επαφή με την τροφή έχουν επίδραση στον μεταβολισμό του σακχάρου.

Η υπόθεση του εγγύς εντέρου (Foregut Hypothesis) βασίζεται ακριβώς σε αυτή την παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου, το οποίο θεωρείται υπεύθυνο για την παθοφυσιολογία του ΣΔ τύπου 2. Ο Pories έκανε πρώτος την υπόθεση ότι μία υπερβολική αντίδραση του δωδεκαδακτύλου στη διέγερση από την τροφή προκαλεί υπερέκκριση ινκρετινών και κατά συνέπεια ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αντιπροσωπεύει αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού στο φαινόμενο αυτό [22].

Ως απάντηση στην παραπάνω θεωρία των ινκρετινών, ο F.Rubino διαμόρφωσε σταδιακά τη δική του θεωρία των αντι-ινκρετινών [23]. Αντιπρότεινε την έρευνα για άγνωστες "αντι-ινκρετινες", που παράγονται από ένα παθολογικό δωδεκαδάκτυλο κατά τη διέγερση από την τροφή, και αλληλεπιδρούν με τη δράση των φυσιολογικών ινκρετινών. Και στις δύο περιπτώσεις, η παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου λύνει το πρόβλημα. Σύμφωνα με τη δεύτερη, τη θεωρία του άπω εντέρου (Hindgut hypothesis), η ευεργετική δράση τόσο της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης όσο και του γαστρικού bypass οφείλεται στην απελευθέρωση ισχυρών ινκρετινών από τον βλεννογόνο του ειλεού και συγκεκριμένα την GLP-I η οποία: α)βελτιώνει τη λειτουργία του β-κυττάρου [20], β) διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων [24] και γ) μειώνει την απόπτωση των β-κυττάρων. Εκτεταμένη έρευνα ανάπτυξης φαρμάκων στηρίζεται πάνω στη θεωρία αυτή για την ανάπτυξη GLP-I μιμητικών, GLP-I αποκλειστών όπως exenatide (GLP-I μιμητικό), dipeptylpeptidase-4 (DPP-4) και DPP-4 αποκλειστών (Sita- gliptin/Vildagliptin). Εκτός των παραπάνω θεωριών, σύμφωνα με υποστηρικτές της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης, η τελευταία προκαλεί μικρή απορρόφηση του λίπους από τη διατροφή, η οποία οδηγεί σε κατανάλωση του ενδομυϊκού λίπους. Αυτό με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα την επιστροφή στη χρήση γλυκόζης ως πηγή ενέργειας και τη επακόλουθη εξαφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη [7].

Πεπτίδια που προέρχονται από προγλυκαγόνη εκκρίνονται από τον εντερικό βλεννογόνο μετά από τα γεύματα και μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του εντέρου μετά από εντερεκτομή. Η παρεντερική χορήγηση GLP-2 οδηγούσε σε αύξηση του εντερικού μήκους και του ύψους των εντερικών λαχνων τόσο στη νήστιδα όσο και στον ειλεό. Μελέτες σε ζωικά πρότυπα επιβεβαίωσαν δυνητικό ρόλο της GLP-2 στην προσαρμοστική απάντηση μετά από εντερεκτομή. Σε τρωκτικά, οι Dahly και συνεργάτες (2003) παρατήρησαν ότι η per os σίτιση μετά εντερεκτομή παρήγαγε αυξημένη έκφραση mRNA προγλυκαγόνης

στον ειλεό, με συνοδό εμμένουσα αύξηση στην GLP-2 ορού, και μεγάλη αύξηση αριθμού μιτώσεων στις κρύπτες. Όταν μετά την εκτομή ακολουθούσε παρεντερική σίτιση μόνο, επισυνέβαινε μια παρωδική αύξηση στην GLP-2 ορού και αυξημένη έκφραση mRNA προγλυκαγόνης στο κόλον. Η εκτομή προκαλούσε σημαντική προσαρμοστική απάντηση και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, στην ομάδα παρεντερικής παρατηρήθηκε μικρή μόλις αύξηση στον αριθμό των μιτώσεων στις κρύπτες.

Η IGF-1 αποδείχθηκε αποτελεσματική στην αυξημένη προσαρμοστικότητα του εντέρου μετά από εκτομή σε επίμυες. Οι Knott και συνεργάτες (2004) [25] έδειξαν ότι η χορήγηση IGF-1 σε εντερεκτομηθέντες επίμυες οδηγούσαν σε σημαντική αύξηση της βλεννογονικής μάζας της νήστιδας (κατά 20%) και τις βλεννογονικές συγκεντρώσεις πρωτεΐνης και DNA κατά 36 και 33% αντίστοιχα περισσότερο, σε σχέση με την απλή εκτομή χωρίς χορήγηση IGF-1. Η υπερβολική έκφραση αυξητικού παράγοντα οδήγησε σε μία μοναδική βλεννογονική αντίδραση που χαρακτηριζόταν από επίμονη αύξηση του μήκους του εντερικού κολοβώματος και αύξηση της βλεννογονικής επιφανείας. Συνεπώς, το σήμα της IGF-1 μέσα από τη μυϊκή στοιβάδα μπορεί να είναι σημαντικό κατά την προσαρμογή του εντέρου μετά από εκτομή.

Όπως ανευρέθη από τους Tissen και συνεργ (2003) η IGF-1 και η GLP-2 είναι υποσχόμενες ορμόνες που μπορεί να αποδειχθούν κλινικής σημασίας στη θρεπτική ρύθμιση και τις μεταβολές στην εντερική απορρόφηση τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Στο πλαίσιο αυτό, οι Jeppesen και συνεργάτες (2001) [26] παρατήρησαν ότι η θεραπεία με GLP-2 σε 8 ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου (400μg υποδορίως δύο φορές τη μέρα για 35 ημέρες) οδηγούσε σε αυξημένη εντερική απορρόφηση ενέργειας, σωματικού βάρους και μυϊκής μάζας. Το βάθος των κρυπτών και το ύψος των λαχνών βρέθηκαν επίσης αυξημένα σε 5 και 6 ασθενείς αντιστοίχως. Ωστόσο, οι συγγραφείς προειδοποιούσαν ότι οι ορμονοθεραπεία σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου παραμένει πειραματική και ότι θα έπρεπε να συστήνεται μόνο στα πλαίσια ερευνητικών προγραμμάτων.

Πως η προσαρμογή του εντέρου μετά την εκτομή μπορεί να βελτιώσει τον ΣΔ;

Το υποδόριο λίπος, εκτός από τον ρόλο του ως αποθήκη ενέργειας με τη μορφή των τριγλυκεριδίων, ασκεί και σημαντική ενδοκρινολογική δράση, παράγοντας διάφορες ορμόνες (πχ λεπτίνη, αδιπονεκτίνη) και άλλα σηματοδοτικά μόρια (TNF-α, IL-6), που ονομάζονται «αδιποκίνες»). Σήμερα η παχυσαρκία θεωρείται χαμηλόβαθμη, χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, παρα το γεγονός ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί που προκαλούν φλεγμονή μέσα στο υποδόριο δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Η υπερτροφία του αδιποκυττάρου μπορεί να οδηγήσει σε μετοίκιση των μακροφάγων στο υποδόριο και υποξία που μπορεί να εξελιχθεί σε νέκρωση και διήθηση από T-λεμφοκύτταρα που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση των κυτταροκινών που σχετίζονται με τα T-κύτταρα. Τα παραπάνω οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση προφλεγμονωδων αδιποκινών (TNF-α, IL-6, λεπτίνης) από τον υποδόριο ιστό, η έκκριση αντι-φλεγμονωδων αδιποκινών (αδιπονεκτίνης) ελαττώνεται, και τελικώς δημιουργείται μία χαμηλόβαθμη χρόνια φλεγμονώδης διεργασία. Υπάρχουν μελέτες που εντοπίζουν φλεγμονώδεις διαδικασίες στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης, στεατοηπατίτιδας, άπνοιας στον ύπνο, άσθματος, οστεοαρθρίτιδος καθώς και του σακχαρώδους διαβήτη. Συνεπώς, η συστηματική φλεγμονή αντιπροσωπεύει έναν κοινό παράγοντα στην παθογένεση πολλών σοβαρών, συνοδών της παχυσαρκίας νοσολογικών καταστάσεων. Ευτυχώς, η συστηματική αυτή φλεγμονώδης αντίδραση ελαττώνεται σημαντικά από μια αξιοσημείωτη απώλεια βάρους (λιπώδης μάζα), και υπάρχει αριθμός μελετών που δείχνει ότι οι βαριατρικές επεμβάσεις οδηγούν σε ελάττωση ή και εξάλειψη στις κύριες συνοδές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ τύπου 2 (κλίμακα Bariatric Analysis and Reporting Outcome System), σε περισσότερους από 75% των ασθενών.

Ωστόσο, η βαριατρική χειρουργική ενδείκνυται στη νοσογόνο παχυσαρκία με ή χωρίς συνοδές παθήσεις. Πρόσφατα το ενδιαφέρον των μελετών στρέφεται στο ερώτημα αν αυτές

οι επεμβάσεις (ή παραλλαγές τους) θα μπορούσαν να οφελήσουν ασθενείς με μικρότερο πρόβλημα παχυσαρκίας.

Οι Meirelles και συνεργάτες (2009) [27] εξήτασαν μεταβολές στη λήψη τροφής, απώλεια βάρους, αποθηκευμένο λίπος, κατανάλωση οξυγόνου, ευαισθησία στην ινσουλίνη, και επίπεδα ινκρετινών σε 3 ομάδες γενετικά παχύσαρκων επιμυων Zucker μετά από γαστρική παράκαμψη Roux en Y σε σύγκριση με δύο ομάδες ελέγχου (sham operated), δηλαδή μίας με ελεγχόμενη σίτιση και μίας με σίτιση ad libitum. Το σωματικό βάρος και το υποδόριο λίπος μειώθηκαν μετά από τη γαστρική παράκαμψη (κυρίως εξαιτίας του περιορισμού της τροφής), σε σχέση με τις ομάδες sham operated. Επιπρόσθετα, η ομάδα της γαστρικής παράκαμψης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην ανοχή γλυκόζης και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αυτή η πρώιμη βελτίωση στην ομοιόσταση της γλυκόζης μετά από RYGB μπορεί να οφείλεται στην ελαττωμένη πρόσληψη τροφής, την απώλεια βάρους ή μεταβολές στη σύσταση του σώματος, αν και η βελτίωση του ΣΔ τύπου 2 έχει αποδοθεί επίσης σε μεταβολές στην έκκριση ινκρετινών και αδιποκινών. Το 2007, οι Drucker και συνεργάτες [28], το GIP και το GLP-1 επαυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης και τον έλεγχο της γλυκαιμίας σε απάντηση χορήγησης γλυκόζης (per os ή ενδοφλεβίως) καθώς και την πρόσληψη λίπους. Η εξωπαγκρεατική δράση της GLP-1 περιλαμβάνει τη διέγερση του μεταβολισμού γλυκόζης στο ήπαρ και στους μυς, ενώ παράλληλα στον ΣΔ τύπου 2 έχει παρατηρηθεί παθολογική έκκριση και δράση της GLP-1.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Meirelles και συνεργατών (2009) [27] που βρήκαν ότι η GLP-1 νηστείας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων, ενώ τα μεταγευματικά επίπεδα ήταν αυξημένα στην ομάδα RYGB. Συνεπώς, οι μεταβολές στη σύνθεση ή δράση των ινκρετινών συνιστούν έναν πολύ πιθανό μηχανισμό για τη βελτίωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη που παρατηρείται μετά από τη γαστρική παράκαμψη.

Οι Wang και συνεργάτες (2008) συνέκριναν την επίδραση ενός τροποποιημένου δωδεκαδακτυλονηστιδικού bypass (MDJB) και αντιμετάθεσης ειλεού (ileal transposition) ως

επεμβάσεις για έλεγχο της γλυκαιμίας σε μη-παχύσαρκους επίμυες Goto-Kakizaki που αναπτύσσουν αυτόματα διαβήτη τύπου 2. Τα χειρουργημένα μοντέλα παρουσίασαν μειωμένες τιμές γλυκόζης και αυξημένη έκκριση GLP-1 (υψηλότερη στην ομάδα αντιμετάθεσης). Μετά από 6 μήνες, οι ομάδες ελέγχου είχαν πάρει περισσότερο βάρος από τα χειρουργημένα πρότυπα. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η παράκαμψη δωδεκαδακτύλου μπορεί να αντικατασταθεί από μία απλούστερη επέμβαση όπως η αντιμετάθεση που μπορεί να δράσει το ίδιο αποτελεσματικά.

Οι DePaula και συνεργάτες (2009) [29] προσπάθησαν να μεταφέρουν τα παραπάνω ευρήματα στον άνθρωπο. Μελέτησαν ορμονικές μεταβολές σε 58 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με ΔΜΣ 20-34kg/m² που υποβλήθηκαν σε αντιμετάθεση τμήματος ειλεού στην εγγύς νήστιδα σε συνδυασμό με επιμήκη γαστρεκτομή (II-DSG), ή σε αντιμετάθεση ειλεού στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο με diverted επιμήκη γαστρεκτομή (II-SG). Παρατηρήθηκε ραγδαία αύξηση στη GLP-1ενω η γλυκαγόνη, γρελίνη, λεπτίνη, και ρεζιστίνη ελαττώθηκαν. Σωματοστατίνη και IL-6 δεν επηρεάστηκαν. Και οι δύο επεμβάσεις πέτυχαν έλεγχο της γλυκαιμίας στους 19 μήνες μετεγχειρητικής παρακολούθησης και σε ποσοστό 90%. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι υπήρξαν σημαντικές ορμονικές μεταβολές μετά από τη λαπαροσκοπική αντιμετάθεση, που μπορούν να εξηγήσουν τα άριστα αποτελέσματα των επεμβάσεων αυτών σε διαβητικούς τύπου 2 φυσιολογικού βάρους. Το ερώτημα όμως αν η βελτίωση αυτή στη γλυκαιμία από τις παραπάνω επεμβάσεις οφείλεται σε μεταβολές στην εντερική μεταφορά εξοζών που προκαλεί ο διαβήτης στον άνθρωπο, απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

Κατανομή γλυκόζης μετά την απορρόφηση της

Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον άνθρωπο. Ο έλεγχος της ομοιόστασης γλυκόζης είναι ιδιαίτερα σημαντικός καθώς τυχόν μεταβολές σε αυτόν τον έλεγχο

μεταφράζονται σε μεταβολικές παθήσεις που οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη. Η γλυκόζη που προέρχεται από τη διατροφή απορροφάται στις μικρολάχνες του λεπτού εντέρου και εισέρχεται στο κύτταρο μέσω μηχανισμού μεταφορέων που υπάγονται στην οικογένεια GLUT. Όταν απορροφάται η γλυκόζη, κατανέμεται στα διάφορα σημεία του σώματος για τις διάφορες λειτουργίες της με σημαντικότερη την μεταφορά ενέργειας. Η γλυκόζη μεταφέρεται στα διάφορα όργανα και ιστούς που χρειάζονται ενέργεια και σε περιπτώσεις ενεργειακής περίσσειας αποθηκεύεται ως γλυκογόνο μέσω της οδού της γλυκογονογένεσης.

Μηχανισμοί ρύθμισης επιπέδων γλυκόζης

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η συντονισμένη δράση μιας σειράς ορμονών, βοηθά να διατηρούνται σχετικά σταθερά τα επίπεδα γλυκόζης μέσω σύνθετων ενδοκυτταρικών κυκλωμάτων. Η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αδιπονεκτίνη και οι ινκρετίνες, ιδιαίτερα το GLP-1 και η GIP, πρωταγωνιστούν μεταξύ των ορμονικών αυτών παραγόντων.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία μία συγκεκριμένη συγκέντρωση ινσουλίνης σχετίζεται με ελαττωμένη ανταπόκριση στα επίπεδα γλυκόζης. Κύτταρα όπως το μυϊκό ή τα λιποκύτταρα χρειάζονται ινσουλίνη για να απορροφήσουν τη γλυκόζη. Η αντίσταση στα κύτταρα αυτά μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης και κατά συνέπεια τα κυτταρικά αποθέματα γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου ή τριγλυκεριδίων. Στα ηπατοκύτταρα, η αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνει τη σύνθεση και αποθήκευση γλυκογόνου και οδηγεί σε αποτυχία ελάττωσης της παραγωγής γλυκόζης και της απελευθέρωσης της στο πλάσμα. Στο αδιποκύτταρο ελαττώνει τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη των κυκλοφορούντων λιπιδίων και αυξημένη υδρόλυση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων. Η αύξηση στην κινητοποίηση των

αποθηκευμένων λιπιδίων στα κύτταρα αυτά οδηγεί σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που με τη σειρά τους ελαττώνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα. Αυτό σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ οδηγούν και τα δύο στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Για να αντirroπήσει την αντίσταση, το πάγκρεας παράγει περισσότερη ινσουλίνη και όταν αποτυγχάνει η αντirroπήση αυτή, προκύπτει ο διαβήτης τύπου II.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τι είναι διαβήτης. Τύποι διαβήτου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ ΙΙ) χαρακτηρίζεται από αντοχή στην ινσουλίνη (IR1) και υπεργλυκαιμία και διαφέρει από τον τύπο Ι στο ότι οι ασθενείς είναι γενικά υπέρβαροι και ασυμπτωματικοί στα πρώιμα στάδια. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει αργή έναρξη και συνήθως απαντάται σε ενήλικες (Kaufman 2005) [30]. Η αντοχή στην ινσουλίνη ορίζεται ως μειωμένη βιολογική απάντηση σε φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης ορού που με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία (Kohen-Avramoglu 2003) [31].

Τόσο η φυσιολογία του μεταβολισμού της γλυκόζης [32,33], όσο και η παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου Ι και ΙΙ δεν είναι πλήρως κατανοητά σήμερα [34-39]. Πριν την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2 συχνά προηγείται υπερινσουλιναιμία και διαταραχές ανοχής γλυκόζης με 50% των ασθενών με υπερινσουλιναιμία να αναπτύσσουν προοδευτικά διαβήτη (Kaufman 2005). Παρόλο που η πλήρης εκδήλωση του σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2 έχει συνέπεια τον μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και άλλες επιπλοκές σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς υπεργλυκαιμία, η παρουσία της αντίστασης αποτελεί ανεξάρτητο και κύριο παράγοντα κινδύνου. Η τρέχουσα επιδημία σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2 και οι συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές επιπλοκές του, υπογραμμίζουν την ανάγκη για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Μεταξύ των υποσχόμενων θεραπευτικών μεθόδων είναι η μεταμόσχευση απομονωμένων νησιδίων του Langerhans (σε ημιδιαπερατή μεμβράνη – τεχνική microencapsulation) [40,41]. Η μεταβολική χειρουργική αποτελεί μία πρόσφατη θεραπευτική επιλογή για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ [42,43].

Διαβήτης και παχυσαρκία: μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι και μεταβολικά παχύσαρκοι ασθενείς φυσιολογικού βάρους

Οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, σε ποσοστό 10-25% οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν καμία από τις παραπάνω συνοδές παθήσεις και παραμένουν μεταβολικά «υγιείς». Το αντίστροφο μπορεί να ανευρεθεί σε ασθενείς φυσιολογικού βάρους σε ποσοστό που δεν είναι γνωστό σήμερα από μελέτες. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν τις παραπάνω παθήσεις παρά το γεγονός ότι διατηρούν φυσιολογικό βάρος και λιπώδη μάζα. Οι οδηγίες πρόληψης καρδιαγγειακών παθήσεων σήμερα δεν λαμβάνουν υπόψη τις μεταβολικές παραμέτρους και περιορίζονται στις τιμές σωματικού βάρους και δείκτη μάζας σώματος. Είναι υψηλής σημασίας να εντοπίζονται τα άτομα αυτά και από τις δύο κατηγορίες καθώς μπορεί να οφεληθούν πολύ από τα μέτρα πρόληψης. Η ποσοτικοποίηση του σπλαγχνικού λίπους θα πρέπει να λαμβάνεται πιο σοβαρά υπόψιν ακόμα και από το ίδιο το σωματικό βάρος και οι νέες θεραπευτικές τεχνικές θα πρέπει να αποσκοπούν στην ελάττωση του ενδοκοιλιακού λίπους επιπρόσθετα σε αυτή του σωματικού βάρους. Η άφιξη πληθώρας νέων αδιποκυτταρικών και πεπτικών ορμονών, μεταβάλλει ριζικά τον τρόπο που βλέπαμε τον δυσμεταβολικό ασθενή έως σήμερα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΡΧΙΚΟ ΣΚΕΠΤΙΚΟ

Το πειραματικό μέρος της παρούσης διατριβής προέκυψε από την παρατήρηση ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν ομαλοποίηση των επιπέδων γλυκόζης πολύ γρήγορα μετά από τους περισσότερους τύπους βαριατρικών επεμβάσεων, προτού σημειωθεί σημαντική απώλεια βάρους. Η βιβλιογραφία σχετικά με αμιγώς μεταβολικές πειραματικές επεμβάσεις είναι ακόμα περιορισμένη και αφορά κυρίως σε μικρά ζωικά πρότυπα. Ανάμεσα στα διαθέσιμα διαβητικά πρότυπα, η χρήση στρεπτοζοτοκίνης έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και αξιόπιστη μέθοδος για την πρόκληση διαβήτη σε χοίρους. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε ως σήμερα, τα διαβητικά μοντέλα με στρεπτοζοτοκίνη δεν έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για την αξιολόγηση χειρουργικής διόρθωσης του σακχαρώδους διαβήτη.

ΣΚΟΠΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Ο σκοπός του πειραματικού μέρους ήταν η δημιουργία μεγάλου ζωικού προτύπου για την αξιολόγηση της χειρουργικής διόρθωσης του σακχαρώδους διαβήτη.

ΥΛΙΚΟ

Επιλογή ζωϊκού προτύπου (χοίρος)

Πολλά ανοικτά ερωτήματα σχετικά με τις πειραματικές θεραπείες του διαβήτη έχουν απαντηθεί με μελέτες σε μικρά ζωικά διαβητικά μοντέλα. Για παράδειγμα, τέτοιες μελέτες απάντησαν θεμελιώδη ερωτήματα σχετικά με την ορμή μεταμόσχευση νησιδίων[44,45], τη λειτουργία των μοσχευμάτων *in vivo* [46,47], την ανοσολογική απάντηση του λήπτη σε μοσχεύματα νησιδίων[48], και τη μετεγχειρητική ομοιόσταση γλυκόζης στο πεδίο της έρευνας του μεταβολισμού του διαβήτη[49].

Ωστόσο, όσο σημαντικές και αν είναι οι μελέτες αυτού του είδους, ερωτήματα όπως κατά πόσο είναι εφικτές και αποτελεσματικές οι νέες μέθοδοι μπορούν να απαντηθούν μόνο σε μεγάλα ζωικά μοντέλα διαβήτη. Παρόλο που οι μελέτες με χοίρους θεωρούνται ιδανικές λόγω παρεμφερούς φυσιολογίας και γενετικού κώδικα με τους ανθρώπους, υπάρχουν ηθικοί, οικονομικοί και άλλοι λόγοι (όπως πχ οι απαιτήσεις σε προσωπικό) για τους οποίους οι υπάρχουσες μελέτες σε χοίρους είναι ελάχιστες.

Ζωικά πρότυπα και συνθήκες παρούσης μελέτης

Δεκαέξι χοίροι ηλικίας 3-6 μηνών και βάρους 26-35 kg μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια του πειράματος (καθορισμός χειρουργικής τεχνικής, δημιουργία ομάδας ελέγχου και δημιουργία εγχειρητικών ομάδων). Οι χοίροι στεγάζονταν σε σταθεροποιημένες συνθήκες (19-23°C, 40-70% σχετική υγρασία, 12:12 ωρών κύκλοι ημέρας/νύχτας 7πμ-7μμ) στις εγκαταστάσεις του Ερευνητικού-Πειραματικού Κέντρου της φαρμακοβιομηχανίας ΕΛΠΕΝ. Ταΐζονταν με συγκεκριμένη τροφή για χοίρους (S/100 Mangime Completo per Suini Galtieri S.P.A., Italy) και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό (ad libitum). Όλα τα πειράματα πήραν έγκριση από τη Γενική Διεύθυνση Αγροτικής Οικονομίας και Κτηνιατρικής – Τμήμα ΚΑΦΕ – Φειδιπίδου 31, Αθήνα (Κεντρικός Τομέας).

Πρόκληση του διαβήτη

Για τη δημιουργία πρότυπου μοντέλου σακχαρώδους διαβήτη στους χοίρους χορηγήθηκε στρεπτοζοτοκίνη σε τιτλοποιημένες δόσεις. Όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία, για να επιτευχθεί αυτό η στρεπτοζοτοκίνη πρέπει αφενός να δράσει μερικώς στον πληθυσμό των β-κυττάρων (ώστε να μην διακοπεί πλήρως η έκκριση ινσουλίνης) και αφετέρου η επίδραση αυτή να είναι μόνιμη. Για τους λόγους αυτούς η δόση της στρεπτοζοτοκίνης προσαρμόστηκε στα 120mg/kg. Ο διαβήτης επιβεβαιώθηκε με δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (IVGTT).



Εικόνα 1. Το πρότυπο υποβάλλεται σε γενική νάρκωση β: ακτινολογική επιβεβαίωση της βατότητας των δύο αναστομώνσεων

Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (IVGTT)

Οι καμπύλες σακχάρου λαμβάνονται μετά από ενδοφλέβια έγχυση 5% D/W σε δόση 0,5 gr/kg. και καταγραφή των τιμών του σακχάρου στους χρόνους 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 λεπτά μετά τη χορήγηση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πιλοτικές Επεμβάσεις για καθορισμό της «Μεταβολικής» τεχνικής

Στο αρχικό αυτό στάδιο της μελέτης, υπήρξε ανάγκη επαναπροσδιορισμού της χειρουργικής τεχνικής, ώστε να εξετάζεται μόνο η επίδραση της παράκαμψης του εντέρου χωρίς επιρροή από το περιοριστικό στοιχείο της επέμβασης. Οι υπάρχουσες επεμβάσεις γαστρικής παράκαμψης βασίζονται σε μικτό περιοριστικό-δυσασποροφητικό μηχανισμό που αποσκοπεί πρωτίστως στην απώλεια βάρους (βαριατρική χειρουργική). Η απώλεια βάρους οδηγεί σε διόρθωση των συνοδών της παχυσαρκίας παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης μέσω άλλων μηχανισμών που δεν αφορούν στην παρούσα μελέτη. Συνεπώς η χειρουργική τεχνική που επιλέχθηκε στοχεύει στη μεταβολική επίδραση μόνο, χωρίς απώλεια βάρους (μεταβολική χειρουργική). Για τον τελικό καθορισμό των 'μεταβολικών'

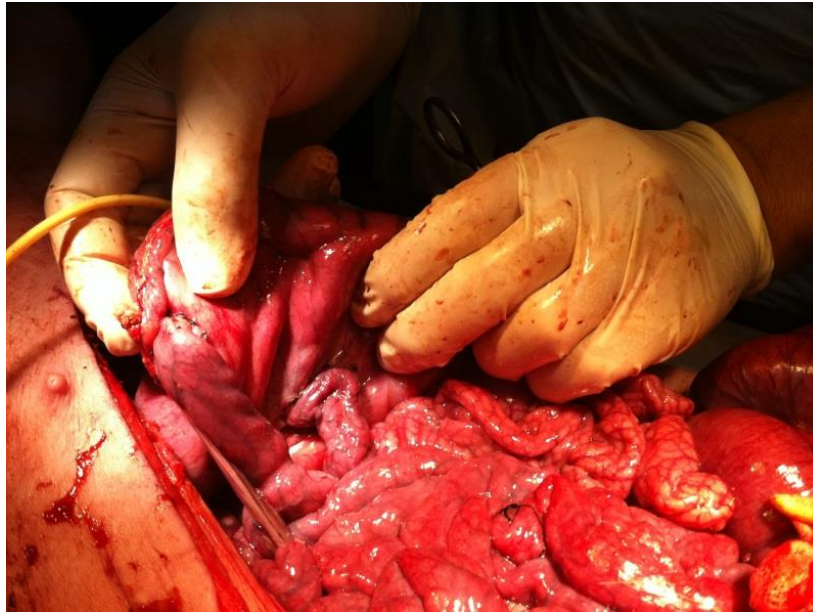
αυτών επεμβάσεων, η χειρουργική μας ομάδα χρησιμοποίησε σειρά πιλοτικών τεχνικών σε τέσσερα ζωικά πρότυπα (n=4), ώστε να καθοριστεί η τελική τεχνική των αμιγώς μεταβολικών επεμβάσεων που θα εφαρμόζονταν (standardization).

Για τη μελέτη των μεταβολικών επιδράσεων της παράκαμψης του δωδεκαδακτύλου χωρίς ισχυρό περιοριστικό σκέλος, πραγματοποιήθηκε **γαστρική παράκαμψη Roux-en Y με ευρύ στόμιο** στις αναστομώσεις χωρίς διατομή του στομάχου ή δημιουργία θυλάκου και με αποκλεισμό του δωδεκαδακτύλου (**τροποποιημένη δωδεκαδακτυλονηστιδική παράκαμψη – modified duodenojejunal bypass- DJB**).

Για τη μελέτη των μεταβολικών επιδράσεων της παράκαμψης του μεγαλύτερου μέρους του λεπτού εντέρου, πραγματοποιήθηκε **γαστροειλεϊκή παράκαμψη** με αναστόμωση στα 300 εκατοστά από την ειλεοτυφλική βαλβίδα (**gastroileal conduit – GIC**). Μικρότερες αποστάσεις από την ειλεοτυφλική κατέληγαν σε βαριά δυσασπορρόφηση, ταχεία απώλεια βάρους και θάνατο του προτύπου. Και στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε αποκλεισμός του δωδεκαδακτύλου με διατομή του αμέσως μετά τον πυλωρό με ευθύγραμμο κοπτορράπτη. Οι αναστομώσεις πραγματοποιήθηκαν σε δύο στρώματα με μεμονωμένες ραφές Vicryl 3-0 και Silk 3-0 αντίστοιχα. Η αρτιότητα των αναστομώσεων ελέγχθηκε με βαριούχο γεύμα σε όλα τα πιλοτικά μοντέλα.

Συνδυασμός των επεμβάσεων στο ίδιο πρότυπο

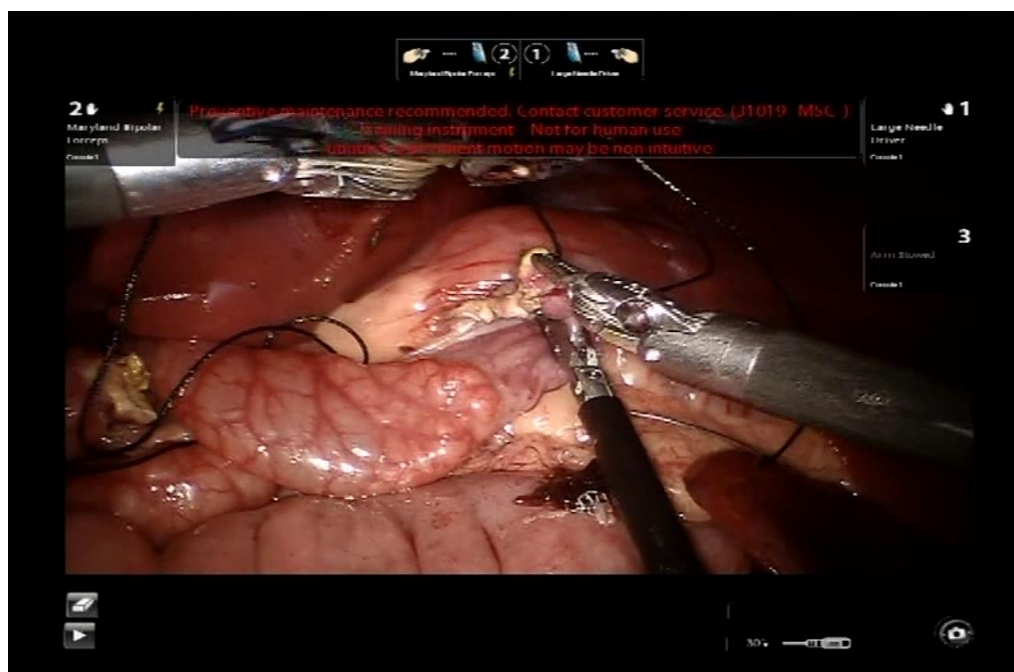
Δοκιμάστηκε και συνδυασμός των δύο παρακάμψεων (Εικόνα 2), η παράλληλη λειτουργικότητα των οποίων επιβεβαιώθηκε επιτυχώς και ακτινολογικά. Η ομάδα μας υποστηρίζει τον συνδυασμό των δύο παρακάμψεων ως υποθετικά 'ισχυρότερο σήμα' έκκρισης ινκρετινών από τον πεπτικό σωλήνα. Η υπόθεση αυτή όμως ξεφεύγει από τα πλαίσια της παρούσας μελέτης που επικεντρώνεται στη δημιουργία αξιόπιστου προτύπου.



Εικόνα 2. Πιλοτική συνδυαστική επέμβαση και των δύο επεμβάσεων
(γαστροδωδεκαδακτυλική και γαστροελκϊκή αναστόμωση)

Η λαπαροσκοπική τεχνική ήταν εφικτή

Σε ένα πιλοτικό πρότυπο δοκιμάστηκε ενδοσκοπική τεχνική με χρήση ρομποτικού συστήματος da Vinci (Εικόνα 3) και η δημιουργία της γαστρονηστιδικής αναστόμωσης αποδείχθηκε το ίδιο ασφαλής και αποτελεσματική όπως και στην ανοικτή μέθοδο με σαφώς ευκολότερη, ενδοσκοπική μέθοδο, καλύτερη μετεγχειρητική πορεία και ταχύτερη ανάρρωση. Η επέμβαση καταγράφηκε σε βίντεο όπου φαίνονται οι τεχνικές λεπτομέρειες της τεχνικής που ακολουθήθηκε. Προτιμήθηκε όμως η ανοικτή τεχνική για το κυρίως πείραμα κυρίως για λόγους χρονοδιαγράμματος, εξοπλισμού και κόστους.



Εικόνα 3. Πιλοτική λαπαροσκοπική επέμβαση γαστροδωδεκαδακτυλικής παράκαμψης με αποκλεισμό του πυλωρού. Χρήση ρομποτικού συστήματος da Vinci.

ΚΥΡΙΩΣ ΠΕΙΡΑΜΑ

Για την αξιολόγηση του νέου προτύπου στις δύο διαφορετικών επεμβάσεις που αντιστοιχούν στις δύο διαφορετικές θεωρίες επίδρασης των γαστρικών παρακάμψεων στον μεταβολισμό του σακχάρου, δημιουργήθηκαν τρεις ομάδες ζωικών προτύπων:

- Μιας διαβητικής (από χορήγηση STZ) ομάδας ελέγχου (n=5) – **ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ** η οποία περιλαμβάνει πρότυπα που υποβάλλονται σε εικονική (sham) επέμβαση με λαπαροτομία και έγχυση φυσιολογικού ορού.
- Μιας διαβητικής (από χορήγηση STZ) ομάδας με γαστροδωδεκαδακτυλική (DJB) παράκαμψη – **ΟΜΑΔΑ Α'** (n=4)
- Μίας διαβητικής (από χορήγηση STZ) ομάδας με γαστροειλεϊκή Roux en Y παράκαμψη (GIC) – **ΟΜΑΔΑ Β'** (n=3)

Οι επεμβάσεις αξιολογούνται με την επίδρασή τους στις καμπύλες σακχάρου. Παράλληλα μετρείται το σωματικό βάρος και πραγματοποιούνται αιμοληψίες σε όλες τις φάσεις του πειράματος (πριν και μετά τις IVGTT).

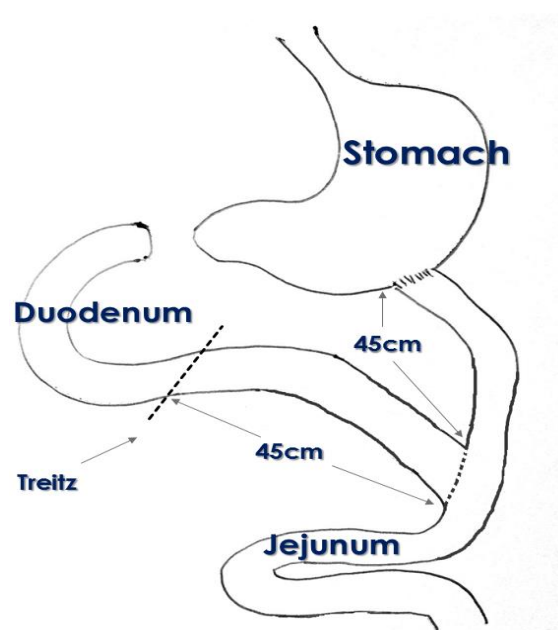
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ

► Επέμβαση ομάδας ελέγχου (SHAM operated)

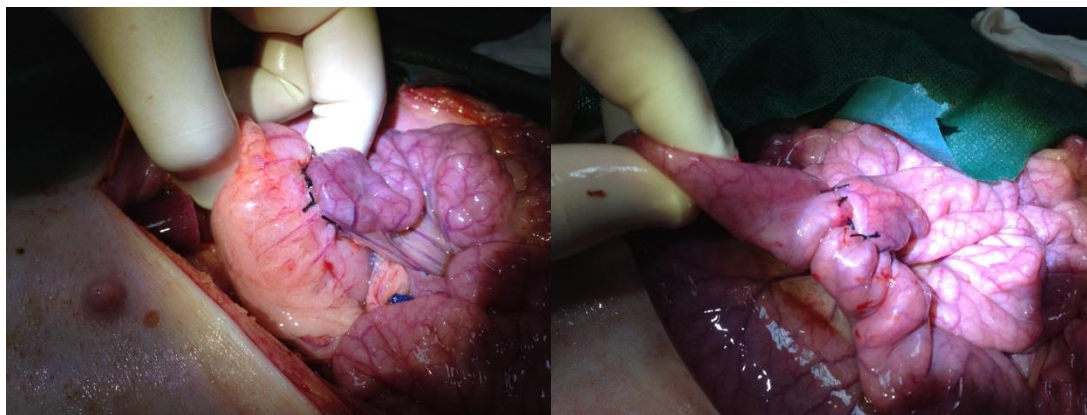
Η ομάδα ελέγχου στοχεύει στην επιβεβαίωση της μόνιμης βλάβης στον πληθυσμό των β-κυττάρων μετά τη χορήγηση της στρεπτοζοτοκίνης. Στην ομάδα αυτή πραγματοποιείται απλή λαπαροτομή, έγχυση φυσιολογικού ορού, αναρρόφηση και σύγκλειση κοιλιακού τραύματος κατά στρώματα (sham operated).

► Επέμβαση ομάδας Α:

Γαστρονησιδική αναστόμωση Roux-en Y με αποκλεισμό πυλωρού



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της γαστρονησιδικής αναστόμωσης Roux-en Y με αποκλεισμό πυλωρού



Εικόνα 5. Γαστρονηστιδική αναστόμωση και νηστιδονηστιδική αναστόμωση κατά Roux-en Y την ημέρα της επεμβασής

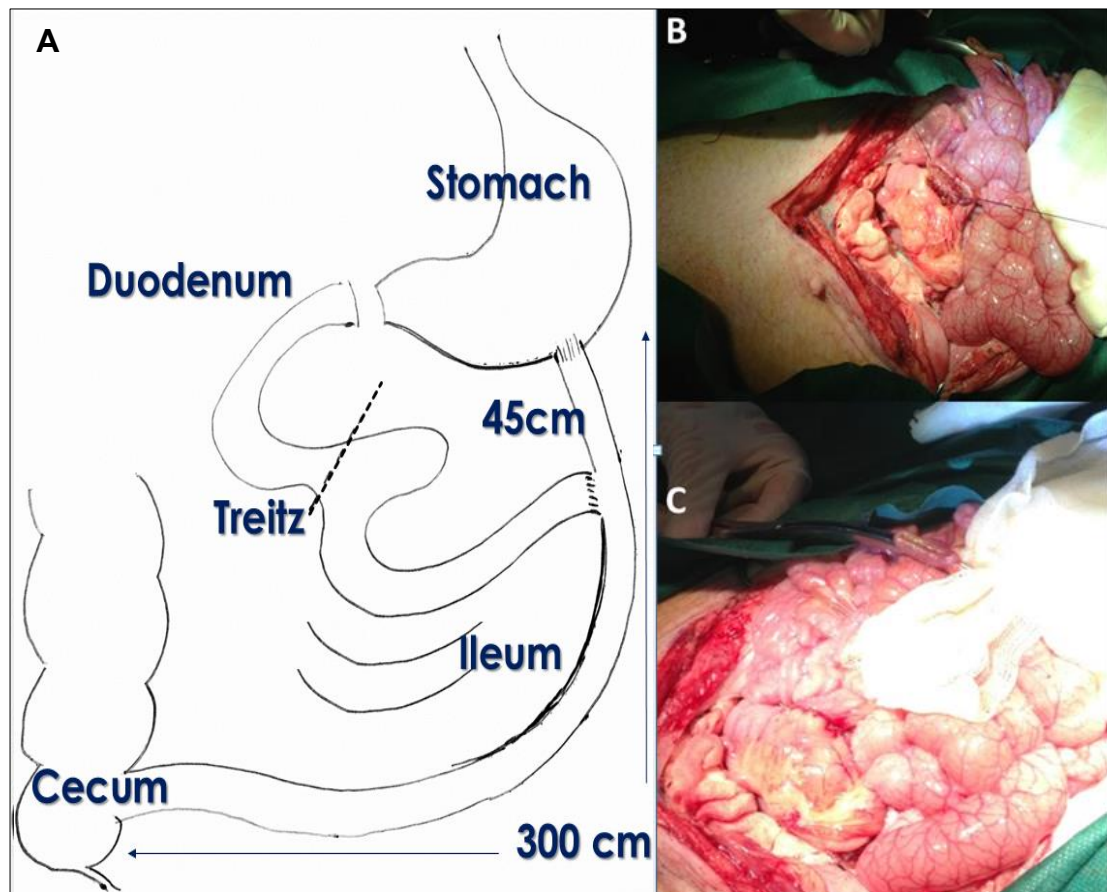
Υπό γενική, ενδοτραχειακή αναισθησία, τοποθέτηση μηριαίας και τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρος. Είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αναρροφάται το θολερό αντιδραστικό υγρό που οφείλεται στην παγκρεατική αντίδραση στη χορήγηση STZ. Διατομή γαστροκολικού συνδέσμου, είσοδος στον ελασσόνα επιπλοϊκό θύλακο. Παρασκευή και κινητοποίηση πυλωρικού άντρου και αποκλεισμός της 1ης μοίρας του δωδεκαδακτύλου με endoGIA 3,5mm/75mm. Εντοπισμός ρίζας του μεσεντερίου (συνδεσμος Treitz). Διατομή νήστιδας 45 cm από το Treitz. Αναστόμωση περιφερικού τμήματος νήστιδος με τον στόμαχο και τελικοπλάγια αναστόμωση με το κεντρικό τμήμα της νηστιδος Roux-en Y σε δυο στρώματα (ραφές Silk 3-0 εξωτερικό στρώμα και Vicryl 3-0 εσωτερικό στρώμα) και σε απόσταση 45cm από τη γαστρονηστιδική. Επιμελής αιμόσταση,έκπλυση, αναρρόφηση,αποσπόγγιση κοιλιάς. Σύγκλειση κοιλιακού τοιχώματος κατά στρώματα με ραφή Vicryl 0. Δέρμα Prolene 0. Επίδεση .

► Επέμβαση ομάδας Β:

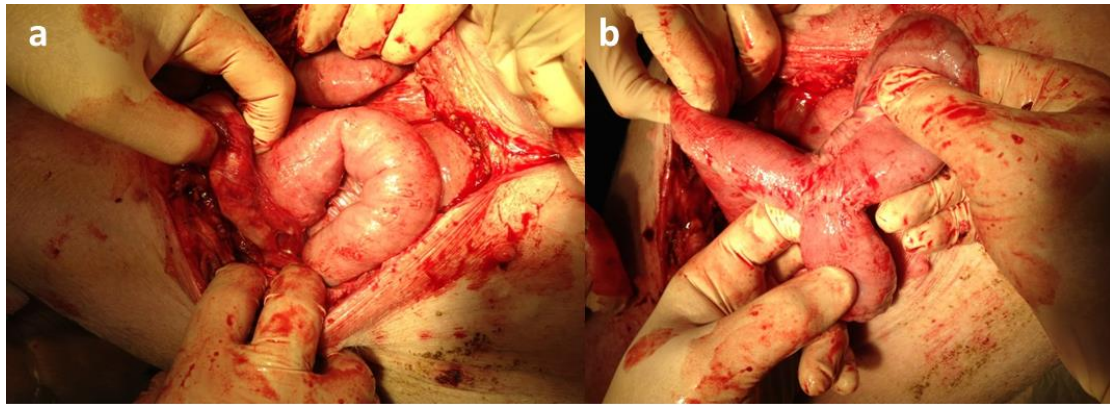
Μη δυσασποροφητική γαστροειλεϊκή αναστόμωση Roux-en Y με αποκλεισμό πυλωρού

Υπό γενική, ενδοτραχειακή αναισθησία, τοποθέτηση μηριαίας και τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρος. Είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αναρροφάται το θολερό

άντιδραστικό υγρό που οφείλεται στην παγκρεατική αντίδραση στη χορήγηση STZ. Διατομή γαστροκολικού συνδέσμου, είσοδος στον ελασσόνα επιπλοϊκό θύλακο. Παρασκευή και κινητοποίηση πυλωρικού άντρου και αποκλεισμός της 1ης μοίρας του δωδεκαδακτύλου με endoGIA 3,5mm/75mm. Εντοπισμός του τυφλού. Διατομή τελικού ειλεού στα 300 cm από την ειλεοτυφλική. Αναστόμωση περιφερικού τμήματος ειλεού με τον στόμαχο και τελικοπλάγια αναστόμωση με το κεντρικό τμήμα του ειλεού Roux-en Y σε δυο στρώματα (ραφές Silk 3-0 εξωτερικό στρώμα και Vicryl 3-0 εσωτερικό στρώμα) και σε απόσταση 45cm από τη γαστροειλεϊκή. Επιμελής αιμόσταση,έκπλυση, αναρρόφηση,αποσπόγγιση κοιλιάς. Σύγκλειση κοιλιακού τοιχώματος κατά στρώματα με ραφή Vicryl 0. Δέρμα Prolene 0. Επίδεση.



Εικόνα 6. Γαστροειλεϊκή αναστόμωση. Σχηματική αναπαράσταση και τελικο αποτέλεσμα την ημέρα της επέμβασης



Εικόνα 7. Γαστροειλεϊκή αναστόμωση και ειλεοειλεϊκή αναστόμωση κατά την 3^η μετεγχειρητική εβδομάδα.

ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Ορισμένα πρότυπα χειρουργήθηκαν δύο και τρεις φορές διότι παρουσιάστηκαν μικροεπιπλοκές (δερματικά αποστήματα πέριξ του εγχειρητικού τραύματος ή στη θέση τοποθέτησης κεντρικών γραμμών, μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες) που αντιμετωπίστηκαν άμεσα και επιτυχώς σε όλες τις περιπτώσεις χάρη στη στενή παρακολούθηση των προτύπων από το επιτελείο του εργαστηρίου (ΕΛΠΕΝ Φαρμακευτική).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 1^{ης} ΠΡΟΟΔΟΥ

Στο τέλος της πρώτης φάσης του πειράματος ολοκληρώθηκαν τα κάτωθι:

- Καθορισμός μεγάλου ζωικού προτύπου (χοίρος) για την αξιολόγησή του στη διερεύνηση των επιδράσεων χειρουργικών επεμβάσεων στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.
- Επαλήθευση μεθόδου πρόκλησης διαβήτη στο ζωικό πρότυπο – επιλογή τιτλοποιημένης δόσης στρεπτοζοτοκίνης
- Καθορισμός χειρουργικής τεχνικής προς αποφυγή περιοριστικού τύπου επεμβάσεων για διατήρηση του σωματικού βάρους.

Δημιουργία ομάδας SHAM OPERATED (n=5)

Πραγματοποιήθηκε ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (IVGTT σε 5 ζωικά πρότυπα και εν συνεχεία χορηγήθηκε STZ (120mg/kg). Ένα πρότυπο απεβίωσε το επόμενο πρωί μετά τη χορήγηση STZ. Μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση STZ τα πρότυπα της ομάδος SHAM OPERATED υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία όπως περιγράφεται παραπάνω. Ένα πρότυπο απεβίωσε την 1^η μετεγχειρητική ημέρα ενώ τα υπόλοιπα 3 είχαν ομαλή μετεγχειρητική πορεία για την επόμενη εβδομάδα μετά το πέρας της οποίας πραγματοποιήθηκε μία τρίτη καταγραφή IVGTT. Ακολούθησε ευθανασία με χορήγηση pentobarbital.

Πριν και μετά τη χορήγηση STZ

Όπως φαίνεται στους Πίνακες 1 και 2, η σύγκριση των καταγραφών IVGTT πριν και μετά τη χορήγηση STZ δείχνει σημαντική διαφορά στα επίπεδα σακχάρου ($p=001$), δηλαδή τα μη-διαβητικά πρότυπα έγιναν διαβητικά. Ωστόσο ο αριθμός των προτύπων είναι πολύ μικρός για τη διεξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

SHAM OPERATED Πριν την STZ	#1	#2	#3	#4	#5	MEAN
0'	422	316	325	360	291	342,8
5'	92	286	305	290	197	234
10'	111	256	270	231	185	210,6
15'	100	234	254	207	194	197,8
30'	73	199	194	191	180	167,4
45'	38	169	142	136	168	130,6
60'	70	137	119	87	134	109,4
90'	40	114	72	49	89	72,8
120'	53	96	86	35	76	69,2

Πίνακας 1. Ομάδα SHAM OPERATED . IVGTT πριν τη χορήγηση STZ (επίπεδα γλυκόζης στα 0,5,10,15,30,45,60, 90 and 120 λεπτά).

SHAM OPERATED Μετά την STZ	#1	#3	#4	#5	MEAN
0'	600	416	600	449	516,25
5'	466	406	556	282	427,5
10'	457	337	530	193	379,25
15'	452	327	493	213	371,25
30'	392	278	430	176	319
45'	426	267	380	139	303
60'	390	257	351	120	279,5
90'	349	228	320	92	247,25
120'	313	221	290	62	221,5

Πίνακας 2. Ομάδα SHAM OPERATED . IVGTT μετά τη χορήγηση STZ (επίπεδα γλυκόζης στα 0,5,10,15,30,45,60, 90 and 120 λεπτά).

Πριν και μετά την εικονική επέμβαση (SHAM operation)

Όπως αναμενόταν η σύγκριση των τιμών IVGTT αμέσως πριν και μετά την επέμβαση sham (Πίνακας 3) δεν έδειξε σημαντική διαφορά ($p=0,342$), παρόλο που ο αριθμός των προτύπων είναι πολύ μικρός για τη διεξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

SHAM OPERATED Μετά την εικονική επέμβαση	#1	#3	#5	MEAN
0'	502	491	310	434,33
5'	420	485	263	389,33
10'	409	428	236	357,67
15'	350	409	206	321,67
30'	303	386	207	298,67
45'	299	231	135	221,67
60'	282	324	139	248,33
90'	274	274	133	227,00
120'	256	254	105	205,00

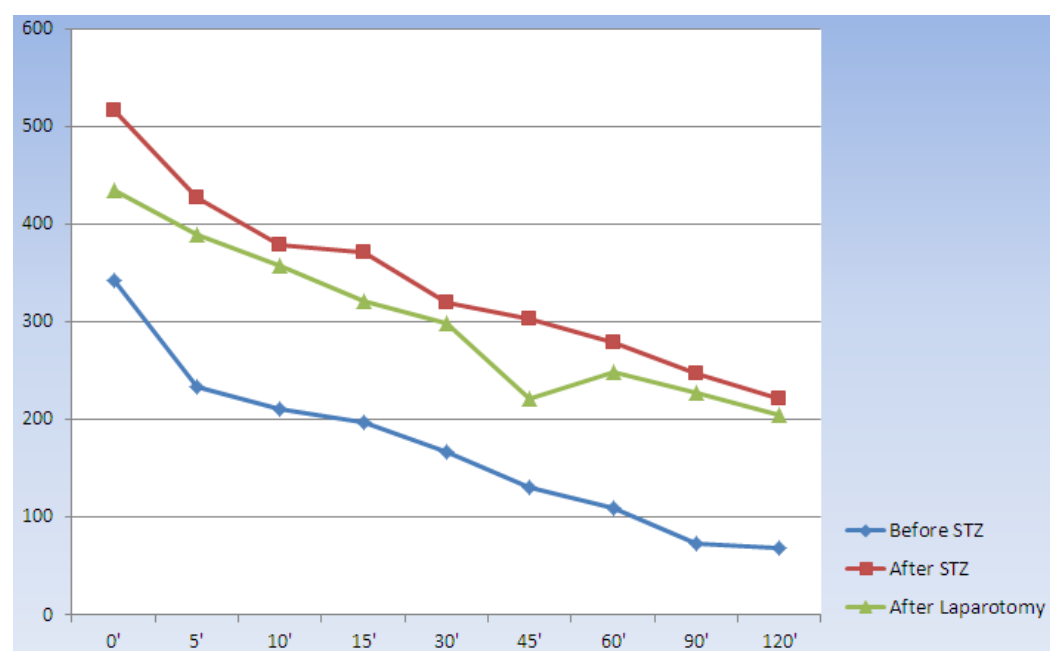
Πίνακας 3. Ομάδα SHAM OPERATED μετά από απλή λαπαροτομία και lavage (εικονική επέμβαση).

Συνοπτικά αποτελέσματα της πρώτης προόδου:

Η γλυκαιμία της ομάδας SHAM OPERATED ανέδειξε σημαντική διαφορά μία εβδομάδα μετά από τη χορήγηση STZ ($p<0,001$) και όπως ήταν αναμενόμενο δεν παρουσίασε διαφορά μετά την εικονική επέμβαση. Οι καταγραφές IVGTT της ομάδας ελέγχου φαίνονται στο Πίνακα 4 και στο Γράφημα 1. Και στην περίπτωση αυτή, ο αριθμός των προτύπων είναι πολύ μικρός για τη διεξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

SHAM OPERATED Μέσες τιμές	Πριν την STZ	Μετά την STZ	Μετά την εικονική επέμβαση
0'	342,8	516,25	434,33
5'	234	427,5	389,33
10'	210,6	379,25	357,67
15'	197,8	371,25	321,67
30'	167,4	319	298,67
45'	130,6	303	221,67
60'	109,4	279,5	248,33
90'	72,8	247,25	227
120'	69,2	221,5	205

Πίνακας 4. Οι μέσες τιμές από τις καταγραφές IVGTT της ομάδος ελέγχου στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ, και μετά την εικονική επέμβαση.



Γράφημα 1. Οι μέσες τιμές από τις καταγραφές IVGTT της ομάδος ελέγχου στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ, και μετά την εικονική επέμβαση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 2^{ης} ΠΡΟΟΔΟΥ

Κατά τη δεύτερη προόδο δημιουργήσαμε τις χειρουργικές ομάδες με τον τρόπο που περιγράφεται παραπάνω σε 7 ζωικά πρότυπα: πρώτα έγινε μέτρηση IVGTT, κατόπιν χορήγηση STZ και μετά από μία εβδομάδα νέα καταγραφή IVGTT και χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική ομάδα (n=7) χωρίστηκε σε δύο υπο-ομάδες:

1. **ομάδα Α** - Ομάδα γαστροδωδεκαδακτυλικής αναστόμωσης (n=4)
2. **ομάδα Β** – Ομάδα γαστροειλεϊκής αναστόμωσης (n=3).

Το πρότυπο #7 της ομάδας Β, απεβίωσε 8 ώρες μετά τη χορήγηση STZ, πιθανώς εξαιτίας βαριάς παγκρεατίτιδος από την STZ. Το πρότυπο #8 της ομάδας Α παρουσίασε διεγχειρητική μεσεντέριο ισχαιμία και απεβίωσε κατά την 1^η μετεγχειρητική ημέρα. Ένα άλλο πρότυπο παρουσίασε απόστημα τραχήλου από την τοποθέτηση σφαγίτιδικού κεντρικού καθετήρα που παροχετεύθηκε επιτυχώς και το πρότυπο επιβίωσε. Στα πρότυπα που επιβίωσαν πραγματοποιήθηκε καταγραφή IVGTT την πρώτη, δεύτερη και τρίτη μετεγχειρητική εβδομάδα και κατόπιν ευθανασία.

Συνοπτικά, στο τέλος της δεύτερης φάσης του πειράματος ολοκληρώθηκαν τα κάτωθι:

- Πραγματοποιήθηκε το πρωτόκολλο πρόκλησης διαβήτη με στρεπτοζοτοκίνη σε 7 ζωικά πρότυπα. Οι μετρήσεις μία εβδομάδα μετά έδειξαν σημαντική διαφορά στη γλυκαιμία μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (Πίνακες 5 και 6).

SURGICAL GROUP	#6 before STZ	#6 after STZ	#7 before STZ	#8 before STZ	#8 after STZ	#9 before STZ	#9 after STZ	#10 before STZ	#10 after STZ	#11 before STZ	#11 after STZ	#12 before STZ	#12 after STZ
0'	388	600	207	308	552	373	600	314	498	344	432	317,3	302
5'	321	600	228	240	489	261	600	244	420	254	403	105	266
10'	256	514	188	196	440	225	530	203	397	198	370	61	249
15'	238	490	167	195	440	213	524	184	379	182	342	46	225
30'	188	458	135	168	396	179	470	157	372	143	317	33	213
45'	121	402	99	135	340	152	416	175	371	125	289	28	198
60'	90	352	83	107	325	134	403	116	340	110	295	26	160
90'	47	326	60	73	340	102	413	89	292	65	284	76,67	121
120'	53	282	41	53	290	64	368	57	290	52	290	54,17	83

Πίνακας 5. Οι καταγραφές IVGTT της χειρουργικής ομάδος στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ.

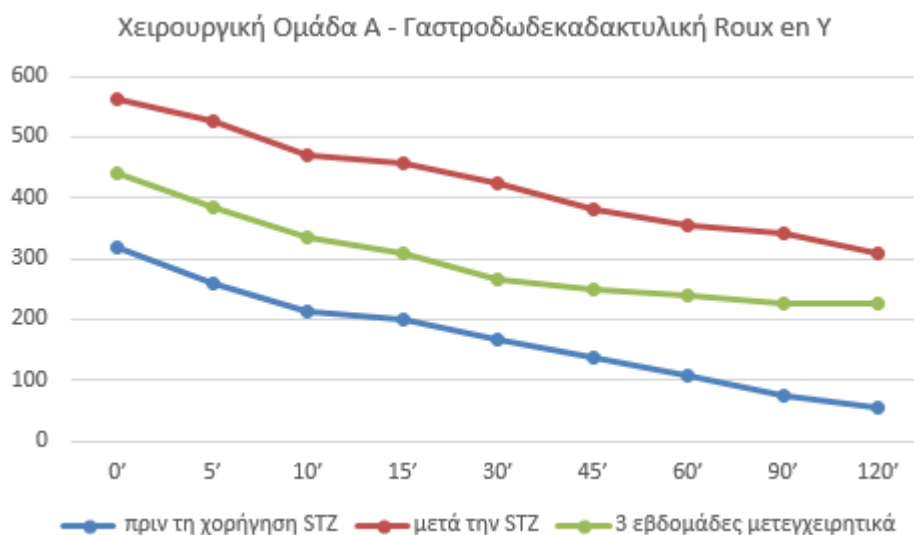
SURGICAL GROUP	MEAN before STZ	MEAN after STZ
0'	321,62	497,33
5'	236,14	463
10'	189,57	416,67
15'	175,00	400
30'	143,29	371
45'	119,29	336
60'	95,14	312,5
90'	73,24	296
120'	53,45	267,17

Πίνακας 6. Οι μέσες τιμές από τις καταγραφές IVGTT της χειρουργικής ομάδος, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ.

- Στα 4 από τα ζωικά πρότυπα **πραγματοποιήθηκε γαστροδωδεκαδακτυλική παράκαμψη κατά Roux en Y** (45cm από το Treitz) και αποκλεισμός της πυλωρικής εξόδου. Τα πρότυπα παρακολουθήθηκαν για 3 εβδομάδες μετεγχειρητικώς με μετρήσεις καμπυλών σακχάρου και κατόπιν έγινε ευθανασία. Οι μετρήσεις έδειξαν σημαντική βελτίωση των τιμών σακχάρου 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση (Πίνακας 7, Γράφημα 2).

Surgical Group A (mean)	before STZ	after STZ	3wks post- operative
0'	318	562,5	439
5'	258,8	527,25	385,67
10'	213,6	470,25	335,67
15'	199,4	458,25	310
30'	165,4	424	264,3
45'	136,4	382,25	249,3
60'	106	355	240,67
90'	74,2	342,75	225,3
120'	53,6	307,5	227

Πίνακας 7. Οι μέσες τιμές από τις καταγραφές IVGTT της χειρουργικής ομάδος Α, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ και έπειτα από 3 εβδομάδες από την επέμβαση



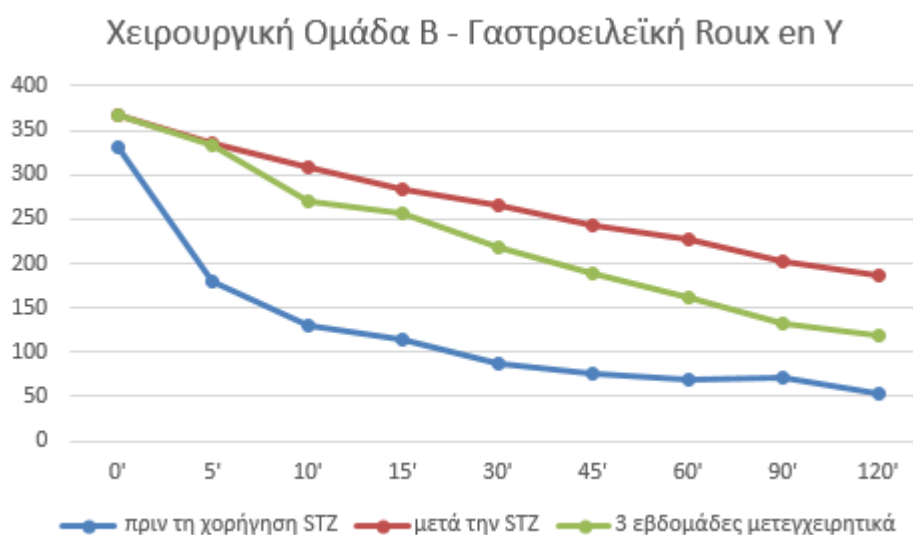
Γράφημα 2. Οι μέσες τιμές από τις καταγραφές IVGTT της χειρουργικής ομάδος Α στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ, και 3 εβδομάδες μετά την

επέμβαση.

- Στα άλλα 2 πραγματοποιήθηκε **γαστροειλεϊκή παράκαμψη κατά Roux en Y** (3μ από την ειλεοτυφλική) και αποκλεισμός της πυλωρικής εξόδου. Τα πρότυπα παρακολουθήθηκαν για 3 εβδομάδες μετεγχειρητικώς με μετρήσεις καμπυλών σακχάρου και κατόπιν έγινε ευθανασία. Οι μετρήσεις έδειξαν βελτίωση των τιμών σακχάρου 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση, χωρίς σημαντική διαφορά (Πίνακας 8, Γράφημα 3).

Surgical Group B GIC (mean)	before STZ	after STZ	3wks post-operative
0'	330,6	367	368
5'	179,5	334,5	333
10'	129,5	309,5	271
15'	114	283,5	255,5
30'	88	265	219
45'	76	243,5	188
60'	68	227,5	162
90'	70,8	202,5	132
120'	53	186,5	118

Πίνακας 8. Οι μέσες τιμές από τις καταγραφές IVGTT της χειρουργικής ομάδας Β, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ και έπειτα από 3 εβδομάδες από την επέμβαση.



Γράφημα 3. Οι μέσες τιμές IVGTT της χειρουργικής ομάδας Β στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές, πριν και μετά τη χορήγηση της STZ, και 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση.

- Λαμβάνοντας υπόψιν και τα αποτελέσματα των sham operated προτύπων (n=5), στα οποία δεν υπήρχε μεταβολή στη γλυκαιμία μετά από την εικονική επέμβαση, **το εξεταζόμενο διαβητικό πρότυπο θεωρείται αξιόπιστο διότι παρουσίασε μεταβολές στη γλυκαιμία μετά από δύο διαφορετικούς τύπους γαστρικής παράκαμψης χωρίς αξιόλογη μεταβολή στο σωματικό βάρος (Γραφήμα 4), επαληθεύοντας τις θεωρίες των μεταβολικών επεμβάσεων.**



Γράφημα 4. Οι μέσες τιμές του σωματικού βάρους των προτύπων στις δύο χειρουργικές ομάδες, πριν και μετά την επέμβαση. Οι μεταβολές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

3^η ΠΡΟΟΔΟΣ - ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Το πειραματικό κομμάτι της διατριβής θεωρήθηκε επιτυχές από τον ερευνητικό φορέα και χρηματοδότη του πειράματος (ΕΛΠΕΝ φαρμακευτική) και η χρηματοδότηση διεκόπη μετά από τα αποτελέσματα αυτά. Ωστόσο η ερευνητική μας ομάδα θεωρεί ότι ο μικρός αριθμός ζωικών προτύπων αποτελεί σημαντικό περιορισμό του πειράματος για ασφαλή συμπεράσματα και σκοπεύει να συνεχίσει την προσπάθεια ανεύρεσης πόρων για περαιτέρω μελέτη. Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός του πειράματος είναι η απουσία μέτρησης ινκρετινών και γκρελίνης. Η μέτρηση ινκρετινών θα μπορούσε να συσχετίσει τα αποτελέσματα του πειράματος με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που υποστηρίζουν οι δύο θεωρίες (η εγγύς και η άπω θεωρία διόρθωσης του σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2 μετά από γαστρική παράκαμψη), δηλαδή τη διέγερση ινκρετινών από τον πεπτικό σωλήνα που με τη σειρά τους διεγείρουν το β-κύτταρο να εκκρίνει ινσουλίνη και οδηγούν σε υπερτροφία ή ακόμα και σε αναγέννηση β-κυττάρων στα νησίδια του παγκρέατος. Ωστόσο, ο προϋπολογισμός του πειράματος δεν επέτρεψε την αγορά αντιδραστηρίων (απροτινίνη και αναστολέα dpp4) καθώς και των kits για τις μετρήσεις ινκρετινών (GLP-1, PYY, Ghrelin) που στον χοίρο πραγματοποιούνται εξαιρετικά δύσκολα και μόνο με μέθοδο RIA.

Η τρίτη πρόοδος περιλαμβάνει την επαλήθευση των αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση παρουσίασης των πρώτων (preliminary) αποτελεσμάτων του πειραματικού μέρους με την ανακοίνωση σε δύο διεθνή συνέδρια (SEERSS και Πανελλήνιο Χειρουργικό 2014) και τη δημοσίευση και βιβλιογραφική ανασκόπηση της φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας του μεταβολισμού του σακχάρου σε σχέση με την παχυσαρκία, τον ΣΔ και μετά από επεμβάσεις βαριατρικής και επεμβάσεις με καθαρά μεταβολικό στόχο (μεταβολική χειρουργική).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία για τη δημιουργία διαβητικού μοντέλου σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε χοίρους. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται δύο τρόποι πρόκλησης [50-53] διαβήτη σε χοίρους: α) χημικά, με χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης (125 mg/kg) , νικοτιναμίδης (67 mg/kg) ή αλοξάνης (80 mg/kg), και β) με ολική παγκρεατεκτομή.

Τα αποτελέσματα της στρεπτοζοτοκίνης είναι σε μεγάλο βαθμό ομοιόμορφα: η βαρύτητα του διαβήτη εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση. Τα αποτελέσματα της παγκρεατεκτομής είναι λιγότερο σταθερά. Η μετεγχειρητική επιβίωση των προτύπων αναφέρεται ότι είναι μικρότερη των 10 ημερών, γεγονός που αποκλείει την παγκρεατεκτομή ως ερευνητική μέθοδο πρόκλησης διαβήτη. Υπάρχουν μερικές μελέτες που περιγράφουν παγκρεατεκτομηθέντα ζωικά πρότυπα που υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε μεταμόσχευση νησιδίων και παρέμειναν ελεύθερα μετεγχειρητικών επιπλοκών για αρκετούς μήνες[54,55].

ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2 ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΤΟΚΙΝΗΣ

Η στρεπτοζοτοκίνη είναι μόριο (deoxy-s [((methyl-nitrosoamino) carbonyl)-amino]-D glucopyranose) που επιλεκτικά δρα τοξικά στα β κύτταρα και προκαλεί σακχαρώδη διαβήτη στα περισσότερα ζωικά πρότυπα [56,57].

Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δράσης αποτελεί ακόμα θέμα συζήτησης, ένας προτεινόμενος στόχος του μορίου είναι το πυρηνικό DNA. Κατά την αποδόμηση της STZ, παράγονται πολύ δραστικά ιόντα καρβονίου, που προκαλούν αλκυλίωση των βάσεων του DNA [57]. Επίσης η STZ πιθανώς προκαλεί βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη του β-κυττάρου και λύει τον κλώνο του DNA που οδηγεί σε ενεργοποίηση της poly (ADP-ribose) synthetase και την κατανάλωση NAD, με απώτερο αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο[58,59].

Δηλαδή, η στρεπτοζοτοκίνη εισέρχεται στο κύτταρο μέσω του GLUT-2 μεταφορέα της κυτταρικής μεμβράνης και προκαλεί αλκυλίωση και κυτταρικό θάνατο των β-κυττάρων. Τα

αποτελέσματα της δράσης της είναι άμεσα και η βαρύτητα της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση.

Υψηλές δόσεις τοξινών κατά του β-κυττάρου όπως η στρεπτοζοτοκίνη και η αλλοξάνη προκαλούν ανεπάρκεια ινσουλίνης και ΣΔ τύπου Ι με κέτωση. Ωστόσο, τιτλοποιημένες δόσεις που προκαλούν μερική καταστροφή του πληθυσμού των β-κυττάρων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόκληση μιας ήπιας μορφής ΣΔ τύπου 2 με ανεπάρκεια ινσουλίνης, χωρίς τάση για κέτωση[58].

Η δόση είναι δύσκολο να υπολογιστεί ώστε να δημιουργηθούν σταθερές μορφές ΣΔ τύπου 2 χωρίς από τη μία πλευρά σταδιακή ανάρρωση και χωρίς περαιτέρω επιδείνωση σε ΣΔ τύπου Ι. Η στρεπτοζοτοκίνη προτιμάται διότι παρουσιάζει πιο ειδική κυτταροτοξικότητα για το β-κύτταρο. Ωστόσο, η ευαισθησία του παράγοντα αυτού ποικίλει με το είδος, τον τύπο, το φύλο και τη θρεπτική κατάσταση του οργανισμού στον οποίο χορηγείται[59].

Υπάρχουν αναφορές ότι μετά από τη χορήγηση STZ σε αρουραίους, τα β-κύτταρα που επιβιώνουν μπορούν να διατηρήσουν τις περισσότερες από τις μεταβολικές τους λειτουργίες, αλλά αποτυγχάνουν να παράγουν επαρκή ποσότητα ινσουλίνης[60].

Όσον αφορά σε μεγαλύτερα πρότυπα από τους αρουραίους, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι τα χαρακτηριστικά που προκύπτουν από τη χορήγηση STZ συχνά περιλαμβάνουν στοιχεία διαβήτη τύπου ΙΙ (αντίσταση στην ινсуλίνη, δυσλιπιδαιμία, και χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης σε όψιμο στάδιο) [61].

Από μελέτες σε Gottingen minipigs με μειωμένη μάζα β-κυττάρων μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης (125 mg/kg), προέκυπτε και διαταραχή στις ώσεις έκκρισης ινσουλίνης (pulsatile secretion), μειωμένη μεταγευματική κάθαρση ινσουλίνης από το ήπαρ, και σχετική υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, οι συγγραφείς τονίζουν ότι ούτε η μάζα του πληθυσμού των β-κυττάρων, ούτε η ήπια υπεργλυκαιμία που απαντώνται στο μοντέλο αυτό εξηγούν πλήρως τις διαταραχές στις ώσεις ινσουλίνης που παρατηρούνται και στον άνθρωπο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ένα μοντέλο διαβήτου με χορήγηση STZ σε χοίρους Yorkshire (50mg/kg/ημέρα IV για 3 ημέρες), χωρίς ανάγκη υποστήριξης με ινσουλίνη, δημιουργήθηκε στην Ιατρική Σχολή της Georgia με στόχο πάλι την ελάττωση του πληθυσμού των β-κυττάρων κατά 20%. Στα πρότυπα αυτά προέκυπτε υπεργλυκαιμία (επίπεδα γλυκόζης 3-4 φορές υψηλότερα από αυτά της ομάδας ελέγχου) που δεν επηρέαζε τα επίπεδα χοληστερόλης ορού. Στα πρότυπα αυτά, όπως και σε άλλα με χημική πρόκληση διαβήτου, παρατηρήθηκε διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (στο OGTT). Παρόλο που και τα μοντέλα αυτά προκύπτουν από καταστροφή του πληθυσμού των β-κυττάρων που είναι χαρακτηριστική του ΣΔ τύπου I, ορισμένα άλλα στοιχεία συνδέονται με τα όψιμα στάδια του ΣΔ τύπου II, όπως: η ανεξαρτησία από τη χορήγηση ινσουλίνης, η δυσανεξία στη γλυκόζη και τα αυξημένα τριγλυκερίδια.

Σύμφωνα με τους McDeeds και συνεργάτες, η ηλικία και το βάρος των προτύπων μπορεί να μεταβάλλουν την ευαισθησία στην STZ παρόλο που οι βιβλιογραφικές αναφορές παρουσιάζουν αντικρουόμενες απόψεις. Έχει παρατηρηθεί ότι παρά τις διαφορές σχετικά με την ευαισθησία κάθε είδους, διαφορετικές υποομάδες του ιδίου είδους μπορεί να παρουσιάσουν και αυτές διαφορές στην ευαισθησία στη στρεπτοζοτοκίνη. Επίσης, δεν μπορεί να είναι βέβαιο ότι οποιαδήποτε γενιά που δημιουργείται σε συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες θα έχει την ίδια ανταπόκριση στη STZ. Τα αρσενικά τείνουν να είναι πιο επιρρεπή στον διαβήτη που προκαλείται από STZ. Μεταβολές στη δίαιτα μπορεί να έχουν μεγάλη επίδραση στην ευαισθησία. Επίσης, η χρονική στιγμή της ημέρας που πραγματοποιείται η χορήγηση μπορεί να μεταβάλλει την πρόκληση του διαβήτου. Στο πείραμά μας, όλα τα ζωικά πρότυπα ήταν θυληκά ιδίου είδους, με πρόσβαση σε συγκεκριμένο είδος τροφής και η STZ χορηγήθηκε την ίδια στιγμή της ημέρας.

Στη βιβλιογραφία, η υπεργλυκαιμία εξαιτίας της STZ έχει διάρκεια έως και 5 μήνες (Sheehy και συνεργάτες). Στη μελέτη μας, τα πρότυπα Sham Operated χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα

ελέγχου και κανένα πρότυπο δεν επέστρεψε σε νορμογλυκαιμία μέχρι το τέλος του πειράματος.

Συνοψίζοντας τα πλεονεκτήματα της SZT θα πρέπει να αναφερθούμε στο κόστος, τη διαθεσιμότητα της χημικής ουσίας, και την εκλεκτική κυτταροτοξικότητα για το β-κύτταρο. Το κύριο μειονέκτημα είναι η μη ειδική τοξική βλάβη που επίσης μπορεί να επιδράσει στο ήπαρ και στον νεφρό. Η τοξικότητα δεν αποδίδεται μόνο σε άμεση οργανική βλάβη αλλά και σε επιπλοκές της σοβαρής υπεργλυκαιμίας. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε βαριά οξεία παγκρεατίτιδα με αντιδραστικό ασκитικό υγρό μετά τη χορήγηση της STZ.

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι υπάρχουσες μελέτες μεταβολικής χειρουργικής τείνουν να αναπαράγουν τις κλασσικές βαριατρικές επεμβάσεις (γαστρικό bypass, χολοπαγκρεατική παράκαμψη) για να μελετήσουν την επίδραση στο σωματικό βάρος και στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Παράλληλα, νέες βαριατρικές επεμβάσεις αναπτύσσονται συνεχώς και δοκιμάζονται σε ζωικά πρότυπα. Μερικές από τις μελέτες αυτές εστιάζουν στην επίδραση των επεμβάσεων στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Η αρχική εμπειρία σε ζωικά πρότυπα με μία νέου τύπου επιμήκη γαστρεκτομή με δωδεκαδακτυλονησιδική παράκαμψη (DJBS) σε χοίρους ανακοινώθηκε πρόσφατα. Η DJBS περιλαμβάνει την ενδοσκοπική τοποθέτηση εμφυτεύματος που αγκιστρώνεται στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο και εκτείνεται έως τη νήστιδα. Η συσκευή αυτή έχει σκοπό να μιμηθεί τη δωδεκαδακτυλική παράκαμψη που επιτυγχάνεται με τη Roux-en Y γαστρική παράκαμψη χωρίς την ανάγκη συρραφής. Σύμφωνα με τη μελέτη τοποθετείται με ασφάλεια και μπορεί να αφαιρεθεί πάλι ενδοσκοπικά.

Μία άλλη πρόσφατη δημοσίευση μελετά την ομοίωση της γλυκόζης σε 53 χοίρους Ossabaw. Τριάντα δύο από τα πρότυπα αυτά έλαβαν δίαιτα που τα κατέστησε παχύσαρκα και τυχαιοποιήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη, γαστρονησιδική παράκαμψη (GJ),

γαστρονησιδική παράκαμψη με αποκλεισμό του δωδεκαδακτύλου (GJD), και επέμβαση sham. Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πραγματοποιήθηκε κατά την 1^η, 2^η και 8^η εβδομάδα μετά την επέμβαση και επίσης μία φορά για την ομάδα των προτύπων φυσιολογικής διαίτας. Τα πρότυπα που τρέφονταν με υψηλής θερμιδικής αξίας διατροφή, ζύγιζαν περισσότερο και παρουσίαζαν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη από την ομάδα ελέγχου φυσιολογικής διαίτας, παρόλο που 70% ανέπτυξαν αντίσταση στην ινσουλίνη. Όλες οι επεμβάσεις προκάλεσαν βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους. Μόνο η γαστρική παράκαμψη Roux en Y προκάλεσε απώλεια βάρους και μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη στην πλειοψηφία των χοίρων, καθώς και αύξηση του δείκτη AUCinsulin/AUCglucose. Όπως και οι άνθρωποι, οι χοίροι Ossabaw παρουσίασαν αντίσταση στην ινσουλίνη σχετική με την παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητη της παχυσαρκίας. Η γαστρική παράκαμψη Roux en Y προκάλεσε απώλεια βάρους, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και αυξημένο δείκτη AUCinsulin/AUCglucose, σε σχέση με τις μικρότερες μεταβολές των GJ και GJD, γεγονός που δείχνει τη συνδυαστική επίδραση μηχανισμών του ανωτέρου και κατωτέρου πεπτικού στη βελτίωση της ομοιόστασης γλυκόζης.

Σε μια άλλη μελέτη, πραγματοποιήθηκε ανοικτή γαστρική παράκαμψη Roux en Y (RYGB) με ευθύγραμμο κοπτορράπτη και τα sham-operated πρότυπα χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου. Και στις δύο ομάδες δόθηκε δίαιτα χαμηλής θερμιδικής αξίας για 3 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πραγματοποιήθηκε 2 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Το σωματικό βάρος και στις δύο ομάδες παρουσίασε παρόμοια εξέλιξη. Τα πρότυπα που υποβλήθηκαν σε παράκαμψη παρουσίασαν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκαιμίας που αποδόθηκε σε αύξηση της μάζας των β-κυττάρων, αριθμό νησιδίων, και αριθμό εξωνησιδιακών β-κυττάρων. Η παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνου ήταν αυξημένη και κύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα glucagon-like peptide 1 ήταν

περισσότερα στην ομάδα του RYGB. Παράλληλα η λήψη τροφής και το σωματικό βάρος ήταν πανομοιότυπα στις δύο ομάδες.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, οι επεμβάσεις έχουν τροποποιηθεί ώστε να εξεταστεί μόνο το δυσασποροφοητικό σκέλος (χωρίς το περιοριστικό), ως προς την επίδραση στο σωματικό βάρος και στη γλυκόζη. Συνεπώς, αλλάζει η φιλοσοφία της χειρουργικής τεχνικής που χρησιμοποιούμε στο πείραμα (γαστροδωδεκαδακτυλική και γαστροειλεϊκή παράκαμψη) η οποία πραγματοποιείται χωρίς να διατέμνεται ο στόμαχος και χωρίς να δημιουργείται περιοριστικός θύλακος. Στην πρώτη ομάδα, η παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου γίνεται όσο πιο κοντά στη ρίζα του μεσεντερίου είναι δυνατό (40cm) και ομοίως η κατασκευή της Roux (40cm από τη γαστρονηστιδική). Στη δεύτερη ομάδα, η παράκαμψη του λεπτού εντέρου γίνεται όσο πιο κοντά στο τυφλό είναι δυνατό (χωρίς να δημιουργηθεί θανατηφόρος δυσασπορρόφηση). Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο χοίρος έχει λεπτό έντερο περίπου 20 μέτρα σε μήκος, τριπλασιάσαμε την απόσταση που συνήθως χρησιμοποιείται στους ανθρώπους κατασκευάζοντας τη γαστροειλεϊκή 300 εκατοστά από την ειλεοτυφλική. Η έλικα Roux που μετέφερε τα χολικά κατασκευάστηκε και στη δεύτερη ομάδα στα 40cm από τη γαστροειλεϊκή.

Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ότι η χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης, το εγχειρητικό στρες και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές μπορεί να έχουν προκαλέσει σημαντικού βαθμού αντίδραση στρες που θεωρητικά επηρεάζει τις τιμές γλυκόζης κατά τις μετρήσεις. Μία άλλη παρατήρηση είναι ότι λόγω του νεαρού της ηλικίας των προτύπων μας, θα περιμέναμε να βλέπαμε ταχεία αύξηση του βάρους, ενώ στην πράξη όλα διατήρησαν σταθερό το σωματικό βάρος. Η λιγότερο τραυματική, δωδεκαδακτυλονηστιδική παράκαμψη φαίνεται να ασκεί καλύτερη αντιδιαβητική δράση από τη γαστροειλεϊκή παράκαμψη ειλεού με τη χαμηλή αναστόμωση κοντά στην ειλεοτυφλική συμβολή.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου (sham operated) που δεν παρουσίασε μεταβολές στη γλυκαιμία μετά την επέμβαση sham, καθώς και τη βελτίωση των

τιμών στις ομάδες που χειρουργήθηκαν (και χωρίς μεταβολή του σωματικού βάρους), το μεγάλο ζωικό πρότυπο (χοίρος) που δημιουργήσαμε για την αξιολόγηση μεταβολικών επεμβάσεων γαστρικής παράκαμψης θεωρείται αξιόπιστο.

ΑΠΩΤΕΡΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Στο μέλλον στοχεύουμε να επεκταθούμε σε μεγαλύτερο αριθμό ζωικών προτύπων και να πραγματοποιήσουμε μετρήσεις ορμονικών απαντήσεων. Για τον σκοπό αυτό οροί από όλα τα πρότυπα έχουν αποθηκευθεί στο εργαστήριο για μελλοντικές μετρήσεις γρελίνης, PYY και GLP-1. Επίσης ενδιαφερόμαστε να εκτιμήσουμε τις ιστολογικές μεταβολές στο παγκρεατικό παρέγχυμα και για τον λόγο αυτό κρατήσαμε δείγματα από όλα τα πρότυπα πριν την ευθανασία.

ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ελάχιστα τραυματικές τεχνικές

Η ενδοσκοπική τεχνική (λαπαροσκοπική, ρομποτική) αποτελεί απώτερο στόχο της έρευνας, διότι πιστεύεται ότι θα ελαχιστοποιήσει τη βαρύτητα και θνητότητα της επέμβασης. Η πιλοτική επέμβαση γαστροδωδεκαδακτυλικής παράκαμψης με τη χρήση του ρομποτικού συστήματος da Vinci Si ήταν αρκετή για να διαπιστώσουμε τη σημαντική επίδραση της τρισδιάστατης ενδοσκοπικής απεικόνισης και των αρθρωτών κινήσεων των εργαλείων που διευκολύνουν όλους τους χρόνους της επέμβασης (παρασκευή στομάχου-δωδεκαδακτύλου, γαστροτομή, γαστροδωδεκαδακτυλική αναστόμωση σε δύο στρώματα χωρίς χρήση αναστομωτήρα, νηστιδονησιδική αναστόμωση σε δύο στρώματα).

Συνδυασμός των δύο θεωριών

Όπως αναφέρθηκε, η ομάδα μας ενδιαφέρεται να ερευνήσει τον συνδυασμό των δύο θεωριών διόρθωσης του σακχάρου με γαστρικές παρακάμψεις σε μία συνδυαστική, διπλή παρακαμπτήριο επέμβαση στο ίδιο πρότυπο. Η υπόθεση αυτή ξεφεύγει από τα όρια της παρούσης μελέτης και ευελπιστούμε να γίνει αποδεκτή ως ερευνητική πρόταση για την εκπόνηση περαιτέρω έρευνας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δημιουργία μεγάλου ζωικού προτύπου διαβήτη τύπου II με χημική πρόκληση, αποτελεί δύσκολο εγχείρημα για τον ερευνητή. Ο διαβήτης που προκαλείται με τη χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης στους χοίρους οδηγεί στη δημιουργία αξιόπιστου μεγάλου ζωικού προτύπου για την αξιολόγηση των μεταβολικών επιδράσεων των γαστρικών παρακάμψεων, όταν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες συνθήκες και συγκεκριμένη εγχειρητική τεχνική. Η πρόκληση διαβήτη τύπου II με στρεπτοζοτοκίνη είναι εφικτή, μόνιμη και ασφαλής σε τιτλοποιημένες δόσεις του σκευάσματος. Ο χοίρος είναι πολύ ευαίσθητο πρότυπο με νοσηρότητα και θνητότητα τόσο από τη χορήγηση της στρεπτοζοτοκίνης όσο και διεγχειρητικά-περιεγχειρητικά. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι συνήθως αντιμετωπίσιμες εφόσον η ερευνητική και εργαστηριακή ομάδα παρακολουθούν στενά τα πρότυπα. Η στρεπτοζοτοκίνη είναι αποτελεσματική μα πολύ τοξική κατά την πρόκληση σταθερής διαβητικής κατάστασης σε πολύ ευαίσθητα ζωικά πρότυπα όπως ο χοίρος. Παρόλο που ήταν λιγότερο τραυματική, η δωδεκαδακτυλονηστιδική παράκαμψη φαίνεται να ασκεί καλύτερη αντιδιαβητική δράση από τη γαστροειλεϊκή παράκαμψη ειλεού με χαμηλή αναστόμωση κοντά στην ειλεοτυφλική συμβολή.

Περίληψη Αγγλικής Δημοσίευσης στο περιοδικό OBESITY SURGERY

BACKGROUND: Type 2 diabetic obese patients present with a normalization of plasma glucose levels shortly after most bariatric procedures, before any significant

weight loss takes place. There is only scarce literature in the new field of metabolic surgery, with most experiments being performed on small animal models.

AIM: Our aim is to develop a reliable large animal model for assessment of surgical correction of diabetes.

METHOD: Titrated doses of streptozotocin (STZ) were used for induction of diabetes mellitus. After standardization of the surgical technique to avoid any restrictive component, three groups were created, a duodenojejunal bypass (DJB; n=4), a gastroileal conduit near the ileocecal valve (GIC; n=3) and a sham (Control) group (n=5). Preoperative and postoperative glycemic curves were recorded by means of intravenous glucose tolerance tests. Body weight fluctuations were recorded as well.

RESULTS: Diabetes was successfully induced with the use of STZ in all cases. Animals in the sham group remained diabetic for 3 weeks after operation. There was normalization of blood glucose levels in the operative groups during the 3-week postoperative follow up, without significant body weight changes. The duodenojejunal group resulted in stronger positive response of glycemia.

CONCLUSION: STZ-induced diabetes in swine leads to a reliable large animal model for assessment of metabolic surgical procedures. STZ is an effective but highly toxic means for inducing

ΓΑΣΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΕΙΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

stable diabetes in the sensitive porcine model. Duodenojejunal bypass, although less invasive, seems to exert better antidiabetic effects than gastroileal conduit.

 Resources ☒ How To ☒

 PubMed

Abstract

Obes Surg. 2016 Feb 3. [Epub ahead of print]

Preliminary Results of the Influence of Duodenojejunal Bypass in a Porcine Model of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus.

Hiridis S¹, Konstantinidis K², Menenakos E³, Diamantis T⁴, Papalois A⁵, Zografos G³.

[+ Author information](#)

Abstract

BACKGROUND: Type 2 diabetic obese patients present with a normalization of plasma glucose levels shortly after most bariatric procedures, before any significant weight loss takes place. There is only scarce literature in the new field of metabolic surgery, with most experiments being performed on small animal models.

AIM: Our aim is to develop a reliable large animal model for assessment of surgical correction of diabetes.

METHOD: Titrated doses of streptozotocin (STZ) were used for induction of diabetes mellitus. After standardization of the surgical technique to avoid any restrictive component, three groups were created, a duodenojejunal bypass (DJB; n = 4), a gastroileal conduit (GIC; n = 3) near the ileocecal valve, and a sham (control; n = 5) group. Preoperative and postoperative glycemic curves were recorded by means of intravenous glucose tolerance tests. Body weight fluctuations were recorded as well.

RESULTS: Diabetes was successfully induced with the use of STZ in all cases. Animals in the sham group remained diabetic for 3 weeks after operation. There was normalization of blood glucose levels in the operative groups during the 3-week postoperative follow-up, without significant body weight changes. The duodenojejunal group resulted in stronger positive response of glycemia.

CONCLUSION: STZ-induced diabetes in swine leads to a reliable large animal model for assessment of metabolic surgical procedures. STZ is an effective but highly toxic means for inducing stable diabetes in the sensitive porcine model. Duodenojejunal bypass, although less invasive, seems to exert better antidiabetic effects than gastroileal conduit.

KEYWORDS: Bariatric procedures; Bypass; Streptozotocin-induced diabetes

PMID: 26843083 [PubMed - as supplied by publisher]

LinkOut - more resources

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Bethesda. MD: National Institutes of Health, March 25-27, 1991.
2. Rubino, F; Zixxari, P; Tomasetto, C; Blue-Pajot M.T; Forgione, A; Vix M et al, (2005). The role of Small Bowel in the Regulation of Circulating Ghrelin Levels and Food Intake in the Obese Rat. *Journal of Endocrinology*, 146: 1745-52.
3. Rubino, F; Marescaux, J, (2004). Effect of Duodenal- Jejunal Exclusion in a non-obese animal model of Type 2 Diabetes: A new Perspective for an Old Disease. *Journal of Annual Surgery*, 239: 1–11.
4. Rubino, F; Kaplan L.F; Schauer, P.R; Cummings D.E, (2009/ November). On behalf of the Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: Recommendations for the Evaluation Anduse of Gastrointestinal Surgery to treat type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Annual Surgery*.
5. Adami, G.F; Cordera, R; Camerini, G; Marinari, G; Scopinaro, N, (2004). Long-term Normalization of Insulin Sensitivity following Biliopancreatic Diversion for Obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28: 671- 673.
6. Adami, G.F; Cordera, R; Camerini, G; Marinari, G.M; Scopinaro, N, (2003). Recovery of Insulin Sensitivity in Obese patients at Short term after Biliopancreatic Diversion. *Journal of Surgical Research*, 113: 217- 221.
7. Adami, G; Parodi, R.C; Papadia, F; Marinari; Camerini, G; Corvisieri, R et al, (2005). Magnetic Resonance Spectroscopy facilitates the assessment of Intramyocellular Lipid Changes: A Preliminary Short-term Study following

- Biliopancreatic Diversion. *Journal of Obesity Surgery*, 15:1233-1237.
8. Jenkins D, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362-6
 9. Jenkins D, et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76 (suppl):266S-73S.
 10. Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochem J*. 2000 Aug 15;350 Pt 1:155-62.
 11. Asano N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use. *Glycobiology*. 2003 Oct;13(10):93R-104R. Epub 2003 Jul 8. Review.
 12. Tobin LW, Kiens B, Galbo H The effect of exercise on postprandial lipidemia in type 2 diabetic patients. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Feb;102(3):361-70. Epub 2007 Oct 20.
 13. García-Caballero M, Fernández JL, Ruiz J, Muñoz M, Núñez de Castro I. Middle term intestinal adaptation after massive distal small bowel resection in oral feeding dogs. *Nutr Hosp*. 1996 Sep-Oct;11(5):265-73.
 14. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Jun;296(6):E1183-94. doi: 10.1152/ajpendo.90899.2008. Epub 2009 Jan 21. Review
 15. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, Oenning LV, Burton DD, Sebo TJ, Batts KP, Kelly DG. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1074-81.
 16. Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone

- with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomised, double blind, crossover, placebo controlled study. *Gut*. 2000 Aug;47(2):199-205.
17. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5992.
 18. Creutzfeld, W, (1979). The Incretin Concept today. *Giornale di Diabetologia*, 16: 75-85.
 19. Creutzfeld, W; Ebert, R; Willms, B; Frerichs, H; Brown, J.C, (1978). Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) and Insulin in Obesity: Increased response to Stimulation and Defective Feedback Control of Serum levels. *Giornale di Diabetologia*, 14: 15-24.
 20. Doyle, M. E; Egan, J.M, (2007). Mechanisms of Action of Glucagone-like Peptide 1 in the Pancreas. *Journal of Pharmacological Therapy*, 113: 546- 593.
 21. Unger, R.H; Eisentraut, A.M, (1969). Entero-Insular Axis. *Journal of Internal Medicine*, 123: 261- 266.
 22. Hickey, M.S; Pories, W.J; MacDonald, K.G Jr; Kory, K.A; Dohm, G.L; Swanson, M.S et al, (1998). A New Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: Could it be a Disease of the Foregut? *Journal of Annual Surgery*, 227: 637- 643.
 23. Rubino, F; Forgione, A; Cummings, D.E; Vix, M; Gnulli, D; Mingrone, G et al, (2006). The Mechanism of Diabetes Control after Gastrointestinal Bypass Surgery reveals a role of the Proximal Small Intestine in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Journal of Annual Surgery*, 244:741-749.
 24. Xu, G; Stoffers, D.A; Habener, J.F; Bonner-Weir, S, (1999). Exendin-4 stimulates both Beta-cell Replication Andneogenesis, resulting in Increased Beta-cell mass.

- Journal of Diabetes, 48: 2270-2276.
25. Knott AW, Juno RJ, Jarboe MD, Profitt SA, Erwin CR, Smith EP, Fagin JA, Warner BW. Smooth muscle overexpression of IGF-I induces a novel adaptive response to small bowel resection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Sep;287(3):G562-70. Epub 2004 May 13.
 26. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Mortensen PB. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):806-15.
 27. Meirelles K, Ahmed T, Culnan DM, Lynch CJ, Lang CH, Cooney RN. Mechanisms of glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obese, insulin-resistant Zucker rat. *Ann Surg*. 2009 Feb;249(2):277-85. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181904af0.
 28. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):24-32. Review.
 29. DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg Endosc*. 2009 Aug;23(8):1724-32. doi: 10.1007/s00464-008-0168-6. Epub 2008 Oct 2.
 30. Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and youth. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Sep;34(3):659-76, ix-x. Review.
 31. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem*. 2003 Sep;36(6):413-20.

32. Blaak E: Sex differences in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008, 11:500-504.
33. Dumonteil E, Philippe J: Insulin gene: organisation, expression and regulation. *Diabetes Metab* 1996, 22:164-173.
34. Turner RC, Hattersley AT, Shaw JT, Levy JC: Type II diabetes: clinical aspects of molecular biological studies. *Diabetes* 1995, 44:1-10.
35. Permutt MA, Chiu K, Ferrer J, Glaser B, Inoue H, Nestorowicz A, Stanley CA, Tanizawa Y: Genetics of type II diabetes. *Recent Prog Horm Res* 1998, 53:201-216.
36. Malecki MT: Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2005, 68(Suppl 1):10-21.
37. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med* 2009, 122:248-256.
38. Knip M, Kukko M, Kulala P, Veijola R, Simell O, Akerblom HK, Ilonen J: Humoral beta-cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002, 115:48-54.
39. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjöblad S, Lindberg B, Lernmark B, Cilio C, Ivarsson SA, Lernmark A: Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004, 20:429-437.
40. Bretzel RG, Eckhard M, Bendel MD: Pancreatic islet and stem cell transplantation: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Panminerva Med* 2004, 46:25-42.
41. Bretzel RG, Jahr H, Eckhard M, Martin I, Winter D, Brendel MD: Islet cell

- transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 2007, 392:239-253.
42. Saliba J, Wattacheril J, Abumrad NN: Endocrine and metabolic response to gastric bypass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009, 12:515-521.
 43. Frachetti KJ, Goldfine AB: Bariatric surgery for diabetes management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, 16:119-124.
 44. Rajab A, Buss J, Diakoff E, Hadley GA, Osei K, Ferguson RM: Comparison of the Portal Vein and Kidney Subcapsule as Site for Primate Islet Autotransplantation. *Cell Transplant* 2008, 17:1015-1023.
 45. van der Windt DJ, Echeverri GJ, Ijzermans JNM, Cooper DKC: The Choice of the Anatomical Site for Islet Transplantation. *Cell Transplant* 2008, 17:1005-1014.
 46. Cui H, Tucker-Burden C, Cauffiel SM, Barry AK, Iwakoshi NN, Weber CJ, Safley SA: Lang-term metabolic control of autoimmune diabetes in spontaneously diabetic nonobese diabetic mice by nonvascularized microencapsulated adult porcine islets. *Transplantation* 2009, 88:160-169.
 47. Kobayashi T, Arefanian H, Harb G, Tredget EB, Rajotte RV, Korbitt GS, Rayat GR: Prolonged survival of microencapsulated neonatal porcine islet xenografts in immune competent mice without antirejection therapy. *Cell Transplant* 2008, 17:1243-1256.
 48. Truong W, Hancock WW, Anderson CC, Merani S, Shapiro AM: Coinhibitory T-cell signalling in islet allograft rejection and tolerance. *Cell Transplant* 2006, 15:105-119.
 49. Aguirre V, Stylopoulos N, Grinbaum R, Kaplan LM: An endoluminal sleeve induces substantial weight loss and normalizes glucose homeostasis in rats with diet-induced obesity. *Obesity* 2008, 16:2585-2592.

50. Gäbel H, Bitter-Suermann H, Henriksson C, Säve-Söderbergh J, Lundholm K, Brynner H: Streptozotocin Diabetes in Juvenile Pigs. Evaluation of an Experimental Model. *Horm Metab Res* 1985, 17:275-280.
51. Grüssner R, Nakhleh R, Grüssner A, Tomadze G, Diem P, Sutherland D: Streptozotocin-induced diabetes mellitus in pigs. *Horm Metab Res* 1993, 25:199-203.
52. Wilson D, Dhall DP, Simeonovic CJ, Lafferty KJ: Induction and management of diabetes mellitus in the pig. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1986, 64:489-500.
53. Kobayashi K, Kobayashi N, Okitsu T, Yong C, Fukazawa T, Ikeda H, Kosaka Y, Narushima M, Arata T, Tanaka N: Development of a porcine model of type 1 diabetes by total pancreatectomy and establishment of a glucose tolerance evaluation method. *Artif Organs* 2004, 28:1035-1042.
54. Edamura K, Itakura S, Nasu K, Iwami Y, Ogawa H, Sasaki N, Ohgawara H: Xenotransplantation of Porcine Pancreatic Endocrine Cells to Total Pancreatectomized Dogs. *J Vet Med Sci* 2003, 65:549-556.
55. Morsiani E, Fogli L, Lanza G Jr, Lebow LT, Demetriou AA, Rozga J: Long- Term Insulin Independence Following Repeated Islet Transplantation in Totally Pancreatectomized Diabetic Pigs. *Cell Transplant* 2002, 11:55-66.
56. Lown JN, Mc Laughlin LW, Chang Y. Mechanisms of action of 2- halo ethyl nitrosoureas on DNA and its relations to their anti-leukemic properties. *Bioorg Chem* 1979;7:97-110.
57. Doux SP, Woodley SE, Palton NJ, Wilson GL. Mechanism of nitrosourea induced - cell damage: Alteration in DNA. *Diabetes* 1986;35:866-72.
58. Portha B, Blondel O, Serradas P, Mc Evoy R, Girox MH, Kergoat, et al. The rat models of non-insulin dependant diabetes induced by neonatal streptozotocin.

Diabete Metab 1989;15:61-75.

59. Okamoto H. Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin dependant diabetes. Mol Cell Biochem 1981;37:43-61.
60. Portha B, Picolon L, Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as the spontaneous evolution of neonatal diabetes. Diabetologia 1979;17:371-7.
61. Dwight A. Bellinger, Elizabeth P. Merricks, and Timothy C. Nichols. Swine Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance, Glucose Tolerance, and Cardiovascular Complications