

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΛΙΠΩΔΗ
ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ»

ΙΩΑΝΝΑ ΤΣΙΡΩΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΛΙΠΩΔΗ
ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ»

ΙΩΑΝΝΑ ΤΣΙΡΩΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

κος Τεντολούρης Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Διαβητολογικής Μονάδας και του Ερευνητικού Διαβητολογικού Εργαστηρίου Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

κα Αλεξοπούλου Αλεξάνδρα

Αναπληρώτρια καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

κος Ελευσινιώτης Ιωάννης

Αναπληρωτής καθηγητής Παθολογίας, Νοσηλευτική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Παν. Παθολογικής Κλινικής, Γεν. Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

02/06/2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην καθηγήτρια μου κα Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου, για την επιλογή του θέματος και την συνεχή καθοδήγηση της στην συγγραφή της εργασίας αυτής, αλλά και την διαρκή εκπαίδευση και υποστήριξη που έλαβα πλάι της κατά την άσκηση της ειδικότητας μου. Επίσης ευχαριστώ και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής κο Νικόλαο Τεντολούρη και κο Ιωάννη Ελευσινιώτη.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια και τους φίλους μου για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1.Περίληψη	8
2.Περίληψη στην αγγλική	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.Εισαγωγή- NAFLD και παχυσαρκία	10
2.Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD)	13
2.1.Ορισμός	13
2.2.Επιδημιολογικά δεδομένα	14
2.3.Φυσική εξέλιξη, πορεία και πρόγνωση	15
2.4.Παθογένεια	18
2.5.Βιοψία ήπατος-Ιστολογικά δεδομένα -Άλλοι παράμετροι αξιολόγησης της ίνωσης	20
2.6.Θεραπεία	23
3.Βαριατρική χειρουργική	25
3.1.Ενδείξεις	25
3.2.Κατηγορίες	25
3.2.α.Κάθετη διαμερισματοποίηση	26
3.2.β.Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος	27
3.2.γ.Επιμήκης γαστρεκτομή/ Γαστρικό μανίκι	28
3.2.δ.Γαστρική παράκαμψη κατά Roux en Y	29

3.2.ε.Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή	30
--	----

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Σκοπός	32
2.Μέθοδοι	33
3.Αποτελέσματα	34
3.1.Επίδραση βαριατρικών επεμβάσεων στην NAFLD	34
3.1.α.Γαστρική παράκαμψη (Roux-en-Y Gastric Bypass)	35
3.1.β.Επιμήκης γαστρεκτομή ή γαστρικό «μανίκι» (Sleeve gastrectomy)/ Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (Adjustable gastric banding)	44
3.1.γ.Γαστρεκτομή μαζί με χολοπαγκρεατική παράκαμψη, γαστρεκτομή με δωδεκαδακτυλική εκτροπή - συνδυαστικές (περιοριστικές και δυσαπορροφητικές) τεχνικές	49
3.1.δ.Κάθετη διαμερισματοποίηση (Vertical banded gastroplasty-VBG)	51
3.2.Μηχανισμοί επίδρασης βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD	54
3.2.α.Απώλεια βάρους	54
3.2.β.Αντίσταση στην ινσουλίνη	55
3.2.γ.Γαστρεντερικές ορμόνες	56
3.2.δ.Φλεγμονώδεις παράγοντες	63
3.2.ε.Χολικά οξέα	64
3.2.στ.Εντερικό μικροβίωμα	65

4.Συζήτηση-Συμπεράσματα	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συχνότητα και η βαρύτητα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Non alcoholic fatty liver disease-NAFLD) αυξάνεται παράλληλα με την «επιδημία» της παχυσαρκίας, υποδηλώνοντας μια ισχυρή συσχέτιση. Η NAFLD περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα, από την απλή στεάτωση μέχρι την στεατοηπατίτιδα, την ίνωση και την κίρρωση του ήπατος. Η τρέχουσα θεραπεία της NAFLD βασίζεται στην απώλεια βάρους. Η βαριατρική χειρουργική είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία της κακοήθους παχυσαρκίας και των μεταβολικών συν-νοσηροτήτων της. Υπάρχουν δεδομένα ότι η βαριατρική χειρουργική βελτιώνει την ιστολογική εικόνα και τις βιοχημικές παραμέτρους της NAFLD. Η απώλεια βάρους και η βελτίωση της NAFLD είναι μεγαλύτερη μετά από γαστρική παράκαμψη (Roux-en-Y Gastric Bypass-RYGB) συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους. Ανάμεσα στους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι βαριατρικές επεμβάσεις βελτιώνουν την NAFLD είναι η απώλεια βάρους, η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι μεταβολές των γαστρεντερικών ορμονών, των φλεγμονωδών παραγόντων, των χολικών οξέων και του εντερικού μικροβιώματος. Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζονται μελέτες στις οποίες εξετάσθηκε και αξιολογήθηκε η επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην φυσική πορεία της NAFLD και οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτό επιτεύχθηκε. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να εκτιμούν την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD.

SUMMARY

The rising prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with the increasing «pandemic» of obesity. It has a broad spectrum, such as steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. Current treatment of NAFLD is based on weight reduction. Bariatric surgery is the most effective treatment for morbid obesity and the co-morbidities that are associated with it. There is evidence that bariatric surgery improves histological and biochemical parameters of NAFLD. Weight loss and improvement of NAFLD are greater after Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) than after other interventions. Among the mechanisms by which bariatric procedures may resolve NAFLD is weight loss, insulin resistance, changes of gastrointestinal hormones, inflammatory agents, bile acids and enteric microbiome. We reviewed the studies reporting the effect of bariatric surgery on the natural course of NAFLD and we discussed the possible mechanisms that may be involved in the alteration of the disease course. There are no randomized clinical trials evaluating the effects of bariatric surgery on NAFLD.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή-Παχυσαρκία και NAFLD

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας και ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Body Mass Index-BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$. Η πιο επικίνδυνη και ταχέως αυξανόμενη σε επιπολασμό υποκατηγορία της, η «νοσηρή» παχυσαρκία, ορίζεται ως $\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$. Εκτιμάται ότι περίπου 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως είναι υπέρβαροι και ανάμεσα τους 650 εκατομμύρια είναι παχύσαρκοι. Ακόμα μεγαλύτερη ανησυχία προκαλεί η αυξανόμενη τάση που παρατηρείται στον επιπολασμό της παχυσαρκίας των παιδιών και των εφήβων στις αναπτυσσόμενες και αναπτυσσόμενες χώρες. Το 2016 περίπου 41 εκατομμύρια παιδιά κάτω από την ηλικία των 5 ετών και πάνω από 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα [1] .

Η παχυσαρκία οδηγεί στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου και συννοσηροτήτων στις οποίες περιλαμβάνονται ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non alcoholic fatty liver disease-NAFLD), η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιαγγειακή νόσος, η αποφρακτική υπνική άπνοια, η οστεοαρθρίτιδα και οι κακοήθειες (πχ μαστού, παχέος εντέρου και προστάτη). Λόγω των ανωτέρω σημειώνεται αυξημένη θνητότητα στους παχύσαρκους ασθενείς [2]. Σε αυτή την κατεύθυνση λοιπόν κάθε παρέμβαση που στοχεύει στην απώλεια βάρους μειώνει την θνητότητα [3].

Η συχνότητα και η βαρύτητα της NAFLD τις τελευταίες δύο δεκαετίες αυξάνεται παράλληλα με την επιδημία της παχυσαρκίας, υποδηλώνοντας μια ισχυρή συσχέτιση. Αποτελεί πλέον μία από τις κύριες αιτίες των χρόνιων ηπατικών νοσημάτων, με έναν

εκτιμώμενο επιπολασμό 25-30% παγκοσμίως, που αγγίζει το 90% στους παχύσαρκους ασθενείς [4].

Μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την NAFLD και μάλιστα με ποσοτική συσχέτιση με τον ΔΜΣ και την περίμετρο μέσης, η οποία μάλιστα θεωρείται ο καλύτερος δείκτης του σπλαχνικού λίπους. Δεδομένου ότι η πιθανότητα λιπόλυσης στον κοιλιακό λιπώδη ιστό είναι μεγαλύτερη από ότι στον υποδόριο, τα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Κατά συνέπεια, η τιμή της περιφέρειας μέσης και η τιμή του λόγου περιφέρειας μέσης/ισχίου συνιστούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για NAFLD, με αποτέλεσμα τα άτομα με κεντρική εναπόθεση λίπους να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, ακόμη και ανεξάρτητα από την τιμή του δείκτη μάζας σώματος τους. Η NAFLD άλλωστε συνοδεύεται συχνά και συσχετίζεται παθοφυσιολογικά με ΣΔτ2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, με μεταβολικές διαταραχές συνήθως παρούσες σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία (αλλά όχι απαραίτητα παχύσαρκα άτομα με βάση τον ορισμό ΔΜΣ). Επιπλέον, η κεντρική παχυσαρκία διαταράσσει την έκκριση των προερχόμενων από τα λιποκύτταρα αδιποκινών, οδηγώντας τελικά σε αύξηση των επιβλαβών (παράγοντας νέκρωσης όγκου-α, ιντερλευκίνη-6 και ρεζιστίνη) και μείωση της προστατευτικής (αδιπονεκτίνης) αδιποκυτοκίνης [5]. Η παχυσαρκία φαίνεται να συνδέεται επιπλέον και με την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non alcoholic steatohepatitis-NASH), την σοβαρότητα της ίνωσης αλλά και με την κίρρωση του ήπατος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται επίσης και με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με NASH χωρίς υποκείμενη κίρρωση του ήπατος [6].

Εκτός όμως από την υψηλότερη επίπτωση της NAFLD, NASH, NASH-κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην παχυσαρκία, η παχυσαρκία συσχετίζεται επίσης και με αυξημένη θνητότητα στην NAFLD [7].

2. NAFLD

2.1. Ορισμός NAFLD

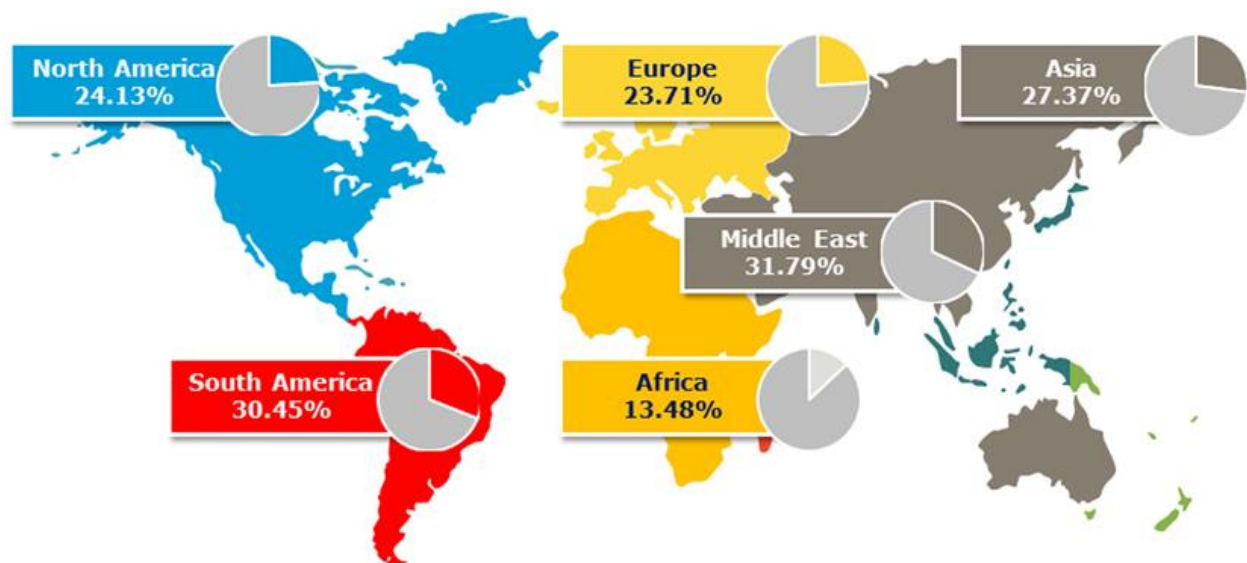
Η φυσιολογική περιεκτικότητα σε ηπατικό λίπος ορίζεται στο $< 5\%$ των ηπατοκυττάρων στην ιστολογία του ήπατος. Η διάγνωση της NAFLD βασίζεται στην ανεύρεση της στεάτωσης ιστολογικά αφού αποκλεισθούν άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες που προκαλούν στεάτωση. Ωστόσο, στην κλινική πρακτική, εφαρμόζονται ευρέως αντί της βιοψίας μη επεμβατικές μέθοδοι όπως τα πάνελ βιοδεικτών και οι απεικονιστικές μέθοδοι (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία, controlled attenuation parameter (CAP) και τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία). Η NAFLD περιλαμβάνει δύο διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις με διαφορετική πρόγνωση, την μη αλκοολική στεάτωση (λίπωση) του ήπατος- (NAFL) και την NASH. Η τελευταία καλύπτει ένα ευρύ φάσμα της σοβαρότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης, της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Η NAFLD, η οποία συχνά αναφέρεται και ως το ηπατικό ισοδύναμο του μεταβολικού συνδρόμου, συσχετίζεται και με τους παρακάτω μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου:

1. Περιφέρεια μέσης $>94\text{εκ.}$ για Άνδρες και $> 80\text{ εκ}$ για Γυναίκες.
2. Αρτηριακή Πίεση $>130/85\text{mmHg}$
3. Γλυκόζη νηστείας $>100\text{mg/dl}$
4. Τριγλυκερίδια $>150\text{mg/dl}$
5. HDL <40 για Άνδρες < 50 για Γυναίκες [8]

2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η NAFLD αποτελεί σήμερα την κυριότερη αιτία ηπατικής νόσου στον Δυτικό κόσμο. Παγκοσμίως, ο επιπολασμός της υπολογίζεται στο 25%, με τα υψηλότερα επίπεδα να σημειώνονται στην Νότια Αμερική (31%) και την Μέση Ανατολή (32%), ενώ ακολουθούν η Ασία (27%), οι ΗΠΑ (24%) και η Ευρώπη (23%). Η NAFLD είναι λιγότερο συχνή στην Αφρική (14%) [9]. Μεγάλες αποκλίσεις του επιπολασμού έχουν διαπιστωθεί επίσης ανάμεσα σε διαφορετικές εθνότητες των πληθυσμών αυτών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αυξανόμενη τάση του επιπολασμού στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, με τα δεδομένα να δείχνουν έναν επιπολασμό από 9,6% μέχρι και 38% στα παχύσαρκα παιδιά [10].



Εικόνα 1. Επιδημιολογικά δεδομένα [10]

Ο επιπολασμός της NAFLD φαίνεται να βαίνει παράλληλα με αυτόν των ομάδων υψηλού κινδύνου με μεταβολικό σύνδρομο. Ανάμεσα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2), ο επιπολασμός της NAFLD κυμαίνεται από 33% ως 66%, ενώ ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στους ασθενείς με NAFLD υπολογίζεται

στο 43% [9, 11-13]. Στους παχύσαρκους ασθενείς ο επιπολασμός της NAFLD μπορεί να ξεπεράσει το 95% [14, 15]. Επιπρόσθετα και άλλες συν-νοσηρότητες παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με NAFLD όπως η υπερλιπιδαιμία (69%), η υπερτριγλυκεριδαιμία (41%), το μεταβολικό σύνδρομο (43%) και η υπέρταση (39%) [9].

Ο επιπολασμός της NASH ίσως και να υποεκτιμάται καθώς η διάγνωση απαιτεί ιστολογική επιβεβαίωση. Εκτιμάται όμως, ότι στον γενικό πληθυσμό τα ποσοστά εμφάνισης είναι 2-3% του συνόλου, ενώ στους παχύσαρκους μπορεί να ανέρχονται μέχρι και στο 37% [16].

Η πλειοψηφία των ασθενών που διαγιγνώσκονται με NAFLD βρίσκονται συνήθως στην 4η – 5η δεκαετία της ζωής τους, ενώ φαίνεται ότι η νόσος γενικά και τα προχωρημένα στάδια αυτής ειδικότερα εμφανίζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Τα δεδομένα όσον αφορά το φύλο είναι αντιφατικά [17].

Τέλος η NAFLD φαίνεται να εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 7% σε άτομα με φυσιολογικό βάρος σώματος, ειδικά σε νεαρές γυναίκες με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα [10].

2.3. Φυσική εξέλιξη, πορεία και πρόγνωση

Στην αρχή της νόσου υπάρχει απλή συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, η οποία είναι καλοήθης, μη προοδευτική, και χωρίς παρουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης. Συνήθως δεν συνοδεύεται ή συνοδεύεται από μικρό βαθμό φλεγμονής και ίνωσης [18].

Ένα 5-20% των ασθενών με στεάτωση θα αναπτύξουν NASH στην κλινική τους πορεία. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από ηπατική στεάτωση, φλεγμονή και ηπατοκυτταρική βλάβη. Είναι μια δυναμική κατάσταση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί και

να επιδεινωθεί. Το 10-20% των ασθενών με στεάτωση θα εξελιχθεί σε υψηλότερου βαθμού ίνωση και το 5% περίπου σε κίρρωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια ή και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο [19]. Η αθροιστική επίπτωση του συσχετιζόμενου με NAFLD ηπατοκυτταρικού καρκίνου (10 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με ΣΔτ2 και παχυσαρκία) ποικίλει αναλόγως των μελετών από 7,6% στα 5 έτη σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση μέχρι και 0,25% σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών που παρακολουθήθηκαν για 5,6 έτη [8]. Το 50% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο συσχετιζόμενο με NAFLD βρίσκονται σε προ-κίρρωτικό στάδιο. Όταν συνυπάρχουν ΣΔτ2 και παχυσαρκία αυξάνεται επιπλέον ο κίνδυνος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο στους ασθενείς με NAFLD [19].

Γενικά, η NAFLD είναι μία βραδέως εξελισσόμενη νόσος, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, όμως η ίνωση εξελίσσεται ταχύτερα στο 20% των περιπτώσεων. Ο ρυθμός εξέλιξης αντιστοιχεί σε αύξηση κατά ένα στάδιο ίνωσης κάθε 14 χρόνια στη NAFLD και κάθε 7 χρόνια στη NASH, και διπλασιάζεται με τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης [20].

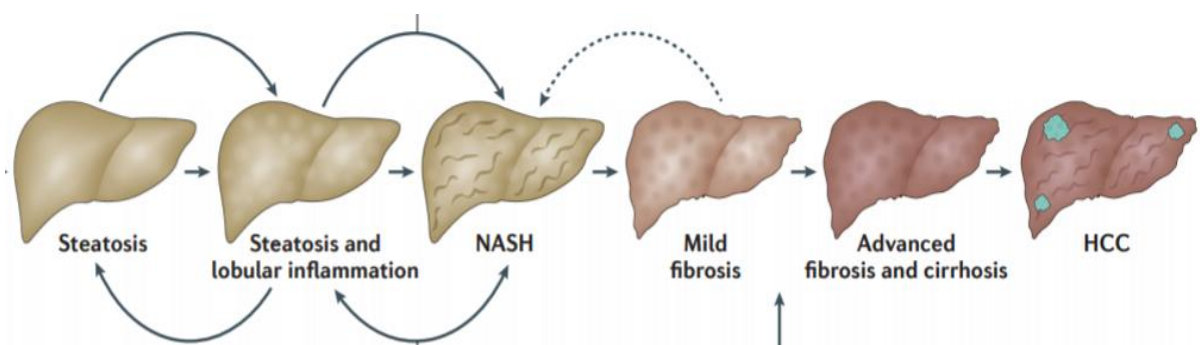
Η NASH συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και τα ηπατικά νοσήματα αποτελούν την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τις νεοπλασίες [21]. Η απλή στεάτωση του ήπατος που διαγιγνώσκεται με υπερηχογράφημα δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, και αυτό οφείλεται στο ότι η εξέλιξη σε NASH και ίνωση είναι σπάνια στην απλή στεάτωση [8].

Ο πιο σημαντικός κακός προγνωστικός δείκτης στη NAFLD είναι η παρουσία ίνωσης και όχι τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της NASH [43,44]. Παρατηρείται μικρή αύξηση στη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία ακόμη και στα πρώιμα στάδια της ίνωσης, που αυξάνεται γραμμικά με την εξέλιξή της [22].

Η πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με NAFLD είναι η καρδιαγγειακή νόσος (40%) και παρόλο που υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτή την εξέλιξη, η NAFLD φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [23]. Ακολουθούν οι νεοπλασίες, η ηπατική νόσος και η αγγειακή εγκεφαλική νόσος κατά σειρά συχνότητας [24].

Όλοι οι θάνατοι που σχετίζονται με το ήπαρ σε ασθενείς με NAFLD οφείλονται σε κίρρωση και χρόνια ηπατική νόσο. Μόνο μια μικρή μειοψηφία των ασθενών με NAFLD θα αναπτύξει επιπλοκές της χρόνιας ηπατικής νόσου, λαμβάνοντας υπόψιν ότι 4-8% των ασθενών πεθαίνουν από τις επιπλοκές της κίρρωσης και 1-5% από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Προβλέπεται ότι η NASH θα είναι η πρώτη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στις ΗΠΑ την επόμενη δεκαετία [25].

Η NAFLD σχετίζεται και με άλλες εξωηπατικές εκδηλώσεις που συμβάλλουν στη νοσηρότητα της νόσου. Η χρόνια νεφρική νόσος ανευρίσκεται σε 20-50% των ασθενών με NAFLD, και ειδικά σε αυτούς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NASH. Έχει επίσης διαπιστωθεί συσχέτιση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου [53], τα μεταβολικά νοσήματα των οστών όπως η έλλειψη βιταμίνης D και η οστεοπόρωση, και σπάνιες μεταβολικές παθήσεις όπως οι λιποδυστροφίες και νόσοι εναπόθεσης γλυκογόνου [8].



Εικόνα 2. Φυσική πορεία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος [26]

2.4.Παθογένεια

Η παθογένεια της εμφάνισης και της εξέλιξης της NAFLD είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Ποικίλες θεωρίες έχουν διαμορφωθεί και προταθεί, με την πιο γνωστή αυτή των «δύο χτυπημάτων». Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, το πρώτο χτύπημα συνίσταται στην συσσώρευση λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα λόγω διαταραχής της ισορροπίας ανάμεσα στην πρόσληψη, σύνθεση και έκκριση των λιπιδίων (υψηλή σε λίπος δίαιτα ή/και παρουσία παχυσαρκίας ή/και παρουσία ινσουλινοαντίστασης). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προέρχονται από την λιπόλυση σε επίπεδο λιπώδους ιστού (περίπου το 60%) είτε από *de novo* λιπογένεση του ήπατος από την γλυκόζη ή άλλους υδατάνθρακες (περίπου 25%) ή προσλαμβάνονται άμεσα μέσω της δίαιτας (περίπου το 15%). Στη συνέχεια μπορεί είτε να οξειδωθούν στα μιτοχόνδρια (β-οξείδωση), να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή τριγλυκεριδίων ή να εκκριθούν στην κυκλοφορία ως πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) [27]. Στο χτύπημα αυτό κύριο ρόλο παίζει η παρουσία παχυσαρκίας ή/και ινσουλινοαντίστασης. Η παχυσαρκία επιφέρει αύξηση του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία και την τοξικότητα των λιποκυττάρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την τοπική φλεγμονή και την απελευθέρωση κυτταροκινών που προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ινσουλινοαντίσταση με την σειρά της, επηρεάζει την ικανότητα των λιποκυττάρων να αποθηκεύουν λίπος, οδηγώντας σε απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία που προσλαμβάνονται από έκτοπους ιστούς, όπως το ήπαρ [28]. Έτσι λοιπόν δημιουργείται η στεάτωση του ήπατος που καθιστά το ήπαρ ευάλωτο στο «δεύτερο χτύπημα». Η λιποτοξικότητα και η γλυκοτοξικότητα, που συνδυάζονται και με μια υψηλή σε λιπαρά και υδατάνθρακες δίαιτα που συνοδεύει την παχυσαρκία, πυροδοτούν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και το στρες του

Γρήγορα όμως φάνηκε ότι η θεωρία αυτή είναι πολύ απλοϊκή για να επεξηγήσει την πολυπλοκότητα της NAFLD. Έτσι επικράτησε η θεωρία των «πολλαπλών χτυπημάτων», όπου πολλαπλοί παράγοντες δρουν παράλληλα και συνεργικά σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου. Τα «χτυπήματα» αυτά περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, ορμόνες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό (πχ αδιπονεκτίνη, ρεζιστίνη, λεπτίνη, TNF-α, IL-6), διαιτητικούς παράγοντες (πχ φρουκτόζη), το εντερικό μικροβίωμα, γενετικούς (πχ PNPLA3, TM6SF2) και επιγενετικούς παράγοντες [30].



2.5.Βιοψία ήπατος-Ιστολογικά δεδομένα-Άλλοι παράμετροι αξιολόγησης της ίνωσης

Η βιοψία του ήπατος αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της NAFLD. Είναι απαραίτητη για την διάγνωση της NASH και είναι η μοναδική μέθοδος που μπορεί να διακρίνει αξιόπιστα την στεάτωση από την NASH, παρά τους περιορισμούς της. Σε αυτούς ανήκει η διαφοροποίηση της ιστολογικής εικόνας ανάλογα με τη θέση της βιοψίας και η διαφορετική εκτίμηση της βαρύτητας των βλαβών μεταξύ των παθολογοανατόμων που τη μελετούν (ιδιαίτερα εάν το μέγεθος της βιοψίας είναι μικρό ή το τεμάχιο είναι κατακερματισμένο) [31].

Η ιστολογική αξιολόγηση της NAFLD βασίζεται στα παρακάτω στοιχεία (nonalcoholic fatty liver disease activity score-NAS)(κριτήρια κατά Brunt): 1) στεάτωση (0-3) 2) λοβιδιακή φλεγμονή (0-3) 3) ηπατοκυτταρική εκφύλιση («ballooning») (0-2) (Συνολικά 0-8). Τα ηπατοκύτταρα είναι διογκωμένα, με σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενотоπιώδη πυρήνα που παρεκτοπίζεται προς τη μεμβράνη των κυττάρων. Οι αλλοιώσεις είναι περισσότερο έκδηλες γύρω από τα πυλαία διαστήματα (ζώνη 1 του ηπατικού λόβιου) [32]. Ο κύριος σκοπός του NAS είναι να αξιολογεί τις ιστολογικές αλλαγές στην πάροδο του χρόνου και όχι να χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο. Ωστόσο ορισμένες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τις τιμές του $NAS \geq 5$, ως βοηθητικό δείκτη για την διάγνωση της NASH, επειδή το $NAS \geq 5$ θεωρείται ότι συσχετίζεται με τη διάγνωση της NASH και οι βιοψίες με βαθμολογίες ≤ 2 είναι μάλλον προγνωστικές για μη-NASH (απλή στεάτωση του ήπατος). Ιστολογικά, η NASH εκτός από την βαθμολογία του NAS (grading) χαρακτηρίζεται και από την αξιολόγηση των σταδίων της ίνωσης (staging).

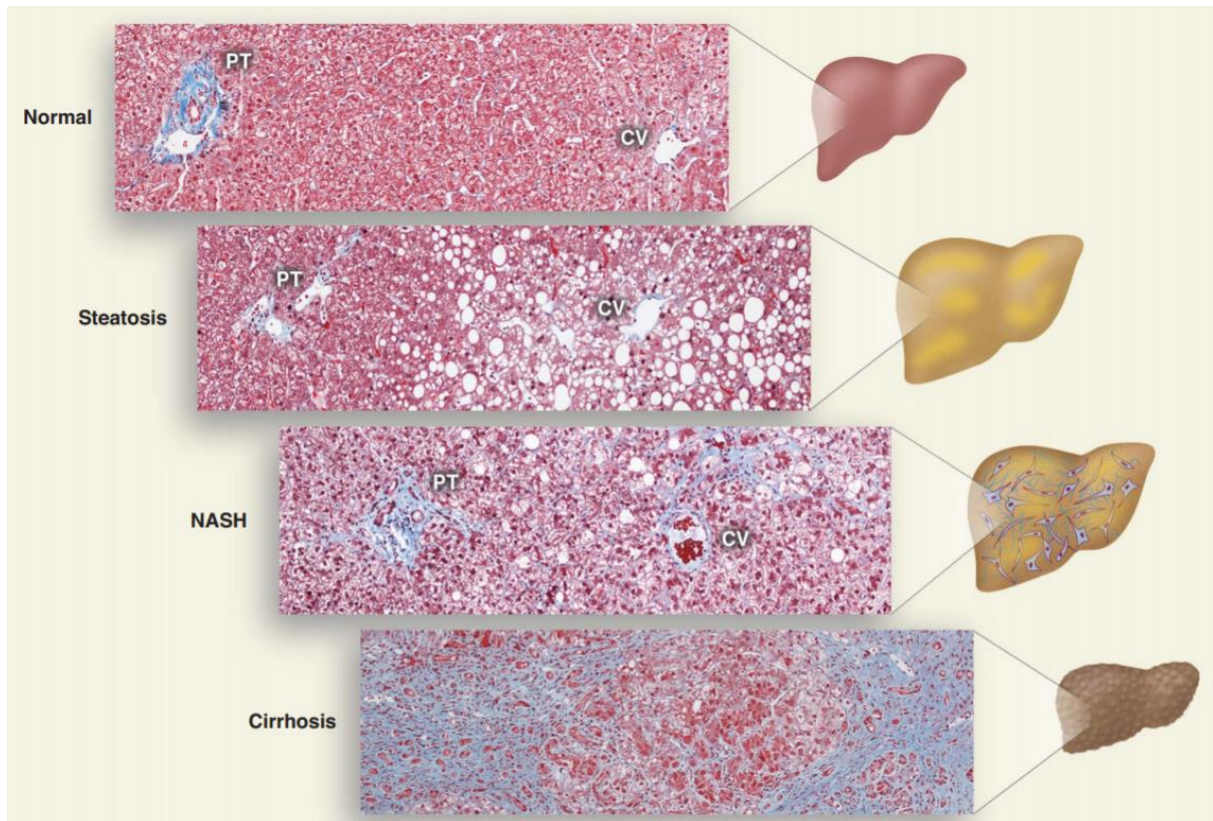
Η ίνωση σταδιοποιείται από το 1 έως το 4 ως:

- στάδιο 1 (F1), όπου παρατηρείται περιφλεβώδης, περικολποειδική ή περικυτταρική ίνωση, εστιακή ή εκτεταμένη
- στάδιο 2 (F2), όπου παρατηρούνται τα ευρήματα του σταδίου 1 αλλά με εστιακή ή εκτεταμένη ίνωση,
- στάδιο 3 (F3), όπου παρατηρείται γεφυροποιός ίνωση (bridging), εστιακή ή εκτεταμένη
- στάδιο 4 (F4), που αντιπροσωπεύει πλέον την κίρρωση [33].

Άλλα ιστολογικά χαρακτηριστικά που μπορεί να είναι παρόντα στην NASH αλλά δεν είναι απαραίτητα για την διάγνωση είναι: πυλαία φλεγμονή, διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα και σωμάτια Mallory-Denk (αποπτωτικά σωμάτια). Η περικολποειδική ίνωση είναι επίσης συχνή αλλά δεν ανήκει στα διαγνωστικά κριτήρια [8].

Όταν εγκατασταθεί η κίρρωση, τα ιστολογικά ευρήματα της στεάτωσης/στεατοηπατίτιδας μπορεί να μη διαπιστώνονται πλέον («κρυψιγενής» κίρρωση).

Το μοντέλο NAFLD Fibrosis score (NFS) θεωρείται από τους ευρέως χρησιμοποιούμενους μη επεμβατικούς δείκτες για την διάγνωση της ίνωσης και συνδυάζει 6 παραμέτρους την ηλικία, τον ΔΜΣ, την καμπύλη ανοχής στις γλυκόζη/διαβήτη, τον λόγο AST/ALT, τα αιμοπετάλια και την λευκωματίνη ($= -1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet (}\times 10^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}$). Υπάρχουν πολλοί τρόποι αξιολόγησης της ίνωσης στην NAFLD. Τα στάδια της ίνωσης βασίζονται στην ταξινόμηση Kleiner [8].



Εικόνα 4. Ιστολογική εικόνα NAFLD

Άλλες μέθοδοι όπως οι βιοδείκτες ορού [Enhanced Liver Fibrosis-ELF (hyaluronic acid, TIMP-1, and PIIINP), FibroTest, κυττοκερατίνη-18] και άλλα σχετικά score όπως τα Fibrosis-4, AST-to-platelet ratio index (APRI), το BARD score κλπ είναι επίσης κατάλληλες εναλλακτικές μέθοδοι για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Επιπλέον η ελαστογραφία του ήπατος (FibroScan) αποτελεί ένα αποδεκτό μη-επεμβατικό μέσο για την μέτρηση της ίνωσης. Και εδώ όμως υπάρχουν περιορισμοί σε ασθενείς με υψηλό δείκτη μάζας σώματος και κοιλιακή παχυσαρκία [8]. Πρέπει πάντως να επισημάνουμε ότι η μέθοδος αναφοράς για την αξιολόγηση της ίνωσης στην NASH είναι η ιστολογική εξέταση.

2.6.Θεραπεία

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της NAFLD παγκοσμίως και την σχετιζόμενη με αυτή συν-νοσηρότητα και θνητότητα, καμιά φαρμακευτική ουσία δεν έχει πάρει ως σήμερα έγκριση για την θεραπεία της. Δεδομένου λοιπόν της έλλειψης εξειδικευμένης φαρμακευτικής παρέμβασης, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας που όπως έχει αναφερθεί συνδέεται ισχυρά με την NAFLD, αποτελεί πρωταρχικό μέλημα [34].

Η απώλεια σωματικού βάρους μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής και η σωματική άσκηση μειώνουν την ηπατική στεάτωση, την ηπατοκυτταρική φλεγμονή και την ίνωση. Απαιτείται απώλεια βάρους τουλάχιστον 3-5% του σωματικού βάρους (ΣΒ) μέσα σε ένα χρόνο για τη βελτίωση της στεάτωσης, αλλά χρειάζεται μεγαλύτερη απώλεια (7-10% ΣΒ) για τη βελτίωση της πλειονότητας των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών της NASH, συμπεριλαμβανομένης και της ίνωσης. Στόχος για τους ασθενείς θα πρέπει να είναι το επιθυμητό σωματικό βάρος και η διατήρησή του. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αυξημένος ρυθμός απώλειας βάρους (>2 κιλά την εβδομάδα) μπορεί να επιδεινώσει την ιστολογία του ήπατος συμπεριλαμβανομένης και της ίνωσης [35]. Συστήνεται λοιπόν περιορισμός των συνολικών ημερήσιων θερμίδων και αποφυγή διαιτητικών συστατικών που προάγουν την NAFLD (επεξεργασμένα τρόφιμα, τρόφιμα πλούσια σε φρουκτόζη) ενώ όσον αφορά την άσκηση τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια άσκηση έχει φανεί να μειώνουν την λίπωση του ήπατος.

Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να προορίζεται μόνο για ασθενείς με NASH, ιδίως για αυτούς με σημαντική ίνωση (στάδιο $\geq F2$). Ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο, αλλά με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου μπορεί να είναι επίσης υποψήφιοι για θεραπεία προς αποφυγή της εξέλιξης της. Η πιογλιταζόνη (χωρίς ένδειξη για μη διαβητικούς

ασθενείς) ή η βιταμίνη E (πιο ασφαλής και καλύτερα ανεκτή βραχυπρόθεσμα) ή και ο συνδυασμός τους έχουν δοκιμαστεί στην θεραπεία της NASH [8].

Για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα υγιεινο-διαιτητικά μέτρα, η βαριατρική χειρουργική αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο για την μείωση του σωματικού βάρους και των μεταβολικών επιπλοκών, με σταθερά μακροχρόνια αποτελέσματα. Όπως θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω, παχύσαρκοι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βαριατρικό χειρουργείο παρουσίασαν σημαντική βελτίωση σε ιστολογικές και βιοχημικές παραμέτρους της NAFLD.

3.ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

3.1.Ενδείξεις

Τις τελευταίες δεκαετίες οι επεμβάσεις της βαριατρικής χειρουργικής γίνονται ολοένα και πιο δημοφιλείς λόγω της επιδημίας της παχυσαρκίας και της αύξησης των χρόνιων παθήσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Επιπλέον η βαριατρική χειρουργική έχει φανεί πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας από άλλα μέτρα, και αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική μέθοδο για την μείωση του βάρους και των μεταβολικών επιπλοκών στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα υγιεινο-διαιτητικά μέτρα [36].

Οι ενδείξεις για βαριατρικό χειρουργείο συμπεριλαμβάνουν τα εξής: (1) Ηλικία 18-64 ετών, (2) ΔΜΣ >40 kg/m², (3) ΔΜΣ>35 kg/m² και τουλάχιστον μία συν-νοσηρότητα που σχετίζεται με την παχυσαρκία, όπως ΣΔτ2, υπέρταση, αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA), μη αλκοολική λιπώδη νόσο ήπατος, οστεοαρθρίτιδα, δυσλιπιδαιμία, γαστρεντερικές διαταραχές ή καρδιακές παθήσεις, (4) Αδυναμία επίτευξης απώλειας βάρους και διατήρησής του μετά από προηγούμενες προσπάθειες απώλειας βάρους [37].

3.2.Κατηγορίες

Οι επεμβάσεις της βαριατρικής χειρουργικής διακρίνονται σε 3 μεγάλες κατηγορίες αναλόγως με τον μηχανισμό δράσης τους:

- Περιοριστικές επεμβάσεις. Μειώνεται το μέγεθος του στομάχου με αποτέλεσμα γρήγορο κορεσμό και μειωμένη πρόσληψη θερμίδων. Οι περιοριστικές

επεμβάσεις που διενεργούνται πιο συχνά είναι η κάθετη διαμερισματοποίηση, το γαστρικό μανίκι και ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος.

- Επεμβάσεις δυσαπορρόφησης. Μειώνεται το μήκος του λεπτού εντέρου και επομένως η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι η χολοπαγκρεατική παράκαμψη και η χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή. Είναι λιγότερο δημοφιλείς από τις περιοριστικές καθώς είναι πιο απαιτητικές τεχνικά και οι ασθενείς αναπτύσσουν συχνά διατροφικές ανεπάρκειες.
- Συνδυαστικές επεμβάσεις. Θεωρούνται οι πλέον αποτελεσματικές. Μειώνεται η πρόσληψη τροφής μέσω της δημιουργίας ενός μικρότερου γαστρικού κολοβώματος και ταυτόχρονα περιορίζεται η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών παρακάμπτοντας το λεπτό έντερο. Σε αυτή την κατηγορία ανήκει η Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, η πιο κοινή επέμβαση βαριατρικής χειρουργικής σήμερα [38].

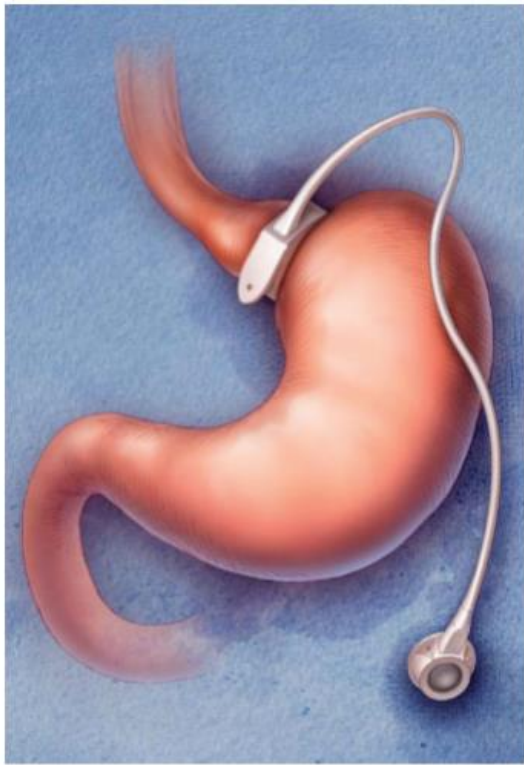
3.2.α. Κάθετη διαμερισματοποίηση

Κατά την διάρκεια της επέμβασης αυτής ο στόμαχος διαχωρίζεται χρησιμοποιώντας μια χειρουργική συσκευή συρραφής και έτσι δημιουργείται ένας μικρός σάκος στο άνω τμήμα του στομάχου. Επιπρόσθετα τοποθετείται ένα ρυθμιζόμενος δακτύλιος στην έξοδο του γαστρικού αυτού σάκου που περιορίζει την γαστρική κένωση. Δημιουργείται λοιπόν ένα γαστρικό reservoir με μειωμένη χωρητικότητα. Η επέμβαση αυτή ήταν ιδιαίτερα δημοφιλής την δεκαετία του 1980 αλλά η αρχική της τουλάχιστον μορφή έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί σήμερα αφενός λόγω της αδυναμίας διατήρησης της απώλειας

βάρους μακροχρόνια και των συνοδών επιπλοκών αφετέρου λόγω της εμφάνισης της νέας και ασφαλέστερης μεθόδου του γαστρικού δακτυλίου [38].

3.2.β. Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος

Η επέμβαση αυτή επιτυγχάνει απώλεια βάρους μέσω μειωμένης πρόσληψης τροφής. Τοποθετείται ένας ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος από σιλικονούχο υλικό κυκλικά γύρω από το εγγύς τμήμα του στομάχου, ακριβώς κάτω από την γαστροοισοφαγική συμβολή, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την χωρητικότητα του στομάχου μέσω της δημιουργίας ενός γαστρικού σάκου αρχικής χωρητικότητας 30ml περίπου. Ο δακτύλιος συνδέεται μέσω ενός στενού σωλήνα με ένα υποδόριο *port*. Η έγχυση ή απόσυρση ορού στο *port* επιτρέπει την ρύθμιση του δακτυλίου, σφίγγοντας ή χαλαρώνοντας τον αναλόγως με την συμπτωματολογία και την επιθυμητή απώλεια βάρους. Το πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι ότι στην περίπτωση υπερβολικού εμέτου ή παλινδρόμησης μετά την επέμβαση (δηλαδή, όταν η έξοδος του θύλακα είναι πολύ στενή) μπορεί να μειωθεί η ένταση του γαστρικού δακτυλίου. [39]



Εικόνα 4. Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος [40]

3.2.γ.Επιμήκης γαστρεκτομή/ Γαστρικό μανίκι

Στην τεχνική αυτή αφαιρείται το αριστερό πλευρικό τμήμα του άντρου, σώματος και θόλου του στομάχου από το μεσαίο τμήμα, χρησιμοποιώντας μια αλληλουχία συρραπτικών ινών. Ο "μεγαλύτερος στόμαχος" απομακρύνεται από την κοιλιακή κοιλότητα, αφήνοντας το μικρότερο, αριστερό καμπυλόγραμμα, στενό στόμαχο. Ο πυλωρός διατηρείται όπως και η συνηθισμένη σύνδεση με το δωδεκαδάκτυλο. Σημειώνεται ότι η επέμβαση του γαστρικού μανικιού αποτέλεσε αρχικά το πρώτο βήμα της επέμβασης της μεθόδου της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης με δωδεκαδακτυλική εκτροπή. Χρησιμοποιείται με επιτυχία ως πρώτο στάδιο σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου νοσογόνα παχύσαρκων ασθενών, πριν από την οριστική χειρουργική

αποκατάσταση (συνήθως με RYGB) αλλά εφαρμόζεται πλέον και μεμονωμένα λόγω της υψηλής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μεθόδου [41].

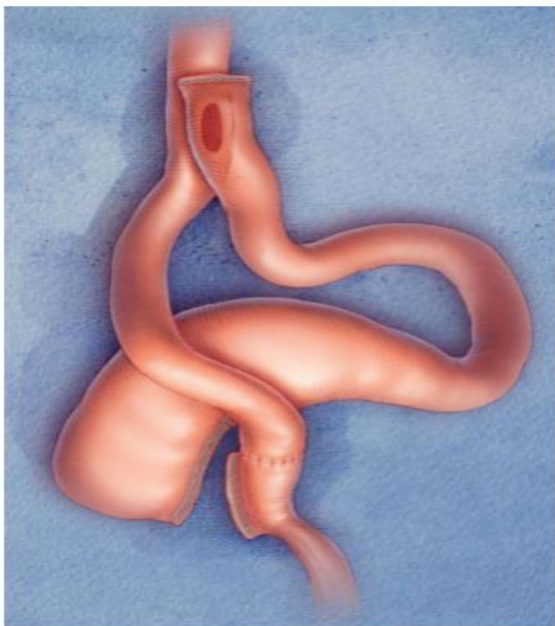


Εικόνα 5. Γαστρικό μανίκι [40]

3.2.δ.Γαστρική παράκαμψη κατά Roux en Y

Η γαστρική παράκαμψη κατά Roux en Y αποτελεί το gold standard της βαριατρικής χειρουργικής σήμερα. Η τεχνική της γαστρικής παράκαμψης εφαρμόστηκε για πρώτη φορά πριν από πάνω από 40 έτη και έχει υποστεί έκτοτε ποικίλες τροποποιήσεις και εξελίξεις. Σήμερα η πιο κοινή εκδοχή της είναι η λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη κατά Roux en Y. Κατά την μέθοδο αυτή ο γαστρικός όγκος περιορίζεται με την δημιουργία ενός μικρού γαστρικού θυλάκου χωρητικότητας γύρω στα 30ml, και η ροή των θρεπτικών συστατικών εκτρέπεται από το στόμαχο κατευθείαν στην εγγύς νήστιδα μέσω μιας γαστρονηστιδικής αναστόμωσης που οδηγεί σε 3 έλικες: 1. τη χολοπαγκρεατική έλικα, από το σύνδεσμο του Treitz ως την νηστιδο-νηστιδοαναστόμωση, μεταφέρει χολή και παγκρεατικά υγρά, 2. μία έλικα σίτισης

μήκους 100-150 εκ, με γαστρονησιδική αναστόμωση κατά Roux en Y και 3. ένα κοινό κανάλι από την εντεροεντεροαναστόμωση στην ειλεοκολική βαλβίδα [42]. Ο μηχανισμός δράσης της επέμβασης αυτής περιλαμβάνει το συνδυασμό της μείωσης της γαστρικής χωρητικότητας, αλλαγές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού (αυξημένη γαστρική κένωση), νευρο-ορμονικές αλλαγές λόγω αναδιάταξης της ανατομίας του πεπτικού συστήματος και της διαφορετικής πορείας που ακολουθούν τα θρεπτικά συστατικά.



Εικόνα 6. Γαστρική παράκαμψη κατά Roux en Y [40]

3.2.ε.Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή

Στις δύο αυτές τεχνικές πραγματοποιείται αρχικά μια μερική γαστρεκτομή, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας γαστρικός θύλακας χωρητικότητας 100-150ml. Στην χολοπαγκρεατική παράκαμψη (BPD) πραγματοποιείται μερική γαστρεκτομή με γαστρονησιδική ή γαστρο-ειλεϊκή αναστόμωση και στη συνέχεια αυτή η έλικα στίσεως αναστομώνεται με την χολοπαγκρεατική έλικα. Στην χολοπαγκρεατική παράκαμψη με

δωδεκαδακτυλική εκτροπή (BPD-DS) πραγματοποιείται αρχικά επιμήκης γαστρεκτομή (γαστρικό μανίκι) με διατήρηση του πυλωρού και έπειτα δωδεκαδακτυλο-ειλεϊκή αναστόμωση. Θεωρείται ότι η BPD-DS σχετίζεται με λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με την κλασική μέθοδο. Και στις δύο επεμβάσεις το μήκος της κοινής έλικας, που μεταφράζεται στον χρόνο που γίνεται η πέψη και η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, καθορίζει τον βαθμό της δυσαπορρόφησης [39].



Εικόνα 1. Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή [40]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Σκοπός

Η παρούσα ανασκόπηση εκπονήθηκε στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Σκοπός της είναι να ανασκοπήσει κριτικά την υπάρχουσα βιβλιογραφία και να εκτιμήσει τα δεδομένα για τον ρόλο της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD. Πιο αναλυτικά, θα αναφερθεί η επίδραση της κάθε βαριατρικής επέμβασης ξεχωριστά (για τις πιο συνήθεις από αυτές) στο φάσμα της NAFLD και των σχετιζόμενων με αυτή παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης θα γίνει αναφορά στους πιθανότερους μηχανισμούς με τους οποίους βελτιώνει η βαριατρική χειρουργική την NAFLD.

2.Μέθοδος

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ολοκληρώθηκε τον Ιανουάριο του 2020 οπότε άρθρα και μελέτες που δημοσιεύτηκαν μεταγενέστερα δεν περιλαμβάνονται.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε από επιλεγμένα άρθρα και μελέτες της βάσης δεδομένων του PubMed® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στα αποτελέσματα της εργασίας είχαν τον περιορισμό να αφορούν ικανό δείγμα ασθενών (≥ 50 ασθενείς) για την εξαγωγή όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστων συμπερασμάτων. Επιπρόσθετα ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές άρθρων τα οποία επελέγησαν, ανασκοπήθηκαν εκ νέου, ιδιαίτερα αναφορές που κρίθηκαν ιδιαίτερου επιστημονικού ενδιαφέροντος και με συνάφεια προς το θέμα.

3. Αποτελέσματα

Πληθώρα μελετών έχουν αναφερθεί στις αλλαγές στην ιστολογία του ήπατος συγκρίνοντας βιοψίες που πραγματοποιήθηκαν κατά την διάρκεια βαριατρικού χειρουργείου και ακολούθως μετεγχειρητικά. Είναι γνωστό από προηγούμενες ανασκοπήσεις ότι στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ασθενών με NAFLD και NASH που υποβάλλονται σε βαριατρικό χειρουργείο με τις σύγχρονες τεχνικές, η ιστολογία του ήπατος βελτιώνεται. Μικρού βαθμού επιδείνωση είτε στην στεατοηπατίτιδα είτε στην ίνωση του ήπατος έχει παρατηρηθεί, χωρίς όμως να έχει συσχετισθεί με το είδος της επέμβασης. Πολύ περιορισμένα είναι τα στοιχεία για την επίδραση της βαριατρικής επέμβασης σε ασθενείς με κίρρωση, καθώς οι χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κίρρωση θεωρούνται υψηλού κινδύνου [43]. Δεδομένα για κάθε επέμβαση ξεχωριστά παρατίθενται παρακάτω.

Συγγραφέας	Έτος	N (ασθενείς)	Μέθοδος	Follow-up(μήνες)	Βιοψίες πριν/μετά
Silverman et al	1995	91	RYGB	18,4	+/+
Mattar et al	2005	70	LAGB+SG+RYGB	15 ± 9	+/+
Mottin et al	2005	90	RYGB	12	+/+
Taitano et al	2015	160	RYGB+AGB	31±26	+/+
Weiner et al	2010	116	RYGB+AGB+BPD-DS	18.6±8.3	+/+
Mathurin, P., et al.	2009	381	RYGB+AGB+BIB	50 ± 7.8	+/+
Xourafas et al	2012	756	RYGB+AGB	36	-/-
Caiazzo et al	2014	578	RYGB+AGB	12 – 60	+/+
Moretto et al	2012	78	RYGB	Μη διαθεσιμο	+/+
Nickel et al	2018	100	RYGB+SG	12.5	-/-
Karz et al	2011	236	SG	12	+/-
Algooneh et al	2016	84	SG	12 – 60	-/-
Ruiz-Tovar et al	2017	50	SG	12	-/-
Dixon et al	2006	60	AGB	29.5 ± 16	+/+

Tan, C.H., et al.	2018	308	GB, AGB, SG	120	+/-
Kral et al	2004	104	BPD	41±25	+/+
Keshishian et al	2005	78	BPD-DS	6-36	+/+
Luyckx et al	1998	69	VBG, AGB	27±15	+/+
Stratopoulos et al	2005	51	VBG	18±9.6	+/+

RYGB: Roux-en-Y Gastric Bypass, LAGB: Laparoscopic Adjustable Gastric Banding, SG: Sleeve Gastrectomy, BPD-DS: biliopancreatic diversion with duodenal switch, BIB: intragastric balloon, AGB: adjustable gastric band, VBG: Vertical banded gastroplasty, (+): πραγματοποιήθηκε βιοψία πριν/μετά τη χειρουργική επέμβαση, (-): δεν πραγματοποιήθηκε βιοψία πριν/μετά τη χειρουργική επέμβαση

3.1.Επίδραση βαριατρικών επεμβάσεων στην NAFLD

3.1.α.Γαστρική παράκαμψη (Roux-en-Y Gastric Bypass)

Ποικίλες μελέτες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου της γαστρικής παράκαμψης τόσο στην απώλεια βάρους όσο και στην ευνοϊκή επίδραση στην NAFLD, ενώ συχνά γίνεται λόγος για την υπεροχή της μεθόδου αυτής έναντι των υπολοίπων.

Τα πρώτα στοιχεία σχετικά με την RYGB προέρχονται από την αναδρομική μελέτη των *Silverman et al* [44] το 1995 και αφορούν 91 παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν στην επέμβαση. Οι βιοψίες ήπατος πραγματοποιήθηκαν με βελόνη TruCut κατά την διάρκεια της επέμβασης και 2-61 μήνες μετά. Στην πλειοψηφία των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση της στεάτωσης του ήπατος μετά το χειρουργείο, σε 5 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε μεταβολή, ενώ 3 ασθενείς φαίνεται να παρουσίασαν αυξημένη στεάτωση του ήπατος. Οι προεγχειρητικές βιοψίες ήπατος ανέδειξαν παρουσία περικολποειδικής ίνωσης σε 13 ασθενείς, η οποία υπέστρεψε ή μειώθηκε στους περισσότερους, ενώ αμετάβλητη παρέμεινε σε 2. Ένας ασθενής ανέπτυξε νέα περικολποειδική ίνωση την περίοδο του follow-up. Ο βαθμός της ηπατικής στεάτωσης τόσο πριν όσο και μετά την γαστρική παράκαμψη συσχετιζόταν με το σωματικό βάρος

και τον ΔΜΣ σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με τον βαθμό της ηπατικής ίνωσης, και πιο συγκεκριμένα η διαπίστωση ότι οι θεραπευόμενοι με ινσουλίνη διαβητικοί ασθενείς βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς. Δυστυχώς όμως η μελέτη αυτή περιελάμβανε μικρό αριθμό διαβητικών ατόμων (14 ασθενείς). Επίσης ένα σαφές μειονέκτημα της μελέτης είναι τα μη αυστηρά κριτήρια ένταξης, καθώς περιελήφθησαν ασθενείς με παρελθούσα ή ενεργό κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, κατάχρηση φαρμακευτικών ουσιών και ιστορικό ηπατίτιδας, καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν την ηπατική λειτουργία και αποτελούν συγχυτικό παράγοντα.

Οι *Mattar et al* [45] μελέτησαν προοπτικά 70 ασθενείς μετά από λαπαροσκοπικό βαριατρικό χειρουργείο, η πλειοψηφία των οποίων έγινε με την μέθοδο RYGB (41 ασθενείς). Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε διαδερμική βιοψία ήπατος με βελόνα TruCut κατά το χειρουργείο και δεύτερη βιοψία ήπατος 15±9 μήνες μετά και τα ιστολογικά παρασκευάσματα βαθμολογήθηκαν ως προς την παρουσία στεάτωσης/φλεγμονής/ίνωσης με βάση την ταξινόμηση κατά Brunt. Παρατηρήθηκε μείωση της στεάτωσης και της φλεγμονής στο 37% των ασθενών, της ίνωσης στο 20% των ασθενών καθώς και της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου από 70% σε 14%. Συνολικά σημειώθηκαν ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους και την ιστολογία του ήπατος σε όλους τους ασθενείς αλλά η RYGB φαίνεται ότι υπερείχε συγκρινόμενη με τις άλλες μεθόδους (Sleeve gastrectomy, AGB). Οι ασθενείς της ομάδας RYGB εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους μέχρι την στιγμή της δεύτερης βιοψίας ήπατος (68% έναντι 39%, RYGB έναντι των υπολοίπων, αντίστοιχα, $P<0.001$). Το 93% παρουσίασε βελτίωση του βαθμού της στεάτωσης (φλεγμονής/λίπωσης/ballooning) και το 46% του σταδίου της ίνωσης στην RYGB, ενώ

τα ποσοστά στην ομάδα των περιοριστικών μεθόδων ήταν 66% και 28%, αντίστοιχα. Η μελέτη αυτή πέρα από την ανάδειξη της υπεροχής της RYGB, που εξηγεί την επιλογή της από τους περισσότερους χειρουργούς ως μέθοδο εκλογής, επιβεβαιώνει επίσης την σημασία της απώλειας βάρους για την βελτίωση όλων των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και της NAFLD. Μεταξύ άλλων μετά την απώλεια βάρους βελτιώθηκε (37%) ή θεραπεύτηκε (37%) η υπνική άπνοια, βελτιώθηκε (20%) ή θεραπεύτηκε (52%) η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, βελτιώθηκε (37%) ή θεραπεύτηκε (40%) το άλγος στις αρθρώσεις. Οι συγγραφείς αναφέρουν ως περιορισμό της μελέτης αυτής τη μέθοδο που ελήφθησαν οι διεγχειρητικές βιοψίες ήπατος. Καθώς ελήφθησαν στο τέλος της διαδικασίας, πιεστικά φαινόμενα και χειρισμοί του ήπατος, μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλέον διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα οδηγώντας τελικά σε ψευδή υπερεκτίμηση του βαθμού της ηπατικής φλεγμονής.

Στην αναδρομική μελέτη των *Mottin et al* [46] περιλαμβάνονται 90 παχύσαρκοι ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε βιοψία ήπατος κατά την RYGB και ένα χρόνο μετά. Στους πρώτους 49, η πρώτη βιοψία ελήφθη χειρουργικά ενώ στους υπόλοιπους 41 δια βελόνης κατά την διάρκεια του χειρουργείου. Η επαναληπτική βιοψία ελήφθη διαδερμικά δια βελόνης σε όλους του ασθενείς. Το 82,2% των ασθενών παρουσίαζε στεάτωση, η οποία βελτιώθηκε σημαντικά μετά την απώλεια βάρους ένα χρόνο μετά το χειρουργείο, με την μεγαλύτερη βελτίωση να παρατηρείται στα άτομα με το υψηλότερο ποσοστό απώλειας σωματικού βάρους. Το 54,4% μάλιστα παρουσίασε πλήρη ύφεση και φυσιολογική ιστολογική εικόνα ήπατος. Η στεάτωση δεν επιδεινώθηκε σε κανέναν ασθενή της παρούσας μελέτης, ενώ στοιχεία για αλλαγές στην ηπατική ίνωση μετά την RYGB δεν αναφέρονται. Δεν διαπιστώθηκε άλλος παράγοντας εκτός από την σημαντική απώλεια βάρους που θα μπορούσε να

συμβάλλει στην βελτίωση της στεάτωσης. Ένα πλεονέκτημα που ξεχωρίζει την παρούσα μελέτη από τις υπόλοιπες είναι ότι η επαναληπτική βιοψία πραγματοποιήθηκε συστηματικά σε όλους ένα έτος μετά το χειρουργείο, ενώ στην πλειοψηφία των μελετών πραγματοποιείται σε διαφορετικές μετεγχειρητικές περιόδους, την στιγμή συνήθως που απαιτείται ένα δεύτερο χειρουργείο. Ωστόσο ως μειονέκτημα θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε την έλλειψη ομοιομορφίας του δείγματος όσον αφορά την τεχνική λήψη της πρώτης βιοψίας.

Για την διερεύνηση της επίδρασης της βαριατρικής χειρουργικής στην ιστολογική εξέλιξη της NASH σε 284 ασθενείς που διαγνώστηκαν με διεγχειρητική βιοψία ήπατος, οι *Weiner et al* [47] πραγματοποίησαν δεύτερη βιοψία ήπατος στους 116 μετά από $18,6 \pm 8,3$ μήνες. Η πλειοψηφία των ασθενών υπεβλήθη σε RYGB ενώ οι υπόλοιποι σε AGB και BPD-DS. Η δεύτερη βιοψία ανέδειξε πλήρη ύφεση της NAFLD στο 82,8% και μόνο στο 13,8% NAFLD τύπου 1 (ήπια στεάτωση χωρίς φλεγμονή). Οι περιπτώσεις με NAFLD τύπου 1 αφορούσαν μάλιστα σε ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε RYGB αλλά σε AGB με ανεπαρκή απώλεια σωματικού βάρους. Πλήρης ύφεση της νεκρωτικής και φλεγμονώδους δραστηριότητας παρατηρήθηκε στο 93,1% των ασθενών ενώ από τους 12 ασθενείς που εμφάνιζαν ίνωση στην αρχική βιοψία, στους 10 υποχώρησε πλήρως και στους 2 παρουσίασε βελτίωση. Σημαντικά αποτελέσματα σημειώθηκαν επίσης όσον αφορά την απώλεια βάρους και λοιπές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (αρτηριακή υπέρταση, ΣΔτ2). Δυστυχώς τα στοιχεία για τον σχεδιασμό της μελέτης και τις μεθόδους της (είδος βιοψίας ήπατος) είναι ελλιπή.

Η αναδρομική μελέτη των *Taitano et al* [48] περιέλαβε 160 παχύσαρκους ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε RYGB βαριατρικό χειρουργείο (εκτός μικρού αριθμού όπου εφαρμόστηκε η μέθοδος του AGB). Βιοψίες ήπατος ελήφθησαν διεγχειρητικά δια βελόνης TruCut και 31 ± 26 μήνες μετά κατά την διάρκεια επαναληπτικού χειρουργείου,

και τα ιστολογικά παρασκευάσματα βαθμολογήθηκαν ως προς την παρουσία στεάτωσης/φλεγμονής/ίνωσης με βάση την ταξινόμηση κατά Brunt. Οι αρχικές βιοψίες εμφάνισαν στεάτωση στο 77%, λοβιακή φλεγμονή στο 39% και χρόνια πυλαία φλεγμονή στο 56%. Στεατοηπατίτιδα ήταν παρούσα στο 27%. Ίνωση βαθμού 2–3 υπήρχε στο 27% και κίρρωση υπήρχε σε έναν ασθενή. Μετά το χειρουργείο, η στεάτωση υφέθηκε στα τρία τέταρτα των ασθενών, η στεατοηπατίτιδα υποχώρησε στο 90% των ασθενών και η ίνωση υποχώρησε σε περισσότερους από τους μισούς. Μάλιστα, η γεφυροποιός ίνωση υποχώρησε στο 29%, βελτιώθηκε στο 29% και δεν επιδεινώθηκε στο 29%. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ απώλειας βάρους και βελτίωσης ή επιδείνωσης ιστολογικών χαρακτηριστικών. Η μελέτη έχει διάφορους περιορισμούς που σχετίζονται με την αναδρομική της φύση και το γεγονός ότι οι επακόλουθες βιοψίες ήπατος δεν είχαν προγραμματιστεί εκ των προτέρων, επομένως είναι άγνωστο εάν οι ασθενείς λάμβαναν φάρμακα ή άλλες θεραπείες που μπορεί να έχουν βελτιώσει ή επιδεινώσει την ιστολογία του ήπατος. Επίσης η μη πραγματοποίηση της δεύτερης βιοψίας ήπατος σε συγκεκριμένο χρόνο καθιστά δύσκολο να αξιολογήσει κανείς με ακρίβεια την εξέλιξη της NAFLD μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Παρόλ'αυτά, η μελέτη αυτή αποτελεί μια σημαντική συμβολή στην βιβλιογραφία καθώς αξιολόγησε μια από τις μεγαλύτερες ομάδες ασθενών με ηπατικές βιοψίες πριν και μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση.

Μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που χρησιμοποίησαν την ιστολογία του ήπατος ως βασικό κριτήριο για την εκτίμηση της επίδρασης της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD, ήταν η προοπτική μελέτη των *Mathurin et al* [49]. Περιελάμβανε 381 παχύσαρκους ασθενείς και αξιολόγησε την ιστολογική εικόνα του ήπατος 1 και 5 χρόνια μετά από το βαριατρικό χειρουργείο. Ανάμεσα στις μεθόδους βαριατρικής εφαρμόστηκε και η RYGB. Παρατηρήθηκε μείωση στην στεάτωση του ήπατος από

37,4% σε 16% μετά το χειρουργείο καθώς και μείωση κατά μέσο όρο στο NAFLD fibrosis score από 1,97 σε 1. Επιπλέον, το ποσοστό των ασθενών με πιθανή ή σίγουρη NASH μειώθηκε σημαντικά στην 5ετία, από 27,4% σε 14,2%. Η μεγαλύτερη βελτίωση σημειώθηκε ένα χρόνο μετά το χειρουργείο και έμεινε σταθερή τα επόμενα 5 χρόνια. Ωστόσο στη συγκεκριμένη μελέτη σημειώθηκε μια αύξηση στην ίνωση του ήπατος, με το 95,7% των ασθενών όμως να διατηρούν ένα NAFLD fibrosis score $<$ ή $=$ 1. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η άποψη που διαμορφώνεται στην μελέτη αυτή, ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα στεάτωσης και ballooning και ότι μάλιστα ίσως να συμβάλλει περισσότερο στην βελτίωση της ηπατικής νόσου από την απώλεια βάρους αυτή καθ'αυτήν (η οποία συσχετίζεται και με την επιδείνωση της ηπατικής ίνωσης). Η αξία των αποτελεσμάτων αυτών έγκειται τόσο στο μεγάλο αριθμό δείγματος της μελέτης όσο και στο μεγάλο follow-up (5 έτη) που δίνει την ευκαιρία για την εξαγωγή μακροπρόθεσμων συμπερασμάτων. Δυστυχώς όμως δεν διευκρινίζεται η μεθοδολογία της ηπατικής βιοψίας.

Οι *Xourafas et al* [48] δεν χρησιμοποίησαν το gold standard της βιοψίας ήπατος για την διεξαγωγή της μελέτης τους και αυτό την καθιστά αυτόματα λιγότερο αξιόπιστη. Χρησιμοποιώντας την αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) ως έμμεσο δείκτη της λιπώδους νόσου του ήπατος και του αυξημένου κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εξέτασαν αναδρομικά την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής με RYGB ή AGB στην τιμή της ALT σε 756 ασθενείς. Και οι δύο μέθοδοι επέφεραν σημαντική μείωση στα επίπεδα της ALT ήδη από τον τρίτο μήνα μετά το χειρουργείο και η τιμή παρέμεινε διατηρημένη στα ίδια επίπεδα τουλάχιστον για τα ακόλουθα 3 έτη. Ο βαθμός της μείωσης της ALT ήταν ανεξάρτητος από την απώλεια σωματικού βάρους. Πιο ειδικά στους ασθενείς με ΣΔτ2 η μείωση στην τιμή της ALT σχετίστηκε με βελτίωση στην νόσο ενώ στους ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία

με ινσουλίνη παρέμειναν υψηλά και τα επίπεδα της ALT. Παρά το μεγάλο δείγμα της μελέτης αυτής (το μεγαλύτερο ανάμεσα στις μελέτες που παρουσιάζονται σε αυτή την ανασκόπηση) και το ενδιαφέρον που παρουσιάζει ως προς την χρήση της ALT ως βιοδείκτη μεταβολικής βελτίωσης μετά από βαριατρικό χειρουργείο, υπόκεινται σε αρκετούς περιορισμούς. Διαμορφώνεται η υπόθεση ότι η μείωση της ALT οφείλεται στην μείωση του σπλαχνικού λίπους χωρίς ωστόσο αυτό να επιβεβαιώνεται με δεδομένα προερχόμενα από βιοψία ήπατος ή από απεικόνιση προ και μετεγχειρητικά. Επίσης λόγω του σχεδιασμού της μελέτης δεν υπάρχουν πλήρη δεδομένα για την χρήση φαρμακευτικών ουσιών προ και μετεγχειρητικά καθώς και βαθμό της NAFLD προεγχειρητικά, παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της ALT.

Ακόμα μία από τις μεγαλύτερες μελέτες είναι αυτή των *Caiazzo et al* [48]. Εξέτασε προοπτικά 578 ασθενείς που υπεβλήθησαν είτε σε RYGB είτε σε AGB με σκοπό να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα αυτών στην θεραπεία της λιπώδους νόσου του ήπατος και να γίνει σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων. Πραγματοποιήθηκε μια πρώτη βιοψία ήπατος κατά το χειρουργείο (δεν διευκρινίζεται η μεθοδολογία) και μία δεύτερη διαδερμικά, 1 και 5 έτη μετά, και τα δείγματα εξετάστηκαν ιστολογικά και αξιολογήθηκαν με βάση το NAS score. Οι μελετητές κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η RYGB επιφέρει σημαντική, ταχύτερη και μεγαλύτερη απώλεια βάρους μετά από 5 έτη καθώς και μεγαλύτερη βελτίωση στις παραμέτρους της NAFLD συγκριτικά με την AGB. Η επιπλέον ανάλυση των στοιχείων απέδειξε πως η υπεροχή της RYGB δεν οφείλεται μόνο στην απώλεια βάρους και πως ο ΣΔτ2 αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του μετεγχειρητικού αποτελέσματος. Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρεται η μη τυχαιοποίηση του δείγματος, στοιχείο όμως το οποίο αποτελεί κοινό παρανομαστή όλων των μελετών, και το γεγονός ότι η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης βασίστηκε στις προτιμήσεις του ασθενούς, γεγονός το

οποίο προκάλεσε μικρές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των δύο ομάδων. Αξίζει να αναφερθεί ότι αποκλείστηκαν από την μελέτη ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επαναληπτικό χειρουργείο, το οποίο διαφοροποιεί την μελέτη αυτή από την πλειοψηφία των μελετών όπου η επαναληπτική βιοψία πραγματοποιείται συνήθως κατά την διάρκεια επαναληπτικού χειρουργείου για τυχόν επιπλοκή ή τροποποίηση. Συνολικά, λόγω του μεγάλου δείγματος και του μεγάλου follow-up αλλά και του προσεκτικού σχεδιασμού της, μπορεί να θεωρηθεί μια από τις σημαντικότερες μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας επί του θέματος.

Η αναδρομική μελέτη των *Moretto et al* [50] περιελάμβανε 78 παχύσαρκους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RYGB. Πραγματοποιήθηκαν βιοψίες ήπατος κατά την αρχική φάση της επέμβασης με βελόνα Trucut, και μετά την απώλεια βάρους είτε κατά την διάρκεια επαναληπτικού χειρουργείου με την ίδια μέθοδο, είτε διαδερμικά με βελόνη ίδιου μεγέθους. Τα ιστολογικά παρασκευάσματα αξιολογήθηκαν από παθολογοανατόμο ως προς την βαθμό της στεάτωσης/φλεγμονής/ballooning. Ως προς την ίνωση βαθμολογήθηκαν με βάση το Brazilian Pathology Society classification [51]. 35 ασθενείς (44,9%) είχαν ίνωση, από τους οποίους 31 παρουσίαζαν περικολποειδική και/ή λοβιδιακή ίνωση, 4 μόνο πυλαία ίνωση και 7 εμφάνιζαν και λοβιδιακή και πυλαία ίνωση. Η παρουσία ίνωσης σχετίστηκε με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας. Μετά την απώλεια βάρους μόλις 19 από αυτούς βρέθηκαν να έχουν ίνωση, όμως 5 ασθενείς ελεύθεροι ίνωσης στην πρώτη βιοψία, φαίνεται να ανέπτυξαν κατά την διάρκεια του follow up. Αν και η απώλεια βάρους συσχετίστηκε με την επιδείνωση της ίνωσης σε ορισμένους ασθενείς, στην πλειοψηφία συσχετίστηκε με βελτίωση ή μη μεταβολή. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαν περιορισμό της μελέτης τους περιορισμούς της ίδιας της μεθόδου της ηπατικής βιοψίας, καθώς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με μετεγχειρητική ίνωση ήταν οι ασθενείς με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος,

υποδηλώνοντας ότι η ίνωση μπορεί να έχει συσχετιστεί με το μέγεθος του δείγματος. Ωστόσο η παρατήρηση αυτή δεν είναι σε θέση να αμφισβητήσει την αξιοπιστία του αποτελέσματος καθώς η βιοψία ήπατος παραμένει μέχρι και σήμερα το gold standard. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη των *Nicke/ et al* [52] εξετάστηκαν 100 παχύσαρκοι ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν είτε σε RYGB είτε σε SG. Η NAFLD αξιολογήθηκε προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά με τον βαθμό ηπατικής ακαμψίας μετρημένο με ελαστογραφία ήπατος και με σχετικά scores αξιολόγησης της ίνωσης (AST/ALT ratio, NAFLD fibrosis, APRI score, BARD score) αλλά και εργαστηριακές εξετάσεις (ALT, AST, και GGT). 12,5 μήνες μετά το χειρουργείο διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ηπατικής ίνωσης και της ηπατικής ακαμψίας. Φάνηκε μάλιστα ότι με την RYGB επιτεύχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση της ηπατικής ακαμψίας ενώ σημειώνεται ότι δεν αποδείχθηκε σαφής συσχέτιση της NAFLD με την απώλεια βάρους, γεγονός που υποδεικνύει για ακόμα μια φορά την ύπαρξη πρόσθετων μηχανισμών μέσω των οποίων η βαριατρική χειρουργική επηρεάζει την NAFLD. Αδυναμία της μελέτης αποτελεί η μη χρήση της gold standard τεχνικής της ηπατικής βιοψίας για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Ωστόσο αποτελεί μια καλή μελέτη, με ικανό δείγμα ασθενών που χρησιμοποιεί απεικονιστικές τεχνικές που ανήκουν άλλωστε στα αποδεκτά μέσα αξιολόγησης της βαρύτητας της NAFLD.

3.1.β.Επιμήκης γαστρεκτομή ή γαστρικό «μανίκι» (LSG) / Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (AGB)

Η λαπαροσκοπική LSG ανήκει στις περιοριστικές μεθόδους της βαριατρικής χειρουργικής. Αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο, που η απώλεια βάρους που επιφέρει κυμαίνεται κάπου μεταξύ αυτής της RYGB και του AGB [53, 54].

Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν ανευρέθησαν μελέτες στις οποίες το follow-up για την επίδραση της επέμβασης SG στην λιπώδη νόσο του ήπατος έγινε με βιοψίες ήπατος. Εξάιρεση αποτελεί μια μικρή υποομάδα 23 ασθενών που υπεβλήθη σε SG στη μελέτη των *Mattar et al* [45] και εκτιμήθηκαν με δεύτερη βιοψία ήπατος μετά από 13 ± 6 μήνες. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά ως προς την απώλεια βάρους και την λιπώδη νόσο του ήπατος αλλά φτωχότερα σε σύγκριση με την στην RYGB. Παρά την ισχύ που προσδίδει το γεγονός ότι έχει χρησιμοποιηθεί βιοψία ήπατος προ και μετά χειρουργείου και μάλιστα δια βελόνης, η υποομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε SG είναι αρκετά μικρή σε αριθμό.

Η προοπτική μελέτη των *Karz et al* [55] εξέτασε 236 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε SG για την παρουσία NASH με διεγχειρητική βιοψία δια βελόνης Trucut και τα ιστολογικά παρασκευάσματα αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Brunt. Η εξέλιξη της NASH και των σχετικών συν-νοσηροτήτων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα, 1 και 3 έτη μετά το χειρουργείο. Μια σημαντική βελτίωση της AST, ALT, των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης σημειώθηκε στους 87 ασθενείς με NASH. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως η απώλεια βάρους ήταν μικρότερη στους ασθενείς με NASH και υψηλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Αξίζει να σημειωθεί επίσης η ευνοϊκή επίδραση της SG στον σακχαρώδη διαβήτη όπως αυτή εκφράζεται από την ομαλοποίηση της HbA1c στους 21 από 23 ασθενείς με υψηλά επίπεδα HbA1c προεγχειρητικά.

Η αναδρομική μελέτη των *Algooneh et al* [56] περιλαμβάνει 84 ασθενείς που διαγνώστηκαν πριν το χειρουργείο για SG με NAFLD με βάση υπερηχογραφικά κριτήρια και εκτιμήθηκαν για την εξέλιξη της νόσου με επαναληπτικά υπερηχογραφήματα και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά 1-5 έτη μετά το χειρουργείο. Εικοσιένας (25%) ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη και 6 (7%) υπέρταση. Το

λιπώδες ήπαρ, ωστόσο, δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την αντιμετώπιση του διαβήτη ή της υπέρτασης. Υπήρχε όμως πολύ ισχυρή συσχέτιση μεταξύ μετεγχειρητικού ΔΜΣ και NAFLD, όπου οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ΔΜΣ 25–30kg/m² πετυχαίνουν μεγαλύτερη ύφεση της NAFLD. Η απώλεια σωματικού βάρους εκφράστηκε και σε % Excess Weight Loss (%EWL), δηλαδή ποσότητα βάρους που ξεπερνά το ιδανικό σωματικό βάρος. Το 56% των ασθενών παρουσίασε πλήρη ύφεση της νόσου με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται στους ασθενείς με >50 και ιδανικά >70% EWL. Ενδιαφέρον όμως παρουσιάζει και το γεγονός ότι ακόμα και με απώλεια βάρους >30% EWL διαπιστώθηκαν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αυτή η μελέτη συνοδεύεται από ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, τη χρήση ακτινολογικών διαγνωστικών κριτηρίων αντί για το gold standard της βιοψίας ήπατος. Το γεγονός ότι οι υπέρηχοι εξαρτώνται από τον χειριστή, μειώνει περαιτέρω τη διαγνωστική ισχύ αυτού του εργαλείου. Η υπερηχογραφική διάγνωση έχει επίσης ένα όριο στην ανίχνευση του βαθμού ηπατικής νόσου σε σύγκριση με την ιστοπαθολογία, η οποία παρέχει περισσότερες πληροφορίες προς ανάλυση και εξαγωγή συμπερασμάτων. Ίσως μια παρόμοια μελέτη στο μέλλον με μεγαλύτερο δείγμα να προσέφερε περισσότερη στατιστική ισχύ για τον προσδιορισμό της συσχέτισης της μεθόδου του SG και της NAFLD.

Παρομοίως, βασιζόμενοι στα ευρήματα του υπερηχογραφικού ελέγχου και οι *Ruiz-Tovar et al* στη προοπτική μελέτη τους [57] αναγνώρισαν και κατέταξαν την στεάτωση του ήπατος σε 50 παχύσαρκους ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε SG, προεγχειρητικά και ένα έτος μετά το χειρουργείο. Μείωση της στεάτωσης παρατηρήθηκε στο 95% των ασθενών, ενώ πλήρης υποστροφή στο 90,5% των ασθενών που παρουσίαζαν και προεγχειρητικά. Δευτερεύοντα αποτελέσματα, ύστερα από ανάλυση των δεδομένων λαμβάνοντας υπόψη την ηπατική βιοχημεία και το

λιπιδαιμικό προφίλ, κατέδειξαν θετική συσχέτιση της στεάτωσης του ήπατος με την AST, ALT και αρνητική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη. Κύριος περιορισμός της μελέτης είναι και εδώ ότι η NAFLD αξιολογήθηκε υπερηχογραφικά και όχι με βιοψία ήπατος. Παρουσιάζει όμως ενδιαφέρον από την μία η υψηλή αποτελεσματικότητα της μεθόδου του SG και από την άλλη η συσχέτιση του βαθμού της στεάτωσης με τα ηπατικά ένζυμα και την HDL καθώς και η πρόταση για χρήση της ως δείκτη παρακολούθησης μετεγχειρητικά.

Η πιο πρόσφατη μελέτη που περιλαμβάνει στοιχεία για την SG είναι αυτή των *Nickel et al* [52] το 2018, η οποία αναφέρθηκε και προηγουμένως. Αφορούσε 100 παχύσαρκους ασθενείς από τους οποίους οι 59 χειρουργήθηκαν με μέθοδο SG και οι υπόλοιποι με RYGB. 12,5 μήνες μετά το χειρουργείο διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ηπατικής ίνωσης και ακαμψίας όπως εκτιμήθηκε με ελαστογραφία ήπατος καθώς και σχετικών score, με την RYGB να αποδεικνύεται πιο αποτελεσματική σε σχέση με την SG.

Ο AGB αποτελεί την πρώτη ελάχιστα επεμβατική διαδικασία για την νοσογόνο παχυσαρκία [58]. Έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική στη μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας σωματικού βάρους, σε ασθενείς με μετρίου βαθμού παχυσαρκία, σε σύγκριση με την αλλαγή του τρόπου ζωής, τις υποθερμιδικές δίαιτες και την αλλαγή τρόπου ζωής [59]. Μικρός αριθμός μελετών που να αφορούν την επίδραση του AGB στην NAFLD εντοπίστηκε στην βιβλιογραφία.

Οι *Dixon et al* [60] στην προοπτική μελέτη τους έλαβαν βιοψίες ήπατος σε 60 νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς κατά την τοποθέτηση AGB και επαναληπτική $29,5 \pm 10$ μήνες μετεγχειρητικά. Όλες οι βιοψίες ήπατος, διεγχειρητικές και μη, ελήφθησαν διαδερμικά δια βελόνης. Κατά την αρχική βιοψία το 50% των ασθενών παρουσίαζαν ιστολογική

εικόνα μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Κατά το follow-up παρατηρήθηκε βελτίωση της στεάτωσης, την φλεγμονής και της ηπατικής ίνωσης μετά την απώλεια βάρους, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, με μόνο 6 (10%) των ασθενών να εξακολουθούν να πληρούν κριτήρια για NASH. Επίσης παρατηρήθηκε βελτίωση των δεικτών ηπατικής βιοχημείας, AST, ALT, γGT ενώ η μείωση της γGT φαίνεται να προβλέπει καλύτερα την εξέλιξη της φλεγμονής, της ίνωσης και της NASH. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης πρέπει να ληφθούν υπόψη καθώς πρόκειται για μια μελέτη με ικανό και ομοιόμορφο δείγμα, με σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την βελτίωση των ιστολογικών χαρακτηριστικών αλλά και την μείωση των ηπατικών ενζύμων μετεγχειρητικά. Επίσης αξιόλογη είναι η παρακολούθηση των εργαστηριακών ευρημάτων παράλληλα με την ιστολογική εικόνα. Η γνώση αυτή μελλοντικά ίσως συμβάλλει στην παρακολούθηση της εξέλιξης του ασθενούς με μη επεμβατικές μεθόδους.

Στοιχεία για την επίδραση του AGB στην ηπατική βιοχημεία και συγκεκριμένα στην αλανινική αμινοτρανσφεράση, η οποία χρησιμοποιείται συχνά ως μέσο ανίχνευσης της NAFLD αλλά και παρακολούθησης, έχουμε και από την μελέτη των *Xourafas et al* [6]. Στη μελέτη αυτή, έγινε φανερό πως τόσο η RYGB όσο και ο AGB επιφέρουν σημαντική μείωση στα επίπεδα της ALT. Η μείωση της ALT είναι παρόμοια ανάμεσα στις δύο επεμβάσεις παρά την στατιστικά σημαντική υπεροχή της RYGB στην μετεγχειρητική απώλεια βάρους, υποδεικνύοντας πως η μείωση της είναι ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους. Λεπτομέρειες και περιορισμοί τη μελέτης αναφέρονται στο προηγούμενο υποκεφάλαιο της RYGB.

Ο AGB ήταν μια από τις τρεις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν από τους *Mathurin et al* [49] για να μελετήσουν την μακροχρόνια επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD (οι άλλες δύο ήταν η RYGB, και biliointestinal bypass BIP). Παρόλο που

το ποσοστό των ασθενών με ηπατική στεάτωση μειώθηκε από 37,4% σε 16% μετά το χειρουργείο, η φλεγμονή παρέμεινε σταθερή και μια σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στην ίνωση στο 20% των ασθενών. Δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τρεις υποομάδες, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στους ασθενείς που διαπιστώθηκε εξέλιξη στην ίνωση του ήπατος παρατηρήθηκε και μεγαλύτερος βαθμός ινσουλινο-αντίστασης. Συσχέτιση της ινσουλινο-αντίστασης παρατηρήθηκε επίσης και όσον αφορά την στεάτωση του ήπατος και το ballooning. Όπως προαναφέρθηκε πρόκειται για μια από τις μεγαλύτερες και σπουδαιότερες μελέτες που ανευρέθησαν στην βιβλιογραφία.

Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη σε ασιατικό πληθυσμό εξετάσθηκαν 307 παχύσαρκοι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική βιοψία ήπατος κατά την διάρκεια βαριατρικού χειρουργείου. Ο βαθμός της NAFLD σε κάθε ιστολογικό παρασκεύασμα εκτιμήθηκε με βάση το NAS score. Απώτερος σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση ενός νέου κλινικού score (C-NASH score) [61]. Ο κίνδυνος για εμφάνιση NASH καθορίστηκε χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία C-NASH πριν από τη χειρουργική επέμβαση και σε 1, 5 και 10 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τον τύπο διαδικασίας που υποβλήθηκαν και αξιολογήθηκαν για τυχόν διαφορές στη βαθμολογία C-NASH. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μεταξύ άλλων ότι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν στην μέθοδο του AGB είχαν μικρότερη απώλεια σωματικού βάρους, υψηλότερο C-NASH score και υψηλότερη πιθανότητα να χαρακτηριστούν ως υψηλού κινδύνου για NASH (5 και 10 έτη μετά το χειρουργείο) συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους. Η μελέτη έχει διάφορους περιορισμούς που σχετίζονται με την αναδρομική φύση της. Δεν πραγματοποιήθηκαν επαναληπτικές βιοψίες ήπατος μετά το χειρουργείο. Θα ήταν ιδανικό αν μπορούσε να ληφθεί ιστολογικό δείγμα για όλους τους ασθενείς μετά τη βαριατρική επέμβαση ώστε

να γίνει σύγκριση των βιοψιών ήπατος και της ηπατικής λειτουργίας προ και μετά βαριατρικού χειρουργείου. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι είναι άγνωστο αν οι ασθενείς που συμμετείχαν λάμβαναν κατά το follow-up φάρμακα ή άλλες θεραπείες που μπορεί να έχουν προκαλέσει αλλαγές στην ηπατική τους λειτουργία. Ωστόσο ο μεγάλος αριθμός ασθενών και η μακροχρόνια παρακολούθηση παρέχουν αναμφίβολα χρήσιμες πληροφορίες για την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD, τη σύγκριση των μεθόδων της, και την θέση του AGB ειδικότερα.

3.1.γ.Γαστρεκτομή μαζί με χολοπαγκρεατική παράκαμψη, γαστρεκτομή με δωδεκαδακτυλική εκτροπή (BPD, BPD-DS) - συνδυαστικές (περιοριστικές και δυσασποροφητικές) τεχνικές

Μόνο δύο μελέτες ανευρέθησαν στην βιβλιογραφία που να αφορούν την επίδραση των δυσασποροφητικών τεχνικών στην λιπώδη νόσο του ήπατος.

Οι *Kral et al* [62] μελέτησαν προοπτικά τις βιοψίες ήπατος που ελήφθησαν κατά την διάρκεια χειρουργείου χολοπαγκρεατικής παράκαμψης και 41 ± 25 μήνες μετά το χειρουργείο σε 104 παχύσαρκους ασθενείς. Οι βιοψίες ελήφθησαν χειρουργικά κατά την διάρκεια των βαριατρικών χειρουργείων και κατόπιν κατά την διάρκεια επαναληπτικών επεμβάσεων. Η ηπατική στεάτωση μειώθηκε σημαντικά (μικρότερο grade) και η βελτίωση αυτή συσχετίστηκε με την απώλεια σωματικού βάρους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αύξηση της ίνωσης του ήπατος στο 40,4% των ασθενών ενώ παρέμεινε σταθερή στο 26,8% και δεν παρουσίασε μεταβολή στο 32,7%. Η μεταβολή στην ίνωση μετεγχειρητικά συσχετίστηκε με τον βαθμό ίνωσης προεγχειρητικά. Έτσι η ίνωση αυξήθηκε στους ασθενείς με ίνωση grade 0 ή 1 και μειώθηκε σε αυτούς με grade 1 έως 5. Από την αρχική βιοψία ήπατος μέτρια φλεγμονώδη δραστηριότητα

διαπιστώθηκε σε 18 ασθενείς (17,3%). Σε 11 από τους ασθενείς αυτούς εξαφανίστηκαν πλήρως τα σημεία φλεγμονής ενώ νέα μετρίου βαθμού φλεγμονώδης δραστηριότητα παρουσιάστηκε σε 10 άλλους ασθενείς. Στους περιορισμούς της μελέτης συμπεριλαμβάνονται μειονεκτήματα της τεχνικής της χειρουργικής βιοψίας ήπατος. Τα ιστοτεμάχια ήπατος μπορεί να είναι επιρρεπή σε διήθηση λευκοκυττάρων και σε άλλες συστηματικές επιδράσεις της αναισθησίας και του χειρουργικού τραύματος που μπορούν να πυροδοτήσουν καταρράκτη κυτταροκινών. Επιπλέον, οι βιοψίες με χειρουργικό μαχαίρι πραγματοποιούνται συνήθως κατά μήκος του ήπατος και αναγκαία συμπεριλαμβάνουν 2 στρώματα, που εμφανίζουν αυξημένη ποσότητα ίνωσης σε σύγκριση με δείγματα βιοψίας δια βελόνης. Παρά τους περιορισμούς αυτούς όμως η μελέτη χρησιμοποιεί το gold standard της βιοψίας ήπατος σε ένα ικανό δείγμα ασθενών και παρέχει ενδιαφέροντα αποτελέσματα ειδικότερα για το πιο προχωρημένο στάδιο της NAFLD, αυτό της ηπατικής ίνωσης.

Οι *Keshishian et al* [63] στην αναδρομική μελέτη τους πραγματοποίησαν βιοψία ήπατος δια βελόνης Tru-Cut κατά και μετά από 6-36 μήνες από γαστρεκτομή με δωδεκαδακτυλική εκτροπή σε 78 ασθενείς. Μελέτησαν την πορεία των δεικτών ηπατικής λειτουργίας, την ηπατική στεάτωση και στεατοηπατίτιδα. Η τιμή της ασπαρτικής αμινοτρασφεράσης (AST) παρουσίασε αύξηση κατά 130% ($P<0.02$) της αρχικής τον 6^ο μήνα του follow-up, και η τιμές της αλανινικής αμινοτρασφεράσης (ALT) κατά 160% ($P<0.0001$) της αρχικής τιμής. Και οι δύο τιμές ομαλοποιήθηκαν κατά τον 12^ο μήνα και παρέμειναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Κατά ανάλογο τρόπο, η ηπατική φλεγμονή χειροτέρεψε στους 6 μήνες (όπως αντικατοπτρίζεται και στις τιμές των τρανσαμινασών), αλλά η βελτίωση ήταν εμφανής από τον 12^ο μήνα και έπειτα. Στους 36 μήνες ο ιστολογικός βαθμός της στεάτωσης βελτιώθηκε κατά 60% και η βαρύτητα της NASH κατά 3 βαθμούς (grading). Οι συγγραφείς αναφέρουν πως δεν

παρατηρήθηκε σημαντική ηπατική δυσλειτουργία μετά τους 6 μήνες και αποδίδουν την παροδική ηπατική δυσλειτουργία τον 6^ο μήνα του follow-up πιθανώς στην πρώιμη ταχεία απώλεια βάρους μετά το βαριατρικό χειρουργείο. Η ηπατική ίνωση όμως δεν εξετάστηκε σε αυτήν την μελέτη. Πρόκειται για μια μελέτη που χρησιμοποίησε αξιόπιστες μεθόδους για την εξαγωγή αποτελεσμάτων για την επίδραση της BPD στην NAFLD. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μάλιστα, η συσχέτιση της επιδείνωσης των εργαστηριακών εξετάσεων με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας με αυτό να επιβεβαιώνεται και να αποδεικνύεται με ιστολογικά δεδομένα.

Τέλος ένα μικρό δείγμα 16 ασθενών που υπεβλήθησαν σε (BPD-DS) περιλαμβάνεται στην μελέτη των *Weiner et al* [47] που έχει αναλυθεί προηγουμένως και κατέδειξε την θετική επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στο φάσμα της λιπώδους νόσου του ήπατος. Η BPD-DS μάλιστα μαζί με την RYGB είχαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους και ευνοϊκή επίδραση στην NAFLD και την κίρρωση. Μάλιστα 2 ασθενείς με ασκίτη κατά την BPD-DS παρουσίασαν πλήρη ύφεση σε διάστημα 9-15 μηνών.

3.1.δ.Κάθετη διαμερισματοποίηση (Vertical band Gastroplasty-VBG)

Η επέμβαση κάθετης διαμερισματοποίησης τείνει να εγκαταλειφθεί ως πρακτική της βαριατρικής χειρουργικής στις μέρες μας. Όπως αναφέρεται σε μια μελέτη που συγκρίνει τις περιοριστικές τεχνικές [64], η VBG παρουσιάζει 65% ποσοστό αποτυχίας, με το 60% των ασθενών μάλιστα να υποβάλλεται σε τροποποίηση σε RYGB. Μόλις 4 μελέτες βρέθηκαν που να αφορούν την επίδραση της VBG στην NAFLD, με δύο από αυτές μόνο να περιλαμβάνουν ικανό αριθμό ασθενών. Συνολικά διαπιστώθηκε βελτίωση της NAFLD και NASH μετά την επέμβαση ωστόσο παρατηρήθηκε και αρνητική επίδραση όσον αφορά την φλεγμονή και την ίνωση.

Η πρώτη και μικρότερη μελέτη που ανευρέθη στην βιβλιογραφία, είναι μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1990 από τους *Ranlov et Hardt* [65] και κατέδειξε κλινική, εργαστηριακή και ιστολογική βελτίωση μετά από βαριατρικό χειρουργείο σε μια σειρά 15 παχύσαρκων ασθενών, 8 από τους οποίους υπεβλήθησαν σε VBG. Οι βιοψίες ήπατος πραγματοποιήθηκαν δια βελόνης προ και 12 μήνες μετά το χειρουργείο. Μετά από ένα έτος η ηπατική στεάτωση παρουσίαζε βελτίωση και ηπατική ίνωση δεν παρατηρήθηκε. Στην προοπτική μελέτη των *Jaskiewicz et al* [66], μια σειρά 10 παχύσαρκων ασθενών υπεβλήθη σε VBG και χειρουργική βιοψία κατά την διάρκεια του και δεύτερη βιοψία μετά από 8 μήνες με παρόμοια αποτελέσματα με την προηγούμενη μελέτη. Και οι δύο αυτές μελέτες όμως βασίζονται σε ένα πολύ μικρό δείγμα οπότε και δεν μπορούν να αξιοποιηθούν για την εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Η πρώτη μελέτη με ικανό δείγμα ασθενών πραγματοποιήθηκε το 1998 από τους *Luysckx et al* [67]. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 69 παχύσαρκους ασθενείς από τους οποίους ελήφθη χειρουργική βιοψία ήπατος κατά την διάρκεια του βαριατρικού χειρουργείου VBG. Δεύτερη βιοψία με την ίδια μεθοδολογία ελήφθη κατόπιν από σημαντική απώλεια βάρους κατά την διάρκεια επαναληπτικού χειρουργείου. Το 45% των ηπατικών βιοψιών στο follow-up κρίθηκαν ως φυσιολογικές (vs 13% προ του χειρουργείου), ενώ και στους ασθενείς των οποίων η ηπατική βιοψία εξακολουθούσε να εμφανίζει σημεία στεάτωσης (38%), υπήρξε μείωση της σοβαρότητας της. Εντούτοις υπήρξε μια αύξηση των φλεγμονωδών στοιχείων και της λοβιδιακής φλεγμονής σε 26% από 14% προ του χειρουργείου. Η παρουσία και η σοβαρότητα της λιπώδους νόσου του ήπατος συσχετίστηκε θετικά με την παχυσαρκία και τον ΔΜΣ. Σημειώνεται και εδώ ως αδυναμία της μελέτης το είδος της βιοψίας που

εφαρμόστηκε, η χειρουργική βιοψία, που φέρει τα μειονεκτήματα που έχουν προαναφερθεί.

Στη πιο πρόσφατη μελέτη των *Stratopoulos et al* [68] 51 παχύσαρκοι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε VBG παρακολουθήθηκαν με βιοψίες ήπατος. Η πρώτη βιοψία έγινε χειρουργικά κατά την διάρκεια του βαριατρικού χειρουργείου και η δεύτερη διαδερμικά δια βελόνης μετά από 18 μήνες κατά μέσο όρο και τα ιστολογικά παρασκευάσματα αξιολογήθηκαν με βάση την ταξινόμηση κατά Brunt. Μετά από απώλεια βάρους (excess weight loss 66%) η στεάτωση και η στεατοηπατίτιδα βελτιώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Ενώ συνολικά διαπιστώθηκε μείωση της ηπατικής ίνωσης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, σε 21 ασθενείς (41,1%) δεν παρατηρήθηκε αλλαγή, ενώ 6 ασθενείς (11,7%) παρουσίασαν επιδείνωση της ηπατικής ίνωσης. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε εξέλιξη στην σοβαρότητα της στεάτωσης ή στεατοηπατίτιδας και κανένας δεν ανέπτυξε κίρρωση. Η μείωση της στεατοηπατίτιδας μάλιστα συσχετίστηκε με την μείωση του δείκτη μάζας σώματος ενώ και άλλοι δείκτες όπως η γλυκόζη νηστείας, τα λιπίδια, οι τρανσαμινάσες, η αλκαλική φωσφατάση και η γGT παρουσίασαν επίσης βελτίωση. Η παρούσα μελέτη είναι από τις λίγες αξιόπιστες μελέτες που ανευρέθησαν για την συγκεκριμένη μέθοδο της βαριατρικής χειρουργικής. Επίσης σημειώνεται ότι οι ερευνητές έλαβαν υπόψη τους περιορισμούς της χειρουργικής βιοψίας ήπατος και προσπάθησαν να μειώσουν το σφάλμα. Η χειρουργική βιοψία ήπατος μπορεί να υπερεκτιμήσει τον βαθμό της ηπατικής ίνωσης συγκριτικά με την διαδερμική βιοψία δια βελόνης όπου το δείγμα προέρχεται από μεγαλύτερο βάθος. Για τον λόγο αυτό δεν έλαβαν υπόψη τους την ίνωση στον υποκάψιο χώρο αλλά εκτίμησαν την παρουσία ίνωσης μεταξύ πυλαίων διαστημάτων, περικολποειδικά και περικυτταρικά.

3.2.Μηχανισμοί επίδρασης βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD

Στην ευεγερτική επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD και την NASH εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνεται σαφώς η σημαντική απώλεια βάρους αλλά και η βελτίωση και άλλων παραγόντων-κινδύνων που συνδέονται με την παχυσαρκία όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία και οι λοιποί παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου. Αν και η ίδια η απώλεια βάρους επιδρά και στους λοιπούς παράγοντες όπως στην ύφεση του σακχαρώδη διαβήτη, η πολύ πρώιμη βελτίωση πριν ακόμα επιτευχθεί η απώλεια βάρους υποδεικνύει την ύπαρξη πρόσθετων μηχανισμών [40].

3.2.α.Απώλεια βάρους

Όπως γνωρίζουμε η παχυσαρκία και η ηπατική εναπόθεση λίπους που οδηγεί σε NAFLD, είναι άρρηκτα συνδεδεμένες. Η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και φρουκτόζης ειδικότερα, έχουν προταθεί ως οι κύριες αιτίες συσσώρευσης λίπους στα ηπατοκύτταρα. Επίσης, η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων παρέχει επιπλέον υπόστρωμα για την σύνθεση λιπαρών οξέων και ενισχύει το λιπιδαιμικό φορτίο. Επομένως η μειωμένη κατανάλωση ή και απορρόφηση των διαιτητικών λιπαρών, σακχάρων και υδατανθράκων μπορεί να συμβάλλει στην μειωμένη συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα.

Ενώ η δίαιτα, η αλλαγή του τρόπου ζωής και η άσκηση φαίνονται αρχικά αποτελεσματικά, έχουν φτωχά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Η πλειοψηφία των ασθενών επαναπροσλαμβάνουν το 30-50% του βάρους που έχασαν, ενώ σε 2-5 έτη επανακτούν το αρχικό σωματικό βάρος [69]. Οι επεμβάσεις της βαριατρικής χειρουργικής έχουν αποδειχθεί ανώτερες από την δίαιτα και την άσκηση για την

απώλεια και την διατήρηση της απώλειας βάρους [70], επομένως αποτελούν ένα αποτελεσματικό μέσο για την αντιμετώπιση της NAFLD. Ανάλογα με το είδος της βαριατρικής επέμβασης, αυτές οδηγούν είτε σε περιορισμό της γαστρικής χωρητικότητας επιτυγχάνοντας πρώιμο κορεσμό, είτε σε δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, αλλά και σε συνδυασμό αυτών, οδηγώντας έτσι τελικά σε μείωση των προσλαμβανομένων θερμίδων και του φορτίου γλυκόζης [71-73]. Σε αυτά έρχεται να προστεθεί η υποθερμιδική δίαιτα που έτσι και αλλιώς καλούνται να ακολουθήσουν οι ασθενείς πριν και μετά το χειρουργείο αλλά και οι αλλαγές στην έκκριση γαστρεντερικών ορμονών που φαίνεται να επηρεάζει τις μετέπειτα διατροφικές συνήθειες.

3.2.β. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει αναμφισβήτητα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της NAFLD. Οι ασθενείς μάλιστα που παρουσιάζουν βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη παρουσιάζουν και βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος [5]. Υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που αποδεικνύουν την συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση [74]. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση που εξέτασε 136 μελέτες που αφορούσαν βαριατρικές επεμβάσεις κατέδειξε υποστροφή του ΣΔτ2 στο 84% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε RYGB [75]. Παρόμοια στοιχεία παρατίθενται και σε άλλες μελέτες στην βιβλιογραφία, με την πιο αποτελεσματική μέθοδο για την υποστροφή του σακχαρώδη διαβήτη να αποδεικνύεται η BPD-DS στο 98,9% των περιπτώσεων ακολουθούμενη από την RYGB, την VBG στο 71,6% και τον GB στο 47,9% [76]. Μάλιστα, σε μια άλλη μετα-ανάλυση 621 μελετών [77], οι βαριατρικές

επεμβάσεις δρουν ευνοϊκά στην ινσουλίνη ορού, την HbA1c, τη γλυκόζη νηστείας και η διάρκεια και σταθερότητα των αποτελεσμάτων διατηρείται τουλάχιστον δύο έτη μετά το χειρουργείο. Παρόλο που η υποστροφή του σακχαρώδη διαβήτη έχει συσχετιστεί με την απώλεια βάρους που επιτυγχάνουν οι παχύσαρκοι ασθενείς μετά από βαριατρικό χειρουργείο, υπάρχουν ωστόσο δεδομένα που δεν επιτρέπουν έναν αυστηρό συσχετισμό του σωματικού βάρους με τον ΣΔτ2. Άλλωστε, περίπου το 10% των διαβητικών ατόμων δεν είναι υπέρβαροι ασθενείς και τα τρία τέταρτα περίπου των παχύσαρκων δεν είναι διαβητικοί [78]. Προς αυτή την κατεύθυνση, ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός πως αρκετές μελέτες έχουν δείξει άμεση βελτίωση της ανοχής στην γλυκόζη πριν ακόμα να επιτευχθεί απώλεια βάρους, υποδεικνύοντας πως η άμεση ανατομική αλλαγή μετά από βαριατρικό χειρουργείο παίζει ρόλο στην αλλαγή του μεταβολισμού και την ομοιόσταση της γλυκόζης [79], και αυτό έχει να κάνει τόσο με την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και λιπιδίων όσο και με την απελευθέρωση γαστρεντερικών ορμονών όπως θα δούμε και παρακάτω

3.2.γ.Γαστρεντερικές ορμόνες

Στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν οι ορμόνες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σωλήνα (προσομοιάζουν στην γλυκαγόνη πεπτίδιο/Glucagon-Like peptide 1-GLP-1, γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο/Gastric Inhibitory Peptide-GIP, Peptide tyrosine tyrosine-PYY, γκρελίνη, οξυτομοντουλίνη) και γίνεται έρευνα γύρω από την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στις ορμόνες αυτές. Η περισσότερο μελετημένη από αυτές τις ορμόνες και με τον πιο ξεκάθαρο ρόλο όσον αφορά την βελτίωση της NAFLD μετά την βαριατρική επέμβαση, είναι το GLP-1. Η αλλαγή στην ανατομία του γαστρεντερικού

σωλήνα φαίνεται να είναι η κύρια αιτία που επηρεάζει τα επίπεδα των ορμονών αυτών, οδηγώντας τελικά τόσο σε μείωση της πρόσληψης λιπαρών αλλά και ολικών θερμίδων μέσω των ανορεξιογόνων ιδιοτήτων τους, όσο και στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού [80]. Ωστόσο δύο πολύ πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις [81, 82] καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αλλαγή που επιφέρουν οι βαριατρικές επεμβάσεις στα επίπεδα των ορμονών αυτών, κρίνεται ως στατιστικά μη σημαντική. Παρακάτω συνοψίζονται τα σημαντικότερα στοιχεία που ανευρέθησαν στην βιβλιογραφία για τις βασικές γαστρεντερικές ορμόνες.

GLP-1

Το GLP-1 είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 30 αμινοξέα και είναι προϊόν μετατροπής της προγλυκαγόνης σε γλυκαγόνη [83]. Εκκρίνεται από τα L- κύτταρα του κατώτερου τμήματος του εντέρου, κυρίως από τον ειλεό και το κόλον, άμεσα ως απάντηση στην λήψη τροφής [84]. Μαζί με το GIP αποτελούν τις κύριες ινσουλινοτρόπες ορμόνες υπεύθυνες για το φαινόμενο της ινκρετίνης (διαφορά στην απόκριση έκκρισης ινσουλίνης μεταξύ της από του στόματος και της ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης). Εκτός από την ισχυρή γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, το GLP-1 ενισχύει την μεταγραφή του γονιδίου της ινσουλίνης και μεσολαβεί σε όλα τα στάδια της βιοσύνθεσης της [85], αυξάνει την μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος, ελέγχει την μεταγραφή γονιδίων που ευθύνονται για τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των β-κυττάρων, καταστέλλει την απόπτωση τους, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, μειώνει την όρεξη και τον ρυθμό γαστρικής κένωσης [86]. Το GLP-1 εκκρίνεται επίσης και από τον εγκέφαλο, από έναν πληθυσμό νευρώνων στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, ενώ οι ίνες τους

προβάλλονται σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στον παρακοιλιακό και στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Είναι πιθανό ότι το περιφερικό GLP-1 δρα επίσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω δέσμευσης σε υποδοχείς GLP-1 ή ενεργοποιώντας περιφερειακούς αισθητήρες που με τη σειρά τους επικοινωνούν με τις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στον κορεσμό και στη ρύθμιση πρόσληψης τροφής [87]. Όλες οι παραπάνω δράσεις του GLP-1 οδήγησαν στην ανάπτυξη αγωνιστών των υποδοχέων GLP-1 ως θεραπευτικά μέσα για τον σακχαρώδη διαβήτη ενώ, λαμβάνοντας υπόψη και τα καρδιαγγειακά τους οφέλη, κατατάσσονται πλέον ψηλά στον θεραπευτικό αλγόριθμο του ΣΔτ2.

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση των βαριατρικών επεμβάσεων στην έκκριση του GLP-1. Τα επίπεδα του GLP-1 σε κατάσταση νηστείας φαίνεται να διατηρούνται μετά από βαριατρικό χειρουργείο ενώ η μεταγευματική έκκριση αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό (~20 φορές) σε επεμβάσεις που προκαλούν εκτροπή των θρεπτικών συστατικών στο κατώτερο μέρος του εντέρου (πχ RYGB) [88, 89]. Οι μηχανισμοί αυτής της αύξησης δεν είναι επαρκώς κατανοητοί και δεν φαίνεται να σχετίζονται μόνο με την απώλεια σωματικού βάρους. Η απώλεια βάρους με μη-χειρουργικές μεθόδους είτε δεν επιδρά στα επίπεδα GLP-1 είτε επιφέρει μείωση, όχι όμως αύξηση [87]. Η μεταγευματική αύξηση του GLP-1 παρατηρείται επίσης πολύ πρώιμα, μόλις 2 ημέρες μετά από RYGB [90] και μία εβδομάδα μετά από BPD [91]. Σε ασθενείς μάλιστα που πέτυχαν ίδια απώλεια βάρους είτε με περιορισμό θερμίδων είτε με βαριατρικό χειρουργείο, μόνο οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν επωφελήθηκαν από αύξηση του GLP-1 [92], [93].

Μία υπόθεση είναι ότι η παράκαμψη του ανώτερου τμήματος του εντέρου, που οδηγεί την τροφή άμεσα στο κατώτερο τμήμα του, αυξάνει την έκκριση του GLP-1 από τα L-κύτταρα [94, 95]. Πράγματι, έχει φανεί ότι η επιταχυνόμενη είσοδος των θρεπτικών

συστατικών στο λεπτό έντερο μετά από RYGB [96, 97], SG [98], BPD αυξάνει τον ρυθμό απορρόφησης της γλυκόζης από τα εντεροενδοκρινή κύτταρα που είναι υπεύθυνα για έκκριση GLP-1. Η αυξανόμενη αυτή έκκριση GLP-1 δικαιολογείται πιθανώς και από το γεγονός ότι το μεγαλύτερο πλήθος L-κυττάρων εντοπίζονται στα πιο απομακρυσμένα τμήματα του λεπτού εντέρου [99]. Αύξηση της μεταγευματικής έκκρισης GLP-1 δεν έχει παρατηρηθεί όμως σε επεμβάσεις όπως η AGB και έτσι ενισχύεται και άλλο η υπόθεση ότι μόνο οι επεμβάσεις με αλλαγή της ανατομίας του εντέρου επιφέρουν αύξηση του GLP-1 [100, 101]. Αύξηση όμως του GLP-1 παρατηρείται και μετά από SG παρόλο που δεν ανήκει στις επεμβάσεις με αλλαγή της ανατομίας του εντέρου, σε μικρότερο όμως βαθμό από την RYGB [102]. Ο μηχανισμός όμως και εδώ φαίνεται να είναι η επιταχυνόμενη είσοδος των θρεπτικών συστατικών στο λεπτό έντερο καθώς η SG επιταχύνει την γαστρική κένωση [103].

Ενώ είναι πλέον παραδεκτό ότι το GLP-1 βελτιώνει την NAFLD μέσω βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης, της μείωσης της όρεξης, όλο και περισσότερο εξετάζεται πλέον η υπόθεση για άμεση επίδραση του GLP-1 στο ήπαρ. Στο παρελθόν δεν είχε διαπιστωθεί έκφραση των υποδοχέων του GLP-1 (GLP-1r) στο ήπαρ [104], ωστόσο αυτό άρχισε να αμφισβητείται με την παρατήρηση ότι ob/ob ποντίκια που έλαβαν GLP-1 για 60 ημέρες εμφάνισαν μείωση της συγκέντρωσης λιπιδίων στο ήπαρ [105]. Αργότερα αποδείχθηκε η έκφραση των GLP-1r και στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα καθώς και η βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης με χορήγηση GLP-1 in vitro [106]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στις βιοψίες ασθενών με NASH οι GLP-1r φάνηκε να εκφράζονται σε μικρότερο βαθμό έναντι των υπολοίπων ασθενών. Μάλιστα το GLP-1 επιδρά άμεσα στα ηπατοκύτταρα ρυθμίζοντας γονίδια που εμπλέκονται στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων [107]. Ενδείξεις υπάρχουν και για πιθανή ευεργετική επίδραση στην ηπατική ίνωση, από μελέτες σε πειραματόζωα [108].

PYY-πεπτίδιο τυροσίνη-τυροσίνη

Το PYY είναι ένα πεπτίδιο 36 αμινοξέων που εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του εντέρου καθώς και από τον εγκέφαλο. Εκκρίνεται μαζί με το GLP-1 μετά από γευματικό ερέθισμα, αναστέλλει την γαστρική κένωση και την κινητικότητα του εντέρου. Η ενεργός του μορφή PYY 3-36 δρα μέσω υποδοχέων Y2 σε κύτταρα που περιέχουν NPY στον τοξοειδή πυρήνα, αναστέλλει την απελευθέρωση του ορεξιογόνου πεπτιδίου NPY, μειώνοντας επομένως την όρεξη και προάγοντας την απώλεια βάρους [109]. Όπως και με το GLP-1 αυξημένα επίπεδα PYY παρατηρούνται μετά από βαριατρική χειρουργική (με εξαίρεση του AGB) [110], υποδεικνύοντας πως παρόμοια με τον μηχανισμό που περιγράφηκε για το GLP-1, η ταχεία μεταφορά των θρεπτικών συστατικών στα άπω τμήματα του εντέρου μετά από RYGB και BPD κινητοποιεί τα L-κύτταρα για έκκριση PYY [79], ενώ δεν διαπιστώνεται σε ασθενείς με απώλεια βάρους μη οφειλόμενη σε χειρουργικές μεθόδους [111]. Η αυξημένη έκκριση PYY μπορεί να βελτιώσει την NAFLD μέσω της ανορεξιογόνου του επίδρασης, αν και ο ακριβής ρόλος του PYY στον μεταβολισμό των λιπιδίων και την επίδραση στην NAFLD παραμένει άγνωστος [80].

Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι μια εντερική ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τον θόλο του στομάχου. Απελευθερώνεται σε καταστάσεις ενεργειακής ένδειας και δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα αυξάνοντας το αίσθημα της πείνας. Αυξάνει επομένως την πρόσληψη τροφής και οδηγεί σε πρόσληψη βάρους [81]. Επιπροσθέτως η γκρελίνη συμμετέχει στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, δρώντας στους NPY/AgRP νευρώνες στον τοξοειδή πυρήνα του εγκεφάλου [112]. Επίσης διαθέτει ποικίλες μεταβολικές δράσεις

όπως επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης, αύξηση της λιπογένεσης, μείωση της λιπόλυσης και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [113]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στους παχύσαρκους ασθενείς οι συγκεντρώσεις τόσο της γκρελίνης νηστείας όσο και της μεταγευματικής είναι μειωμένες σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους, αλλά η αναλογία της ακετυλιωμένης μορφής είναι υψηλότερη στους παχύσαρκους [114]. Όπως και στα παραπάνω, έτσι και στην περίπτωση της γκρελίνης, παίζει ρόλο η αλλαγή της ανατομίας του γαστρεντερικού συστήματος που συμβαίνει στην βαριατρική χειρουργική. Τα επίπεδα της γκρελίνης φαίνεται να μειώνονται μετά από SG, γεγονός που εξηγείται από την χειρουργική αφαίρεση του θόλου του στομάχου από όπου εκκρίνεται η γκρελίνη. Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα ανευρέθησαν όμως μετά από RYGB [115, 116]. Γενικά κρίνεται δύσκολη η διαμόρφωση σαφούς άποψης για το ρόλο της γκρελίνης στην NAFLD καθώς η ορμόνη αυτή διαθέτει διαφορετικές ενεργείς ισομορφές και εκτός αυτού διαφορετικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες για τον προσδιορισμό τους [117]. Μια πρόσφατη ανασκόπηση ωστόσο του 2019 [118] αναφέρει ότι στην πλειοψηφία των μελετών αυξημένα επίπεδα γκρελίνης συσχετίζονται με προστατευτική επίδραση στην NAFLD ενώ το αντίθετο ισχύει για την ηπατική ίνωση.

Γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP)

Το GIP είναι η έτερη ινκρετινική ορμόνη που εκκρίνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα σε απάντηση λήψης τροφής και είναι πολύ λιγότερο μελετημένη σε σύγκριση με το GLP-1. Εκκρίνεται από τα K-κύτταρα του εντέρου που βρίσκονται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα [119]. Πέρα από την ινκρετινική του δράση, το GIP αυξάνει την λιπογένεση ενεργοποιώντας την λιποπρωτεϊνική λιπάση, ενισχύοντας

την σύνθεση των λιπαρών οξέων και την μετατροπή τους σε τριγλυκερίδια, καταστέλλοντας την εξαρτώμενη από την γλυκαγόνη λιπόλυση, και οδηγώντας με όλες τις ανωτέρω οδούς στην εναπόθεση λίπους [120]. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει μείωση της μεταγευματικής έκκρισης GIP μετά από BPD και RYGB [100, 121, 122] ωστόσο τα δεδομένα για την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στο GIP είναι ετερογενή ειδικά όσον αφορά τη RYGB, κρίνονται ακόμα ασαφή και με ελλιπή τεκμηρίωση [121]. Παρομοίως ασαφής είναι και η επίδραση του GIP στην NAFLD αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση του GIP μπορεί να επιφέρει όφελος στην NAFLD μέσω της απώλειας βάρους [117]. Παρόλο όμως των ενδείξεων από μελέτες σε πειραματόζωα για τα πιθανά μεταβολικά οφέλη του GIP, δεν υπάρχουν ακόμα κλινικές μελέτες στην βιβλιογραφία που να τα επιβεβαιώνουν [123].

Οξυντομοντουλίνη

Η οξυντομοντουλίνη προέρχεται από το γονίδιο της προγλυκαγόνης ακολουθώντας διαφορετικά μεταφραστικά μονοπάτια. Είναι ένα πεπτίδιο 39 αμινοξέων όμοιο δομικά με την γλυκαγόνη, με ένα επιπρόσθετο C-τελικό οκταπεπτίδιο, που εκκρίνεται μαζί με το GLP-1 και το PYY από τα L-κύτταρα του εντέρου σε απάντηση στην πρόληψη τροφής [124]. Προσδένεται τόσο στους υποδοχείς GLP-1 όσο και στους υποδοχείς της γλυκαγόνης έχοντας έτσι ιδιότητα διπλού αγωνιστή [125]. Έτσι, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και μπορεί να μειώσει την πρόσληψη ενέργειας μέσω της δέσμευσης στον υποδοχέα GLP-1, και μπορεί να αυξήσει την κατανάλωση ενέργειας μέσω της δέσμευσης στον υποδοχέα γλυκαγόνης στους ανθρώπους [126]. Μπορεί λοιπόν να βελτιώσει τα επίπεδα γλυκόζης και να μειώσει το σωματικό βάρος [126, 127]. Λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην

οξυντομουντολίνη. Φαίνεται να υπάρχει μια αύξηση στην έκκριση της μετά από βαριατρικό χειρουργείο, ειδικά μετά από RYGB [96]. Μια πρόσφατη μελέτη του 2019 [121] των *Perakakis et al* παρουσιάζει σημαντική αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων οξυντομοδουλίνης και γλυκεντίνης μετά από βαριατρική επέμβαση (RYGB ή VSG αλλά όχι AGB), η οποία μάλιστα είναι πιο ισχυρή σε σύγκριση με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε GLP-1, GLP-2, PYY ή σε οποιοδήποτε από τα καλά μελετημένες γαστρεντερικές ορμόνες. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η συγκέντρωση της οξυντομοντουλίνης που εκτιμήθηκε 3 και 6 μήνες μετεγχειρητικά συσχετίζεται με το αίσθημα κορεσμού σημαντικά και εξίσου ή ακόμα ισχυρότερα από το GLP-1. Αναμένονται στο μέλλον τα αποτελέσματα τρεχουσών κλινικών δοκιμών σχετικά με την επίδραση της οξυντομοντουλίνης σε υπέρβαρα άτομα με ή χωρίς διαβήτη.

3.2.δ.Φλεγμονώδεις παράγοντες

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί μία κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Ο λιπώδης ιστός είναι η κύρια πηγή υπερπαραγωγής διαφόρων κυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF-α, interleukin 18 (IL-18), IL-1, IL- 6, IL-8, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), λεπτίνη, οι οποίες μάλιστα επάγουν και την συγκέντρωση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον λιπώδη ιστό. Οι ιντερλευκίνες αυτές και πολλές άλλες φαίνεται να συμμετέχουν και στην ανάπτυξη της ηπατικής φλεγμονής, ένα σημαντικό στάδιο στο μονοπάτι από την απλή στεάτωση μέχρι την στεατοηπατίτιδα και τελικά την ίνωση [128].

Έχει φανεί ότι μετά από βαριατρικό χειρουργείο μειώνεται η συγκέντρωση των προφλεγμονωδών αυτών κυτταροκινών [129], ενώ αυξάνονται τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης [130]. Η αδιπονεκτίνη ανήκει μαζί με την ρεζιστίνη και την λεπτίνη στις

αδιποκίνες, ορμόνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό. Είναι μια πρωτεΐνη που βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ενώ συνδέεται επίσης αντίστροφα με την σοβαρότητα της ίνωσης και της στεατοηπατίτιδας [131, 132].

3.2.ε.Χολικά οξέα

Τα χολικά οξέα παράγονται από την χοληστερόλη στο ήπαρ, αποθηκεύονται στην χοληδόχο κύστη και εκκρίνονται στον έντερο μετά την λήψη τροφής [133]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των χολικών οξέων επαναρροφάται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας και η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως εντεροηπατικός κύκλος [134]. Η εντεροηπατική αυτή κυκλοφορία διατηρεί μια σταθερή ποσότητα χολικών οξέων που λειτουργούν ως γαστρεντερικές ορμόνες για την ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης / λιπιδίων και άλλων μεταβολικών δραστηριοτήτων.

Ο μεταβολισμός των χολικών οξέων είναι μία από τις οδούς που δρουν σε ένα λιπώδες ήπαρ ενισχύοντας την παραγωγή κολλαγόνου και την εξέλιξη σε ηπατική ίνωση [135]. Σε πολλές μελέτες έχει φανεί ότι οι βαριατρικές επεμβάσεις αυξάνουν την συγκέντρωση των χολικών οξέων [136-138] αλλά επηρεάζουν και την σύνθεση τους, γεγονός το οποίο φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο από τα συνολικά επίπεδα. Σύμφωνα με τους *Kohli et al* [139] μάλιστα μετά από RYGB η συγκέντρωση των χολικών οξέων αυξάνεται δύο φορές περισσότερο σε σύγκριση με τον AGB. Τα χολικά οξέα λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια για τη ρύθμιση των λιπιδίων, της γλυκόζης και της ενεργειακής ομοιόστασης ενεργοποιώντας κυρίως το πυρηνικό υποδοχέα farnesoid X receptor (FXR or NR1H4) και τον διαμεμβρανικό G- υποδοχέα (TGR5, επίσης γνωστή ως GPBAR1 ή MBOAT1). Η διέγερση του υποδοχέα TGR5 με χολικό

οξύ οδηγεί σε μείωση της απελευθέρωσης των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και του πυρηνικού παράγοντα-κΒ65 (NP-κΒ65), τα οποία έχουν εμπλακεί στην παθογένεια της NASH ενώ μετέχει επίσης στην έκκριση από το λεπτό έντερο των ινκρετινών, και συγκεκριμένα του GLP-1. Από την άλλη, η ενεργοποίηση του FXR μέσω δέσμευσης χολικών οξέων οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση τριγλυκεριδίων καθώς και στη ρύθμιση των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων για τη βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του FXR οδηγεί σε αναστολή του ηπατικού υποδοχέα X (LXR), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταγραφή της χοληστερόλης 7 α-υδροξυλάσης (CYP7A1), το οποίο είναι ένα περιοριστικό ένζυμο του ρυθμού σύνθεσης των χολικών οξέων από τη χοληστερόλη. Οι ασθενείς με NAFLD έχουν βρεθεί ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα FXR που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων [140].

3.2.στ.Εντερικό μικροβίωμα

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως το εντερικό μικροβίωμα είναι ένας ακόμη παράγοντας που συμμετέχει στην παθογένεια της NAFLD. Η βακτηριακή μετατόπιση σε συνδυασμό με την δυτική δίαιτα και τρόπο ζωής και την εντερική δυσβίωση που επιφέρει αύξηση σε επιβλαβή βακτήρια και μείωση ευεργετικών βακτηρίων, επηρεάζουν την λειτουργία και την υγεία τόσο του εντέρου όσο και του ήπατος [141]. Πιο συγκεκριμένα, σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD παρατηρείται πιο συχνά βακτηριακή υπερανάπτυξη στην περιοχή του λεπτού εντέρου και αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος, με τις μεταβολές αυτές να σχετίζονται με τον βαθμό της στεάτωσης. Επίσης στους ασθενείς αυτούς συγκεκριμένα είδη μικροβίων αναπτύσσονται σε

περίσσεια, όπως πχ μικρόβια που παράγουν αιθανόλη και οδηγούν εκ τούτου σε αυξημένα κυκλοφορούντα ποσά αιθανόλης ενώ ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD φαίνεται να έχει και η ανεπάρκεια χολίνης καθώς και η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ κυκλοφορούντων βακτηριακών αντιγόνων και ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή [142].

Μετά από βαριατρικό χειρουργείο η αλλαγή της ανατομίας του εντέρου επιφέρει αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα. Μετά από RYGB μειώνονται τα βακτήρια που παράγουν αιθανόλη που προαναφέρθηκαν και τα οποία φαίνονται να σχετίζονται με αυξημένη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, λόγω της δημιουργίας ενός πιο όξινου και πλούσιου σε οξυγόνο περιβάλλοντος, πιο ευνοϊκό για άλλα είδη μικροβίων [143]. Παρατηρείται λοιπόν μια μεταβολή στην χλωρίδα με αύξηση πχ του *Proteobacterium* spp. και μείωση σε *Firmicutes* και *Bacteroidetes* [144]. Περαιτέρω μελέτες όμως απαιτούνται για να διευκρινιστεί πλήρως η επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στο μικροβίωμα παχύσαρκων ασθενών με NAFLD.

4.Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η παγκόσμια «πανδημία» της παχυσαρκίας βαίνει παράλληλα με την αύξηση της συχνότητας του μεταβολικού συνδρόμου και του ηπατικού του ισοδύναμου, της NAFLD. Από τις θεραπευτικές επιλογές της παχυσαρκίας, δηλαδή την αλλαγή του τρόπου ζωής, την απώλεια βάρους και τις χειρουργικές παρεμβάσεις, η βαριατρική χειρουργική παρουσιάζει τα πιο καλά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους και την διατήρησή της. Επίσης φαίνεται ότι η βαριατρική χειρουργική αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή και της NAFLD αφού επιδρά θετικά και στις λοιπές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας. Αποτελεί με άλλα λόγια μια πολυπαραγοντική θεραπεία μιας πολυπαραγοντικής νόσου.

Παρά την ύπαρξη δεδομένων στην βιβλιογραφία που μπορούν να στηρίξουν την ένταξη της βαριατρικής χειρουργικής στη θεραπευτική φαρέτρα της NAFLD, υπάρχουν ακόμα αρκετοί περιορισμοί που εμποδίζουν την διαμόρφωση μιας αξιόπιστης και εμπειριστατωμένης άποψης. Κατ'αρχάς στην πλειοψηφία τους οι μελέτες που εξετάζουν τον ρόλο της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD, είναι μη τυχαιοποιημένες, αναδρομικές ή προοπτικές μελέτες κοορτής. Είναι συνήθως μελέτες με μικρό αριθμό δείγματος και μάλιστα με μικρό διάστημα παρακολούθησης. Υπάρχει λοιπόν σαφώς η ανάγκη για την πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, με ικανό αριθμό δείγματος και μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης.

Παράλληλα, αξίζει να αξιολογηθεί το αν η εξαγωγή συμπερασμάτων σε κάθε μελέτη έχει στηριχθεί σε βιοχημικές εξετάσεις, σχετικά scores ή βιοψία ήπατος. Η βιοψία ήπατος αποτελεί την μοναδική αξιόπιστη μέθοδο για την διάγνωση της NASH, ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και η τεχνική της ηπατικής βιοψίας. Γενικά περισσότερα

κατάλληλα για παθολογοανατομική εξέταση θεωρούνται ιστοτεμάχια ήπατος που έχουν ληφθεί δια βελόνης, παρά με εκτομή ήπατος διεγχειρητικά καθώς τα τελευταία μπορεί να περιλαμβάνουν, εκτός του ηπατικού παρεγχύματος, τμήμα της ηπατικής κάψας. Επίσης οι περισσότερες μελέτες που διαθέτουν στοιχεία από βιοψίες ήπατος προ και μετά χειρουργείου υπόκεινται σε σφάλμα επιλογής, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς υπεβλήθησαν σε δεύτερη βιοψία κατά την διάρκεια ενός δεύτερου χειρουργείου. Ακόμα λόγω του υψηλού επιπολασμού της NAFLD μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων, σκόπιμο θα ήταν να γίνει ρουτίνα η βιοψία ήπατος κατά τα βαριατρικά χειρουργεία. Με αυτόν τον τρόπο θα επιτύχουμε και πιο πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση της νόσου, αλλά δίνεται και η δυνατότητα να χρησιμοποιούνται τα δεδομένα για ερευνητικούς σκοπούς τόσο όσον αφορά την νόσο γενικότερα, όσο και για την επίδραση του ίδιου του χειρουργείου στην νόσο.

Τέλος, παρόλο που η παθοφυσιολογία της NAFLD είναι πλέον αρκετά κατανοητή, καμιά φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει πάρει απόλυτη ένδειξη για την αντιμετώπιση της νόσου. Στην εργασία αυτή συνοψίστηκαν οι θετικές επιδράσεις της βαριατρικής χειρουργικής στην NAFLD και NASH, ωστόσο είμαστε ακόμα αρκετά μακριά από το να προτείνεται η βαριατρική χειρουργική ως θεραπεία της νόσου ιδιαίτερα σε μη παχύσαρκα άτομα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Global, B.M.I.M.C., et al., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. Lancet, 2016. **388**(10046): p. 776-86.
3. Ma, C., et al., *Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2017. **359**: p. j4849.
4. Fazel, Y., et al., *Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1017-25.
5. Pang, Q., et al., *Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(5): p. 1650-62.
6. Perumpail, R.B., et al., *Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(10): p. 3142-8.
7. Polyzos, S.A., J. Kountouras, and C.S. Mantzoros, *Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease*. Minerva Endocrinol, 2017. **42**(2): p. 92-108.
8. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2016. **64**(6): p. 1388-402.
9. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
10. Younossi, Z., et al., *Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis*. Hepatology, 2019. **69**(6): p. 2672-2682.
11. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S47-64.
12. Prashanth, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Assoc Physicians India, 2009. **57**: p. 205-10.
13. Leite, N.C., et al., *Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus*. Liver Int, 2009. **29**(1): p. 113-9.
14. Subichin, M., et al., *Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery*. Surg Obes Relat Dis, 2015. **11**(1): p. 137-41.
15. Sasaki, A., et al., *Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 164.
16. Perumpail, B.J., et al., *Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(47): p. 8263-8276.
17. Ofosu, A., D. Ramai, and M. Reddy, *Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions*. Ann Gastroenterol, 2018. **31**(3): p. 288-295.
18. Benedict, M. and X. Zhang, *Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review*. World J Hepatol, 2017. **9**(16): p. 715-732.
19. Pappachan, J.M., et al., *Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update*. J Clin Transl Hepatol, 2017. **5**(4): p. 384-393.
20. Singh, S., et al., *Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(4): p. 643-54.e1-9; quiz e39-40.
21. Haflidadottir, S., et al., *Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease*. BMC Gastroenterol, 2014. **14**: p. 166.
22. Angulo, P., et al., *Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 389-97.e10.

23. Sinn, D.H., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study*. Gut, 2017. **66**(2): p. 323-329.
24. Ong, J.P., A. Pitts, and Z.M. Younossi, *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **49**(4): p. 608-12.
25. Charlton, M.R., et al., *Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States*. Gastroenterology, 2011. **141**(4): p. 1249-53.
26. Anstee, Q.M., et al., *From NASH to HCC: current concepts and future challenges*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(7): p. 411-428.
27. Donnelly, K.L., et al., *Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1343-51.
28. Maher, J.J., P. Leon, and J.C. Ryan, *Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2008. **48**(2): p. 670-8.
29. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. Qjm, 2010. **103**(2): p. 71-83.
30. Buzzetti, E., M. Pinzani, and E.A. Tsochatzis, *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1038-48.
31. Guha, I.N., et al., *Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease*. Gut, 2006. **55**(11): p. 1650-60.
32. Goodman, Z.D., *The impact of obesity on liver histology*. Clin Liver Dis, 2014. **18**(1): p. 33-40.
33. Brunt, E.M., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(9): p. 2467-74.
34. Leoni, S., et al., *Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(30): p. 3361-3373.
35. Hannah, W.N., Jr. and S.A. Harrison, *Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(5): p. 1365-74.
36. Schauer, P.R., et al., *Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes*. N Engl J Med, 2017. **376**(7): p. 641-651.
37. Mechanick, J.I., et al., *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21 Suppl 1**: p. S1-27.
38. Elder, K.A. and B.M. Wolfe, *Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes*. Gastroenterology, 2007. **132**(6): p. 2253-71.
39. Schneider, B.E. and E.C. Mun, *Surgical management of morbid obesity*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 475-80.
40. Rabl, C. and G.M. Campos, *The impact of bariatric surgery on nonalcoholic steatohepatitis*. Semin Liver Dis, 2012. **32**(1): p. 80-91.
41. Chung, A.Y., et al., *Sleeve Gastrectomy: Surgical Tips*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018. **28**(8): p. 930-937.
42. Bult, M.J., T. van Dalen, and A.F. Muller, *Surgical treatment of obesity*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(2): p. 135-45.
43. Mosko, J.D. and G.C. Nguyen, *Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(10): p. 897-901.
44. Silverman, E.M., J.A. Sapala, and H.D. Appelman, *Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass*. Am J Clin Pathol, 1995. **104**(1): p. 23-31.
45. Mattar, S.G., et al., *Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome*. Ann Surg, 2005. **242**(4): p. 610-7; discussion 618-20.
46. Mottin, C.C., et al., *Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery*. Obes Surg, 2005. **15**(6): p. 788-93.
47. Weiner, R.A., *Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010. **28**(1): p. 274-9.

48. Taitano, A.A., et al., *Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(3): p. 429-36; discussion 436-7.
49. Mathurin, P., et al., *Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease*. Gastroenterology, 2009. **137**(2): p. 532-40.
50. Moretto, M., et al., *Effect of bariatric surgery on liver fibrosis*. Obes Surg, 2012. **22**(7): p. 1044-9.
51. Freitas LAR, C.H., *Atlas histológico. Esteato-Hepatite Não Alcoólica*, 2006.
52. Nickel, F., et al., *Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up : BariScan Study*. Obes Surg, 2018. **28**(5): p. 1342-1350.
53. Hutter, M.M., et al., *First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass*. Ann Surg, 2011. **254**(3): p. 410-20; discussion 420-2.
54. Himpens, J., G. Dapri, and G.B. Cadiere, *A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years*. Obes Surg, 2006. **16**(11): p. 1450-6.
55. Karcz, W.K., et al., *Influence of Sleeve Gastrectomy on NASH and Type 2 Diabetes Mellitus*. J Obes, 2011. **2011**: p. 765473.
56. Algooneh, A., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease resolution following sleeve gastrectomy*. Surg Endosc, 2016. **30**(5): p. 1983-7.
57. Ruiz-Tovar, J., M.E. Alsina, and M.R. Alpera, *Improvement of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy: association of ultrasonographic findings with lipid profile and liver enzymes*. Acta Chir Belg, 2017. **117**(6): p. 363-369.
58. Suter, M., et al., *A 10-year experience with laparoscopic gastric banding for morbid obesity: high long-term complication and failure rates*. Obes Surg, 2006. **16**(7): p. 829-35.
59. O'Brien, P.E., et al., *Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **144**(9): p. 625-33.
60. Dixon, J.B., P.S. Bhathal, and P.E. O'Brien, *Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement*. Obes Surg, 2006. **16**(10): p. 1278-86.
61. Tan, C.H., et al., *Long-term effect of bariatric surgery on resolution of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): An external validation and application of a clinical NASH score*. Surg Obes Relat Dis, 2018. **14**(10): p. 1600-1606.
62. Kral, J.G., et al., *Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis*. Surgery, 2004. **135**(1): p. 48-58.
63. Keshishian, A., K. Zahriya, and E.B. Willes, *Duodenal switch has no detrimental effects on hepatic function and improves hepatic steatohepatitis after 6 months*. Obes Surg, 2005. **15**(10): p. 1418-23.
64. Schouten, R., et al., *Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study*. Obes Surg, 2010. **20**(12): p. 1617-26.
65. Ranlov, I. and F. Hardt, *Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity*. Digestion, 1990. **47**(4): p. 208-14.
66. Jaskiewicz, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty*. Dig Dis Sci, 2006. **51**(1): p. 21-6.
67. Luyckx, F.H., et al., *Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(3): p. 222-6.
68. Stratopoulos, C., et al., *Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity*. Obes Surg, 2005. **15**(8): p. 1154-60.

69. Shouhed, D., et al., *The role of bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. **11**(9): p. 797-811.
70. Gloy, V.L., et al., *Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2013. **347**: p. f5934.
71. Miras, A.D. and C.W. le Roux, *Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(10): p. 575-84.
72. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 993-9.
73. Softic, S., et al., *Fructose and hepatic insulin resistance*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2020: p. 1-15.
74. Mathurin, P., et al., *The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance*. Gastroenterology, 2006. **130**(6): p. 1617-24.
75. Buchwald, H., et al., *Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2004. **292**(14): p. 1724-37.
76. Mingrone, G. and M. Castagneto, *Bariatric surgery: unstressing or boosting the beta-cell?* Diabetes Obes Metab, 2009. **11 Suppl 4**: p. 130-42.
77. Buchwald, H., et al., *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. Am J Med, 2009. **122**(3): p. 248-256.e5.
78. Coleman, N.J., et al., *Lean versus obese diabetes mellitus patients in the United States minority population*. J Diabetes Complications, 2014. **28**(4): p. 500-5.
79. Cummings, D.E., J. Overduin, and K.E. Foster-Schubert, *Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2608-15.
80. Bower, G., et al., *Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015. **27**(7): p. 755-68.
81. Russel, S.M., et al., *Physiologic Mechanisms of Type II Diabetes Mellitus Remission Following Bariatric Surgery: a Meta-analysis and Clinical Implications*. J Gastrointest Surg, 2020.
82. Khosravi-Largani, M., et al., *Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Obes Surg, 2019. **29**(2): p. 651-690.
83. Baggio, L.L. and D.J. Drucker, *Clinical endocrinology and metabolism. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004. **18**(4): p. 531-54.
84. Baggio, L.L. and D.J. Drucker, *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology, 2007. **132**(6): p. 2131-57.
85. Holst, J.J., et al., *Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes*. Trends Mol Med, 2008. **14**(4): p. 161-8.
86. Holst, J.J., *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev, 2007. **87**(4): p. 1409-39.
87. Burcelin, R., M. Serino, and C. Cabou, *A role for the gut-to-brain GLP-1-dependent axis in the control of metabolism*. Curr Opin Pharmacol, 2009. **9**(6): p. 744-52.
88. Dirksen, C., et al., *Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass*. Diabetologia, 2012. **55**(7): p. 1890-901.
89. Rhee, N.A., T. Vilsboll, and F.K. Knop, *Current evidence for a role of GLP-1 in Roux-en-Y gastric bypass-induced remission of type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab, 2012. **14**(4): p. 291-8.
90. le Roux, C.W., et al., *Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 780-5.
91. Guidone, C., et al., *Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery*. Diabetes, 2006. **55**(7): p. 2025-31.
92. Isbell, J.M., et al., *The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery*. Diabetes Care, 2010. **33**(7): p. 1438-42.
93. LaFerrere, B., et al., *Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(7): p. 2479-85.
94. LaFerrere, B., *Effect of gastric bypass surgery on the incretins*. Diabetes Metab, 2009. **35**(6 Pt 2): p. 513-7.

95. Small, C.J. and S.R. Bloom, *Gut hormones as peripheral anti obesity targets*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004. **3**(5): p. 379-88.
96. Falken, Y., et al., *Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 2227-35.
97. Nguyen, N.Q., et al., *Rapid gastric and intestinal transit is a major determinant of changes in blood glucose, intestinal hormones, glucose absorption and postprandial symptoms after gastric bypass*. Obesity (Silver Spring), 2014. **22**(9): p. 2003-9.
98. Melissas, J., et al., *Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy: a prospective study*. Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 976-82.
99. Jorsal, T., et al., *Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals*. Diabetologia, 2018. **61**(2): p. 284-294.
100. Korner, J., et al., *Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding*. Surg Obes Relat Dis, 2007. **3**(6): p. 597-601.
101. Usinger, L., et al., *Gastric emptying of orally administered glucose solutions and incretin hormone responses are unaffected by laparoscopic adjustable gastric banding*. Obes Surg, 2011. **21**(5): p. 625-32.
102. Peterli, R., et al., *Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 234-41.
103. Melissas, J., et al., *Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure?* Obes Surg, 2007. **17**(1): p. 57-62.
104. Bullock, B.P., R.S. Heller, and J.F. Habener, *Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor*. Endocrinology, 1996. **137**(7): p. 2968-78.
105. Ding, X., et al., *Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice*. Hepatology, 2006. **43**(1): p. 173-81.
106. Gupta, N.A., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway*. Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1584-92.
107. Svegliati-Baroni, G., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis*. Liver Int, 2011. **31**(9): p. 1285-97.
108. Trevaskis, J.L., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012. **302**(8): p. G762-72.
109. Ballantyne, G.H., *Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions*. Obes Surg, 2006. **16**(5): p. 651-8.
110. Korner, J., et al., *Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(9): p. 1553-61.
111. Valderas, J.P., et al., *Medical and surgical treatments for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite: a prospective study controlled for weight loss*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1069-75.
112. Castaneda, T.R., et al., *Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism*. Front Neuroendocrinol, 2010. **31**(1): p. 44-60.
113. Machado, M.V., et al., *How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. **24**(10): p. 1166-72.
114. Barazzoni, R., et al., *Gastric bypass does not normalize obesity-related changes in ghrelin profile and leads to higher acylated ghrelin fraction*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(4): p. 718-22.

115. Dirksen, C., et al., *Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass*. *Int J Obes (Lond)*, 2013. **37**(11): p. 1452-9.
116. Yang, J., et al., *Gastric bypass surgery may improve beta cell apoptosis with ghrelin overexpression in patients with BMI $\geq$ 32.5 kg/m²*. *Obes Surg*, 2014. **24**(4): p. 561-71.
117. Ionut, V., et al., *Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss*. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. **21**(6): p. 1093-103.
118. Quinones, M., J. Ferno, and O. Al-Massadi, *Ghrelin and liver disease*. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019.
119. Paschetta, E., M. Hvalryg, and G. Musso, *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: from pathophysiology to therapeutic opportunities in obesity-associated disorders*. *Obes Rev*, 2011. **12**(10): p. 813-28.
120. Chavez-Tapia, N.C., et al., *Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. Cd007340.
121. Perakakis, N., et al., *Circulating levels of gastrointestinal hormones in response to the most common types of bariatric surgery and predictive value for weight loss over one year: Evidence from two independent trials*. *Metabolism*, 2019. **101**: p. 153997.
122. Rao, R.S. and S. Kini, *GIP and bariatric surgery*. *Obes Surg*, 2011. **21**(2): p. 244-52.
123. Thondam, S.K., D.J. Cuthbertson, and J.P.H. Wilding, *The influence of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) on human adipose tissue and fat metabolism: Implications for obesity, type 2 diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. *Peptides*, 2019: p. 170208.
124. Zac-Varghese, S., T. Tan, and S.R. Bloom, *Hormonal interactions between gut and brain*. *Discov Med*, 2010. **10**(55): p. 543-52.
125. Pocai, A., et al., *Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice*. *Diabetes*, 2009. **58**(10): p. 2258-66.
126. Wynne, K., et al., *Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial*. *Int J Obes (Lond)*, 2006. **30**(12): p. 1729-36.
127. Shankar, S.S., et al., *Native Oxyntomodulin Has Significant Glucoregulatory Effects Independent of Weight Loss in Obese Humans With and Without Type 2 Diabetes*. *Diabetes*, 2018. **67**(6): p. 1105-1112.
128. Ferrante, A.W., Jr., *Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation*. *J Intern Med*, 2007. **262**(4): p. 408-14.
129. Askarpour, M., et al., *Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis*. *Obes Surg*, 2019. **29**(8): p. 2631-2647.
130. Illan-Gomez, F., et al., *Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery*. *Obes Surg*, 2012. **22**(6): p. 950-5.
131. Baltieri, L., et al., *CORRELATION BETWEEN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FEATURES AND LEVELS OF ADIPOKINES AND INFLAMMATORY CYTOKINES AMONG MORBIDLY OBESE INDIVIDUALS*. *Arq Gastroenterol*, 2018. **55**(3): p. 247-251.
132. Nazal, L., et al., *Hypoadiponectinemia and its association with liver fibrosis in morbidly obese patients*. *Obes Surg*, 2010. **20**(10): p. 1400-7.
133. Monte, M.J., et al., *Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(7): p. 804-16.
134. Fan, M., et al., *Bile acid signaling and liver regeneration*. *Biochim Biophys Acta*, 2015. **1849**(2): p. 196-200.
135. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. *Hepatology*, 2010. **52**(5): p. 1836-46.

136. Patti, M.E., et al., *Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(9): p. 1671-7.
137. Nakatani, H., et al., *Serum bile acid along with plasma incretins and serum high-molecular weight adiponectin levels are increased after bariatric surgery*. Metabolism, 2009. **58**(10): p. 1400-7.
138. Jansen, P.L., et al., *Alterations of hormonally active fibroblast growth factors after Roux-en-Y gastric bypass surgery*. Dig Dis, 2011. **29**(1): p. 48-51.
139. Kohli, R., et al., *Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. E708-12.
140. Yang, Z.X., W. Shen, and H. Sun, *Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Hepatol Int, 2010. **4**(4): p. 741-8.
141. Quesada-Vazquez, S., et al., *Diet, Gut Microbiota and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Three Parts of the Same Axis*. Cells, 2020. **9**(1).
142. Festi, D., et al., *Gut microbiota and metabolic syndrome*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(43): p. 16079-94.
143. Zhang, H., et al., *Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(7): p. 2365-70.
144. Li, J.V., et al., *Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk*. Gut, 2011. **60**(9): p. 1214-23.