



T.C.

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN SIÇANLARDA İLEAL  
İTERPOZİSYONUN PLAZMA GLUKAGON LİKE PEPTİT-1  
(GLP-1) DÜZEYİ VE PANKREAS GLP-1 RESEPTÖR  
EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**DOKTORA TEZİ**

**MELEK TUNÇ ATA**

**Ocak 2020**  
**DENİZLİ**

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN SIÇANLARDA İLEAL  
İTERPOZİSYONUN PLAZMA GLUKAGON LİKE PEPTİT-1  
(GLP-1) DÜZEYİ VE PANKREAS GLP-1 RESEPTÖR  
EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

MELEK TUNÇ ATA

Tez Danışmanı: PROF. DR. VURAL KÜÇÜKATAY

Denizli, 2020

## YAYIN BEYAN SAYFASI

Pamukkale üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) "Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atıf indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunmasına alınmazlar" gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Tam metin/metinleri ekte sunulmuştur):

- Ek-1. Yaylali GF, Turgut S, Akin F, Ozkan S, Tural M, **Tunc Ata M**, Ozlu C, Isler K. Visfatin Levels in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Pept Res Ther*, 22 (1): 11-14, 2016.
- Ek-2. Coban M, Tasli, L, Turgut S, Özkan S, **Tunc Ata M**, Akın F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol Vol. 28, No. 1*, 2016.
- Ek-3. Turgut S, Topsakal S, **Tunc Ata M**, Herek D, Akin F, Ozkan S, Turgut G. Leptin Receptor Gene Polymorphism May Effect Subclinical Atherosclerosis In Patients With Acromegaly. *Avicenna J Med Biotechnol Jul-Sep; 8 (3): 145-50*, 2016.
- Ek-4. Akin F, Guleryuz B, Turgut S, Topsakal S, Yaylali G.F, **Tunc Ata M**, Mergen Dalyanoglu M. Vitamin-D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (TaqI, FokI) in Turkish Patients with Hashimoto's Thyroiditis: Relationship to the levels of Vit-D and Cytokines Endocrine, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 16 (2): 131-139, 2016.
- Ek-5. **Melek Tunc-Ata**, Gunfer Turgut, Mukaddes Mergen-Dalyanoglu, Sebahat Turgut. Examination of levels pentraxin-3, interleukin-6, and C-reactive protein in rat model acute and chronic exercise, *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13 (3): 279-283, 2017.
- Ek-6. **Tunc-Ata M**, Mergen-Dalyanoglu M, Turgut S, Turgut G. Effect of acute and chronic exercise on plasma matrix metalloproteinase and total antioxidant levels, *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13 (5): 508-513, 2017.

## DOKTORA TEZİ ONAY FORMU

Melek TUNÇ-ATA tarafından Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY yönetiminde hazırlanan “**Metabolik Sendrom Oluşturulan Sıçanlarda İleal İnterpozisyonun Plazma Glukagon Like Peptit-1 (GLP-1) Düzeyi ve Pankreas GLP-1 Reseptör Ekspresyonu Üzerine Etkisi**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Melek Bor KÜÇÜKATAY

Pamukkale Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY

Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Gülçin ABBAN METE

Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Erdal AĞAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ

Uludağ Üniversitesi

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .....tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Hakan AKÇA**

**Müdür**

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : MELEK TUNÇ-ATA

İmza :

## ÖZET

### METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN SIÇANLARDA İLEAL İTERPOZİSYONUN PLAZMA GLUKAGON LİKE PEPTİT-1 (GLP-1) DÜZEYİ VE PANKREAS GLP-1 RESEPTÖR EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Melek Tunç-Ata  
Doktora Tezi, Fizyoloji AD  
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY  
Ocak 2020, 113 Sayfa

Metabolik sendrom (MeTs); diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskini arttıran bir dizi faktörü temsil etmektedir. MeTs'in ortaya çıkma sebebi obezite ile birlikte değişen gastrointestinal hormonlar olabilir. Metabolik cerrahi bu hormonlar üzerine etkili olan bir tedavi yöntemidir ve ince bağırsak kaynaklı hormonları (inkretin) düzenlemeyi hedeflemektedir. İnkretin hormonlar, oral besin alımına yanıt olarak enteroendokrin hücreler tarafından salgılanır ve pankreas  $\beta$  hücrelerinden glikoz kaynaklı insülin sekresyonunu uyarmaktadırlar. Amacımız, MeTs'i tanımlayan parametreler üzerine bir metabolik cerrahi tipi olan ileal interpozisyon (IT)'nin etkilerini araştırmaktır. Çalışmamızda 5 aylık hayvanların (sıçan) MeTs parametrelerini sağladıklarını gösterdikten sonra, MeTs grubu hayvanları 3 gruba ayrıldı (MeTs, Sham ve IT). MeTs, ilgili gruplara monosodyum glutamat (MSG)'in (4mg/g) subkutan verilmesiyle oluşturuldu. Sonuç olarak, MeTs'li sıçanlarda IT'nin; hiperinsülinemiyi iyileştirdiği, lipid profili düzelttiği, obezite indeksi ve insülin direncini normalize ettiği gösterildi. IT, distal bağırsaktaki L hücrelerinden inkretin hormon olan Glukagon Like Peptit-1 (GLP-1) salgısını etkilemedi, pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyini ise arttırdı. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, pankreas GLP-1R ekspresyonundaki artışın MeTs kriterlerinin düzelmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, ileal interpozisyon, glukagon benzeri peptit-1

**Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2017SABE016).**

**ABSTRACT****THE EFFECT OF ILEAL INTERPOSITION ON PLASMA GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) LEVEL AND PANCREAS GLP-1 RECEPTOR EXPRESSION IN METABOLIC SYNDROME RATS**

Tunç-Ata, Melek  
PhD Thesis in Physiology  
Supervisor: Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY  
January 2020, 113 Pages

The metabolic syndrome (MeTs) is a cluster of risk factors indicating an increased risk of diabetes, cardiovascular disease and premature mortality. The cause of MeTs may be the hormones that change with obesity. Metabolic surgery is an effective treatment for these hormones. Metabolic surgery is an effective treatment for these hormones and aims to regulate small intestinal hormones (incretin). Incretin hormones are secreted by enteroendocrine cells in response to oral nutrient ingestion and stimulate glucose-induced insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells. Our aim is to investigate the effects of ileal interposition (IT), a type of metabolic surgery, on the parameters defining MeTs. In the present study, MeTs group animals were divided into 3 groups (MeTs, Sham and IT). MeTs were formed by subcutaneous administration of MSG (4 mg/kg) to related groups. IT did not affect the secretion of Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) from the L cells in the distal bowel and increased the expression level of the pancreas GLP-1R. Based on our data, it can be thought that increased pancreatic GLP-1R expression may play an important role in the improvement of MeTs criteria. Further research is needed on this subject.

**Keywords:** Metabolic syndrome, ileal interposition, glucagon like peptide-1

**This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through Project numbers 2017SABE016.**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışman hocam Prof. Dr Vural KÜÇÜKATAY'a, tez çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a, Prof. Dr. Sadettin ÇALIŐKAN'a, Prof. Dr. Gülçin ABBAN METE'ye değerli arkadaşlarım Dr. Öğretim Üyesi Hande ŐENOL'a ve Araő. Gör. Fatih ALTINTAŐ'a, her koşulda yanımda olan eşim ALİ ATA'ya, canım aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.



**İÇİNDEKİLER****Sayfa**

<b>ÖZET</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Amaç	3
<b>2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI</b>	<b>4</b>
2.1. Metabolik Sendrom	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Sıklık	5
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Tanı kriterleri	5
2.1.6. MeTs Bileşenleri	6
2.1.6.1. Abdominal Obezite	6
2.1.6.2. İnsülin Direnci	7
2.1.6.3. Hipertansiyon	8
2.1.6.4. Dislipidemi	8
2.1.6.5. Kronik inflamasyon	9
2.1.7. Tedavi	10
2.1.8. Metabolik Cerrahi	12
2.1.8.1. Tanım	12
2.1.8.2. Tarihçe	12
2.1.8.3. İleal Transpozisyon	14
2.1.8.3.1. Ön bağırsak (Fore-gut) Hipotezi	15
2.1.8.3.2. Arka Bağırsak (Hind-gut) Hipotezi	15
2.1.8.3.3. İncretin Etki	16

2.1.8.3.4. GLP-1	17
2.1.8.3.4.1. GLP-1'in sentezi	19
2.1.8.3.4.2. Bağırsak L-Hücrelerinden GLP-1'in Salgılanması	19
2.1.8.3.4.3. Karbonhidrat duyarlı GLP-1 Salgılanması	20
2.1.8.3.4.4. Lipit duyarlı GLP-1 Salgılanması	21
2.1.8.3.4.5. Protein duyarlı GLP-1 Salgılanması	22
2.1.8.3.4.6. Pankreas $\alpha$ -Hücrelerinden GLP-1 Salgılanması	24
2.1.8.3.5. GLP-1'in yıkımı	24
2.1.8.3.6. GLP-1'in etkisi	25
2.1.8.3.6.1. GLP-1'in pankreas üzerine etkisi	25
2.1.8.3.6.1.1. İnsülin Salgısının Uyarılması	25
2.1.8.3.6.1.2. Glukagon Salınımının Baskılanması	26
2.1.8.3.6.1.3. $\beta$ -Hücre Proliferasyonu ve Apoptoz	27
2.1.8.3.6.2. GLP-1'in Pankreas Dışı Etkileri	27
2.1.8.3.6.2.1. GLP-1 ve Beslenme Davranışı	27
2.1.8.3.6.2.2. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	28
2.1.8.3.7. GLP-1 Reseptörü	29
2.2. Hipotez	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>31</b>
3.1. Deney Hayvanlarının Çiftleştirilmesi	31
3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	31
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	32
3.4. Metabolik Sendromun Oluşturulması	33
3.5. İleal Transpozisyonun Uygulanması	33
3.5.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık Aşaması	33
3.5.2. Cerrahi Aşaması	34
3.5.3. Cerrahi Sonrası Takip	35
3.6. Sham Operasyonunun Uygulanması	35
3.7. Parametrelerin Ölçümü	35
3.7.1. MeTs Tanı Parametreleri	35
3.7.1.1. Abdominal obezite	35
3.7.1.2. HOMA-IR ölçümleri	36

3.7.1.3. Lee indeksi	36
3.7.1.4. Nazoanal uzunluk ölçümü	36
3.7.1.5. Vücut Ağırlığı	36
3.7.1.6. OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi)	37
3.7.1.7. Serum insülini	37
3.7.1.8. Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL	37
3.7.2. Ana Parametreler	37
3.7.2.1. Plazma GLP-1	37
3.7.2.2. GLP-1R ekspresyonu	37
3.8. İstatistiksel Analiz	38
<b>4. BULGULAR</b>	39
4.1. Metabolik Sendrom Tanı Bulguları (5 aylık)	39
4.1.1. Vücut Ağırlığı	39
4.1.2. Lee İndeksi	40
4.1.3. Abdominal Obezite	42
4.1.4. Lipid Profil	43
4.1.5. Açlık Glikoz ve OGTT	45
4.1.6. Açlık İnsülini ve HOMA-IR Skoru	46
4.1.7. Plazma GLP-1	47
4.2. Metabolik cerrahi ve Sham Bulguları (7 Aylık)	48
4.2.1. Vücut Ağırlığı	48
4.2.2. Lee İndeksi	49
4.2.3. Abdominal Obezite	50
4.2.4. Lipid Profil	52
4.2.5. Açlık Glikozu ve OGTT	55
4.2.6. Açlık İnsülini ve HOMA-IR Skoru	56
4.2.7. Plazma GLP-1	58
4.2.8. Western Blot	58
<b>5. TARTIŞMA</b>	60
<b>6. SONUÇ</b>	76
<b>7. KAYNAKLAR</b>	78
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	102
<b>9. EKLER</b>	103

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>	
Şekil 2.1	İleal interpozisyon cerrahisi	14
Şekil 2.2	Sağlıklı ve T2DM'lilerde inkretin etkisi	17
Şekil 3.1	Deney düzeneği	33
Şekil 3.2	İleal transpozisyon prosedürü	34
Şekil 3.3	Transpoze edilen bağırsak segmenti	34
Şekil 3.4	Bağırsaklarda anostomoz	35
Şekil 3.5	MeTs'li hayvanın morfolojik görüntüsü	36
Şekil 3.6	MeTs'li hayvanda abdominal yağlanma	36
Şekil 4.1	K ve MeTs gruplarına ait haftalık vücut ağırlık ölçümleri	39
Şekil 4.2	K ve MeTs gruplarına ait 20.hafta vücut ağırlık ölçümleri	40
Şekil 4.3	K ve MeTs gruplarına ait nazoanal uzunluk ölçümleri	41
Şekil 4.4	K ve MeTs gruplarına ait Lee indeksi ölçümleri	41
Şekil 4.5	K ve MeTs gruplarına ait perigonadal yağ ölçümleri	42
Şekil 4.6	K ve MeTs gruplarına ait retroperitoneal yağ ölçümleri	42
Şekil 4.7	K ve MeTs gruplarına ait HDL ölçümleri	43
Şekil 4.8	K ve MeTs gruplarına ait LDL ölçümleri,	43
Şekil 4.9	K ve MeTs gruplarına ait TG ölçümleri	44
Şekil 4.10	K ve MeTs gruplarına ait TK ölçümleri	44
Şekil 4.11	K ve MeTs gruplarına ait açlık kan glikoz ölçümleri	45
Şekil 4.12	K ve MeTs gruplarına ait OGTT sonuçları	45
Şekil 4.13	K ve MeTs gruplarına ait açlık insülin sonuçları	46
Şekil 4.14	K ve MeTs gruplarına ait HOMA-IR skor sonuçları	47
Şekil 4.15	K ve MeTs gruplarına ait plazma GLP-1 sonuçları	47
Şekil 4.16	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait vücut ağırlığı sonuçları	48
Şekil 4.17	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait 28.hafta vücut ağırlık ölçümleri	49
Şekil 4.18	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait nazoanal uzunluk ölçümleri	49
Şekil 4.19	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait Lee indeks ölçümleri	50
Şekil 4.20	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait perigonadal yağ ölçümleri	51
Şekil 4.21	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait retroperitoneal yağ ölçümleri	52

Şekil 4.22	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait HDL düzeyleri	52
Şekil 4.23	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait LDL düzeyleri	53
Şekil 4.24	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait TG düzeyleri	54
Şekil 4.25	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait TK düzeyleri	54
Şekil 4.26	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait açlık kan glikoz değerleri	55
Şekil 4.27	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait OGTT değerleri	55
Şekil 4.28	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait açlık insülin değerleri	56
Şekil 4.29	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait uyarılmış insülin değerleri	57
Şekil 4.30	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait HOMA-IR skorları	57
Şekil 4.31	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait GLP-1 sonuçları	58
Şekil 4.32	K, MeTs, S ve IT gruplarına ait GLP-1R düzeyi <b>A)</b> Pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyi Western Blot yöntemi ile gösterilmiştir. <b>B)</b> Her grupta GLP-1R ekspresyonunu yansıtan grafik	59

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
BPD	Biliopankreatik Diversiyon
cAMP	Cyclic adenzin monofosfat
CRP	C-reaktif protein
CaSR	Kalsiyum Algılayan Reseptör
cAMP-GEFII	cAMP tarafından düzenlenen guanin nükleotid değişim faktörü II
DPP-IV	Dipeptidil peptidaz-IV
DJB	Duodejejunal Baypas
DS	Duodenal Switch
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu
ERK	Hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz
FFAR4	Serbest yağ asidi reseptörü-4
GRPP	Glisentini ile ilişkili pankreas polipeptid
GLUT-2	Glikoz taşıyıcısı 2
GCG	Proglucagon geni
GPCR	G-protein-bağlı reseptör
GLP-1	Glukagon Like peptid-1
GIP	Glikoz bağımlı insülinotropik peptid
GLP-1R	G proteine bağlı reseptör
HDL	High density lipoprotein
IL-6	İnterlökin-6
IT	İleal transpozisyon
JIB	Jejunoileal baypas
LDL	Low Density Lipoprotein
METS	Metabolik sendrom
MSG	Monsodyum glutamat
MAPK	Mitojenle aktive olmuş protein kinaz

NO	Nitrik oksit
NCEP/ATP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli
PKA	Protein kinaz A
PKB	Protein kinaz B
PI3K	Fosfoinositol 3 kinaz
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PC1/3	Prohormon konvertaz 1/3
PCSK1	Proprotein konvertaz subtilisin/kexin type 1
PCSK2	Proteaz proprotein dönüştürücü subtilisin/kexin type 2
PC2	Prohormon konvertaz 2
PYY	Peptit YY
RYGB	Roux-en-Y gastrik baypas
SGLT1	Sodyum-bağımlı glikoz taşıyıcısı-1
SCFA	Kısa zincirli yağ asitleri
SYA	Serbest yağ asitleri
TG	Tgrigliserit
TK	Total kolesterol
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya sağlık örgütü
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VSG	Vertical sleeve gastrektomi

## 1. GİRİŞ

MeTs; glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite gibi anormalliklerin bir araya gelmesi ile karakterize bir hastalıktır. Tanı için ise bu parametrelerden en az 3'nün varlığı şarttır (Ford vd 2003, Balton vd 2008). MeTs'in etyopatolojisi hala bilinmemektedir fakat hastalığın çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin bir araya gelmesi ve bazı popülasyonlarda genetik yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Balton vd 2008). MeTs için etkin ilaç tedavilerinin oluşturulması için, sendrom gelişiminin altında yatan mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Son yirmi yılda, MeTs hastalarının sayısı önemli oranda artmış (Martínez-González vd 1999) ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve T2DM gibi hastalıkların ortaya çıkma eğilimi artmıştır (Ferrannini vd 1991).

Son zamanlarda, gastrointestinal sistemin yeniden yapılanması, MeTs dahil bir takım hastalıkların tedavisinde önemli bir araştırma noktası olmuştur (Rizzello vd 2012). Gastrik bypass, sleeve gastrektomi ve ileal interpozisyon, bu sistem yapılanmasında kullanılan metabolik cerrahi tekniklerinden bazılarıdır (Buchwald vd 2009, Kumar vd 1999, Ugale vd 2014). Metabolik cerrahi morbid obezitenin tedavisinde kullanılır ve vücut kütleini normale döndürmeye izin vermenin yanında MeTs'in parametrelerinin tedavisinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Christou vd 2004, Shabbir vd 2015). Bu çalışmalardan birinde laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası, morbid obez ve MeTs bulgularının en az 3 kriterine sahip kişilerin 1 yıllık takibinde hastalarda ağırlık kaybının arttığı, vücut kitle indeksinin (VKİ) azaldığı ve 5 hastadaki MeTs bulgularının ortadan kalktığı gözlenmiştir (Razak vd 2012).

Metabolik cerrahi yöntemleri, VKİ üzerinde önemli kalori kısıtlama etkisi olan prosedürler olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, metabolik etkiler kalori kısıtlamasından daha fazladır. Bunun yanında cerrahi yöntemler ghrelin, peptit-YY (PYY), leptin, GLP-1, glikoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) gibi hormon salgılarında



değişiklikler yapmakta, insülin direncinde azalma ve uzun süreli kilo kaybına neden olmaktadır (Rubino vd 2006, Thaler vd 2009). Bu cerrahi yöntemlerden biri olan ileal interpozisyon, ince bağırsağın son kısmı olan ileumun bölümünün, treitz ligamentten sonraki kısma ilave edilmesi demektir. Bu yeni düzenleme, sindirim sisteminde çeşitli metabolik değişikliklere neden olmaktadır. İleal interpozisyon metabolik bir cerrahi yöntem olmaktan ziyade, aynı zamanda MeTs'i hedef alan hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Zhang vd 2014). Bütün bu tedavilerin altında yatan ana neden ise, hormon düzeylerindeki değişikliklerdir. Bu cerrahi yöntem ile bağırsakların distal bölümüne besinler hem hızlı hem de daha az emilmiş olarak ulaşmaktadır ki bu da distal bölgeden salgılandığı düşünülen hormon konsantrasyonunun değişmesine neden olmaktadır (Cummings vd 2010, Ikezawa vd 2012).

Tek başına ileal interpozisyon, sıçanlarda anorektik peptidlerin salınımını artırmaktadır ve bunu gösteren bir çalışmada artmış GLP-1 ve PYY sekresyonu, vücut ağırlığının azalmasına neden olmuştur (Strader vd 2005). Bu hormonlar polipeptid yapıdadırlar ve bağırsaktaki çeşitli enteroendokrin hücreler tarafından salgılanmaktadır. Bunlardan biri olan GLP-1, distal bağırsak ve kolonun L hücreleri tarafından salgılanmaktadır. GLP-1, glikoz uyarımlı insülin sekresyonunu arttırdığı, şeker, protein ve yağ emilimini kontrol ettiği, pankreatik  $\beta$  hücrelerinin rejenerasyonunu desteklediği, glukagon üretimini inhibe ettiği, mide boşalmasını yavaşlattığı ve besin alımını azalttığı için önemli bir inkretin hormondur (Drucker vd 2006).

GLP-1, pankreastaki  $\beta$  hücrelerindeki spesifik GLP-1R'ye bağlanarak işlev görmektedir (Nauck vd 1998). GLP-1R, aktive edildiğinde, hücre içi siklik AMP'yi (cAMP) artırır ve protein kinaz A (PKA), hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz (ERK) 1/2 ve fosfoinositol 3 kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (PKB) aktivasyonunu indükler (Brubaker vd 2010). GLP-1R; pankreas, akciğer, yağ dokusu, böbrek, kalp, vasküler düz kasta ve merkezi sinir sisteminin belirli çekirdeklerinde bulunmaktadır (Goker vd 1995). GLP-1R'nin aktivasyonu, besin alımının azalması, gastrik motilite inhibisyonu, insülin sekresyonunun artırılması ve glukagonun baskılanması ile sonuçlanırken (Koole vd 2011), reseptör ekspresyonunun azalması ise başta T2DM olmak üzere onunla yakın ilişkili hastalıklarda karşımıza çıkmaktadır. T2DM'li bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların hipotalamik bölgede özellikle paraventriküler çekirdekte GLP-1R ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (Jennifer vd 2016). Diğer bir çalışmada ise T2DM'li sıçan modelinde yapılan ileal interpozisyon, GLP-1 ve GLP-1R ekspresyonunu artırarak kan glikoz seviyesini ve insülin direncini azalttığı ve MeTs ile yakın ilişkili olan T2DM'de azalmış reseptör ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (Sun vd

2014). Diğer bir takım çalışmalarda ise GLP-1R ekspresyonu kronik hiperglisemi ile azalmış ve bu düşüşün diyabette bulunan inkretin etkinin bozulmasına da katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Ten Kulve vd 2016).

### **1.1. Amaç**

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, oluşturacağımız MeTs sıçan modelinde ileal interpozisyonun, MeTs bileşenleri üzerine olası olumlu etkilerinin olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Obezite ve insülin direncini azaltmada GLP-1'in başarısı göz önüne alındığında, MeTs ile GLP-1 salgısının ve GLP-1'in reseptör ekspresyon düzeyinin azalmış olabileceğini düşündük. Yapılacak ileal interpozisyon ile GLP-1 hormon salgısını arttırmayı ve böylece GLP-1 aracılı insülin seviyesini arttırarak, besin alımının azaltılması ve enerji dengesinin kontrolünü sağlayarak MeTs bulgularını normalleştirmeyi amaçladık.

## 2. KURUMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÖZETİ

### 2.1. Metabolik Sendrom

#### 2.1.1. Tanım

MeTs, etiopatogenezi bilinmeyen, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açan bir endokrinopatidir. Visseral adipozite, lipid profil bozukluğu, endotel işlev bozukluğu, yüksek kan basıncı, kronik stres, insülin direnci, hiperkoagülasyon MeTs'i oluşturan parametrelerdir (Kaur 2014).

#### 2.1.2. Tarihçe

MeTs, tanıdan ziyade bir kavram olarak ortaya çıkmıştır (Shaw vd 2003). MeTs'in kökenleri 1920'de İsveçli bir doktor olan Kylin'in, yüksek tansiyon, yüksek kan glikozu ve bunların bağırsak ile arasındaki ilişkisini göstermesiyle ortaya çıkmıştır (Kylin 1923). 1947'de Vague, viseral obezitenin, kardiyovasküler hastalık ve T2DM'de bulunan metabolik anormallikler ile ilgili olduğunu açıklamıştır (Vague 1996). Bunu takiben, 1965 yılında Avogaro ve Crepaldi tarafından; yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri ve obeziteyi içine alan sendrom olarak tanımlanmıştır (Avogaro vd 1965). Reaven tarafından 1988'de MeTs, "Diyabet ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü kümesi" olarak tanımlanmış ve onu "Sendrom X" olarak tanımlanmıştır (Reaven 1988). 1989'da Kaplan (Kaplan 1989), üst vücut şişmanlığı, glikoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon kombinasyonu için "Ölümcül Dörtlü" sendromunu yeniden adlandırmış ve 1992'de tanım, "İnsülin Direnci Sendromu" (Haffner vd 1992) olarak değiştirilmiştir.

### 2.1.3. Sıklık

MeTs; aşırı besin alımı ve fiziksel hareketsizlik ile karakterize edilen bireylerde ortaya çıkarken (Alberti vd 2009) yüksek kalorili, yüksek yağlı diyet ve düşük fiziksel aktivite seviyelerine sahip yaşam tarzlarının benimsenmesi ile de sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (Grundy vd 2002). Bunların yanında, genetik yatkınlık da önemli bir rol üstlenmektedir (Thomas vd 2000). Dünya genelinde MeTs prevalansı, bölgeye, kentsel veya kırsal çevreye, cinsiyet, yaş, ırk, etnik köken ve sendromun tanımına bağlı olarak değişmektedir (Desroches vd 2007). MeTs prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmiştir. Prevalans yaş ile artmaktadır ve 20-29 yaş gurubunda %6.7 iken, 60-69 yaş gurubunda ise %43.5 oranındadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide MeTs olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde MeTs görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda %40 gibi yüksek değerlerdedir (Kozan vd 2007).

### 2.1.4. Patogenez

Henüz MeTs'in tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz ya da çevresel faktör tanımlanamamıştır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir (Ford vd 2002). MeTs'in ayrı bileşenlerinin ayrı patolojileri mi, yoksa ortak bir patojenik mekanizmayı mı temsil ettiği ise hala tartışılmaktadır. MeTs'in altta yatan patofizyolojisi için çeşitli hipotezler vardır ve bunlardan en yaygın olanları yağ asidi akışı ile insülin direncidir. Visseral adipozitenin MeTs'de yer alan anormallikler için birincil tetikleyici olduğu da düşünülmektedir (Matsuzawa vd 2011). Diğer potansiyel mekanizmalar arasında düşük dereceli kronik inflamasyon ve oksidatif stres bulunmaktadır (Reaven 1988). Önerilen tüm mekanizmalardan, insülin direnci, nörohormonal aktivasyon ve kronik inflamasyon, MeTs'nin kardiyovasküler hastalıklara geçişte ve hastalığın ilerlemesinde ana faktör gibi görünmektedir (McCracken vd 2018).

### 2.1.5. Tanı kriterleri

MeTs; insülin direnci, hipertansiyon, glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertrigliseridemi ve abdominal obeziteyi içine alan hastalıklar kümesidir. Tanı için yukarıda belirtilen 5 metabolik anormallikten üçünün varlığı yeterlidir (Tariq vd 2016). MeTs tanısı için birçok grup tanı kriterleri geliştirmeye çalışmıştır (Eckel vd 2005). İlk girişim 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet grubu tarafından yapılmıştır

(Alberti vd 1998) ve daha sonra 1999'da Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu (EGIR), 2001 yılında ise Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP/ATP) kendi kriterlerini açıklamıştır (Cleeman 2001). Daha sonra, 2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), sendromun tanımına ilişkin görüşlerini sunmuştur (Einhorn vd 2003). Tüm bu tanı kriterleri ile uzlaşılan son MeTs bileşenleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir;

- Abdominal obezite
- Dislipidemi
- Artmış kan basıncı'dır (Grundey vd 2005).

## **2.1.6. MeTs Bileşenleri**

### **2.1.6.1 Abdominal Obezite**

Adipoz doku, besin fazlalığındaki değişikliklere hipertrofi ve hiperplazi yoluyla hızlı bir şekilde yanıt verebilen bir dokudur (Halberg vd. 2008). Hipertrofi ve hiperplazinin artmasıyla bu dokuya kan akışının azalır bu da beraberinde hipoksiye neden olmaktadır (Cinti vd 2005). Hipoksi sonucu, adipoz dokudan serbest yağ asitleri (SYA), proinflatuvar mediyatörler (tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve C-reaktif protein (CRP) gibi çeşitli faktörlerin aşırı üretimi ortaya çıkmaktadır (Lau vd 2005).

Vücut yağındaki dağılım, insülin duyarlılığının kritik bir belirleyicisidir. Obezite tipik olarak insülin direnci ile ilişkili iken, insülin duyarlılığı vücut yağ dağılımındaki farklılıklar nedeniyle zayıf bireylerde de değişiklik göstermektedir (Fujimoto vd 2000, Kahn 2003). Yağları periferde heterojen olarak dağılmış bireylerin, yağlarını ağırlıklı olarak abdomen bölgesinde homojen olarak dağılmış (karın ve göğüs bölgelerinde) bireylere göre daha fazla insüline duyarlı olduğu bildirilmiştir (Steven vd 2006). İnsülin direncinin gelişimine, yağ dokusundan dolaşıma salınan artmış SYA'ların neden olduğu düşünülmektedir. SYA'daki bu artış, insülin aracılı glikoz alımını inhibe ederek kastaki insülin duyarlılığını azaltırken karaciğerde ise glikozla birlikte trigliseritlerin üretimini ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) sekresyonunu arttırmaktadır. Neticede, glikozun glikojene dönüşümü azalır ve lipid birikimi artar. Diğer taraftan insülin önemli bir antilipolitik hormondur ve insülin direnci durumunda, adipoz dokudaki artan lipoliz miktarı daha fazla yağ asidi üretir. Bu durumlar ise bireylerin metabolik olarak obez ama normal ağırlıkta olmasına neden olmaktadır. Bunlar tipik olarak visseral adipoz doku miktarı özellikle abdominal bölgede artmış bireylerdir (Alberti vd 1998).

### 2.1.6.2. İnsülin Direnci

Polipeptit bir hormon olan insülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Etkilerini, karaciğer, iskelet kası ve adiposit gibi ana hedef dokularında bulunan reseptörleri yoluyla göstermektedir. İnsülin reseptörleri, insülinin bağlandığı iki  $\alpha$  alt ve iki  $\beta$  ünitesinden oluşan membran glikoproteinleridir. İnsülinin reseptöre bağlanması ile bir takım sinyal yolları aktif hale gelmektedir. Bu sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla insülin hem metabolik fonksiyonları düzenler, hem de büyüme ve proliferasyonu uyarıcı etkiler gösterir (Başaran vd 2015).

MeTs'in patofizyolojisini tanımlamak için kabul gören hipotezlerden biri insülin direncidir. MeTs'in insülin direnci sendromu olarak da bilinmesinin nedeni budur. İnsülin direnci, ögliseminin sürdürülmesi için gerekli olan, hiperinsülinemiye yol açan insülin etkisindeki bir kusur olarak tanımlanmaktadır. İnsülinin hedeflediği ana dokular dikkate alındığında, iskelet kası içindeki insülin direnci, glikojen sentezinde ve glikoz taşınımında bir azalmaya yol açarken, karaciğerdeki insülin direncinin, insülin sinyal yollarının etkinliğinin azalmasına yol açtığı görülmektedir. Kesin mekanizmalar tam olarak doğrulanmamıştır ve bu alandaki araştırmalar sürmektedir (Eckel vd 2005, Savage vd 2007).

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. İnsülin direncine; genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi neden olmaktadır. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glikoz toleransında %60 ve T2DM'si olanlarda %60-75 oranında insülin direnci görülmektedir. Bu dirence karşı koyma ve öglisemiye sağlayabilme adına hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte iken, hiperglisemi ise insülin direnci ile her zaman birlikte seyretmeyebilir. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır (Pyorala vd 2000). İnsülin direncine yol açan temel nedenin, abdominal obezite (visseral yağlanma) olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan dolaşımdaki SYA'ların artışının MeTs patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Abdominal obezite ile hücrelerin insülin uyarımlı glikoz alımı azalmakta, yağ dokusundan anormal olarak esterleşmemiş yağ asidi salınımı olmakta, kas hücresi ve karaciğerde yağlanma meydana gelmekte, insülin direnci ve dislipideminin ortaya çıkması bu etkilerle daha da kolaylaşmaktadır (Huang 2009). Dolaşımda artan SYA'ların metabolizma üzerinde birden çok etkisi bulunmaktadır;

- SYA'lar kasta glikoz alımını azaltır
- Karaciğerde glikoneogenezi ve lipogenezi destekler
- İskelet kasının yüksek SYA seviyelerine akut olarak maruz kalması, insülin kaynaklı glikoz alımını inhibe ederek insülin direncini uyarır
- Pankreasın yüksek SYA'ya kronik olarak maruz kalması ise pankreas  $\beta$ - hücre fonksiyonunu bozar
- SYA'lar ayrıca pankreasın  $\beta$  hücrelerine lipotoksiktir ve insülin sekresyonunun azalmasına neden olur

Net etki ise, öglisemiye korumak için  $\beta$  hücrelerinin, telafi edici bir mekanizma olarak artan miktarda insülin salgılaması ve sonunda dekompanseasyonun ortaya çıkmasıdır. Tüm bunların sonucu olarak da insülin sekresyonu azalmaktadır (Boden vd 2001).

#### **2.1.6.3. Hipertansiyon**

İnsülin direnci ile hipertansiyonun genellikle beraber görüldüğü bilinmektedir. İnsülinin vasküler direnç üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde insülinin hipertansif ve hipotansif etkisi denge durumundadır. Hipertansif etkisi, sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarması ile ortaya çıkmaktadır (American Diabetes Association 2004). Hipotansif etkinin ise direnç damarlarında vazodilatör etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkiye de direnç gelişmekte ve vazodilatasyon etkisi azalmaktadır. Yapılan çalışmalar insülin direnci bulunan kişilerde insülinin endotel hücresinden nitrik oksit (NO) üretimini uyararak PI3K yolunda defektler olduğunu göstermiştir (Resnick vd 1993). Bu durum da hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır (Juhan-Vague vd 2003)

#### **2.1.6.4. Dislipidemi**

Dislipidemi, aterosklerotik lipoproteinlerin yapılarının ve aktivitelerinin bozulmaları ile karakterize edilmektedir. Genel olarak, karaciğere SYA akışındaki artış ile VLDL üretimi artmaktadır. Fizyolojik koşullar altında insülin, VLDL'nin sistemik dolaşıma salgılanmasını önlemektedir. İnsülin direnci ile karaciğerin SYA'lara maruziyeti sonucu hepatik trigliserit sentezi artmaktadır. Bu nedenle, hipertrigliseridemi, insüline direnç durumunu yansıtır ve MeTs tanısı için önemli kriterlerden biridir (Levis vd 1996).

MeTs'de trigliserid ve Low Density Lipoprotein (LDL) yüksek, HDL-kolesterol ise düşüktür. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselir, HDL azalmaktadır (Huang 2009).

İnsülin direnci birkaç yolla aterojenik dislipidemiye yol açmaktadır. İlk olarak, insülin normalde adipositlerdeki lipolizi baskılamakta bu nedenle bozulmuş bir insülin sinyali lipolizin ve SYA seviyelerinin artmasına neden olur. İkincisi; insülin lipoprotein lipazın aktivitesini, hızını sınırlar ve VLDL klirensini düzenlemektedir. Bu anomaliler de artan oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir, böylece makrovasküler aterosklerotik hastalığın proinflamatuvar yapısı güçlenmektedir (Levis vd 1996).

#### **2.1.6.5. Kronik inflamasyon**

İnflamasyon ve metabolik hastalıklar arasındaki bağlantı giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. MeTs'e neyin neden olduğunun açık olmadığı ancak MeTs'in, inflamasyon biyo-belirteçlerinin ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerindeki artış ile kronik bir inflamatuvar durum olduğu belirtilmektedir (Tornatore vd 2012, Lumeng 2013). Obezite, düşük dereceli, sistemik bir inflamasyonun altında yatan neden olabilir (Lumeng vd 2011, Johnson vd 2012). Obezite ile artmış olan adipoz dokuya makrofaj akışı olur ve sitokin salınımı ortaya çıkmaktadır. Bunlar da sistemik inflamasyonu tetikleyebilirler (Weisberg vd 2006). İnflamatuvar mediatörlerin bir bölgeden salınması, diğer dokularda da inflamasyonu teşvik eder, böylece kronik inflamatuvar durumu ve genelleşmiş doku fonksiyon bozukluğu/hasarını yükseltmektedir (Tilg vd 2011). Yağ dokusundan salınan sitokinler, ayrıca iskelet kasında (Wieser vd 2013) insülin direncini indükleyebilir, hipofiz adrenal eksenini değiştirebilir (Jones vd 1993) ve pankreas  $\beta$  hücrelerinin kaybını hızlandırabilmektedir (Oh vd 2011).

MeTs, derin sistemik etkileri olan kronik düşük dereceli inflamasyon halidir. Üç ana bölge MeTs'de inflamasyon başlatıcıları olarak gösterilmiştir: karaciğer, bağırsak ve yağ depoları (Heno-Mejia vd 2012, Malagon vd 2013, Toubal vd 2013). Kronik kalori fazlalığı ve hücre ölümü gibi metabolik stres tepkileri veren yaygın uyarıcılar, bu bölgelerin her birinde inflamasyonu tetikleyebilir (Sell vd 2012). Bu nedenle, MeTs'de kronik inflamasyon tetikleyicilerini tanımlamak için önemli araştırmalar yapılmaktadır. Bu belirteçlerin nedensel bir rol oynaması veya sadece devam eden inflamasyonun sebepleri olup olmadığı tartışmalıdır. Bu yüzden inflamatuvar tetikleyicilerin daha iyi



anlaşılması, MeTs ile ilgili organ hasarını önlemek adına yeni tanı ve tedavi hedefleri sağlamaya yardımcı olabilir (Kraja vd 2014).

### 2.1.7. Tedavi

MeTs erken tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. MeTs'li hastaların klinik olarak tanımlanması, hastalığın yönetimi ve tedavilerin uygun şekilde uygulanması daha sonra ortaya çıkabilecek hastalık risklerini azaltma adına oldukça önemlidir (Wong 2005). MeTs için en uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini, düzenli egzersiz, diyet, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile risk faktörleri yeterince azaltılmayan hastalarda farmakolojik tedavi düşünülmekte ancak zaman zaman daha belirgin risk faktörlerini kontrol etmek adına bariatrik cerrahi uygulanmaktadır (Deen 2004).

Kilo kaybı adına; kalori kısıtlaması, artan fiziksel aktivite ve onaylı ağırlık azaltıcı ilaç kullanımı önerilmektedir (Donato 1998). Bazı araştırmacılar (Grundy vd 2005), ilk 6 ay-1 yıllık süreçte vücut ağırlığında %10'luk bir kilo kaybını ve bundan sonra VKİ'yi 25'in altına düşürmeyi ana hedef olarak önermektedirler. Fiziksel aktivitenin MeTs üzerinde çok sayıda faydalı etkisi bulunmaktadır (Lakka vd 2007). Kalorik dengeyi olumlu yönde etkilemesinin yanında kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır (Lakka vd 2012, Grundy vd 2012). Bu nedenle düzenli bir fiziksel aktivite programının başlatılması MeTs'in yönetimi için oldukça önemlidir (Haslam vd 2005).

MeTs'in klinik yönetimi zordur çünkü arka planında esasen insülin direnci olan tüm sendromu önleyen veya iyileştirdiği bilinen bir yöntem/ilaç henüz olmadığından mevcut yaklaşım, her bir hastalığı ayrı ayrı tedavi etme yönündedir (Reaven 1988). MeTs'deki farmasötik terapide; antihipertansifler, statinler ve metformin kullanılır ve MeTs'in bileşenleri ayrı ayrı tedavi edilmektedir. İnsülin direncinin ve diyabetin tedavisinde metformin, tiazolidinedionlar veya glitazonlar kullanılmaktadır. Dislipidemi ve obezite için, statin ve fibratlar kullanılmaktadır. Diğer yandan nutrasötikler olarak da adlandırılan bazı doğal bileşiklerin ve diyet öğelerinin, MeTs'in tedavisinde faydası olduğu gösterilmiştir. MeTs için tek bir ilaç tedavisi yoktur ve şu anda mevcut farmakoterapi ve bunlara eşlik eden komorbiditeler, polifarmasötik ve düşük uyum nedeniyle hastalar için ilaçların uzun süre kullanılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, doğal olarak ortaya çıkan bileşiklerin, MeTs riskini ve ilerlemesini azaltması, uzun vadeli kardiyovasküler sonuçları ve uzun vadeli uyumu üzerindeki etkileri bilinmemektedir. (Rochlani vd 2017). Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve polikistik over sendromu gibi MeTs'in bileşenlerinin tedavisi genellikle insülin direnci,

obezite ve dislipideminin tedavisi ile yakın ilişkilidir. Çünkü, insülin direnci MeTs'in temel sebebini oluşturmaktadır (Dik 2013).

Sonuç olarak, MeTs'in öncelikli tedavisinin beslenme ve yaşam tarzı değişikliği olduğu açıklanmasına rağmen; hastaların büyük bir çoğunluğunda istenilen sonuçlar elde edilememektedir (Kaplan vd. 2012). "Diabetes Prevention Program" gibi diyabet gelişimini önlemeye yönelik çalışmalara rağmen, hastaların VKİ değerlerinde ortalama %2.4'lük bir azalma sağlanabilmiştir (Diabetes Prevention Program Research Group 2002). Diyete egzersizin de ilave edilmesi ile tüm bunların kalıcı bir hayat stili olması gerekmektedir (Shick vd 1998). Tüm bu yaklaşımların ise %2 ile %20 arasında değişen düşük bir başarı oranına sahip olduğu bilinmektedir (Norris vd 2005). Bahsedilen patolojilerin farmakolojik tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmekte ise de, medikal tedavide çok sayıda ilacın hem birlikte hem de uzun süreli kullanılma zorunluluğu tedaviye uyumu ve sonuç almayı zorlaştırmaktadır. Farmakolojik tedavide kullanılan az sayıdaki gerek kimyasal gerek hormon temelli ajanlar, obezite ve onunla ilişkili patolojilerin tedavisinde yeterli etkinlikte bulunamamıştır ve morbid obezitenin tedavisinde oldukça düşük bir etkinliğe sahip oldukları görülmüştür (Mun vd 2001, Zimmet vd 2005). Özetle, bu yaklaşım psikolojik durum ve çevre etkileşimlerinden etkilenmesi durumu dolayısıyla kalıcı olmayabilmektedirler.

Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde cerrahi; obezite, T2DM gibi MeTs ile ilişkili patolojilerde önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar gastrointestinal sistem cerrahilerinin, cerrahi olmayan tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında kilo kaybında yaklaşık %60 azalmaya ve glikoz toleransında %80 iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir (Brolin vd 2002). Metabolik cerrahi ameliyatlarının obezite tedavisinin yanısıra obezite ile ilişkili T2DM, kalp hastalıkları, bazı kanser türleri, hipertansiyon, uyku apne bozukluğu ve eklem problemleri gibi 40'a yakın hastalığın düzelmesine sebep olduğu ve tedavi giderlerini de oldukça azalttığı bilinmektedir (Chikunguwo vd 2010, Kokkinos vd 2013). Uluslararası diyabet federasyonu 2011 yılında ilaç, diyet ve egzersizle amaçlanan düzeyde iyileşme sağlanamayan ve VKİ≥30 olan T2DM hastalarında cerrahinin uygun bir seçenek olduğunu açıklamıştır (Dixon vd 2011). Cerrahi ile kilo kaybına ilaveten özellikle glisemik stabilizasyonun sağlanması, kan basıncının azalması gibi etkiler ortaya çıkar ve bu etkilerin kilo kaybından epey önce ortaya çıktığı bilinmektedir (Rubino vd 2004). MeTs tedavisinde kullanılmakta olan cerrahi yöntemler yalnızca kilo kontrolü değil, bu tablonun tüm bileşenleri üzerinde efektif ve uzun vadeli kontrol sağlayabilmektedir. (Çelik 2015).

## 2.1.8. Metabolik Cerrahi

### 2.1.8.1. Tanım

Metabolik Cerrahi 1978 yılında Dr.Varco ve Dr. Henry Buchwald tarafından şöyle tanımlanmıştır; “normal bir organ sisteminin biyolojik olarak sağlık yararı sağlaması adına cerrahi manüpülasyonudur” (Buchwald vd 1978). Klinik uygulamalarda sıklıkla kullanıldığı şekliyle metabolik cerrahi ”diyabet ve diğer metabolik hastalıkların tedavisini hedef alan, mide ve barsağa yönelik girişimlerin yapıldığı cerrahi bir dal” olarak tanımlanır (Buchwald 2014). Diğer bir tanıma göre ise; metabolik cerrahi obezite ameliyatlarını da kapsayan ve cerrahi yöntemler kullanılarak herhangi bir metabolik hastalığın tedavi edilmesi anlamına gelmektedir (Çelik 2015).

### 2.1.8.2. Tarihçe

Bariatrik cerrahinin tarihi ikinci dünya savaşı sonrasında başlayan ve 60-70 yıllık bir süreci kapsayan bir zaman aralığını içine almaktadır. Bu süreçte restriksiyon, malabsorpsiyon, restriksiyon ve malabsorpsiyon prosedürlerinin kombinasyonları, vagal sinir stimülasyonları, gastrik balonlar ve ekstra-gastrik deneysel prosedürler gibi bir çok prosedür ve yöntem geliştirilmiştir (Buchwald vd 1978).

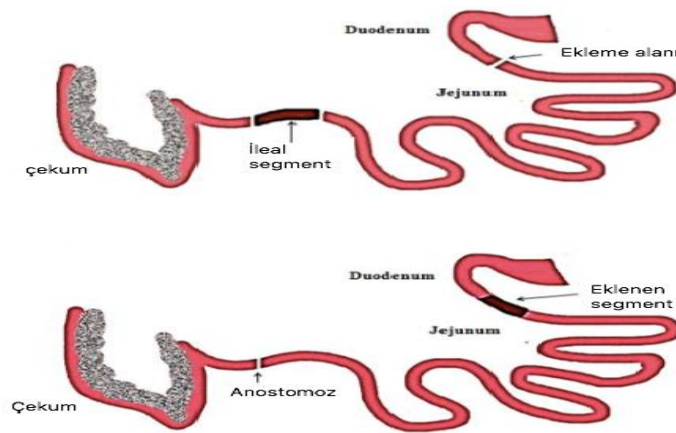
İlk bariatrik operasyonlar bağırsak rezeksiyonlarına dayanıyordu. Daha sonra rezeksiyon olmadan intestinal bypass yapılmış (Henrikson 1994), 1953 yılında Dr. Richard L. Varco Minnesota Üniversite’nde kilo kaybına neden olacak ilk cerrahi operasyonu gerçekleştirmiştir. Bu prosedür emilimi azaltmayı hedefleyen uç uca jejun-ileostomiydi. Kremen, Linner ve Nelson ilk olarak 1954 yılında jejun-ileal baypas (JIB) operasyonunu yapmışlardır. Bu ameliyat tamamen malabsorbif bir operasyondur ve birçok varyasyonu vardır (Kremen vd 1954). 1967’de Edward E. Mason ve arkadaşı Ito tarafından ilk defa gastrik-bypass operasyonu tanımlanmıştır. Ancak bu prosedür ile uzun bir ince bağırsak segmenti baypaslandığı için mineral ve vitamin eksiklikleri görülmüştür (Scopinaro vd 1998). Daha sonra Ward O. Griffen tarafından Roux en Y gastrik baypasın geliştirilmesi ile yeterli kilo kontrolü sağlanmış ve vitamin, mineral eksikleri minimize edilmiştir (Buchwald vd 2002). 1979 yılında Dr. Nicola Scopinaro günümüzde de kullanılan operasyonlardan biri olan Bilio-pankreatik diversiyon operasyonunu keşfetmiş ve metabolik cerrahide halen kullanılmakta olan bu operasyon ile çığır açmıştır (Scopinaro vd 1998).

Sleeve gastrektomi, duodenal switch operasyonunun bir parçası olarak Hess tarafından ilk olarak uygulanmış olsa da laparoskopik sleeve gastrektomi ilk olarak 2001 yılında Michel Gagner ve ekibi tarafından bildirilmiştir. Ülkemizde de ilk olarak Dr. Mustafa Taşkın ve ekibi tarafından 1989'da Roux-en-Y (RYGB) gastrik baypas yapılmıştır. Aynı yıl vertical sleeve gastrektomi de (VSG) yapılmaya başlanmıştır (Taşkın vd 1997). Bugün, dünya çapında en sık yapılan iki bariatrik işlem, RYGB ve VSG'dir (Schroeder vd 2016). RYGB operasyonunda, özefagusun hemen altında küçük bir gastrik kese oluşturulur, mide ve üst gastrointestinal kanalının ~%95'ini atlanır ve kese doğrudan distal jejunumun ortasına antastomoz edilir. Bu prosedür hem "kısıtlayıcı" hem de "malabsorptif" olarak tanımlanmaktadır. VSG'de ise, pylorus yapısal olarak sağlam bırakılarak midenin yaklaşık %80'i çıkarılır ve tüp şeklinde bir mide oluşturulmaktadır (Nguyen vd 2013). Burada yiyeceklerin anatomik yolu korunur, ancak midenin kapasitesi belirgin şekilde azaltılır. Bu prosedür ise genellikle kısıtlayıcıdır (Cho vd 2014). Bu cerrahi yöntemlere alternatif olarak kullanılan yöntemlerden biri de ileal interpozisyon yöntemidir. İleal interpozisyon ameliyatının avantajlarından en önemlisi kısıtlayıcı ya da emilim bozukluğuna neden olmamasının yanında sindirim sistemi anatomisinde olabildiğince fiziolojiye en yakın şekilde değişiklik yapılmasıdır.

Cerrahi alanında 1950'lerde başlayan çalışmalar, 80'lere gelindiğinde sık kullanılan cerrahi yöntemlerin temellerinin oluşmasına neden olmuş ve 90'larda gastrointestinal cerrahide laparoskopinin kullanılmaya başlanmasıyla bu yöntemler yaygınlaşmıştır. Bu süre içinde genel algı hastaların kilo vermesine bağlı olarak T2DM'nin iyileşme sürecine girdiği olmuştur. Ancak 1995 yılında Walter J. Pories ve arkadaşları gastrik bypass yapılan T2DM'li hastalarda kan şekeri kontrolünün belirgin kilo kaybı ortaya çıkmadan gerçekleştiğini göstermiştir (Pories vd 1995). Bu yöndeki bulguların artması ile bariatrik cerrahinin metabolik cerrahi olarak tanımlanması gerektiği, kan şekeri regülasyonunun gastrointestinal sistemde değiştirilen anatomiye bağlı olarak nöro-hormonal mekanizmalarda ortaya çıkan değişiklikler sonucu olduğu vurgulanmıştır (Rubino vd 2006). Günümüzde ise metabolik cerrahi sadece obezite tedavisi açısından ele alınmamakta, T2DM ve MeTs gibi hastalıkların tedavisi metabolik cerrahi ile mümkün olmaktadır (Taşkın vd 2015).

### 2.1.8.3. İleal İnterpozisyon

İlk olarak 1999 yılında Brezilyalı cerrah Aureo De Paula tarafından sunulan ileal interpozisyon, izoperistaltik yönde distal ileumun jejunumun başlangıcına eklendiği bir cerrahi prosedürdür (De Paula vd 2008). İleal interpozisyonda, gastrointestinal kanalın uzunluğu korunur ve ileal segment üst jejunumda yeniden konumlandırılmaktadır. Bu cerrahide, gastrointestinal anatomiye başka bir değişiklik yapılmamaktadır (Koopmans vd 1982). (Şekil 2.1) (Chelikani 2015 değiştirilerek alınmıştır).



**Şekil 2.1:** İleal interpozisyon cerrahisi

Anatomik olarak, T2DM'in gelişiminde en etkili cerrahi prosedürler alt ince bağırsaklara besinlerin yönlendirilmesini içermektedir. İleal interpozisyon yönteminde piloru koruyacak şekilde midenin hemen çıkışına bir ileal bağırsak segmenti getirilerek distal ince bağırsak hormonları aktive edilmektedir (Celik vd 2014). Daha az sindirime uğrayan gıdaların ince bağırsağın alt bölümlerine erken ulaşması inkretinlerin adı verilen hormonların salınımını uyarmaktayken (Rubino vd 2006) proksimal bağırsaktan henüz tanımlanamayan inkretin etkisine ters etki yaptığı düşünülen bir takım anti-inkretin (Decretin) hormonların salınımını kısıtlayıcı cerrahiler de mevcuttur ve bu noktada iki farklı hipotez ortaya çıkmıştır.

### 2.1.8.3.1. Ön bağırsak (Fore-gut) Hipotezi

Bu hipoteze göre: besin ince barsağın başlangıç kısmından atlatılır yani başlangıç kısım devre dışı bırakılır. İnce barsağın başlangıç kısmı olan duodenum ve proksimal jejunumun devre dışı bırakılmasının, insülin direncini ve diyabete neden olabilecek sinyalin önlenilebileceği öne sürülmektedir. T2DM, inkretin ve anti-inkretin aktivite gösteren bağırsak hormonları arasındaki dengenin değiştirilmesi ile düzeltilenmektedir. Gastrik bypass veya biliyopankreatik diversiyon gibi bariatrik prosedürler bu hipoteze dayanmaktadır (Celik vd 2014). Rubino ve arkadaşlarının hayvanlarda RYGB sonrası glikoz homeostazının iyileşmesi ön bağırsak hipotezine dayandırılmıştır. Çalışmalarında, duodenal-jejunal bypass ile obez olmayan T2DM'li bir hayvan modeli olan Goto-Kakizaki sıçanlarında diyabeti büyük ölçüde iyileştirmişlerdir. Tersine, proksimal bağırsaktan besin akışını dışlamadan yaptıkları gastrojejunostomi ile diyabetin iyileşmediğini gözlemlemişlerdir. İlginç bir şekilde, yazarlar normal gastroduodenal rotayı yeniden kurduğunda, ancak gastrojejunostomiye korduğunda, Duodenojejunal Baypass (DJB) ile tedavi edilen sıçanlarda glisemik dengenin geri döndüğünü görmüşlerdir. Bu nedenle, yazarlar proksimal bağırsağın besin akışından çıkarılmasının glikoz toleransını iyileştireceğini ve ön bağırsaktan salgılandığı varsayılan bir sinyalin T2DM'nin patofizyolojisinde yer alabileceğini öne sürmüşlerdir (Rubino vd 2006).

### 2.1.8.3.2. Arka Bağırsak (Hind-gut) Hipotezi

Hind-gut hipotezi, ince bağırsağın distal kısımlarına besinlerin erken ulaşması esasına dayanmaktadır. Bu hipotez ile diyabet kontrolünün, besin maddelerinin basakların distaline hızlı bir şekilde iletilmesinden kaynaklandığı, böylece glikoz dengesini geliştiren bir fizyolojik sinyal üretildiği önerilmektedir. Bu etkinin potansiyel araçları GLP-1, GIP ve PYY'dir. Besinlerin hızlı bir şekilde verildiği distal bağırsaktaki "L" hücrelerinin inkretin salgısını uyardığı, böylece insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Melissas vd 2013). İleal interpozisyon cerrahisi bu hipoteze dayanmaktadır. Önceki çalışmalar, diyabetik insan ve kemirgen modellerinde ileal interpozisyon cerrahisi sonrası diyabetik glikoz homeostazında iyileşme olduğunu göstermiştir (Depaula vd 2005).

En basit ifade ile, metabolik cerrahi uygulamaları ile ya yiyecekler ileuma götürülür ya da ileum yiyeceklere getirilmektedir. Yapılmakta olan Gastrik Bypass,

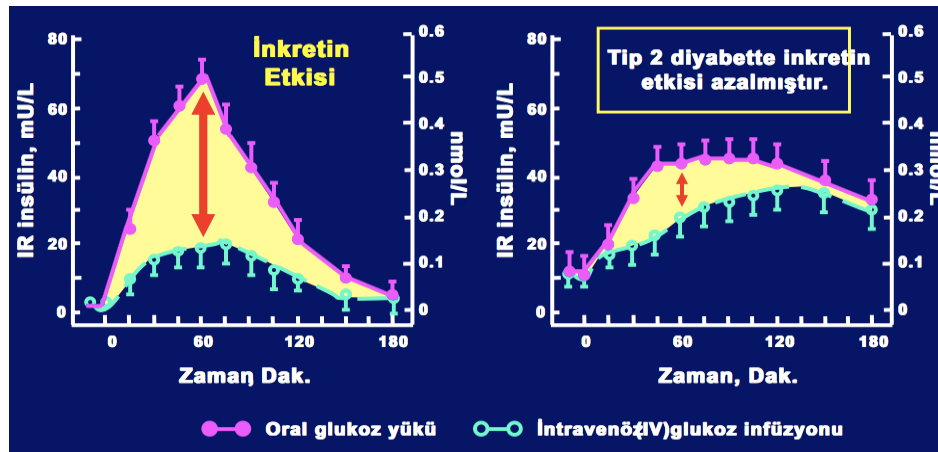
Biliopankreatik Diversiyon (BPD) ve Duodenal Switch (DS) işlemleri ile yiyecekler ön bağırsaktan atlatılarak ileuma yönlendirilmekte iken; ileal interpozisyon ameliyatları ile de ileumun yiyecekler ile sindirimin daha erken dönemlerinde karşılaştırılması sağlanmaktadır. Ameliyatların şimdiye kadar dokümanite edilen etkilerinin ince bağırsak kaynaklı enterik hormonlar (inkretinler) nedeniyle ortaya çıktığı vurgulanmıştır. En iyi bilinen inkretinler GLP-1 ve GIP'tir. Inkretinler sindirim işlevi sırasında salınırlar ve insülin etkisini artırır.  $\beta$  hücrelerinin uyarımı ve insülin salınımı, intravenöz glikoz uygulamasından ziyade, oral yoldan alınan glikoz ile olmaktadır. Bu farka da "İnkretin Effect (İnkretin Etkisi)" adı verilmektedir (Celik 2018).

### 2.1.8.3.3. İnkretin Etki

Neredeyse 100 yıl önce Moore ve arkadaşları (Moore vd 1906) duodenumun bir pankreas salgısı ürettiğini ve bağırsak özütlerinin enjekte edilmesi ile diyabeti tedavi etmeyi denemişlerdir. Zunz ve Labarre bu gelişmeyi takip ederek, pankreas endokrin sekresyonunu artırabilecek bağırsakların humoral aktivitesini tanımlamak için "inkretin" terimini kullanmışlardır (Zunz vd 1929). 1932'de Le Barre tarafından ise yemekten sonra insülin sekresyonunu düzenleyen, bağırsaktan salgılanan hormon için kullanılmıştır (**IN**testinal se**CRET**ion of **IN**sulin). Bir hormonun inkretin olarak tanımlanması için; gastrointestinal kaynaklı bir hormon olması, yemek sonrası insülin salınımını arttırarak kan şekerini düşürmesi, gastrik boşalmayı azaltarak besinlerin absorpsiyon hızını yavaşlatması, glukagon salınımını inhibe etmesi gibi etkilere sahip olması gerekmektedir (La Barre 1932). 1964'te inkretinin klinik etkileri kanıtlanmıştır ve ardından 1971'de GIP ve 1985'te de GLP-1 tarif edilmiştir. İnsanlarda, inkretinlerin tanımlanması, 1970'lerde GIP'in saflaştırılması ve karakterizasyonuna kadar belirsiz kalmıştır. İlk tanımlanan inkretin olan GIP'in güçlü bir glikoza bağımlı insülin sekresyonu uyarıcısı olduğu gösterilmiş olsa da, immüno-absorpsiyon yoluyla bağırsak özütlerinden çıkarılması ile inkretin etkinin ortadan kalkmaması üzerine, inkretin benzeri aktiviteye sahip ek peptitlerin var olduğunu düşündürmüştür (Ebert vd 1983). Proglukagon geninin karakterizasyonundan sonra, inkretin aktivitesine sahip ikinci bir peptit tanımlanmıştır. Proglukagon geninde glukagonla kodlanmış bir peptid olan GLP-1'in hem prelinik hem de insan çalışmalarında glikoza bağımlı insülin sekresyonunu kuvvetli bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (Drucker vd 1987, Kreymann vd 1987).

İnkretin etkisi ise, sağlıklı bireylerde oral glikozun, intravenöz olarak uygulanan glikoz gibi benzer glisemi seviyelerine neden olmasına rağmen, daha yüksek insülin salınımına neden olmasıdır. İnkretin etkisi, bağırsaktan türetilmiş sinyallerin endokrin

pankreas ile olan etkileşimini, yani entero-insular eksen olarak adlandırılmaktadır. İncretin etkisinin büyüklüğü (oral glikoza verilen toplam insülin salgı yanıtlarının %65'i), sadece eşdeğer hiperglisemi ile görülen küçük stimülasyonun normal oral glikoz toleransını korumak için yeterli olmayacağını göstermektedir.



**Şekil 2.2:** Sağlıklı ve T2DM'lilerde incretin etkisi

T2DM hastalarında kusurlu olan incretin etkisinin, bağırsaktan türetilmiş incretin hormonları olan, GIP ve GLP-1'in pankreas  $\beta$  hücreleri üzerindeki azalmış insülinotropik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 2.2) (Nauck vd 1986 değiştirilerek alınmıştır). İncretin etkisinin glikoz homeostazının sürdürülmesindeki önemi açıkça ortaya konmuştur ve incretin bazlı tedaviler T2DM için en umut verici yeni tedaviler arasında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar obez hastalarda da normal glikoz tolerans testine cevap olarak incretin etkisinin azaldığını bildirilmiştir (Muscelli vd 2008). Çalışmalarda vücut ağırlığıyla GLP-1 arasında ters ilişki olduğu gösterilmiş (Vollmer vd 2008, Carr vd 2010) ayrıca T2DM hastalarında incretin etkinin belirgin şekilde azaldığı belirtilmiştir. Bu etkinin azalması besin alımında insülin cevabının uygunsuz şekilde azalmasıyla sonuçlanmaktadır (Bagger vd 2011).

#### 2.1.8.3.4. GLP-1

GLP-1, 29 amino asitten oluşan, bağırsak epitelindeki L-hücreleri, beyin sapındaki bazı nöronlar ve pankreas  $\alpha$ -hücresi tarafından eksprese edilen, proglucagon geni (GCG) tarafından kodlanan yüksek oranda korunmuş bir peptid hormonudur. İncretin hormonların (GIP ve GLP-1) etkileri toplam yemek sonrası insülin yanıtının %60-70'ini oluşturmaktadır (glikoz yükünün boyutuna bağlı olarak) (Elrick vd 1964, Creutzfeldt, 1979). Bu hormonlar incretin aktivitenin yaklaşık %90'undan



sorumludurlar (sırasıyla %20 ve %80 oranında). İncretin hormonları düşük bazal plazma konsantrasyonlarına sahiptir ve insülin salgısını arttırmak için izin verilen bir hiperglisemi derecesinde besinlerin alımından sonra salgılanırlar, düşük glikoz konsantrasyonlarında ise etkisizdirler (Muscelli vd 2008).

Sağlıklı insanlardan alınan periferik venöz kanda, toplam GLP-1'in plazma konsantrasyonları (bozulmamış peptid+birincil metaboliti) normalde 20 pmol/l'nin altındadır. Oysa GLP-1'in bozulmamış / biyolojik olarak aktif formunun konsantrasyonu, toplam konsantrasyonların küçük bir kısmını (genellikle% 10 ila 20) oluşturmaktadır. GLP-1, normal glikoz toleransı için esastır ve oral besin alımına cevap olarak salgılanmaktadır. GLP-1'in plazma konsantrasyonlarının, öğün alımını takiben dakikalar içinde artmasıyla, genel olarak, GLP-1'in bir hormon görevi gördüğü, bağırsaktan endokrin pankreasa dolaşım yoluyla bilgi ilettiği varsayılmıştır. GLP-1'in potansiyel terapötik faydalarına rağmen, bu peptid proteaz dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) tarafından hızlı bir şekilde yıkıma uğratıldığı için etki süresi sınırlıdır. GLP-1'in% 75 kadarı bağırsaktan çıkmadan önce enzimatik olarak yıkılmakta (Vilsboll vd 2003) ve böylece orijinal olarak salınan GLP-1'in sadece %10'u dolaşıma ulaşmaktadır. Yani yüksek klirens nedeniyle kanda 1,5-3 dakika kadar kısa ömürlüdür.

İnaktif-GLP-1 (1-37), glikoz metabolizması üzerinde hiçbir etki göstermezken, N-terminali kesilmiş bir form olan aktif-GLP-1 (7-37) güçlü insülinotropizm sergilemektedir (Kieffer vd 1999). GLP-1'in etkilerini G protein-aracılı reseptörleri ile göstermektedir. GLP-1R yaygın bir dağılıma sahiptir ve pankreas, bağırsak, mide, merkezi sinir sistemi, kalp, hipofiz, akciğer ve böbrek gibi birçok dokuda eksprese edilmektedir (42,43,44). GLP-1; pankreas adacık hücreleri dışında bulunan bu reseptörleri aracılığıyla gastrik boşalmayı, gastrik sekresyonu ve ekzokrin pankreas sekresyonunu baskıladığı gibi, kardiyoprotektif, nöroprotektif etkiler de oluşturmaktadır. GLP-1, glikoza bağımlı insülin sekresyonunu uyarma, glukagon sekresyonunu baskılama, gastrik boşalmanın ve yiyecek alımının inhibisyonu üzerindeki kombine etkileriyle kan glikoz seviyesini düzenlemektedir. Ayrıca,  $\beta$  hücresi proliferasyonunun ve neogenezin uyarılması ve apoptozunun inhibisyonu yoluyla  $\beta$  hücre kütlelerini arttırmaktadır (45).

T2DM'li hastalarda incretinler insülin sekresyonunun %10-40'ını oluştururken normal glikoz toleransı olanlarda bu oran %50-70'dir (Cho vd 2012). Azalan etkinin nedeni T2DM'nin gelişimi ile mi yoksa azalmış  $\beta$  hücre kütleleri ve/veya fonksiyonunun etkisiyle mi ilişkili olduğu tartışma konusu olmuştur (Meier vd 2010).

#### 2.1.8.3.4.1. GLP-1'in sentezi

İnsan proglukagonu, 33-61 rezidülerinden oluşan pankreas glukagonu ile birlikte 160 amino asit dizisinden oluşmaktadır. Proglukagon kodlayan gen; bağırsak L hücreleri, pankreas ve merkezi sinir sisteminde ifade edilmektedir (Conlon 1988). L hücrelerine ek olarak, GLP-1, beyin sapı çekirdeği traktus solitariusunun nöronları tarafından daha az ölçüde sentezlenmektedir (Han vd 1986, Larsen vd 1997). Proglucagon gen ürünü distal ince bağırsak mukozasında prohormon konvertaz 1/3 veya proprotein konvertaz subtilisin/kexin type 1 (PCSK1, PC1/3) ile hepsi biyolojik aktiviteye sahip olan GLP-1, GLP-2, glisentini ile ilişkili pankreas polipeptidi (GRPP), glisentini ve oksintomoduline işlenmektedir (Holst 2007). Bu, PC1/3 -/- farelerde GLP-1 ve GLP-2'nin eksik olduğunun bulunması ile desteklenmiştir (Ugleholdt vd 2004). Proglucagon gen ürünü adacıklarda ise serin proteaz proprotein dönüştürücü subtilisin/kexin type 2 (PCSK2, PC2) tarafından işlenerek (Bell vd 1983) GRPP, glukagon ve ana proglukagon fragmanına (Rouille vd 1995) dönüştürülmektedir. GLP-1; GLP-1 (7-36 amid) ve GLP-1 (7-37 amid) olmak üzere iki ana aktif formda üretilmekte ve öncül proglukagonunun farklı işlemlerinden kaynaklanmaktadır (Holst 2007).

#### 2.1.8.3.4.2. Bağırsak L-Hücrelerinden GLP-1'in Salgılanması

"Enteroglucagon" üreten ve salgılayan hücreler başlangıçta glukagon antikoru kullanılarak tanımlanmış ve bağırsak mukozasındaki hücrelerin, glukagon (Grimelius vd 1976) üreten adacık  $\alpha$  hücrelerinden farklı olduğu belirtilmiştir. L hücreleri olarak tanımlanan bu hücreler elektron mikroskobu ile büyük ve orta katı yuvarlak granüller içermektedirler (Buffa vd 1978). L hücreleri bazolateral kutupdaki salgı granülleri ve bağırsak lümenine doğru uzanan besin maddelerini algılayan apikal uzantıları ile açık tipte hücrelerdir (Nilsson vd 1991). Bazolateral taraftan salgılarını serbest bırakırlar ve böylece bu salgı kılcal damarlara girmektedir. GLP-1, proksimal ince bağırsaktan başlayarak ve kolonun distal kısmına kadar yoğunluğu giderek artan enteroendokrin L-hücreleri tarafından salgılanmaktadır. GLP-1, salgılanması tetikleninceye kadar L hücrelerinin salgı granüllerinde depolanmakta ve daha sonra pankreas ve merkezi sinir sisteminde işlevlerini yerine getirmek için endokrin ve nöronal yollar kullanmaktadır (Holst 2007).

GLP-1 ve GLP-2, çoğu distal ileum ve kolonda bulunan intestinal L-hücrelerinden 1:1 oranında salgılanmaktadır (Sjolund vd 1983, Orskov vd 1986). GLP-1 ve GLP-2

salgılanması için ana uyarıcı; glikoz, yağ asitleri, protein ve diyet lifi de dahil olmak üzere besinlerin tüketimidir (Brubaker vd 2003). GLP-1 ve GLP-2'nin biyolojik olarak aktif formlarının sağlıklı insanlarda açlık plazma seviyesi sırasıyla 5-10 ve 15-20 pM'dir ve düzey gıda alımını takiben 2-5 kat artar, mutlak zirve seviyesi yemeğin büyüklüğüne ve besin kompozisyonuna bağlıdır (Vilsboll vd 2001). Besinler alındığında, GLP-1 ve GLP-2'nin dolaşım içine salgılanması iki fazlı bir şekilde gerçekleşir, birincisi hızlı ve erken faz (10-15 dakika içinde), ikincisi daha uzun (30-60 dakika) bir aşamadan oluşmaktadır (Hermann vd 1995). Bu peptidlerin plazma seviyelerinde besin tarafından uyarılan hızlı artış, besin maddelerinin L hücresi üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklanmaktadır. Fakat GLP-1 ve GLP-2'yi üreten çoğu L-hücresinin distal konumu, bunu pek mümkün kılmaz. Aslında, kemirgenler ve insanlarda yapılan çalışmalar açıkça vagus sinirinin, besin uyarılarına cevap olarak GLP-1 ve GLP-2'nin distal L-hücrelerinden hızlı salınmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Buna karşılık, peptit sekresyonunun ikinci fazı muhtemelen L-hücresinin sindirilmiş besin maddeleri tarafından doğrudan uyarılmasından kaynaklanmaktadır (Roberge vd 1991). Böylece, besin kaynaklı uyarıcı sinyaller, bağırsak L-hücrelerine dolaylı olarak, nöral ve endokrin efektörler yoluyla iletilir ve sinyaller bu hücrelerle doğrudan etkileşerek, sırasıyla GLP-1 ve GLP-2 sekresyonunun birinci ve ikinci fazına aracılık etmektedirler. Dolaşımdaki biyolojik olarak aktif GLP-1'in yarı ömrü 2 dakikadan daha azdır (Kieffer vd 1995), oysa GLP-2 yaklaşık 5-7 dakika yarı ömürle daha stabildir (Hartmann vd 2000). Bu peptidlerin biyoaktif formlarının nispeten kısa dolaşım yarı ömürlerinin nedeni, böbrek klirensleri ve enzimatik inaktivasyona bağlanmaktadır (Mentlein vd 1999).

#### **2.1.8.3.4.3. Karbonhidrat duyarlı GLP-1 Salgılanması**

Karbonhidratlar, L hücresi tarafından çoklu mekanizmalar yoluyla tespit edilir ve GLP-1 salgılanması için güçlü uyarıcılardır. Köpeklerin terminal ileumuna çeşitli şeker çözeltilerinin doğrudan infüzyonu GLP-1 salımının glikoz, galaktoz, 3-O-metil-glikoz, maltoz, sukroz ve maltitol ile aktive edildiğini fakat fruktoz, fukoz, mannoz, ksiloz ve laktoz tarafından aktive olmadığını gösterilmiştir (Shima vd 1990). Karbonhidratlar özellikle de glikoz, hem in vivo hem de in vitro şartlarda GLP-1'in güçlü bir uyarıcıdır. Glikoz-bağımlı GLP-1 salımının nasıl uyarıldığına dair farklı hipotezler bulunmaktadır. Önerilen mekanizmalardan bazıları sodyum-bağımlı glikoz taşıyıcısı-1 (SGLT1), glikoz taşıyıcısı 2 (GLUT-2) ve tat reseptörlerinin aktivasyonudur (Moran-Ramos vd 2012).

Glikozun, L-hücreleri tarafından alınımından sonra SGLT1 yoluyla GLP-1 salgısı uyarılmaktadır. Daha sonra voltaj kapılı  $Ca^{2+}$  kanalları bu küçük taşıyıcı-bağlantılı akımın indüklediği membran depolarizasyonu ile aktive edilmektedir. Hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonlarının artması, ekzositotik elemanların aktivasyonuna yol açmaktadır (Burcelin 2005). Farelerde yapılan bir çalışmada, SGLT-1'i bloke eden florizin varlığında glikozla indüklenen GLP-1 salgısının inhibe edildiği gösterilmiştir (Moriya vd 2009). Ayrıca SGLT-1 taşıyıcısının bulunmadığı farelerde glikoz emiliminin ve erken dönem GLP-1 salgısının bozulduğu, ancak geç dönem GLP-1 salgısının arttığı gözlenmiştir (Cho vd 2014).

Glikozun hücre içine taşınmasında rol oynayan GLUT-2, L hücrelerinde eksprese edilmektedir ve GLP-1 salınımında rol oynayabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. GLUT-2 taşıyıcısının bloke edildiği veya GLUT-2 knockout farelerde GLP-1 salgısının bozulduğu gösterilmiştir. GLUT2 aracılığıyla glikoz girişi, ATP'ye duyarlı potasyum ( $K_{ATP}$ ) kanallarının kapanmasına ve  $K^+$  akışında bir azalmaya yol açar, bu da membran depolarizasyonuna ve  $Ca^{2+}$  akışına yol açmakta ve bunu GLP-1 salınımını takip etmektedir (Thorens vd 2000).

Diğer bir fizyolojik glikoz algılama mekanizması, dilde tatlı tat hissini temelini oluşturan lingual tat algılayıcılarıdır. L-hücreleri, tatlı tat reseptörü Tas1R2 /Tas1R3'ü eksprese edebilmektedir (Jang vd 2007). GLP-1'i salgılayan hücreler, lümen yüzeylerinde, aynı zamanda tada dahil oldukları dilde bulunan spesifik reseptörleri ifade etmektedir. Yani bu tat reseptörleri hem dilde hem de GLP-1 salgılayan L hücrelerinin luminal ucunda eksprese edilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, oral glikoz yüklemesine yanıt olarak uyarılan tat reseptörlerinin, GLP-1 salgısına yol açtığı gösterilmiştir (Moran-Ramos vd 2012, Pais vd 2015). İnsanlarda tatlı tat reseptörü inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda glikoz bağımlı GLP-1 ve PYY salgısının azaldığı gösterilmiştir (Pais vd 2015).

#### **2.1.8.3.4.4. Lipit duyarlı GLP-1 Salgılanması**

Diyet lipitlerinin çoğu, bir gliserol molekülü ve üç yağ asidinden oluşan trigliseritlerdir. Bu lipitlerin alınması üzerine, trigliseritler duodenumdaki safra tuzları ile emülsifikasyona uğrar, lipazlar ile hidrolize olur ve gliserol, SYA formunda enterositler tarafından emilmektedirler (Tvrzicka vd 2011). Lipitler, farklı G-protein-bağlı

reseptörlerin (GPCR'ler) aktivasyonu ile L hücrelerinden GLP-1 salınımı bakımından güçlü uyarıcılardır (Brubaker 1988). G-proteini ile eşleşmiş reseptörler, bağırsaktaki L hücrelerinde lokalize olur ve özellikle uzun-zincirli doymamış yağ asitlerine afinite gösteren yağ reseptörleridir. Bağırsakta trigliseritlerin lipaz aracılı hidrolizi sonucu oluşan SYA'lar ve türevleri lipit kaynaklı GLP-1 salgılanımı için kritik öneme sahiptir (Cho vd 2014). L hücrelerinde, GPR120 serbest yağ asidi reseptörü-4 (FFAR4) (Hirasawa vd 2005), GPR119 (Lauffer vd 2009) ve FFAR1 (GPR40) (Edfalk vd 2008) gibi lipit sinyallemede rol alan çeşitli GPCR'ler bulunmaktadır.

Doymamış uzun zincirli yağ asitleri, FFAR1 ve FFAR4 ile etkileşim yoluyla GLP-1 salımının güçlü uyarıcılarıdır (Edfalk vd 2008, Hauge vd 2015). FFAR1 ve FFAR4'e substrat bağlanması, fosfolipaz C'yi aktive eder ve endoplazik retikulumdan sitozole inositol trifosfat aracılı kalsiyum salımına yol açmaktadır (Hirasawa vd 2005). FFAR1 ve GPR120'nin uzun zincirli ve orta zincirli yağ asitlerine yanıt verdiği ve fosfolipaz C'yi aktive ettiği ve böylece peptitlerin IP3 aracılı  $Ca^{2+}$  salımını ve salgılanmasını tetiklemesinin Gq-bağımlı olduğu düşünülmektedir (Hara vd 2011). GPR120'nin GLP-1 salımını düzenlemedeki rolü, GPR120 -/- farelerin GLP-1 salgılanmasında ve glikoz toleransında çarpıcı bir bozulma göstermesi ile desteklenmiştir (Hirasawa vd 2005).

Yağ asitlerinin uzunluğu ve doymamışlık oranı verilen yanıtın derecesini belirlemektedir (Moran-Ramos vd 2012) Doymamış uzun zincirli yağ asitleri, GLP-1 salgılanmasını, kısa zincirli (SCFA) ve orta zincirli yağ asitlerinden daha güçlü bir şekilde uyarmaktadırlar (Lakoubov vd 2007). GPR40, orta ve uzun zincirli yağ asitleri için bir reseptördür ve bağırsakta eksprese edilmektedir. GPR40 eksikliği olan farelerde, SYA kaynaklı GLP-1 salgısında bozulma gözlenmiştir (Edfalk vd 2008).

#### **2.1.8.3.4.5. Protein duyarlı GLP-1 Salgılanması**

Aminoasit ve peptitlerin algılanması daha çok duodenumda ve düşük seviyede de ileumda gerçekleşir. Proteinler tüketildiğinde asit hidroliziyle ve proteazlar ile peptonlar, tripeptitler, dipeptitler ve tekli aminoasitler oluşturmak için parçalanmaktadır. Sıçan bağırsağında ve mürin duodonal endokrin hücre kültüründe yapılan çalışmalar, protein hidrolizatların proglukagon gen transkripsiyonunu ve GLP-1 sekresyonunu artırdığını göstermiştir (Cho vd 2014). Reimann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, enteroendokrin hücre kültüründe farklı aminoasitlerin GLP-1 sekresyonuna etkisi incelendiğinde en güçlü etkinin glutamine ait olduğu ortaya çıkmıştır. Fenilalanin ve arjininin ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Reimann vd

2004). Ayrıca glisin ve alanin aminoasitlerinin de GLP-1 salınımını uyardığı bilinmektedir (Cho vd 2014).

Aminoasit alımı ile meydana gelen GLP-1 salgısının nasıl gerçekleştiği ve hangi reseptörlerin mekanizmada yer aldığı tam olarak bilinmemektedir. Enteroendokrin hücrelerde yer alan ve protein algılayan bazı reseptörler şunlardır: GPR93, Kalsiyum Algılayan Reseptörler (CaSR) ve Oligopeptit taşıyıcısı 1 (PepT1)'in, protein kaynaklı bağırsak peptit salgısına aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Liou vd 2011).

GPRC6a; G proteini ile eşleşmiş reseptörlerin C ailesinden olan GPRC6a, aminoasit sensörü olarak görev yapmaktadır. L-arjinin, L-lizin ve L-ornitin gibi bazı aminoasitlere bağlanırken, aromatik aminoasitlere afinite göstermemektedir. Reseptörün L-arjinin ya da L-ornitin gibi aminoasitlerle uyarılmasıyla fosfolipaz C aktivasyonu ve hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak GLP-1 sekresyonu gerçekleşmektedir. Bu yolak inhibe edildiğinde GLP-1'in ekzositozu azalmaktadır. Bu reseptör tıpkı CaSR gibi hücre dışında kalsiyum bağlayan bir bölgeye sahiptir. Bu reseptörün hem insan hem de kemirgen L hücrelerinde varlığı gösterilmiştir. (Spreckley vd 2015).

CaSR; insan ve kemirgen bağırsağında L-aminoasit sensörü olarak rol oynayan ve özellikle aromatik aminoasitler olan L-fenilalanin ve L-triptofan'a güçlü şekilde bağlanan reseptörlerdir. Mace ve arkadaşları tarafından yapılan bir in vitro çalışmada, L-aminoasitlerden fenilalanin, triptofan, asparajin, arjinin ve glutamin'in CaSR aktivasyonu ile GLP-1 ve PYY sekresyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (Mace vd 2012). Bu nedenle CaSR'ler diyabet ve obezite tedavisinde potansiyel terapötik hedef olarak görülmektedir. CaSR aracılığıyla oluşan bu yanıt, CaSR inhibitörü varlığında veya ekstraselüler kalsiyum yokluğunda ortadan kalkar (Spreckley vd 2015).

PepT1; bir dipeptit ve tripeptit taşıyıcısıdır. İnce bağırsak ve kolondaki L hücrelerinde bulunmaktadır. Murin L hücre kültürüyle yapılan bir çalışmada, peptona cevaben PepT1 aracılığıyla GLP-1 salındığı görülmüştür (Spreckley vd 2015). Benzer şekilde hücre kültürü çalışmalarında, protein hidrolizatların doza bağlı olarak inkretin salınımını gerçekleştirdiği ve bu etkinin PepT1 transfekte edilen hücrelerde daha fazla olduğu gözlenmiştir (Cho vd 2014).

#### 2.1.8.3.4.6. Pankreas $\alpha$ -Hücrelerinden GLP-1 Salgılanması

Dolaşımdaki GLP-1'in öncelikle L-hücrelerinden salgılandığı düşünülse de, bazı fizyolojik ve deneysel koşullar altında, pankreas  $\alpha$  hücrelerinde de biyoaktif GLP-1 üretildiği gösterilmiştir. GLP-1 immünoaktivitesi on yıl önce  $\alpha$  hücrelerinde rapor edilmiş ve  $\alpha$  hücrelerinde GLP-1 üretimi,  $\alpha$  hücre dizileri kullanılarak açıkça gösterilmiştir (Orskov vd 1987).  $\alpha$  hücrelerinin sadece biyoaktif GLP-1 eksprese etmediği, aynı zamanda bu hücrelerden kültür ortamına GLP-1 salgılandığını gösteren sonuçlar bulunmaktadır (Hansen vd 2011, Whalley vd 2011).

Adacık  $\alpha$  hücrelerinin hangi koşullar altında biyoaktif GLP-1 üretmeye başladığı sorusu ile normal fizyolojik koşullar altında, sağlıklı pankreasta 'normal' hasarsız  $\alpha$  hücrelerinin GLP-1 üretmediği gösterilmiştir. Buna karşın, birçok rapor, adacık hasarı (streptozotosin veya ilgili toksinler) metabolik stresin, sitokinlere maruz kalmanın veya pankreas ve/veya adacık hasarı veya inflamasyonunun,  $\alpha$  hücrelerinde PC1/3 gen ekspresyonunun ve GLP-1 üretiminin indüklenmesine yol açabileceğini göstermektedir. Bu, ilk olarak, streptozotosin ile sıçan  $\beta$  hücrelerinin kimyasal ablasyonundan kaynaklanan deneysel diyabeti olan kemirgenlerde tarif edilmiştir. Adacıkların analizinde, PC1/3 hücre ekspresyonunun uyarıldığını ve pankreas özütlerinde artan biyoaktif GLP-1 (7-36 amid) seviyelerini ortaya çıkarmıştır. GLP-1'in insan  $\alpha$  hücrelerinden üretilmesi ve salgılanması ve lokal olarak  $\beta$  hücrelerine etki etmesi her zaman mümkündür, ancak konsantrasyonlar periferik dolaşıma akacak kadar yeterli değildir (Chambers vd 2017).

#### 2.1.8.3.5. GLP-1'in yıkımı

DPP-IV, GLP-1/GLP-2 bozulmasının kritik bir belirleyicisidir. CD26 olarak da bilinen DPP-4 enzimi, sondan bir önceki pozisyonunda bir prolin veya alanin rezidüsüne sahip olan dipeptitleri oligopeptidlerin veya proteinlerin amino terminalinden ayıran bir serin proteazdır. DPP-IV, GLP-1 ve GLP-2'yi 2. pozisyonundaki alanin rezidüsünden ayırır, inaktif peptidler GLP-1 (9-37/36NH<sub>2</sub>) ve GLP-2 (3-33) oluşturur. DPP-IV ekspresyonu oldukça yaygındır ve dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin yüzeyinde ve GLP-1 ve GLP-2 salgılanma bölgelerine bitişik ince bağırsağın vasküler endotelini oluşturan hücrelerde bulunmaktadır. Bu bölgelerde önemli GLP-1 yıkımının meydana geldiği düşünülmektedir (Deacon vd 1995). Bu peptidlerin biyoaktif formlarının dolaşımdaki kısa yarı ömürleri, böbrek klirensine ve enzimatik inaktivasyona

bağlanabilir (Meier vd 2004, Holst 2007). GLP-1 ve GLP-2'nin büyük kısmı, portal dolaşıma girdikten sonra, sistemik dolaşıma girmeden önce DPP-IV tarafından etkisizleştirilmektedir (Mentlein vd 1993). GLP-1'in çoğunun hepatik-portal sistemde, etkisizleştirilmesi, adacıklara ulaşan GLP-1'in sadece %10-15'nin biyoaktif kalmasına neden olmaktadır (Deacon vd 1996). CD26'nin silinmiş olduğu farelerle yapılan bir çalışmada, plazma GLP-1 seviyelerinin arttığı görülmüştür (Marguet vd 2000).

### **2.1.8.3.6. GLP-1'in etkisi**

#### **2.1.8.3.6.1. GLP-1'in pankreas üzerine etkisi**

GLP-1'in en aktif olarak çalışılmış fizyolojik etkileri endokrin pankreas üzerinedir (Young vd 2014). GLP-1 için ana hedef dokular, pankreas adacık hücreleridir, fakat ilaveten gastrointestinal salgılama, mide hareketliliği ve pankreasın üzerinde etkilere sahiptir. GLP-1 ayrıca gıda alımını, vücut ağırlığını etkiler ve kalp üzerinde doğrudan etkilere sahiptir (Holst vd 2013, Sheikh 2013).

#### **2.1.8.3.6.1.1. İnsülin Salgısının Uyarılması**

Glikoz toleransının korunmasının temel bir özelliği, endokrin pankreasın hızlı ve doğru bir şekilde insülin salgılamasıdır. Bu düzenlemenin temeli, insülin salgılanmasını tetikleyen besin alımına yanıt olarak gastrointestinal kanalda başlatılan sinyaller olan inkretinlerin etkisidir (124). GLP-1'in temel etkisi kan glikozunu düşürmek adına insülin sekresyonunu uyarmasıdır. (Nadkarni vd 2014). Hem hayvan hem de insan çalışmaları, GLP-1'in mide boşalmasını ve bağırsak hareketliliğini geciktirdiğini, dolayısıyla besinlerin mideden ince bağırsaklara geçişini yavaşlattığını ve plazma glikoz seviyelerinde öğünle ilişkili yükselmeleri hafiflettiğini göstermektedir (Wettergren vd 1993, Tolessa vd 1998).

Pankreatik  $\beta$  hücreleri, cAMP üretmek için adenilat siklaz ile birleşmiş GLP-1R'yi yüksek seviyede eksprese etmektedir. Glikoza bağımlı olan GLP-1'in insülinotropik aktivitesi, en azından kısmen  $\beta$  hücrelerinin hücre zarı üzerinde bulunan GLP-1 reseptörü ile yoluyla gerçekleştirilmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde, GLP-1 reseptör blokajı yapıldığında, glikoz intoleransı ve hiperglisemi ortaya çıkmıştır (Clemmensen vd 2013). GLP-1'in reseptöre bağlanması, cAMP oluşumuna yol açan adenilat siklazın aktivasyonuna neden olmaktadır. Protein kinaz A ve cAMP tarafından düzenlenen guanin nükleotid değişim faktörü II'nin (cAMP-GEFII, Epac2 olarak da bilinir) daha sonraki aktivasyonu, değiştirilmiş iyon kanal aktivitesi, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının yükselmesi ve arttırılmış insülin içeren granüler ekzositoz dahil



olmak üzere, birçok olay meydana getirmektedir (Holz 2004). Diğer insülin sekretagoglarının aksine, GLP-1 ayrıca insülin gen transkripsiyonunu, mRNA stabilitesini ve biyosentezi de teşvik etmekte ve bu nedenle  $\beta$ -hücresinin insülin depolarını doldurma kapasitesine sahiptir. (Fehmann vd 1992).

GLP-1'in insülinotropik etkisine uygun olarak, exendin-4 (9-39) gibi GLP-1R antagonistlerinin, kemirgenlerde ve insanlarda postprandiyal insülin sekresyonunu azalttığı ve glikoz toleransını bozduğu gösterilmiştir. GLP-1R  $-/-$  fareler ayrıca, glikoz intoleransı ve bozulmuş bir glikoz ile uyarılan insülin sekresyonu sergilemektedir (Scrocchi vd 1996). GLP-1 ayrıca sinirsel mekanizmalar yoluyla da dolaylı olarak insülin salgısını uyarabilmektedir. Bağırsak L-hücrelerinden salgılanan GLP-1'in yarısından fazlasının DPP-IV tarafından etkisiz hale getirildiği, kalan sağlam peptitlerin çoğunun karaciğerden geçerken etkisiz hale geldiği tahmin edilmektedir (Hansen vd 1999). Bu nedenle, sadece küçük miktarlarda biyoaktif GLP-1'in pankreasa sağlam olarak ulaşması muhtemeldir. Farelerde yapılan çalışmalar, endojen olarak salınan GLP-1'in, kısmen hepatoportal sistemde başlayan bir duyuşsal nöral refleks tarafından insülin salınımını uyardığını göstermektedir (Balkan vd 2000, Ahren 2004).

#### **2.1.8.3.6.1.2. Glukagon Salınımının Baskılanması**

Artan insülin sekresyonuna ek olarak, GLP-1 glukagon sekresyonunu azaltmaktadır. GLP-1'in glukagon sekresyonu üzerindeki inhibe edici etkileri, GLP-1 reseptörleri ile pankreas  $\alpha$  hücreleri (Heller vd 1997) üzerine doğrudan etkileşim yoluyla veya dolaylı olarak GLP-1 aracılı insülin ve/veya somatostatin sekresyonunun uyarılması yoluyla gerçekleşebilir (Samols vd 1986). GLP-1 ile uyarılan glukagon sekresyonunun inhibisyon mekanizması tamamen açıklığa kavuşturulmamıştır. İnsülinin genellikle glukagon sekresyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir ve  $\alpha$  hücreleri etrafındaki lokal insülin seviyelerinin yükselmesi, parakrin bir etki ile glukagon sekresyonunu engelleyebilir. Benzer şekilde, GLP-1, düşük glikoz konsantrasyonu ve ölçülemez insülin sekresyonu ile perfüze edilmiş izole sıçan pankreasındaki glukagon sekresyonunu kuvvetle inhibe eder (De Heer vd 2005). Ancak,  $\beta$  hücre fonksiyonu bulunmayan tip 1 diyabetik hastalarda GLP-1'in korunmuş etkisi, farklı mekanizmaların araştırılması gerektiğini önermektedir Creutzfeldt vd 1996).

### **2.1.8.3.6.1.3. $\beta$ -Hücre Proliferasyonu ve Apoptoz**

GLP-1,  $\beta$  hücresinde trofik etkiye,  $\beta$  hücre proliferasyonu ve diferensiyasyonuna neden olmaktadır (Egan vd 2003). Son yıllarda yapılan çalışmalarda,  $\beta$  hücrelerinde apoptoz ile proliferasyon arasındaki dengeyi sağladığı da gösterilmiştir (Drucker vd 2003). GLP-1, pankreas hücrelerinin farklılaşma ve proliferasyonu üzerinde de etkiler göstermektedir. GLP-1,  $\beta$  hücrelerinin apoptozunu inhibe eder, adacık neogenezini uyarır ve ekzokrin kanal hücrelerinde farklılaşmayı artırır (Ranganath 2008, Vilsbøll 2009). Diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada, GLP-1 uygulaması ile, hücre proliferasyonunda artış ve  $\beta$  hücre apoptozunda azalma görülmüştür (Farilla vd 2002). Ayrıca GLP-1 reseptör aktivasyonunun,  $\beta$  hücrelerinde endoplazmik retikulum stresini azalttığı gösterilmiştir (Cho vd 2014). Hem normal hem de diyabetik kemirgenlerde, GLP-1R agonistleriyle kısa süreli tedavi, gelişmiş glikoz toleransı, gelişmiş  $\beta$  hücre proliferasyonu ve neogenezis ile artan  $\beta$  hücre kütesine yol açmaktadır (Perfetti vd 2000). Sonuç olarak GLP-1 reseptör agonistleri, apoptotik yolları inhibe ederek  $\beta$  hücre kütesinin gelişmesini ve korunmasını sağlar. GLP-1, sitotoksik ajanlara maruz kalan kemirgen adacıkları ve adacık hücre hatlarındaki apoptozu azaltmakta (Li vd 2003), glikozla uyarılmış insülin sekresyonunu iyileştirmekte ve taze izole edilmiş insan adacıklarında apoptozu inhibe etmektedir (Farilla vd 2003). GLP-1'e bağımlı  $\beta$  hücre farklılaşması/neogenezinde yer alan kesin mekanizmalar yetersiz tanımlanmıştır, ancak PKC ve mitojenle aktive olan protein kinazın aktivasyonundan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Zhou vd 1999).

### **2.1.8.3.6.2. GLP-1'in Pankreas Dışı Etkileri**

#### **2.1.8.3.6.2.1. GLP-1 ve Beslenme Davranışı**

Merkezi sinir sisteminde özellikle NTS ve AP'de GLP-1 sentezleyen nöronlar bulunmakta ve bu nöronlar hipotalamusa projekte olmaktadır. Hipotalamusun paraventriküler, dorsomedial ve arkuat çekirdekleri GLP-1 reseptörlerince zengindir. Bu bölgeler dışında talamik ve kortikal alanlarda, retiküler formasyonda, subfornikal organda ve medulla spinaliste de GLP-1 salgılayan nöronlar bulunmaktadır (Cabou vd 2011). GLP-1 reseptörleri; hipotalamus, NTS, subfornikal organ ve area postrema dahil olmak üzere birçok merkezi sinir sistemi bölgesinde tespit edilmiştir (Merchenthaler vd 1999). Her ne kadar GLP-1, NTS'de bulunan merkezi sinir sistemi nöronlarında üretilse de, sıçanlardaki çalışmalar, periferik olarak uygulanan GLP-1'in, subfornikal organ ve

area postremadaki GLP-1 reseptörleri ile etkileşimi yoluyla merkezi sinir sistemine erişebildiğini göstermiştir (Orskov vd 1996).

GLP-1 beyinde üç farklı mekanizma ile aktivite gösterebilir. İlk olarak, NTS tarafından üretilen GLP-1, arka beyinde ve beynin diğer bölümlerinde etkili olabilir. İkincisi, bağırsaktan salgılanan GLP-1, enterik afferent vagal lifler üzerinde bulunan GLP-1R, portal dolaşıma ulaşan GLP-1 tarafından uyarılmakta ve sinyaller nükleus traktus solitarius'a oradan da hipotalamusa ulaşmaktadır. Bu mekanizmanın inkretinlerin dakikalar içinde ortaya çıkan salgısından sorumlu olduğuna dair ortaya atılan iddialar, son yıllarda besinlerin L hücreleri ile doğrudan etkileşmesiyle erken salgının gerçekleştiğinin gösterilmesi ile geçerliliğini yitirmiştir. Son olarak, afferent vagal sinir sistemi, GLP-1'in beyindeki etkilerinin muhtemel bir aracısı olabilir (Abbott vd 2005).

Kemirgenlerde yapılan çok sayıda çalışma, GLP-1R agonistlerinin merkezi (intraserebrovenetriküler) veya periferik uygulanmasının gıda alımında inhibisyona yol açtığı ve vücut ağırlığındaki azalmaya neden olduğunu göstermiştir, bu da GLP-1'in iştah ve vücut ağırlığının kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Turton vd 1996, Meeran vd 1999). Deneysel kanıtlar GLP-1'in gıda alımını muhtemel birkaç farklı mekanizma yoluyla değiştirdiğini göstermektedir. GLP-1'in yavaş gastrik boşalma yoluyla dolaylı olarak gıda alımı üzerindeki inhibitör etkilere aracılık edebilir (Larsen vd 1997). GLP-1'in bu etkileri nasıl gerçekleştirdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Santral etkilere gastrik boşalmadaki azalma da katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak, GLP-1'in hem peripherik hem de merkezi etkileri sayesinde iştah ve vücut ağırlığının düzenlendiği gösterilmiştir (Gribble 2008).

#### **2.1.8.3.6.2.2. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri**

GLP-1'in diğer önemli etkisi, gastrointestinal sekresyon ve motilitenin inhibisyonunu içermektedir (Nauck vd 1997). Söz konusu etki sayesinde, sağlıklı ve T2DM olgularda, tokluk hissi meydana getirmesi yanında, besinlerin gastrik boşalmasını geciktirmesiyle de, glikozun kana karışımı daha yavaş olacağından, dolaylı olarak gerekli olacak insülin ihtiyacının azalmasına neden olmaktadır (Perfetti vd 2000). İntravenöz GLP-1 infüzyonu, sağlıklı insan deneklerde (Nauck vd 1997) ve T2DM'li hastalarda (Meier vd 2003) doza bağlı bir şekilde mide boşalmasını yavaşlatmaktadır. Afferent vagal sinir sisteminin GLP-1'in gastrik boşalma aktivitesini düzenlemede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Imeryuz vd 1997). GLP-1 ayrıca

gastrin salınımı ve yemek alımına (Schjoldager vd 1989) cevap olarak gastrik asit salgısını azaltarak muhtemelen midenin vagal innervasyonu ile besin emilimini düzenlemektedir (Wettergren vd 1997a). GLP-1'in asit sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi, GLP-1 konsantrasyonlarının plazmada fizyolojik yükselmeleri ile ortaya çıkarılabilir ve dikkat çekici bir şekilde GLP-1 ile paralel olarak L-hücrelerinden salınan PYY'nin inhibe edici etkilerine de katkıda bulunabilir (Wettergren vd 1997). Birlikte iki peptid, ileumda emilmemiş besinlerin varlığı ile ortaya çıkan üst gastrointestinal fonksiyonların endokrin inhibisyonu gibi "ileal fren etkisinin" muhtemel aracılığı olduğunu gösterir (Read vd 1994).

#### 2.1.8.3.7. GLP-1 Reseptörü

İnsan GLP-1 reseptörü (GLP-1R), pankreas adacıkları, pankreas kanalları, böbrek, akciğer, kalp ve periferik ve merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde hipotalamus, beyin sapında yaygın olarak eksprese edilen bir 463 amino asitlik, heptahelik, 7 transmembran domain içeren bir reseptördür. İnsan GLP-1r geni, 6p21.1 kromozomunda bulunmaktadır (Stoffel vd 1993). GLP-1R, G-protein-eşli reseptörün (GPCR) süper ailesinin B sınıfına (aynı zamanda "sekretin benzeri" olarak da adlandırılır) aittir. Sıçan ve insan GLP-1R'leri %90 benzerdir (Thorens 1992, Thorens vd 1993), 42 amino asit pozisyonunda farklıdır (Tibaduiza vd 2001). İlk olarak 1992'de Bernard Thorens tarafından bir sıçan pankreas adacığından klonlanmıştır. Thorens daha sonra insan reseptörünü çoğaltmıştır (Thorens 1992) Ex-4 ve N-terminal olarak kesilmiş peptid eksendin (9-39) (Ex-9-39), GLP-1R'ye bağlanır ve sırasıyla güçlü ve spesifik GLP-1R agonistleri ve antagonistleri olarak görev yapmaktadırlar (Göke vd 1993).

Kemirgenlerde ve insanlarda GLP-1 reseptörünün yapısal olarak aynı olduğu bilinmektedir (Silva vd 2009). GLP-1 reseptörü ilk olarak pankreas adacıklarında, midede ve akciğerde tespit edilmiştir. Adacıklarda, adacık  $\alpha$  and  $\delta$  hücrelerinde GLP-1R ekspresyonunun bildirilmiş olmasına rağmen, GLP-1R ağırlıklı olarak  $\beta$  hücrelerine lokalizedir. Çok sayıda çalışma, ikinci bir GLP-1 reseptörünün işlevsel varlığını iddia etse de, glikoz homeostazına dayanan sadece bir tek GLP-1R tanımlanmıştır. GLP-1R, bir N-terminali hücre dışı bölgesi içerir. Bu bölge, GLP-1'in tanıma ve bağlanması için önemlidir. GLP-1'i tanıma ve bağlama için yedi-helikel transmembran alanları (ikinci ve dördüncü transmembran alanları, GLP-1 bağlanması için önemlidir), spesifik G protein bağlanması için gerekli ana belirleyicileri içeren C-terminal sitoplazmik bölge önemlidir. GLP-1R, Gs alt biriminin yanı sıra, Gq, Go ve Gi gibi ilave G protein alt birimlerinden

sinyal verebilmektedir (Montrose-Rafizadeh vd 1999, Hallbrink vd 2001). Reseptör tipik olarak adenilat siklazı (Thorens vd 1996) uyararak için bir uyarıcı G proteini ile birleşir. Bununla birlikte bugüne kadar incelenen, fizyolojik koşullar altında GLP-1R aktivasyonunun, hücre içi cAMP ve Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonlarının artmasına ve PKA, PKC, PI-3K, Epac2 ve mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) sinyal yolu dahil olmak üzere bir takım yolların aktivasyonuna yol açtığı görülmektedir (Drucker vd 1987, Thorens 1992).

GLP-1R agonistlerinin T2DM'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Agonistler bu etkilerini, kan glikozunu düşürme adına insülin sekresyonunu uyarma ve glukagon salınımını inhibe etme aracılığıyla yapmaktadırlar (Drucker 2006). GLP-1R knock-out farelerin oral uygulanan glikoza karşı azalmış insülinotropik tepkileri vardır. Bu azalmış tepkinin altında yatan moleküler mekanizmanın, muhtemelen insülin sekresyonunun GLP-1R'ye bağlı kaybindan kaynaklandığı düşünülmektedir (Fehmann vd 1992).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, hem hayvan hem insan çalışmalarında, MeTs ile ilişkili hastalıklarda uygulanan metabolik cerrahinin gastrointestinal hormon değişiklikleri üzerinden insülin salgısını uyardığı bilinmektedir. Bu hastalıklarda farklı alanlarda GLP-1R ekspresyon düzeyinin azaldığı da gösterilmiştir. Fakat MeTs hayvan modelinde hem emilim bozukluğuna, hem de sınırlayıcı bir etkiye sahip olmayan ileal interpozisyon cerrahi yönteminin bağırsak hormonları üzerindeki ve pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyindeki etkisi bilinmemektedir. Biz de, yapacağımız ileal interpozisyon ile plazma GLP-1 hormonu ve artmış pankreas GLP-1R aracılığı ile MeTs parametrelerini normalleştirmeyi amaçlamaktayız.

## 2.2. Hipotez

1. MeTs'de plazma GLP-1 düzeyi ve pankreas GLP-1R ekspresyonu azalır.
2. Plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R düzeyinin metabolik cerrahi ile düzeltilmesi MeTs kriterlerinin normalleşmesine katkı sağlayacaktır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Araştırmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan 60 adet Wistar Albino sıçan kullanımı için ve çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına dair onay alındı (PAUHADYEK-2017/16). Tüm çalışma boyunca deney hayvanları çalışma etiğine sadık kalınmıştır.

#### **3.1. Deneysel Hayvanlarının Çiftleştirilmesi**

Çalışmada kullanılacak deneysel hayvanı olan Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar, deneysel hayvanları biriminde her grup için gerekli hayvan sayısının temini adına çiftleştirilmeye bırakılmıştır. 5 günlük östrus döngüsü boyunca dişilerle bırakılan erkek sıçanlar 5. gün sonunda dişilerden ayrılmıştır. Gebelik süresi 21 gün olan sıçanlar ortalama doğum tarihlerinden 1 hafta öncesinden gebelikleri kontrol edilerek ayrı kafeslere alınmış ve doğumları beklenmiştir.

#### **3.2. Deneysel Hayvanlarının Hazırlanması**

Doğum sonrası elde edilen yavru sıçanlar altları plastik, üst kısımları tel olan, su ve besinlere kolaylıkla ulaşabilecek şekilde düzenlenmiş kafesler içerisine konulmuştur. Hayvanların 21 günlük anne sütü alımlarına izin verilmiş ve bu süre sonunda erkek sıçanlar ayrı kafeslere alınarak pelet yem ile beslenmiştir. Hayvanlar yem ve su alımında serbest bırakılmıştır. Hayvanların tamamı çalışma süresi boyunca oda sıcaklığında (ortalama 22<sup>0</sup>) %50 nem ortamında 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık

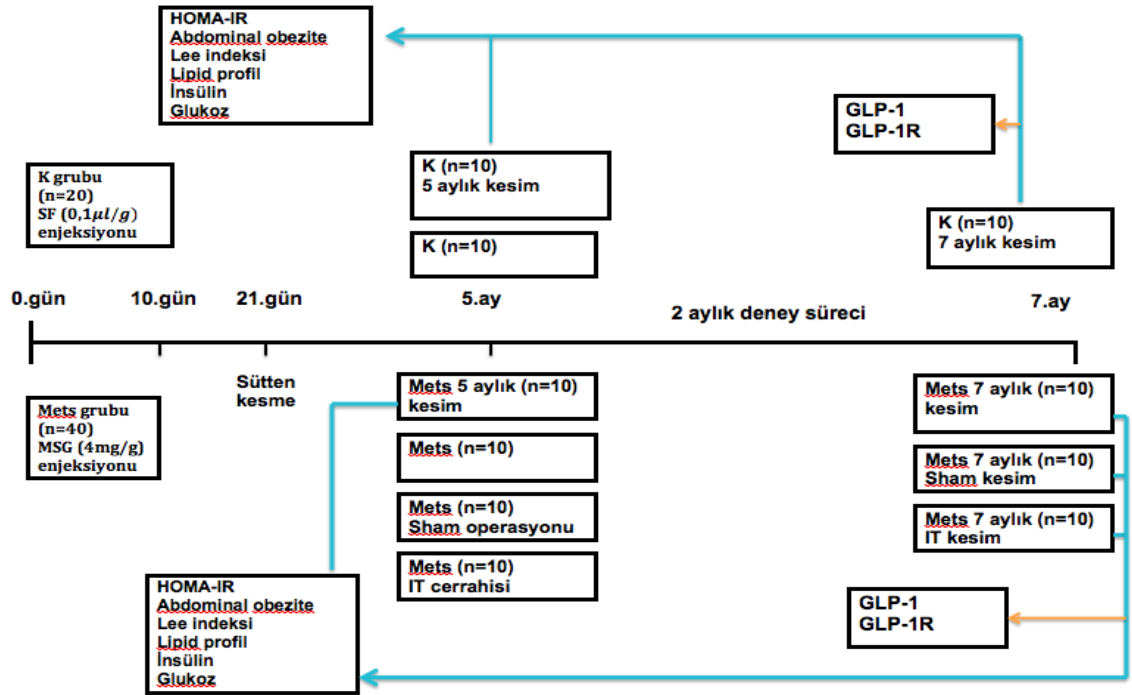
döngüsü bulunan odalarda bakıma alınmıştır. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik kurallara uygun olarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirilmiştir.

### 3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmanın deney grupları aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

- 1- **Kontrol grubu (K)** (Herhangi bir müdahalenin yapılmadığı grup) (n=20, 5 ve 7 aylık )
- 2- **Metabolik sendrom grubu (MeTs)** (Metabolik sendrom oluşturulan grup) (n=20, 5 ve 7 aylık)
- 3- **Metabolik sendrom + Sham grubu (S)** (Metabolik sendrom + bağırsakların ilgi bölgelerden kesildiği fakat transpozisyon yapılmadan bağırsak uçlarının tekrar birleştirildiği grup) (n=9)
- 4- **Metabolik sendrom + ileal transpozisyon grubu (IT)** (Metabolik sendrom + ileal transpozisyon yapılan grup) (n=9)

Temel olarak 2 çalışma grubu belirlenmiştir. Bunlar K ve MeTs grubudur. Bu gruplar 5 ve 7 aylık olarak ikiye ayrılmıştır. Burada belirlenen 5 ay, hayvanlarda MeTs oluşması için geçmesi gereken süredir. 5 aylık süre sonunda MeTs tanısı adına belirlenen şahit parametrelerin ölçümü sonrası MeTs olduğu teyit edilen hayvanlara IT ve S cerrahi işlemleri uygulanıp sonraki 2 aylık süre deney süresi olarak belirlenmiştir. Bu süreler sonunda 5 aylık ve 7 aylık olan hayvanlarda plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R ekspresyonunun değişimi incelenmiştir (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1:** Deney düzeneği. K (kontrol), 0. 2. 4. 6. 8. 10. günlerde SF (serum fizyolojik), MeTs (metabolik sendrom), 0. 2. 4. 6. 8. 10. günlerde MSG (monosodyum glutamat), GLP-1 (glukagon like peptit-1), GLP-1R (glukagon like peptit-1 reseptör)

### 3.4. Metabolik Sendrom Oluşturulması

Isı ve ışık kontrollü odalarda çiftleştirilerek hamile sıçanlardan elde edilen erkek yavrulara MSG (Sigma, SLBT4270) 0. 2. 4. 6. 8. ve 10. gün (4mg/g/vücut ağırlığı) deri altından enjekte edilmiştir. K gruplarında kullanılacak hayvanlar için bu zaman çizelgesi boyunca %0.9'luk izotonik soeneksiyonu yapılmıştır. Hayvanlar 21. gün süttten kesilerek standart sıçan yemi ile beslenerek, MeTs'in oluşması için 5 ay boyunca bekletildi ve hayvanlara haftalık vücut ağırlık takibi yapılmıştır.

### 3.5. İleal Transpozisyonun Uygulanması

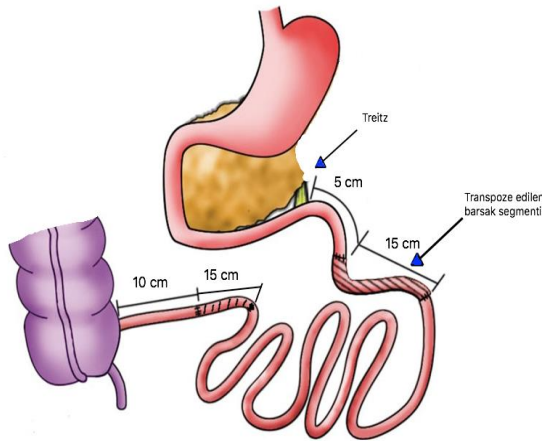
#### 3.5.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık Aşaması

Hayvanın cerrahiden 3 gün öncesinden katı yem alımı kesilmiş ve sadece yüksek besin içeriğine sahip mama (NUTRICIA, 1kcal / ml) ile beslenmiştir. Cerrahiden 1 gece önce mama alımı da kesilerek sadece işlemden 1 saat öncesine kadar su alımına izin verilmiştir. Amaç cerrahi sırasında bağırsakların temiz olması ve enfeksiyon kaynağını engellemektir.



### 3.5.2. Cerrahi Aşaması

Cerrahi sabahı hayvana gaz anestezisi ve sevofloran (Sevoflurane, 250 ml) eşliğinde oksijen verilmiştir. Tüm cerrahi işlem stereo-mikroskop altında yapılmıştır. Anesteziye giren hayvanın anüs ve diyafragma arası tıraşlanıp batın bölgesi batikonlanmıştır. Hayvan uygun pozisyonda operasyon tablasına yatırılıp sabitlenmiştir. Bu işlemden sonra 3-4 cm'lik abdominal bir kesiden sonra ilk işlem olarak çekum dışarı alınmıştır. İleoçekal kapaktan önceki 10 cm'lik bağırsak bölümünden yukarı yöndeki 15 cm'lik bağırsak segmenti ölçülerek kesilip ayrılmıştır. İnce bağırsağın distal bölümünden ayrılan 15 cm'lik bağırsak segmenti daha sonra Treitz ligamentten 5 cm sonraki kesilen bağırsak bölümünün arasına mezenterin anatomik yönü değiştirilmeden transpoze edilmiştir (Şekil 3.2, Şekil 3.3).

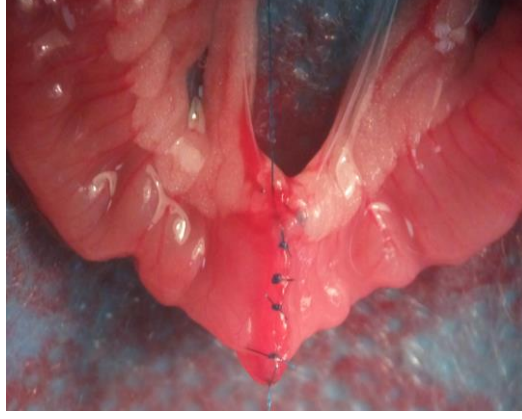


Şekil 3.2: İleal transpozisyon prosedürü



Şekil 3.3: Transpoze edilen bağırsak segmenti

Açıkta kalan bağırsak uçları 7.0 suture ile anastomoz yapılmış (Şekil 3.4). Tüm bu işlemlerden sonra, batın kapatılmadan önce hayvana analjezik (Anaflex %0,5) ve antibiyotik (Baytril-K, %5) intraperitoneal olarak verilmiştir. Daha sonra ise batın 6.0 suture ile dikilerek kapatılmıştır.



**Şekil 3.4:** Bağırsaklarda anostomoz

### **3.5.3. Cerrahi Sonrası Takip**

Cerrahi işlemden 3 saat sonra sıçanların su alımına izin verilmiştir. Ertesi gün ise su verimi kesilmeden katı yem yerine hayvanlar yüksek besin içeriğine sahip mama ile beslenmiştir. Ayrıca cerrahi sonrası ilk 5 gün boyunca antibiyotik ve analjezik ile birlikte deri altı sıvı desteği yapılmıştır.

### **3.6. Sham Operasyonunun Uygulanması**

S operasyonunda bağırsaklara IT'deki gibi müdahale edilmiştir fakat transpozisyon yapılmadan bağırsak uçları yeniden birleştirilmiştir. Cerrahi öncesi ve sonrası takip metabolik cerrahi yapılan hayvanlardaki ile aynıdır.

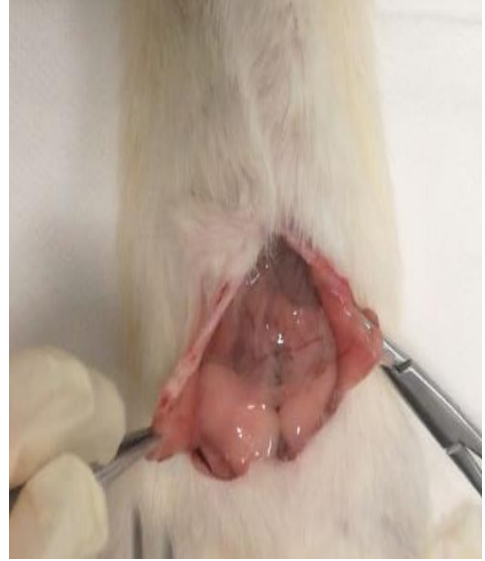
### **3.7. Parametrelerin Ölçümü**

#### **3.7.1. MeTs Tanı Parametreleri**

5 aylık deney süresini tamamlayan hayvanlarda MeTs tanısı adına aşağıdaki parametreler ölçülmüştür;

##### **3.7.1.1. Abdominal obezite**

Abdominal obezitenin tesbiti için retroperitoneal ve perigonadal yağ kitlesi tartılmıştır (Şekil 3.5, Şekil 3.6).



**Şekil 3.5:** MeTs'li hayvanın morfolojik görüntüsü **Şekil 3.6:** MeTs'li hayvanda abdominal yağlanma

#### 3.7.1.2. HOMA-IR ölçümleri

İnsülin direncinin varlığını tespit etmek için HOMA-IR ölçümü yapılmıştır. HOMA-IR skoru = Açlık insülin düzeyi (mU/ml) x açlık kan şekeri (mmol) / 22,5 formülü kullanılarak hesap edilmiştir.

#### 3.7.1.3. Lee indeksi

Hayvanın vücut ağırlığının küpkökünün nazoanal uzunluğuna bölünmesi ile hesap edilmiştir.

#### 3.7.1.4. Nazoanal uzunluk ölçümü

Bu ölçüm hayvanın sırt üstü pozisyonda burun ucu ile anüsü arasındaki mesafenin caliper aracılığıyla ölçümü yapılarak belirlenmiştir.

#### 3.7.1.5. Vücut ağırlığı

21. günden itibaren tüm gruptaki hayvanların dekapite edilene kadar haftalık vücut ağırlıkları tartılmış ve sonuçlar kayıt edilmiştir.

### 3.7.1.6. OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi)

Bu test için 12 saatlik açlığı takiben sıçanlara vücut ağırlığı başına 2 mg/g dozda oral olarak glikoz oral gavaj yoluyla verilmiş ve 0, 15, 30, 60, 120. dakikalarda lateral kuyruk venine yerleştirilen kanül ile alınan kan örneklerinden parmak ucu kan ölçüm cihazı (ACCU-CHEK Performa Nano) ile ölçüm yapılmıştır.

### 3.7.1.7. Serum insülini

Serum insülin seviyesi 0, 30, 60, 120. dakikalarda lateral kuyruk venine yerleştirilen kanül ile alınan kan örneklerinden elde edilen plazmadan ELISA kiti (Elabscience, E-EL-R2466) kullanılarak ölçülmüştür.

### 3.7.1.8. Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL düzeyleri

12 saatlik açlık sonrası sıçanların kuyruk veninden alınan kan plazmasından ELISA kiti (Elabscience, E-BC-K238,109; YL Biont, YLA0495RA, YLA0444RA) kullanılarak ölçülmüştür.

### 3.7.2.1. Plazma GLP-1

Plazma GLP-1 konsantrasyonu 0, 30, 60. dakikalarda lateral kuyruk venine yerleştirilen kanül ile alınan kan örneklerinden elde edilen plazmadan ELISA kiti (BTLab, E0719Ra) kullanılarak hesaplanmıştır.

### 3.7.2.2. GLP-1R ekspresyonu

GLP-1R ekspresyonu pankreas dokusundan bakılmıştır. Hayvanların sakrifiye edilmesinden sonra pankreas dokusu alınmış, öncelikle soğuk fosfat saline çözeltisi içinde kandan arındırılmak amacıyla yıkanmış ve derhal proteaz inhibitörü kokteyli içeren radyo immuno precipitation assay (RIPA) (Santa Cruz Biotechnology, sc-24948) içine alınarak makas yardımıyla küçük parçalara ayrılmıştır. Daha sonra dokular tüp içine alınarak homojenize edilmiştir (Rotor-stator homojenizatör Heidolph, RZR 2021). Homojenatlar, 14000 RPM'de ve +4°C'de 10 dakika santrifüje tabi tutularak, süpernatantlar toplanmış ve test edilinceye kadar -80°C'de saklanmıştır. Her numunenin protein konsantrasyonu (30 µg/µl), DC protein ölçüm test kiti (DC protein assay-Bio-Rad) tarafından belirlenmiştir. Eşit miktarlarda protein numuneleri, % 8-12 Bis-Tris SDS-PAGE (Novex, invitrogen) jelinin her kuyucuğuna yüklenip elektroforezde

yürütülmüştür. Jel üzerinde ayrılmış proteinler, iBlot Jel Transfer Sistemi (invitrogen) kullanılarak PVDF membranına (invitrojen) aktarılmıştır. Primer (Bioss, bs-1559R, 1:300-1:1000) ve sekonder antikor inkübasyonundan sonra toplam protein yükleme oranlarını tahmin etmek için  $\beta$ -Actin (BTLab, BT-AP00213) kullanılmıştır. Western Blot, Chromogenic Detection Kit (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Proteinlerin kantitatif tespiti ImageJ Studio ile değerlendirilmiştir.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

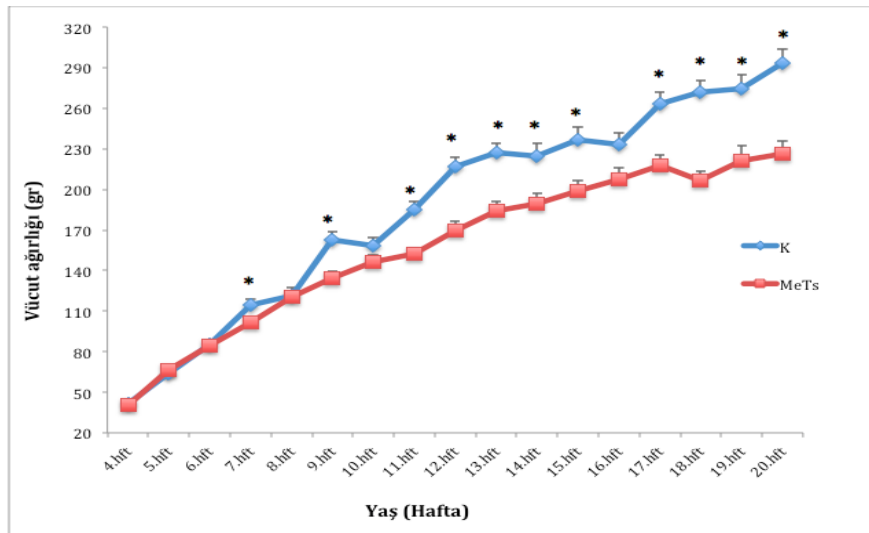
Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart hata ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (ikili incelemeler için Tukey testi) kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (ikili incelemeler için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmesi inceleme yapılan grupların ikili karşılaştırma sayısına göre ayarlanmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Metabolik Sendrom Tanı Bulguları (5 aylık)

#### 4.1.1. Vücut Ağırlığı

Çalışmamızda MeTs tanısı adına değerlendirilecek parametrelerden ilki vücut ağırlığı ölçümüdür. MeTs oluşması için belirlenen 5 aylık süre boyunca K ve MeTs grubundaki hayvanların 4. haftalarından itibaren 5 aylık olana kadar haftalık vücut ağırlıkları tartılmıştır. Bu tartımlar sonucunda MeTs grubu hayvanlarının K grubuna göre daha zayıf oldukları gözlenmiştir. 4., 5., ve 6. haftalarda 2 grup arasında vücut ağırlığı bakımından fark gözlenmezken bu haftalardan itibaren gruplar arasında genel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.1).

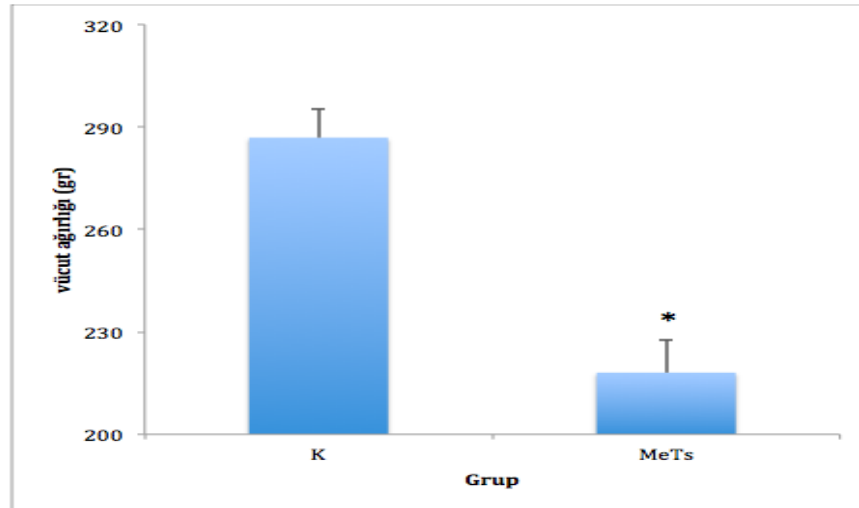


**Şekil 4.1:** K ve MeTs gruplarına ait haftalık vücut ağırlık ölçümleri

\* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

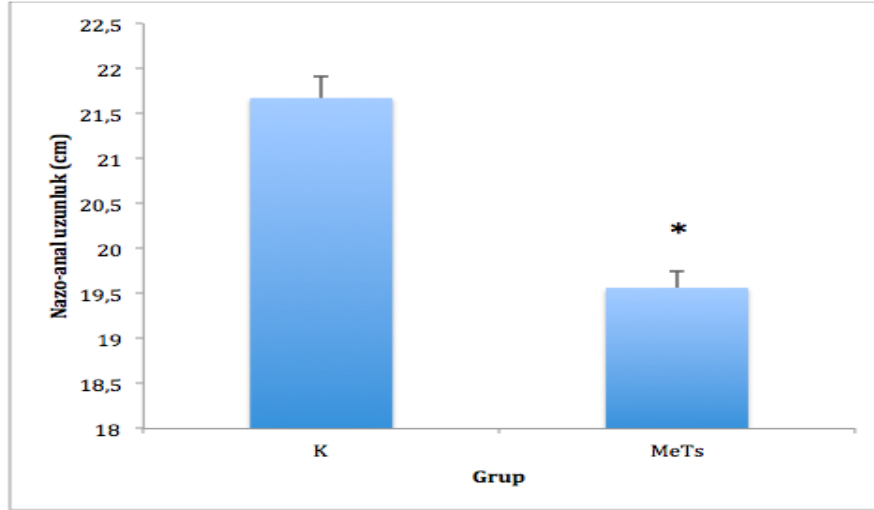
K ve MeTs gruplarına ait son hafta ağırlık ölçümlerinde ise yapılan istatistiksel değerlendirmede 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmiş, MeTs grubu vücut ağırlığının K grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2:** K ve MeTs gruplarına ait 20. hafta vücut ağırlık ölçümleri  
 \* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )  
 K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

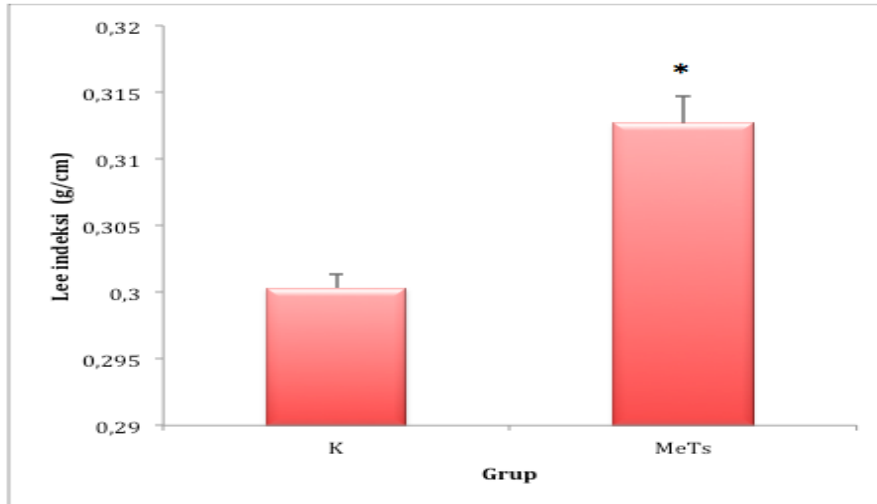
#### 4.1.2. Lee İndeksi

Kemirgenlerde obezitenin göstergesi adına kullanılan Lee indeksi, vücut ağırlığının küp kökünün nazoanal uzunluğa bölünmesi ile hesap edilmektedir. K ve MeTs grubuna ait nazoanal ölçüm, hayvanların burun ucu ile anüs arasındaki mesafenin ölçümü ile tayin edilmiştir. Bu ölçüm sonuçlarına göre MeTs grubu hayvanlarının nazoanal uzunluklarının K grubuna göre daha kısa olduğu ve bu farkın 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3:** K ve MeTs gruplarına ait nazoanal uzunluk ölçümleri  
 \* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )  
 K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

5 aylık K ve MeTs gruplarında yapılan Lee indeksi ölçüm sonuçlarına göre, MeTs grubu hayvanların Lee indeksinin K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.4).

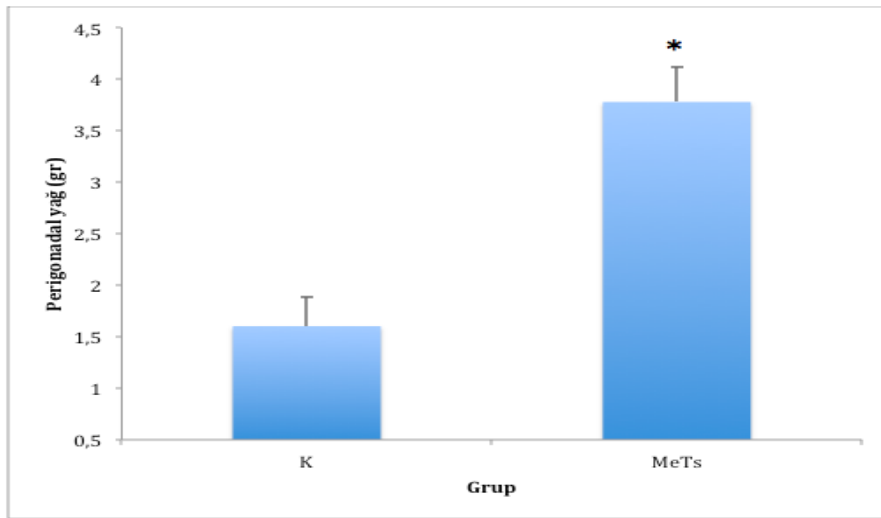


**Şekil 4.4:** K ve MeTs gruplarına ait Lee indeksi ölçümleri  
 \* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )  
 K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom



### 4.1.3. Abdominal Obezite

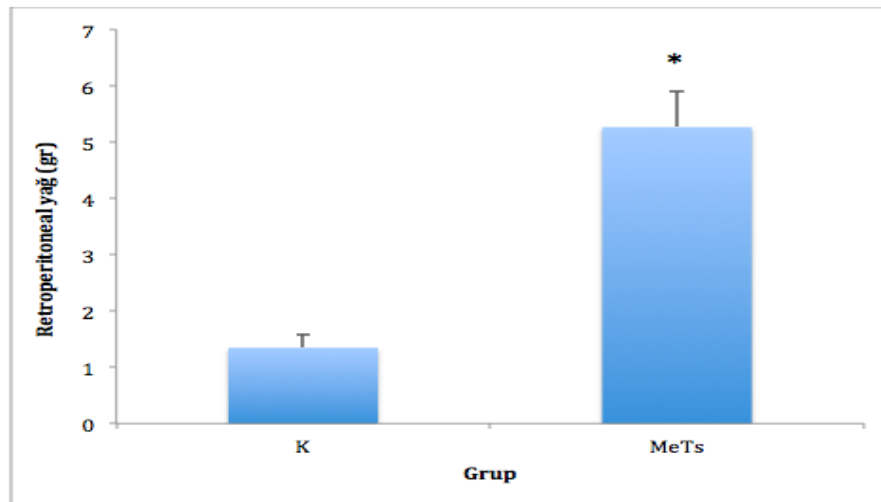
Abdominal obezitenin tayini adına hayvanların perigonadal ve retroperitoneal yağ tartımları sonucuna göre MeTs grubunda perigonadal yağ miktarının K grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.5). Retroperitoneal yağ miktarı bakımından karşılaştırıldığında MeTs grubunda K grubuna göre anlamlı olarak artış gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.6).



**Şekil 4.5:** K ve MeTs gruplarına ait perigonadal yağ ölçümleri

\* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom



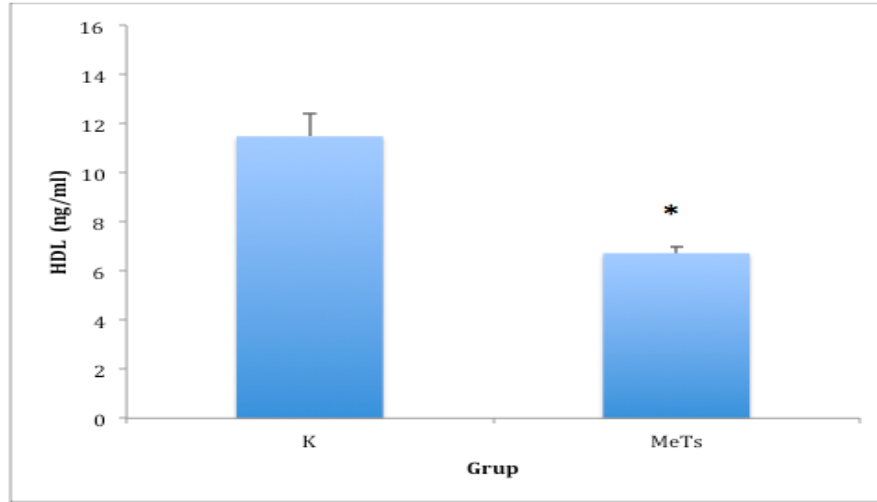
**Şekil 4.6:** K ve MeTs gruplarına ait retroperitoneal yağ ölçümleri

\* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

#### 4.1.4. Lipid Profil

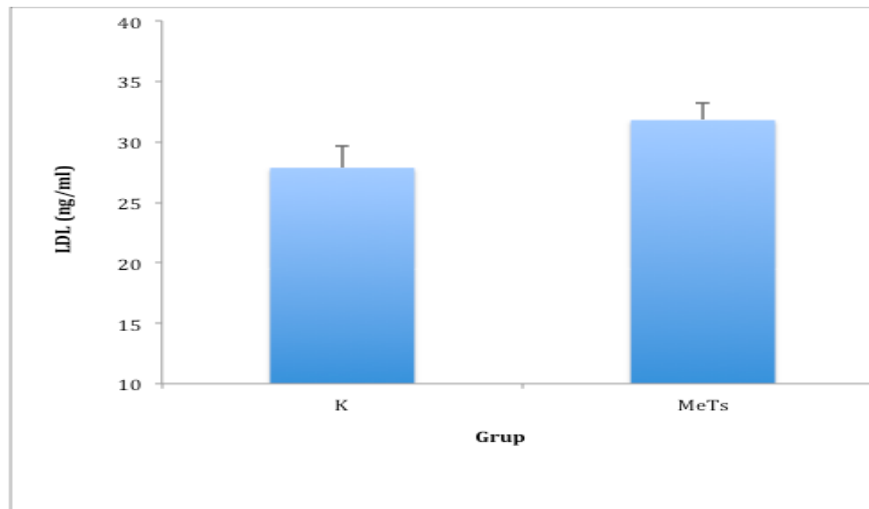
Çalışmamızda 5 aylık MeTs ve K gruplarına ait HDL, LDL, TG ve TK ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde MeTs grubunda HDL seviyesinin K grubuna göre anlamlı olarak azaldığı (Şekil 4.7) ( $p=0,001$ ), iki grup arasındaki LDL ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.8).



**Şekil 4.7:** K ve MeTs gruplarına ait HDL ölçümleri

\* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )

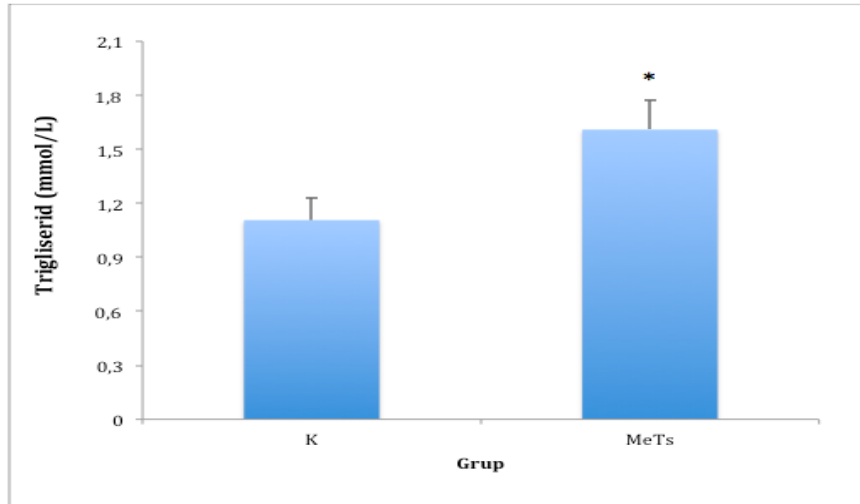
K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom



**Şekil 4.8:** K ve MeTs gruplarına ait LDL ölçümleri, ( $p>0,05$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

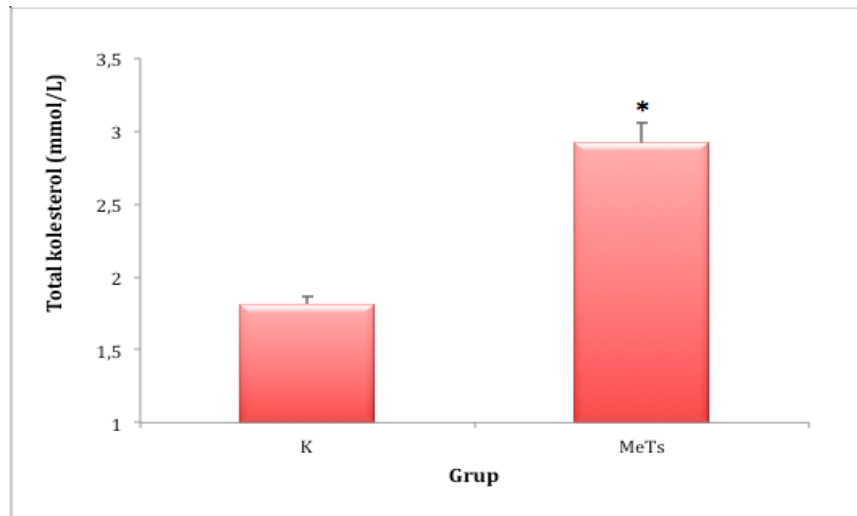
TG ve TK ölçüm sonuçlarına göre MeTs grubu ile K grubu karşılaştırıldığında MeTs grubu hayvanlarının TG ( $p=0,024$ ) (Şekil 4.9) ve TK ( $p=0,0001$ ) seviyelerinin K grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4.10).



**Şekil 4.9:** K ve MeTs gruplarına ait TG ölçümleri

\* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,024$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom



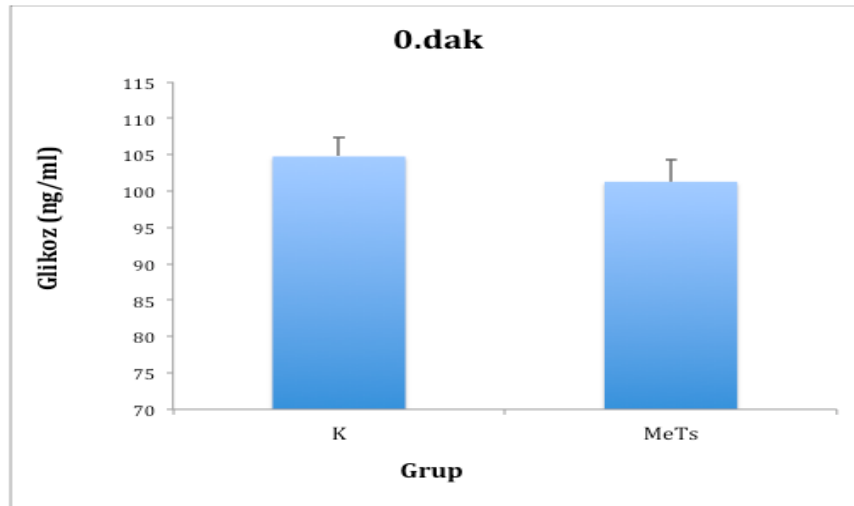
**Şekil 4.10:** K ve MeTs gruplarına ait TK ölçümleri

\* : K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

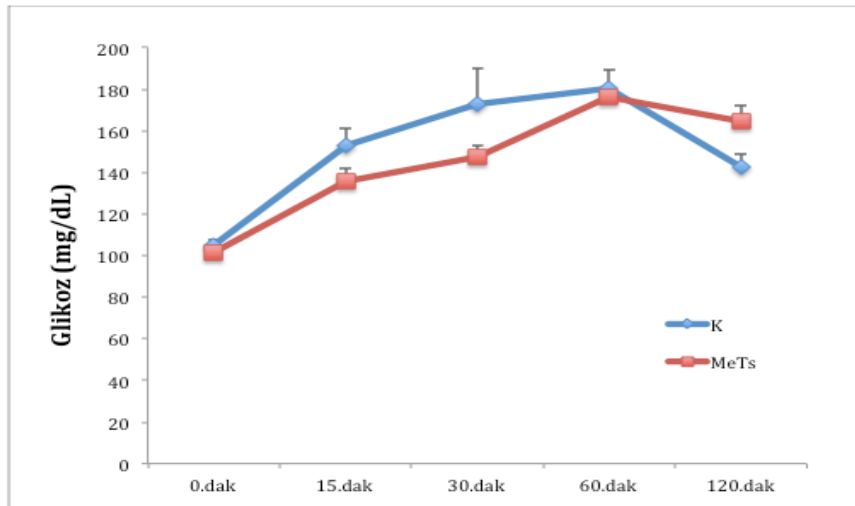
#### 4.1.5. Açlık Glikoz ve OGTT

MeTs ve K grubu hayvanları arasında açlık kan glikoz sonuçları değerlendirildiğinde 2 grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.11).



**Şekil 4.11:** K ve MeTs gruplarına ait açlık kan glikoz ölçümleri, ( $p=0,389$ )  
K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

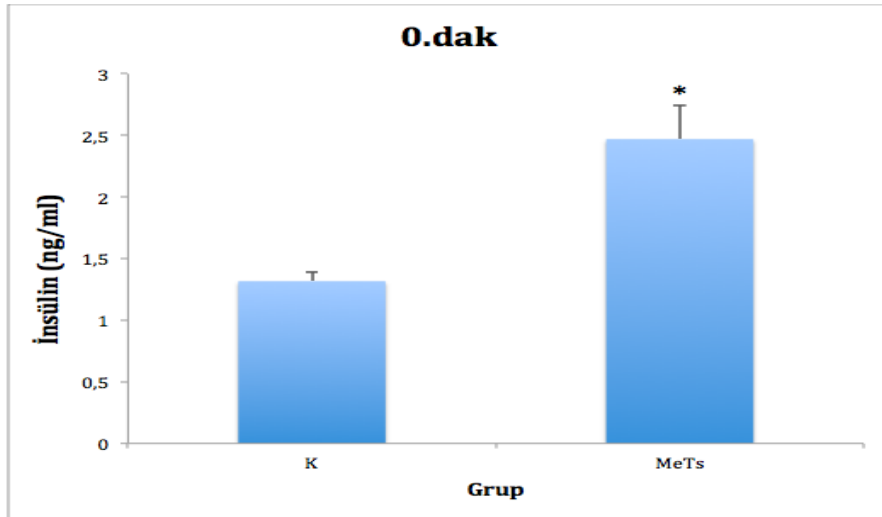
OGTT testinin 2 grup arasında değerlendirilmesi sonucunda 0, 15, 30, 60, 120. dakikalarda gruplar arasında kan glikozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (Şekil 4.12).



**Şekil 4.12:** K ve MeTs gruplarına ait OGTT sonuçları, ( $p>0,05$ )  
K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

#### 4.1.6. Açlık İnsülini ve HOMA-IR Skoru

K ve MeTs grupları arasındaki açlık insülin sonuçları değerlendirildiğinde MeTs grubunun K grubuna göre hiperinsülinemi sergilediği ve bu farkın 2 grup arasında anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.13).

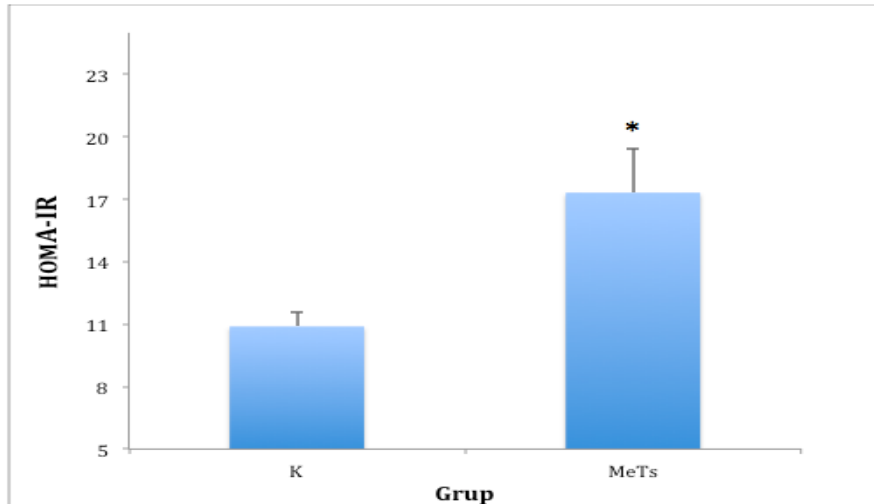


**Şekil 4.13:** K ve MeTs gruplarına ait açlık insülin sonuçları

\*: K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

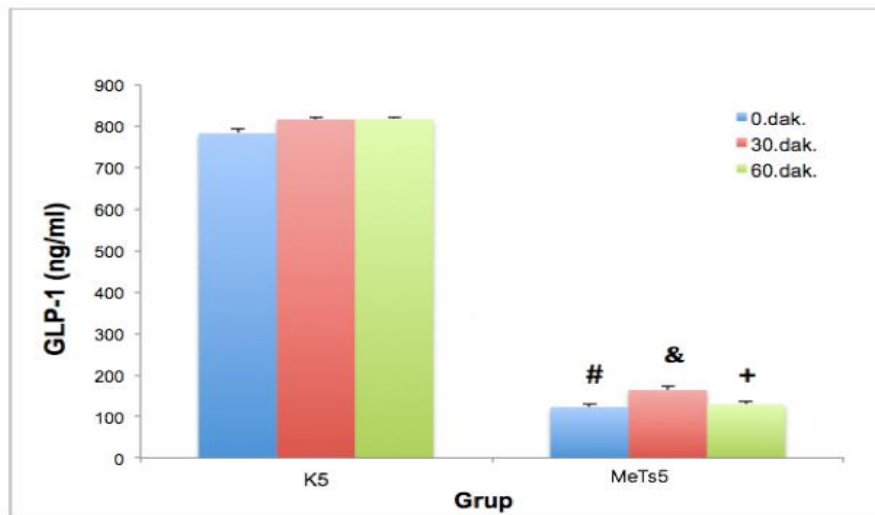
İnsülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR skor sonuçları değerlendirildiğinde, MeTs grubunun K grubuna göre HOMA-IR skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş, bu bulgu ile MeTs grubunda insülin direncinin varlığı gösterilmiştir ( $p=0,003$ ) (Şekil 4.14).



**Şekil 4.14:** K ve MeTs gruplarına ait HOMA-IR skor sonuçları  
 \*: K grubu ile MeTs grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder (p=0,003)  
 K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

#### 4.1.7. Plazma GLP-1

5 aylık K ve MeTs grupları arasında farklı zaman aralıklarında ölçülen plazma GLP-1 sonuçları değerlendirildiğinde, 0., 30., ve 60. dakikalarda K ve MeTs grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. 5 aylık MeTs grubunun her üç zamanda ölçülen plazma GLP-1 sonuçlarının K grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur (p=0,0001) (Şekil 4.15).

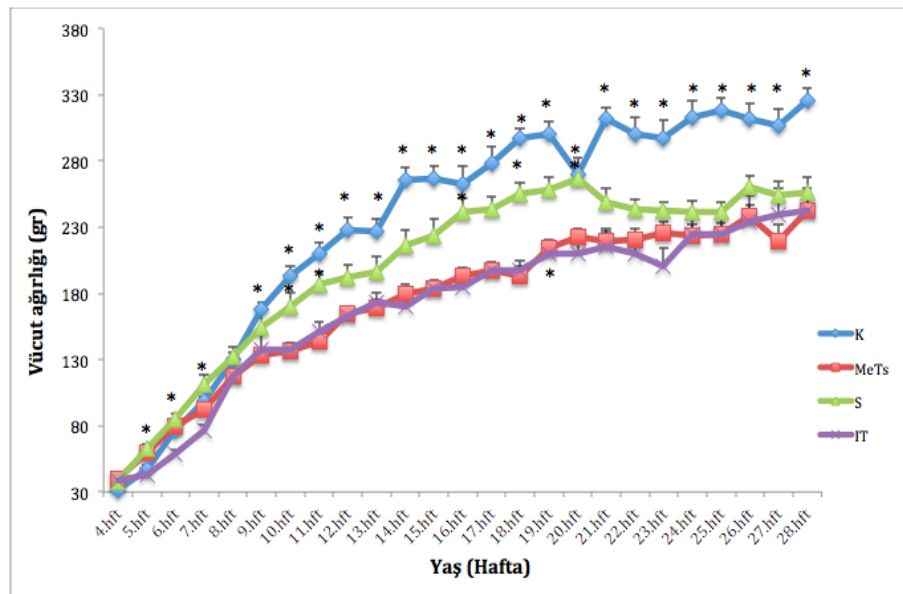


**Şekil 4.15:** K ve MeTs gruplarına ait GLP-1 sonuçları  
 #: 0.dakikalar arasındaki anlamlılığı ifade eder (p=0,0001)  
 &: 30.dakikalar arasındaki anlamlılığı ifade eder (p=0,0001)  
 +: 60.dakikalar arasındaki anlamlılığı ifade eder (p=0,0001)  
 K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom

## 4.2. Metabolik cerrahi ve Sham Bulguları (7 Aylık)

### 4.2.1. Vücut Ağırlığı

MeTs tanısı konan 5 aylık S ve IT gruplarında yapılan cerrahi işlemlerin 2 aylık deney süresi sonrası tedavinin etkisinin incelenmesi adına bakılan ilk parametre vücut ağırlığıdır. 4 grup arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede 20. haftadan itibaren MeTs, S ve IT gruplarının vücut ağırlıklarının, K grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ) (Şekil 4.16).

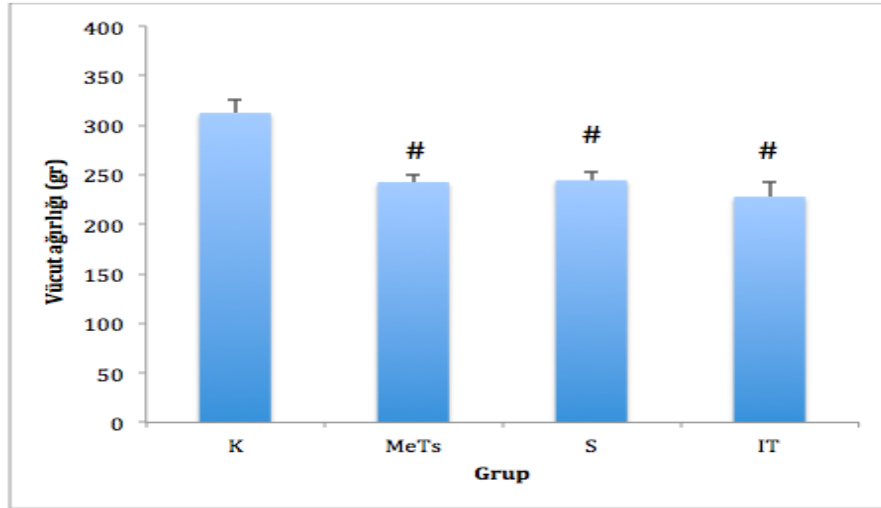


**Şekil 4.16:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait vücut ağırlığı sonuçları

\* : K grubu ile MeTs, S ve IT grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001-0,001-0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

4 gruba ait son hafta (28. hafta) ağırlık ölçümlerinde ise yapılan istatistiksel değerlendirmede MeTs, S ve IT gruplarının vücut ağırlıklarının K grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,001$ ). MeTs, S ve IT grupları arasında ise fark olmadığı görülmüştür (Şekil 4.17).



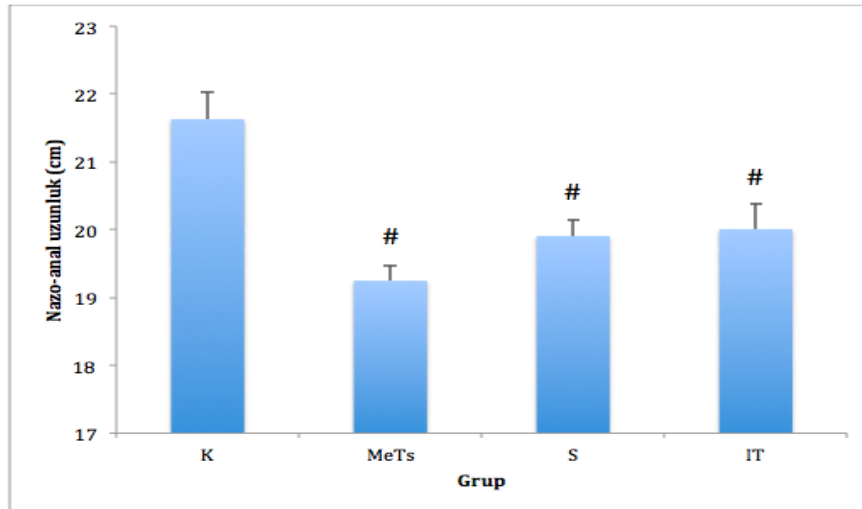
**Şekil 4.17:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait 28. hafta vücut ağırlık ölçümleri

#: K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

#### 4.2.2. Lee İndeksi

4 grup arasında yapılan nazooanal uzunluk ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde MeTs, S ve IT gruplarının nazooanal uzunluk ölçümleri K grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,007$ ), MeTs, S ve IT grupları arasında ise bu ölçüm bakımından anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur (Şekil 4.18).



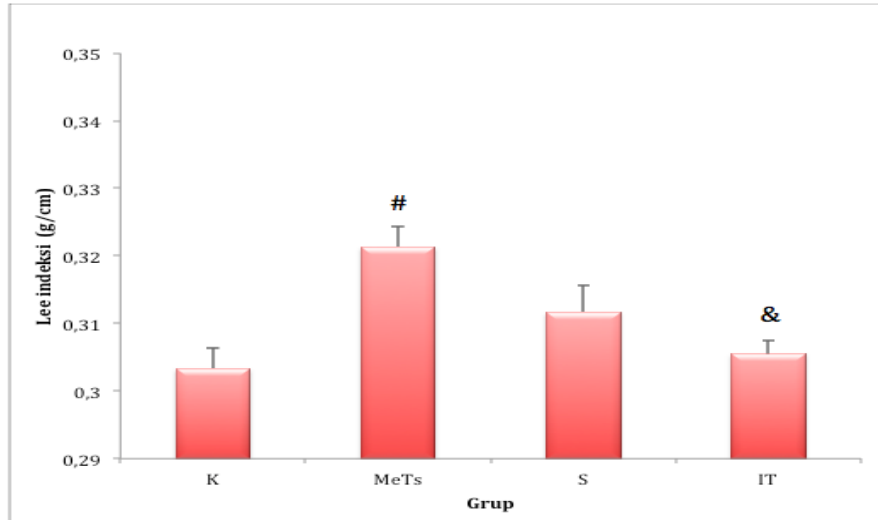
**Şekil 4.18:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait nazooanal uzunluk ölçümleri

#: K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,007$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon



7 aylık K, MeTs, S ve IT gruplarında yapılan Lee indeksi ölçüm sonuçlarına göre, MeTs grubu hayvanlarının Lee indeksinin K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p=0,001$ ), IT grubunun Lee indeksinin ise MeTs grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,006$ ). MeTs ve S grubu, S ve IT grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4.19).



**Şekil 4.19:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait Lee indeks ölçümleri

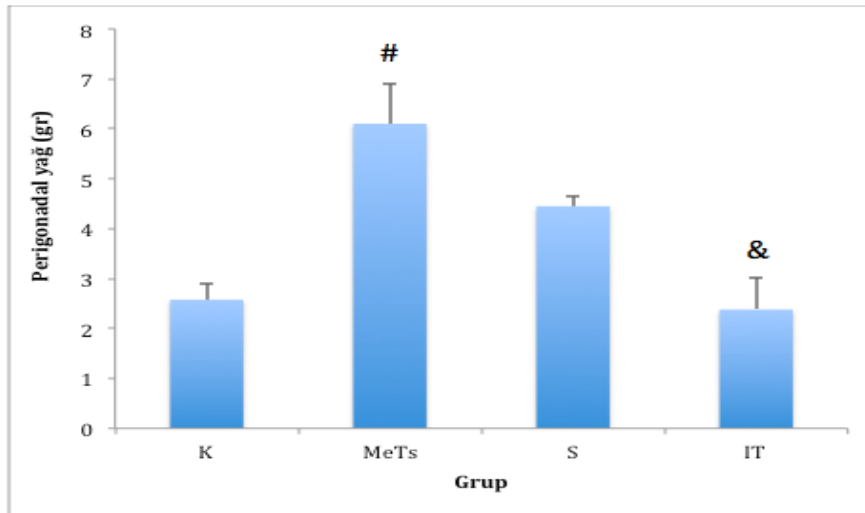
# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,006$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

#### 4.2.3. Abdominal Obezite

7 aylık 4 grup arasında yapılan abdominal obezite tayininde tartımları yapılan perigonadal ve retroperitoneal yağ doku sonuçları değerlendirildiğinde perigonadal yağın K grubuna göre MeTs grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p=0,001$ ), IT grubunun ise MeTs grubuna göre perigonadal yağ tartım sonucunun anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,001$ ). MeTs ve S grubu, S ve IT grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4. 20).



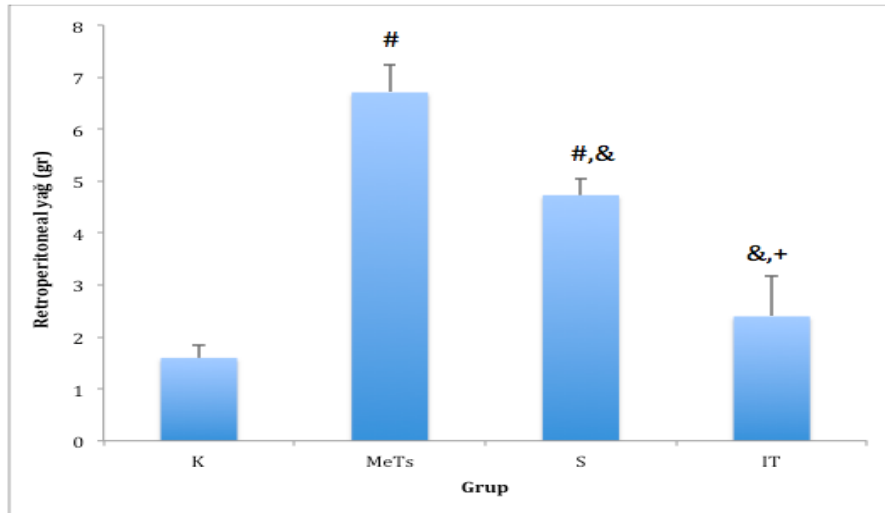
**Şekil 4.20:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait perigonadal yağ ölçümleri

# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

Retroperitoneal yağ sonuçları 4 grup arasında değerlendirildiğinde, K grubuna göre MeTs ve S grubunda retroperitoneal yağ miktarının anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). S ve IT gruplarında ise retroperitoneal yağ miktarının MeTs grubuna göre anlamlı olarak düştüğü (sırasıyla  $p=0,035$ ,  $p=0,0001$ ), ayrıca retroperitoneal yağ miktarı bakımından IT grubu ile S grubu arasında anlamlı bir farkın olduğu, IT grubunda yağ miktarının daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0,015$ ) (Şekil 4.21).



**Şekil 4.21:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait retroperitoneal yağ ölçümleri

# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

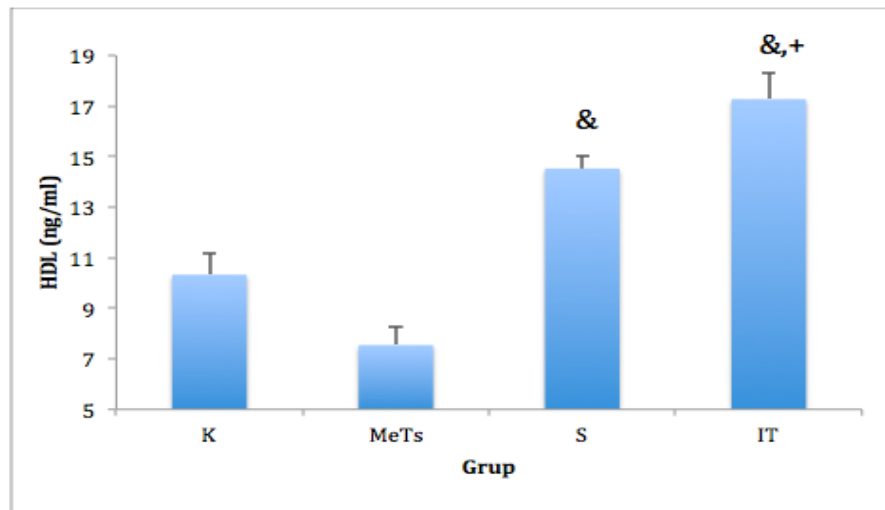
& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ ,  $p=0,035$ )

+ : S grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,015$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

#### 4.2.4. Lipid Profil

7 aylık 4 gruba ait lipid profil değerlendirmesi sonucunda MeTs grubunda HDL miktarında K grubuna göre düşüş izlenmiş fakat bu düşüşün anlamlı olmadığı gözlenmiştir. S ve IT grubunun HDL düzeylerinin MeTs grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu (sırasıyla  $p=0,018$ ,  $p=0,001$ ), IT grubunda bu yüksekliğin S grubuna göre de anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir ( $p=0,007$ ) (Şekil 4.22).



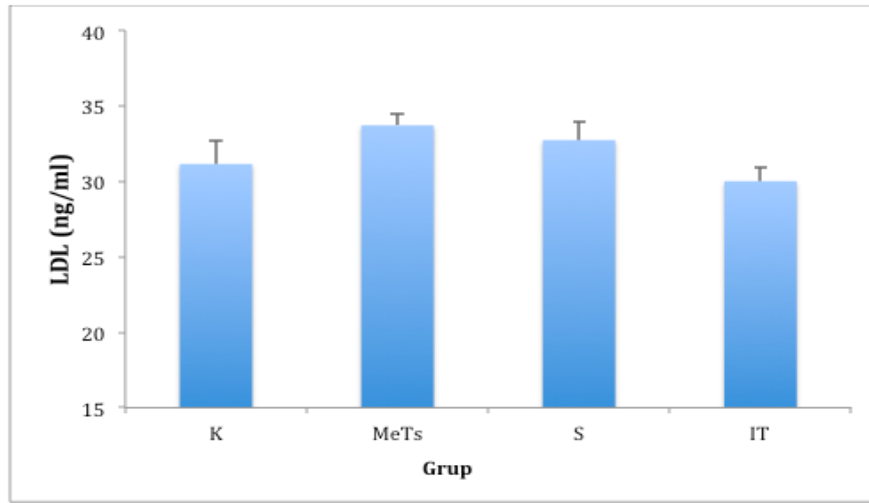
**Şekil 4.22:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait HDL düzeyleri

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,018$ ,  $p=0,001$ )

+ : S grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,007$ )

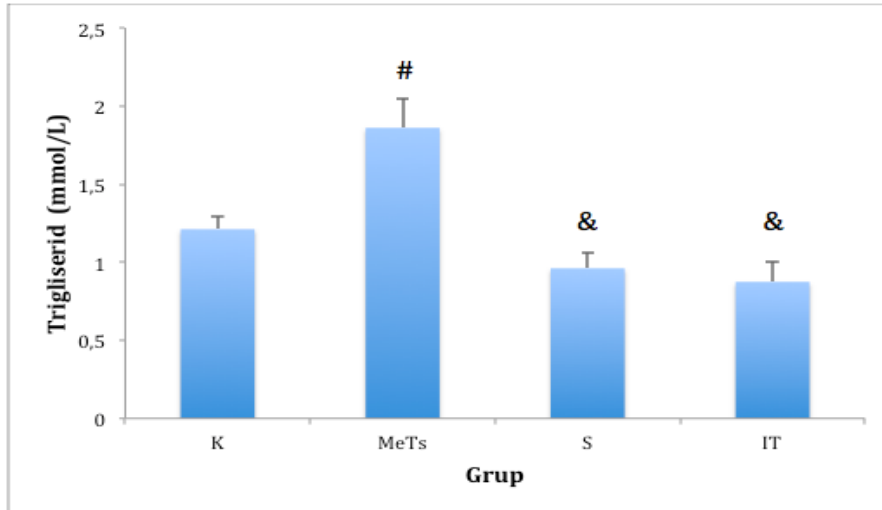
K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

LDL düzeylerinin K, MeTs, S ve IT grupları arasındaki istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 4.23).



**Şekil 4.23:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait LDL düzeyleri, ( $p>0,05$ )  
K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

TG sonuçlarının 4 grup arasındaki istatistiksel değerlendirmesinde MeTs grubunun TG değerinin K grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ( $p=0,009$ ), S ve IT gruplarına ait TG değerlerinin ise MeTs grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ). IT grubundaki TG değerinin S grubuna göre azalmış olmasına rağmen aralarında istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.24).



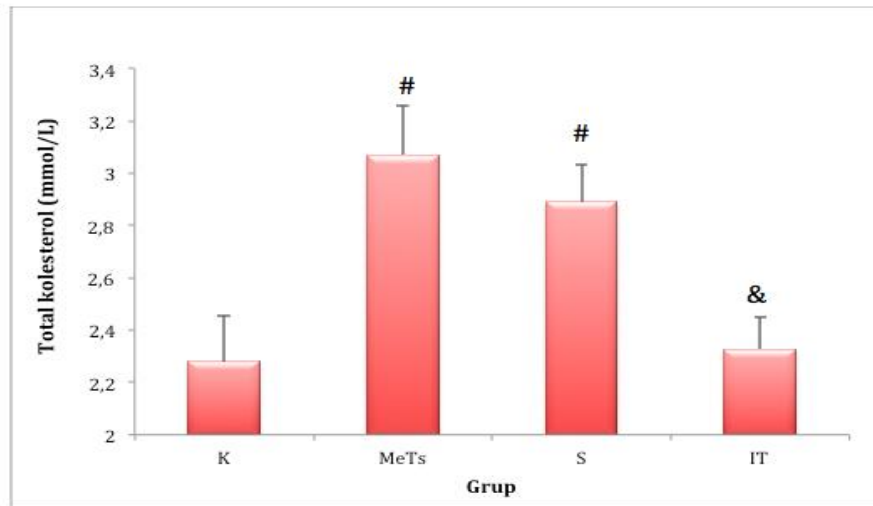
**Şekil 4.24:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait TG düzeyleri

# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,009$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

TK sonuçlarına bakıldığında, MeTs ve S grubunda K grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,05$ ). IT grubunun TK değerinin ise MeTs grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0,018$ ). IT grubunun TK değerinin S grubuna göre düşük olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4.25).



**Şekil 4.25:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait TK düzeyleri

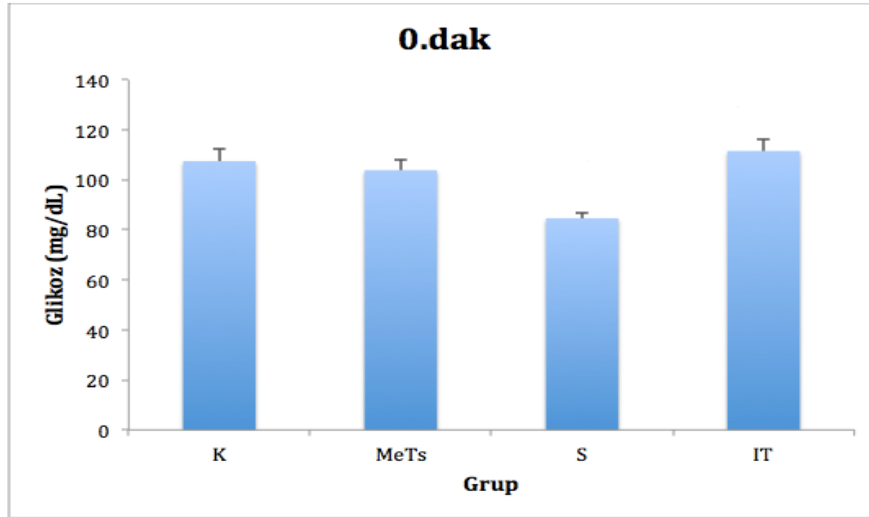
# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,008$ ,  $p=0,05$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,018$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

#### 4.2.5. Açlık Glikozu ve OGTT

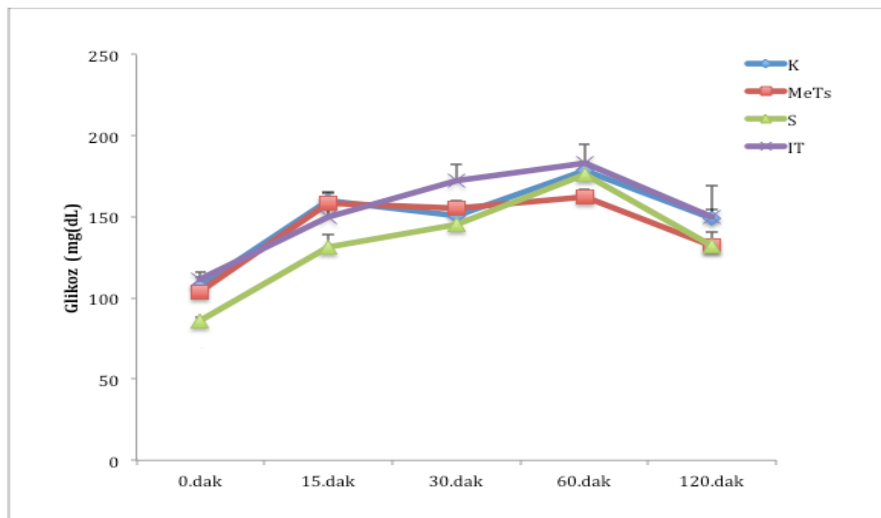
Açlık kan glikozunun 4 grup arasındaki istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4.26).



**Şekil 4.26:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait açlık kan glikoz değerleri, ( $p>0,05$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

OGTT sonuçlarına baktığımızda ise 0., 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda kan glikozu açısından 4 grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Şekil 4.27).

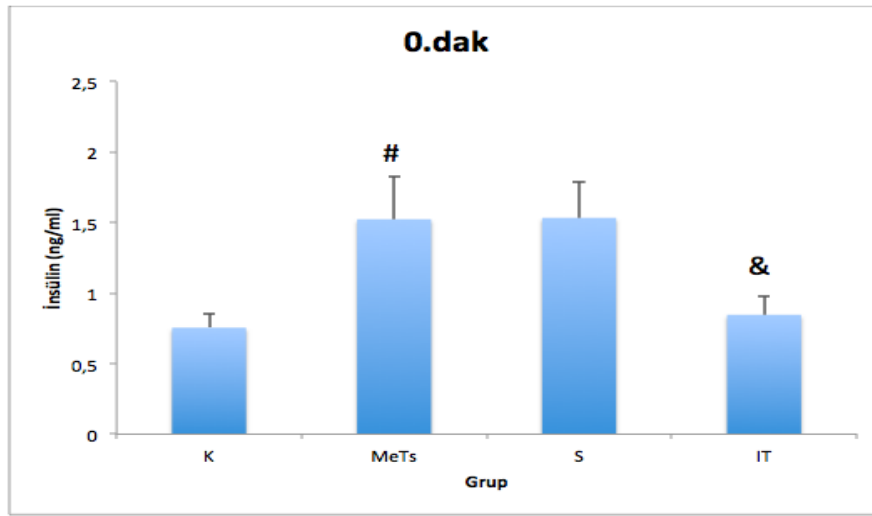


**Şekil 4.27:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait OGTT değerleri, ( $p>0,05$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

#### 4.2.6. Açlık İnsülini ve HOMA-IR Skoru

Dört grup arasındaki açlık insülin sonuçlarına göre, MeTs grubu açlık insülin değerinin K grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ( $p=0,017$ ) bu grup hayvanların hiperinsülinemi sergilediği bulgusuna varılmıştır. IT grubunun açlık insülin değerinin ise MeTs grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,013$ ). S ve IT grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 4.28).



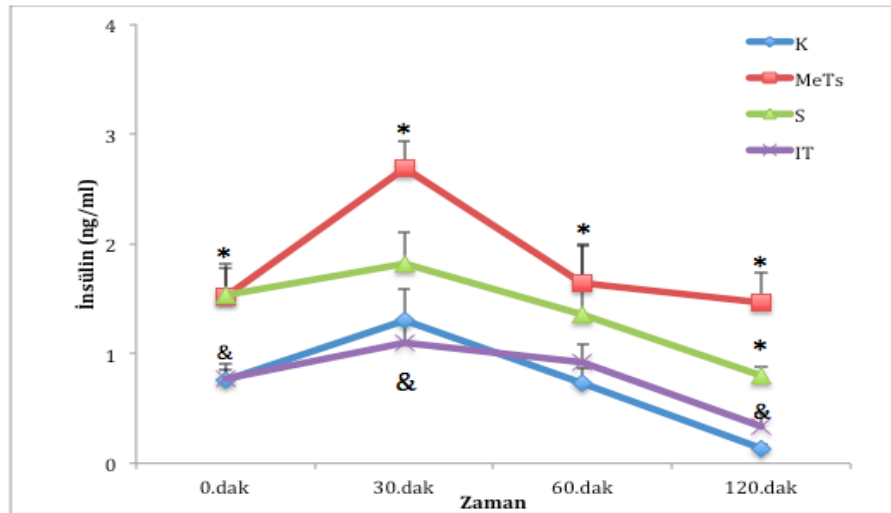
**Şekil 4.28:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait açlık insülin değerleri

# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,017$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,013$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

Farklı zaman aralıklarında 4 grup arasında, verilen glikoza cevaben alınan insülin yanıtlarının değerlendirilmesi sonucunda 30. dakikada MeTs grubu insülin değerinin K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p=0,019$ ), IT grubunun insülin değerinin ise MeTs grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,002$ ). En yüksek insülin cevabının sırasıyla MeTs, S, K ve IT grubunda olduğu gözlenmiştir. IT grubu insülin değeri K grubuna benzer bir patern sergilemiştir. 60. dakika insülin verileri incelendiğinde MeTs grubu insülin değerinin K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0,005$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. 120. dakikadaki veriler değerlendirildiğinde ise MeTs ve S grubunun insülin değerlerinin K grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,01$ ), IT grubunun insülin değerinin ise MeTs grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,019$ ) (Şekil 4.29).



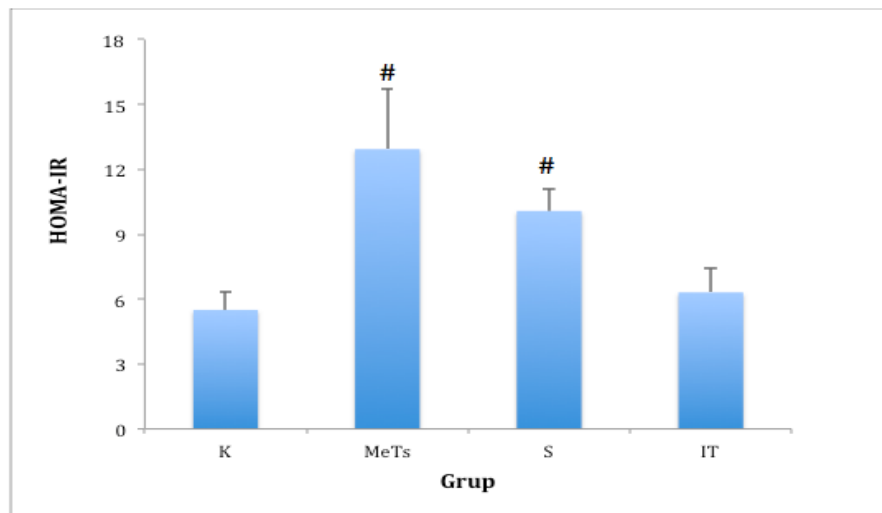
**Şekil 4.29:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait uyarılmış insülin değerleri

\* : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ ,  $p= 0,01$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,019$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

İnsülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR skor sonuçları değerlendirildiğinde, MeTs ve S grubunun HOMA-IR skorunun K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla  $p=0,013$ ,  $p=0,008$ ) bu gruplarda insülin direncinin olduğu bulunmuştur. IT grubu HOMA-IR skorunun MeTs ve S grubuna göre düşük olmasına rağmen bu gruplar arasında fark görülmemiştir (Şekil 4.30).



**Şekil 4.30:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait HOMA-IR skorları

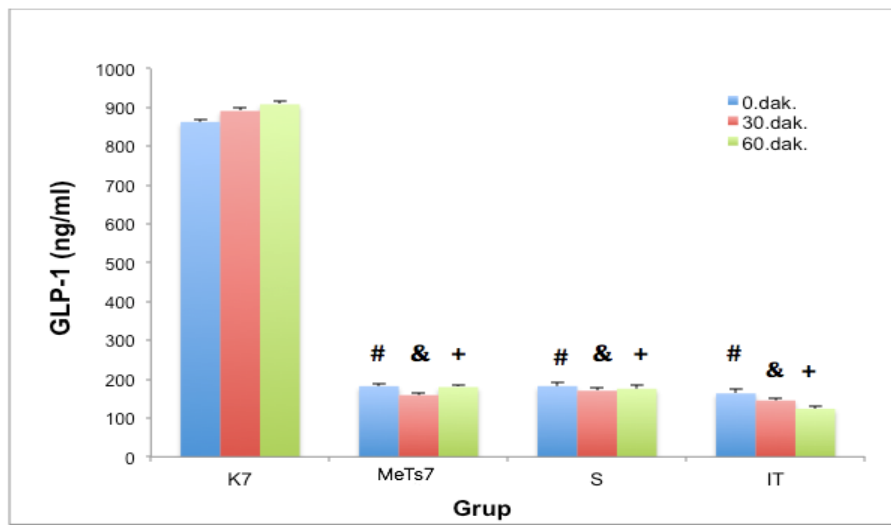
# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,013$ ,  $p= 0,008$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon



#### 4.2.7. Plazma GLP-1

7 aylık K, MeTs, S ve IT grupları arasında farklı zaman aralıklarında ölçülen plazma GLP-1 sonuçları değerlendirildiğinde, MeTs, S ve IT gruplarında 0. dakikada ölçülen plazma GLP-1 sonuçlarının K grubuna ait aynı dakikada ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0,0001$ ). 30. dakikada ölçülen plazma GLP-1 sonuçlarının K grubuna ait aynı dakikada ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,0001$ ). 60. dakikada da aynı anlamlı düşüş devam etmiştir ( $p=0,0001$ ). MeTs, S ve IT grupları arasında 0 ve 30. ve 60. dakikalarda fark izlenmemiştir (Şekil 4.31).



**Şekil 4.31:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait GLP-1 sonuçları

# : 0.dakikalar arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

& : 30.dakikalar arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,001-0,01-0,0001$ )

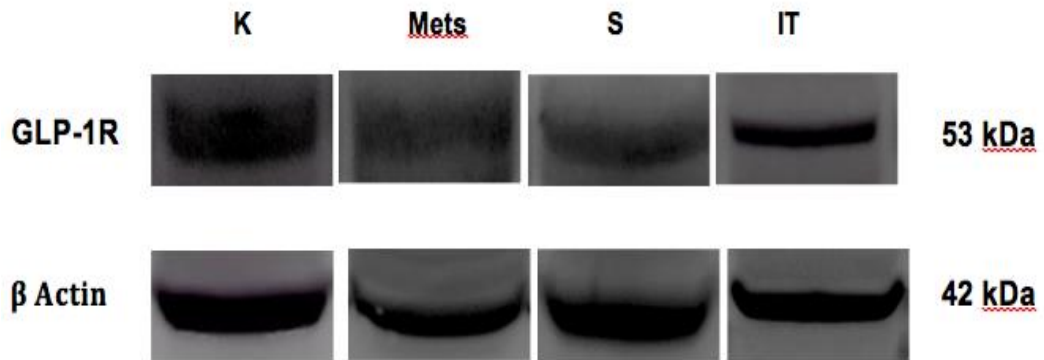
+ : 60.dakikalar arasındaki anlamlılığı ifade eder ( $p=0,0001$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

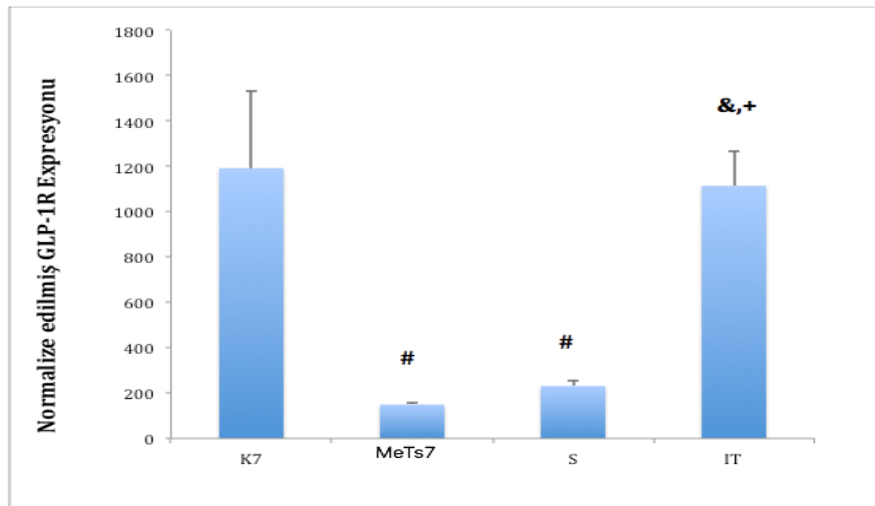
#### 4.2.8. Western Blot

7 aylık K, MeTs, S ve IT grupları arasında Western Blot ile ölçülen pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyi sonuçları değerlendirildiğinde, IT cerrahisi ile GLP-1R ekspresyonunun, MeTs ve S grubuna göre anlamlı olarak arttığı (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,017$ ), MeTs ve S grubunda reseptör ekspresyon düzeyinin K grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,007$ ) (Şekil 4.32 A, B).

A



B



**Şekil 4.32:** K, MeTs, S ve IT gruplarına ait GLP-1R düzeyi **A)** Pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyi Western Blot yöntemi ile gösterilmiştir. **B)** Her grupta GLP-1R ekspresyonunu yansıtan grafik

# : K grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,002$ ,  $p=0,007$ )

& : MeTs grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,006$ )

+ : S grubu ile anlamlılığı ifade eder ( $p=0,017$ )

K: Kontrol, MeTs: Metabolik sendrom, S: Sham, IT: İleal transpozisyon

## 5. TARTIŞMA

Tüm dünyayı etkileyen ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen MeTs, T2DM ve obezite gibi hastalıkların yaygınlığı tüm dünyada ciddi oranda artmaktadır (Cornier vd 2008). Hastalıkların tedavisi adına gerçekleştirilen başta yaşam tarzı değişiklikleri olan diyet, egzersiz ve medikal tedavilerin başarı oranının düşük olması, yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir (Saleem vd 2009, Chang vd 2012). İnkretin terimi genel olarak bağırsaktan salgılandığı bilinen, besin alımına cevaben insülin salgısını arttıran hormonlar için kullanılmaktadır (La Barre 1932). İnkretinlerin, oral glikoz alımına cevaben salgılanan insülinin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğunun bilinmesi insülin direnci zemininde gelişen başta MeTs olmak üzere MeTs ile ilişkili (T2DM ve obezite gibi) hastalıklarda inkretinleri önemli bir tedavi aracı haline getirmiştir (Nauck 2004). Bu hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda inkretin etkinin bozulduğunun/azaldığının gözlenmesi ve klasik tedavi yöntemlerinin hastalıkların tedavisi adına ümit verici etkinlikle olmaması inkretinleri hedef alan metabolik cerrahileri ön plana çıkarmaktadır. Metabolik cerrahi yöntemlerinin inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyini artırması ve bu hormonların özellikle enerji metabolizması üzerine olan olumlu etkilerin, metabolik cerrahi yöntemlerini klasik tedavi yöntemlerine göre tercih edilebilir hale getirebilir.

Bu çalışma, MSG verilerek oluşturulan MeTs'li sıçan modelinde, plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R düzeyini, kontrol sıçanları ile karşılaştırarak tespit etmek ve IT ile MeTs parametrelerinin nasıl etkilendiğini ve olası etkide plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R rolünü araştırmak amacıyla planlanmıştır.

MeTs; glikoz intoleransı, artmış bel çevresi, dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol), insülin direnci ve hipertansiyonu içine alan bir endokrinopatidir. MeTs tanısı için bu kriterlerin en az 3'ünün varlığı yeterlidir. Biz çalışmamızda hayvanlar için de geçerli olan bu kriterleri kullanarak, bel çevresi adına retroperitoneal ve perigonadal

yağ miktarını, dislipidemi için plazma TK, TG, HDL ve LDL parametrelerini, obezite indeksini belirlemek için hayvanların nazoanal uzunluk ve vücut ağırlığını kullanarak Lee indeksini, insülin direnci için ise HOMA-IR skorunu kullanarak modelimizin MeTs kriterlerini sağlayıp sağlamadığını göstermeye çalıştık. Araştırmamızın sonuçları kullandığımız parametreler aracılığıyla yöntemimizin efektif bir MeTs modeli oluşturduğunu göstermiştir.

Daha önce, MSG'nin neonatal enjeksiyonlarının, kan-beyin bariyeri tarafından yeterince korunmayan beyin bölgelerinde eksitotoksisteye neden olduğu saptanmıştır (Matysková vd 2008). MSG deneysel olarak MSS'de nöronal hasar ile MeTs'in ortaya çıkmasına neden olmaktadır. MSG erişkinlerde ciddi obezite, bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve diyabete neden olmaktadır (Alarcon- Aguilar vd 2008). Ayrıca arkuat çekirdek hücrelerini tahrip ederek, proopiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) ve Nöropeptid Y (NPY) gibi oreksijenik ve anoreksijenik moleküllerin üretimini değiştirmekte ve hücre sel sağ kalımı %75 oranında azaltmaktadır (Campos vd 2002). Bu değişikliklerin tümü ise metabolik fonksiyonlar dahil olmak üzere homeostazı etkilemektedir. Biz de, güçlü metabolik değişiklikleri ortaya çıkardığı gösterilen önceki verilere dayanarak, bu modeli gerçekleştirmeyi uygun gördük ve MeTs modeli için literatürle uyumlu olarak deney süresini 5 ay olarak belirledik.

Çalışmamızda 5 aylık süre sonunda haftalık olarak ölçülen vücut ağırlığı sonuçlarını değerlendirdiğimizde MeTs grubu hayvanlarının K grubuna göre ağırlık artışında anlamlı bir azalma gözlemledik. Çalışmamızla uyumlu olarak Rosa ve ark. yaptığı çalışmada yeni doğan spontan hipertansif sıçanlara 2. günden 6. güne kadar yapılan 5 enjeksiyonluk MSG uygulamasından 100 gün sonraki MeTs değerlendirilmesinde, MeTs grubu hayvanların vücut ağırlıklarının kontrole göre anlamlı olarak azaldığını gözlemlemişlerdir (Rosa vd 2016). Yeni doğan Wistar sıçanlarında yapılan bir çalışmada, yaşamlarının ilk 10 günü boyunca subkutan uygulanan MSG (4 g/kg) sonrası 60 ve 90 günlük vücut ağırlığı takibinde, MSG'nin büyüme performansını salin uygulanan gruba göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Caroline vd 2018). Castrogiovanni ve ark. doğumun 2-10. günleri arasında yenidoğan Sparague-Dawley yavrularına i.p. olarak MSG (4 mg/g) enjekte etmişlerdir. Kontrol ve MSG sıçanlarının 60-90. günlerde vücut ağırlıkları tartılmıştır. MeTs grubu hayvanlarının vücut ağırlıklarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Castrogiovanni vd 2015). Benzer şekilde França ve ark. yaptığı bir çalışmada ise yenidoğan erkek Wistar sıçanlarına MSG (4 g/kg/gün), doğumun 2. gününden 10. gününe kadar enjekte edilmiştir. 8. haftaya kadar haftada 1 kez vücut ağırlıkları tartılmış ve MSG grubunun, 8 hafta boyunca kontrol grubundan

daha düşük ortalama vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüştür (França vd 2019).

Çalışmamızda nazoanal uzunluk ölçümlerinde MeTs grubu hayvanlarının metabolik obez hayvan fenotipine uydukları, burun ucu ile anüs arasındaki mesafe ölçümü olan nazoanal uzunluklarının anlamlı olarak azalmış olduğu ve bu hayvanların K grubu hayvanlarına göre kısa kaldıkları gözlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde Gaspar ve ark. yeni doğan dişi hayvanlara doğumdan sonraki 2 ve 10. günler arasında MSG (4 g/kg/gün) enjekte etmiş ve 60 günlük takip sonrasında yapılan ölçümde MSG verilen grupta nazoanal uzunluğun (16.03±0.22) kontrol grubuna göre (17.70±0.12) anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır (Gaspar vd 2016).

Hem vücut ağırlığı hem nazoanal uzunluk sonuçları değerlendirildiğinde hayvanlardaki büyüme performansının düştüğü gözlenmiştir. Bu sonucun kaynağı olarak görülen MSG, beyine ulaşarak nörotoksik etki oluşturmakta, hipotalamusta özellikle arkuat çekirdekdeki nöronlarda hasara neden olmaktadır (Olney 1969). Hasar kaynaklı büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH) salınımının azalması, ön hipofizden pulsatil büyüme hormonu (GH) salgısının bozulmasına neden olmaktadır (Maiter ve ark. 1991). Bu nedenle, MSG'li hayvanlar yaşa göre sağlıklı hayvanlardan daha kısa ve hafif kalmaktadırlar. Arkuat çekirdek, merkezi sinir sisteminin gıda alımıyla ilgili bir yapısı olduğu için (Husarova vd 2013) MSG verilen hayvanlar, hipofajiktir ve ortaya çıkan büyüme gecikmesi gibi tipik fiziksel özelliklere sahiptirler (Andreazzi, vd 2009, Collison vd 2012). Hipofaji, MSG modelinde, hipotalamik bölgelerde NPY konsantrasyonlarında bir azalma ile açıklanmaktadır (Morris vd 1998). Yenidoğana enjekte edilen MSG, bu hayvanların yetişkinliğe ulaşması sürecinde hayvanların zayıf kalmasına ve büyüme geriliği göstermesine neden olmaktadır. En dikkat çekici taraf ise hayvanlar zayıf kalırken abdominal obezite sergilemeleridir. Metabolik obezite olarak tanımlanan bu durum, hayvanların abdominal bölgelerinin yağlanması, zayıf ve kısa kalmaları anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda obeziteyi değerlendirme adına Lee indeksi kullanılmıştır. Lee indeksi, kemirgenlerde obezite değerlendirmek için uygun olduğu kanıtlanan bir parametredir (Rogers vd 1980). Sonuçlarımız, MSG verilen sıçanların Lee indeksinde bir artış olduğunu ve tipik obezite modelini ortaya çıkarmıştır. Benzer şekilde Caponi ve ark. yaptığı çalışmada spontan hipertansif sıçanlara MSG (5 mg/kg) uygulamasından 7 ay sonra bu grupta Lee indeksinin anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (Caponi vd 2013). MSG enjeksiyonu yapılan diğer bir takım çalışmalarda da MSG'nin hayvanlardaki obezite indeksini arttırdığı gösterilmiştir (Leguisamo vd 2012, Lehnen vd 2013, Gaspar vd 2016).

Çalışmamızda MeTs grubu hayvanlarının Lee indekslerinin artması ile abdominal obezite tayini yapılmış ve bunun adına perigonadal ve retroperitoneal yağ tartımları yapılmıştır. Sonuçlarımız MeTs grubunun abdominal yağlarının anlamlı olarak artmış olduğunu göstermiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak Lehnen ve ark. SHR Wistar–Kyoto sıçanlarına yaşamın ilk gününden başlayarak 9 gün boyunca MSG enjeksiyonu yaparak, epididimal beyaz yağ ağırlığının artmış olduğu göstermişlerdir (Lehnen vd 2013). Castrogiovanni ve ark. doğumun 2-10. günleri arasında her iki günde bir yenidoğan yavrulara enjekte edilen MSG'nin 90 günlük süre sonunda bu hayvanlarda visseral adipoz doku kütlelerinin MSG verilen sıçanlarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (Castrogiovanni vd 2015). Sonuçlarımızla uyumlu diğer çalışmalarda da MSG'nin yenidoğan uygulamasının retroperitoneal, epididimal ve mezenterik yağ miktarını arttırarak MSG sıçanlarının sağlıklı sıçanlara kıyasla, tipik bir MeTs hayvan modeli olarak visseral obezitenin belirgin özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir (Liu vd 2011, Sanches vd 2016). Benzer şekilde doğumdan itibaren 5 gün boyunca 4 mg/kg MSG'nin subkutan uygulaması ile indüklenen deneysel obezite modelinin, diyetle indüklenen obezite ile karşılaştırıldığında Lee indeksi ve yağ pedlerinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Guimaraes vd 2017).

MSG'nin enjeksiyonu ile arkuat çekirdek nöronlarındaki hasar, hayvanlarda enerji dengesi ve yağ metabolizmasını etkilemektedir (Brosnan vd 2014, Bausova vd 2015). MSG uygulamasının neden olduğu lipojenik-lipolitik dengesizlik, yağ dokusunda aşırı yağ birikimine neden olmaktadır (Dolnikoff vd 2001). Ek olarak, yenidoğan MSG uygulamasının yetişkinlerde özellikle yağ dağılımında değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Dolnikoff vd 2001). Ayrıca MSG'nin sıçanlarda, 5 aylıkken ortaya çıkan ve zamanla daha da kötüleşen obezite geliştirdiği gösterilmiştir (Shen ve diğerleri, 2012). Bizim çalışmamızda da MSG, yenidoğan dönemde uyarılan nöroendokrin bozulmalarına yanıt olarak, karın içi adipoz dokusunda adiposit alanını arttırmış ve tipik obezite modelini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda MSG verilen 5 aylık MeTs grubunun lipid profil sonuçları incelendiğinde HDL düzeylerinin düşük, TK ve TG düzeylerinin artmış, LDL düzeylerinin ise K grubu ile karşılaştırıldığında değişmemiş olduğunu bulduk. Elde ettiğimiz veriler MSG uygulanan hayvanlarda açık bir şekilde lipid profilin bozulduğunu göstermiştir. Bu verilerle uyumlu olarak; Chen ve ark. yaptığı çalışmada yenidoğan erkek sıçanlara yaşamın ilk 7 günü içinde 4 mg/g/gün MSG uygulanmış ve 6 aylık süre sonunda MeTs grubunda sağlıklı gruba göre TG düzeyi anlamlı olarak artmışken, TK ve HDL düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür (Chen vd 2013). Yenidoğan erkek Wistar sıçanlarında yapılan başka bir çalışmada deri altı uygulanan

MSG'nin (4 g/kg/gün) doğumdan 2. günden 10. güne kadar enjekte edilmesi ile 2 aylık süre sonunda serum TK, TG ve FFA düzeylerinin anlamlı olarak MSG grubunda artmış olduğu görülmüştür (Franca vd 2019). MSG'nin dislipidemi oluşturduğunu gösteren diğer çalışmalarda, birbiriyle uyumlu sonuçlarla LDL, VLDL, HDL, TG ve TK seviyelerinin en az birinde anlamlı değişimler gözlenmiştir (Leguisamo vd 2012, Sanches vd 2016, Caroline vd 2018).

Aterojenik dislipidemi (düşük HDL ve yüksek TG), MeTs'in varlığına işaret eden klinik risk faktörlerinden biridir (Zhaov vd 2013). MSG uygulanan yenidoğan, yetişkinlik döneminde zayıf büyüme, artmış yağ birikimi, dislipidemi, hiperinsülinemi ve MeTs modeli olarak nitelendiren insülin direnci göstermektedir (Zhang ve ark. 2010, Franca vd 2014, Miranda vd 2014). MSG'nin meydana getirdiği dejenerasyon ile hayvanlar artmış bir insülin direncine, artan trigliserit seviyelerine ve inflamatuvar durumlara sahiptir (Lehnen vd 2013). MSG verilen hayvanlarda toplam kolesterol seviyeleri ve hipertrigliseridemi, yüksek riskli bir dismetabolik durumdur ve bu metabolik bozukluk, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan dislipidemisinin ana nedenidir (Rizvi vd 2003). Tüm bu çalışmaların sonucunda lipid profili yansıtan parametrelerdeki (LDL, VLDL, HDL, TG, TK) farklı sonuçlar, uygulanan MSG'nin dozu, enjeksiyon sayısı, uygulanma şekline ve değerlendirme adına beklenen süreye bağlı olarak değişiyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kuyruk veni kanından ölçtüğümüz açlık kan glikoz sonuçlarını değerlendirdiğimizde 5 aylık K ve MeTs grubu arasında fark gözlemedik. Her iki grup da normoglisemi sergilemiştir. Bu konudaki literatür incelendiğinde, yenidoğan erkek Wistar sıçanlarına, 5 günlük MSG (4 g/kg) uygulamasının 60 günlük bekleme sonrası, sağlıklı grup ile MSG grubu karşılaştırıldığında açlık glikozları arasında fark olmadığı gözlenmiştir (Sanches vd 2016) Diğer bir çalışmada ise MSG sıçanlarına, yaşamın ilk 7 günü içinde 4 mg/g/gün monosodyum L-glutamat enjeksiyonu sonrası 6 aylık deney süreci sonunda her iki grubun da normoglisemik olduğu görülmüştür (Chen vd 2013). Yenidoğan erkek Wistar sıçanlarına MSG (4 g/kg/gün), kontrol sıçanlarına % 1,25 salin (1 mL/kg/gün), deri altından verilmiş 8 hafta sonra, MSG sıçanları, sağlıklı sıçanlara göre 2 kat daha yüksek serum açlık glikoz seviyesi göstermiştir (Franca vd 2014).

OGTT sonuçlarına göre 15. 30. 60. dakikalarda grup hayvanlarının normoglisemik olduğu, 120. dakikada ise MeTs grubu glikozunun K grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Caroline ve ark. yaptığı çalışmada yeni doğan sıçanlara yaşamlarının ilk 10 günü boyunca subkutan uygulanan MSG'nin (4 g/kg), sadece glikoz

verildikten 15. dakikada salin grubuna kıyasla glikoz seviyelerini arttırdığı göstermiştir. Diğer zamanlarda normoglisemi sergilemişlerdir (Caroline vd 2018). Yeni doğan sıçanlara yapılan 5 enjeksiyonluk MSG uygulamasından 100 gün sonraki MeTs değerlendirilmesinde yapılan OGTT sonuçlarına göre 0, 30, 60. dakikalarda kontrol grubu ile MeTs grubu arasında fark olmadığı bulunmuştur (Rosa vd 2016).

Sonuçlarımız MSG ile MeTs modelinde, MeTs grubunun normoglisemik ve hiperinsülinemik olduğunu göstermiştir. Castrogiovanni ve ark. doğumdan 2 gün sonra, yenidoğan yavrulara MSG'nin her iki günde bir ve 10. güne kadar enjeksiyonu sonrası 3 aylık plazma insülin seviyesinin, kontrol sıçanlarına göre daha yüksek insülin seviyesine sahip olduklarını göstermişlerdir (Castrogiovanni vd 2015). Diğer bir çalışmada MSG (4 g/kg/gün) enjeksiyonunun kontrol hayvanlarına göre serum insülin seviyelerini önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir (Gaspar vd 2016). Tüm bu verilere dayanarak ortaya çıkan bu etki, yüksek glikoza karşı korunmuş yüksek bir insülin salgılama tepkisidir.

Normoglisemiyi sürdürme kabiliyeti temel olarak iki faktöre bağlıdır: pankreas  $\beta$ - hücrelerinin insülin salgılaması ( $\beta$ -hücre fonksiyonu) ve glikoz kullanan dokuların mevcut insülin konsantrasyonuna duyarlılığı (insülin duyarlılığı)'dır. Bu özellikler glikoz alımının artırılmasını sağlamaktadır (Barnes vd 2002). MSG modeli, hayvanların hiperinsülinemik, dislipidemik ve abdominal obez olmasına rağmen normogliseminin izlendiği prediyabetik MeTs'li hayvan modelidir (Oney 1969). Arkuat çekirdek nöronları, insülin sekresyonu ve etkisi dahil olmak üzere metabolik dengenin düzenlenmesinde oldukça önemlidir (Miranda vd 2014). Çalışmamızda MeTs sıçanları, arkuat çekirdek nöronlarındaki hasar ile ortaya çıkan metabolik dengesizliğe rağmen, artan glikoz konsantrasyonlarına cevap olarak daha fazla insülin salgılamış ve yüksek insülin düzeyleri ile glikoz normal düzeylerde tutulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda MSG verilen hayvanlarda insülin direnci HOMA-IR skoru ile değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız incelendiğinde, MeTs grubunun HOMA-IR skorunun K grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu gözlemledik. Çalışmamızla uyumlu olarak Sanches ve ark., yenidoğan Wistar sıçanlarına yaşamın ilk 5 günü boyunca MSG uygulamış, 2 aylık deney süreci sonrasında Wistar sıçanlarında insülin direnci geliştiğini gözlemlemişlerdir (Sanches vd 2016). Diğer bir çalışmada doğum sonrası 7 gün boyunca günde bir kez yenidoğan Wistar sıçanlarına enjekte edilen MSG'nin, 6 aylık süre sonunda sağlıklı sıçanlara kıyasla, tipik bir MeTs hayvan modelinde olduğu gibi insülin direnci geliştirdiği gösterilmiştir (Liu vd 2011). Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmında MSG'nin insülin direncini tetiklemesine rağmen Rosa ve ark. yaptığı



çalışmada ise yenidoğan sıçanlara 5 enjeksiyonluk MSG uygulamasının 3,5 ay sonraki insülin direnci sonuçları incelendiğinde, sağlıklı ve MeTs grupları arasında fark olmadığı gözlenmiştir (Rosa vd 2016).

İnsülin direnci, deneysel olarak MSG'nin yüksek dozlarının yenidoğana uygulanması yoluyla uyarılabilmektedir (Matysková vd 2008). MSG'nin insülin direnci oluşum mekanizmasının, beslenme ve tokluğu düzenleyen bölgelerin glutamat kaynaklı dejenerasyonunu içerdiğine inanılmaktadır (Larsen vd 1994). Biz de çalışmamızda MeTs grubunda ortaya çıkan insülin direncinin bu bilgi doğrultusunda hipotalamusun hasar gören bölgelerinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları, MSG verilerek MeTs oluşturulmuş hayvanlarda hem basal hem de uyarılmış GLP-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Bu konudaki çalışmalar incelendiğinde çalışmamızla uyumlu olarak; 202 kişiden oluşan bir çalışmada, obez MeTs'li bireylerde GLP-1 düzeyinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Luis vd 2016). MeTs'li obez hastalarda düşük bazal GLP-1 seviyelerinin, bu hastalardaki artmış dipeptidilpeptidaz (DPP-IV) aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Lugari vd 2004). Sun ve ark. yaptığı çalışmada ise 8 haftalık T2DM'li sıçanlarda ölçülen GLP-1 düzeyinin kontrol sıçanlarına göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Sun vd 2014). Diğer bir çalışmada ise, diyabetik Goto-Kakizaki sıçanlarında bazal ve uyarılmış GLP-1 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (Tammy vd 2009). Nauck ve ark. T2DM'li deneklerin bozulmuş bir inkretin etkisine sahip olduklarını ileri sürmüş ve bu durumu hiperglisemiye katkıda bulunan spesifik bir kusur olarak yorumlamışlardır (Nauck vd 1998). T2DM'deki bozulmuş inkretin etkinin muhtemel nedeninin, GLP-1'e karşı  $\beta$ -hücre duyarlılığının kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. GLP-1'e karşı azalmış  $\beta$ -hücre duyarlılığının altında yatan moleküler mekanizmaların nedeni ise bilinmemektedir. Özellikle L-hücresinin karbonhidratlara duyarlılığının değiştiği (Ranganath vd 1996) ve GLP-1'deki azalmadan, dolaşımdaki yağ asitlerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Ranganath vd 1996). Bununla birlikte, GLP-1'in iştah ve gıda alımının düzenleyicisi olarak muhtemel rolü göz önüne alındığında, azalmış sekresyonun yetersiz postprandiyal doygunluğa yol açmaması ve gelişen obeziteye katkıda bulunması olasıdır. MeTs ile ilişkili hastalıklar olan obezite ve T2DM'de, inkretin etkinin belirgin şekilde azaldığı görülmektedir (Vilsboll vd 2003). T2DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda açlık ve yemek sonrası GLP-1 düzeylerinin, normal glikoz toleransına sahip bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (Yabe vd 2010, Zhang vd 2012).

MeTs modeli oluşturma adına MSG'nin kullanıldığı çalışmalar literatürde oldukça azdır. Ayrıca GLP-1 düzeyinin incelendiği hayvan modellerinin birbirinden farklı olması, GLP-1 sonuçlarının da farklı olmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda GLP-1 düzeyindeki düşüşün nedeni yukarıda bahsedilen etkilere bağlı olabileceği gibi temel olarak MSG'nin meydana getirdiği nöronal hasardan dolayı da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü endokrin bozucu olan MSG, tokluk cevaplarının kontrolünde rol oynayan hormonları etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, in vivo yapılan bir çalışmada, MSG'nin hücreler üzerinde olumsuz etki yapma ve hücre ölümüne yol açma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Pavlovic vd 2009). MSG, artan VKİ ve MeTs'in prevalansı ile pozitif olarak ilişkilendiren bir obezojendir. Bazı çalışmalar, MSG'nin, sitotoksikite ve GLP-1 sekresyonunda azalmalara neden olduğunu göstermektedir. Bu olumsuz olaylar GLP-1 salgılanmasını, ilişkili tokluk yanıtlarını ve glikoz ile uyarılan insülin salınımını azaltarak MeTs'in patogenezinde rol oynayabilmektedir (Shannon vd 2017).

Burada sunulan tüm veriler, MSG sıçanlarımızın; Lee indeksi, visseral yağ pedlerinde artış, dislipidemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci oluşumuyla çevrilen MeTs modeli geliştirdiğini ve azalmış GLP-1 düzeyi sergilediğini göstermektedir. Bu verilerin sonuçları, 5 aylık hayvanlarımızda MeTs'in geliştiğini göstermiştir. Bundan sonraki aşamada MeTs olduğundan emin olduğumuz hayvanlarımıza 5. ayda sham ve IT cerrahileri yapılmış ve 2 aylık tedavi süreci sonunda bu işlemlerin etkisini değerlendirme adına 7 aylık hayvanlarda aynı parametreler tekrar edilmiştir.

MeTs, dünya çapında büyüyen bir sağlık sorunudur ve patofizyolojisi oldukça karmaşıktır (Grundy 1999). Bazı araştırmacılar bu sendromun tüm bileşenlerini açıklayabilecek birleştirici bir faktör tanımlamaya çalışmışlardır fakat MeTs için henüz etkili bir tedavi bulunamamıştır. MeTs tedavisi adına şimdiye kadar yaşam tarzı değişiklikleri ve çeşitli medikal tedaviler denenmiş olup neticede çok etkili sonuçlar elde edilememiştir (Saleem vd 2009). Bununla birlikte, cerrahi olmayan yöntemlerin glisemik kontrol üzerinde değişken bir etkiye sahip olmasının yanında, bu girişimlerin MeTs ile ilişkili hastalıklarda düşük bir başarı oranına sahip olduğu görülmüştür (Cummings vd 2008). Bu durum ise cerrahi yöntemlerin şu anda tercih edilen tedaviler haline gelmesine neden olmuştur (Chang vd 2012). Metabolik cerrahi, belirgin ve uzun süreli kilo kaybı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi tıbbi komplikasyonların düzelmesine neden olabilmektedir (Sethi vd 2107). Metabolik/Bariatrik cerrahiler, ön bağırsak (foregut) ve arka bağırsaktaki (hindgut) manipülasyonları içermektedir (Koopmans vd 1982). Metabolik cerrahinin etkilerinin altında yatan temel mekanizmalar arasında gıda alımı kısıtlaması ve beraberindeki günlük kalori alımı ve bağırsak hormonlarındaki

değişiklikler bulunmaktadır (Chen vd 2019). Temel olarak bu cerrahi yöntemlerde sindirim sistemi anatomisinde yapılan değişiklikler ile çeşitli bağırsak kaynaklı mekanizmalardan faydalanılmaktadır. Bu cerrahi yöntemlerden biri olan IT, distal ileumun izoperistaltik olarak proksimal jejunumun bir bölümüne yerleştirildiği, metabolik ve antidiyabetik etkiler oluşturan bir prosedürdür. IT, herhangi bir mide rezeksiyonu veya intestinal bypassın yapılmadığı, kısıtlayıcı ve emilim bozukluğuna sebep olmayan bir prosedürdür. Bu özelliği ile diğer cerrahi yöntemlerden ayrılmaktadır. IT ile sindirim sisteminde yapılan bu anatomik değişiklik ile amaç, alt/arka barsağa az sindirilmiş besinin yönlendirilmesi ile bu kısmı uyarmaktır. Bu etki ise, hormon salgılanmasına ve diyabetik düzelmeye aracılık yapan faktörlerin üretimine yol açmaktadır. Önceki çalışmalar, diyabetik insanlarda ve kemirgen modellerinde IT'nin glikoz homeostazında iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir (De Paula vd 2008). Bu iyileşmede rol oynayan muhtemel faktörler arasında GLP-1 gibi artan ileal kaynaklı hormonlar bulunmaktadır. GLP-1, IT'nin ardından belirgin şekilde artan bir inkretin hormondur (Strader vd 2005). GLP-1 ve GLP-1R agonistleri ise,  $\beta$  hücre proliferasyonunu, neogenezi ve azalmış apoptozu desteklemektedirler (Li vd 2003).

Biz de IT cerrahisinin bahsedilen olumlu etkilerine dayanarak, MeTs hayvan modelinde alt bağırsak uyarımının, plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R üzerindeki etkisini ve bu etkiye karşı MeTs parametrelerinin olası yanıtlarını değerlendirme adına bu cerrahi yöntemi seçtik.

7 aylık hayvanların ilk olarak 8 haftalık vücut ağırlığı ve nazoanal uzunlukları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar; MeTs, S ve IT grubu hayvanlarının vücut ağırlıklarının K grubuna göre anlamlı olarak azaldığını ve bu 3 grup arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir. Nazoanal uzunluk ölçümlerinde de aynı sonuçlar izlenmiştir. Yani yapılan sham ve IT cerrahilerinin vücut ağırlığı ve nazoanal uzunluk üzerine etkisi olmamıştır. Koopmans ve Atkinson, alt bağırsağa hızlı bir şekilde besin iletiminin gıda alımının ve vücut ağırlığının uzun vadeli düzenlenmesinde kilit rol oynayan sinyaller üreteceğini belirtmişlerdir (Koopmans vd 1982. Atkinson vd 1982). Ramzy ve ark. ise sağlıklı Sprague Dawley sıçanlarında IT cerrahisi ile farklı uzunlukta transpoze edilen bağırsak segmentlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkisini incelemiş, operasyon sonrası 28 gün boyunca aldıkları 5 ölçümde vücut ağırlığının sham grubuna göre anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. (Ramzy vd 2014). Diğer bir çalışmada ise diyetle indüklenen obez sıçanlarda, sham ve IT işlemlerinden sonraki 1 ay boyunca yapılan ağırlık ölçümlerinde IT'nin obez sıçanlardaki vücut ağırlığını sağlıklı hayvanlara göre azalttığı fakat sham grubuna göre vücut ağırlığını değiştirmedeği gösterilmiştir (Gaitonde vd 2012). Sun ve ark. T2DM'li sıçan modelinde yaptıkları çalışmada, IT

cerrahisinin operasyondan sonraki 4 haftalık sürede vücut ağırlığını kontrole göre düşürdüğünü göstermişlerdir (Sun vd 2014). IT'nin bazı diyabetik hayvan modellerinde ise kontrol grubuna kıyasla ameliyat sonrası vücut ağırlığını etkilemediği gösterilmiştir (Culnan vd 2010, Strader vd 2009). IT cerrahinin MeTs'li sıçanlarda veya diğer hayvan gruplarında nazoanal uzunluk üzerindeki etkisine ise literatürde rastlanmamıştır.

Buraya kadar yapılan literatür incelemesinde farklı hayvan modellerinde yapılan cerrahi işlemlerin vücut ağırlığını azalttığı veya değiştirmedeği gösterilmiştir. Temel olarak vücut ağırlığındaki azalmalara, cerrahinin etkisiyle hayvanlardaki besin alımının azalmasının eşlik ettiği bildirilmektedir. Sıçanlarda, tek başına IT'nin, anorektik peptitlerin salımını artırmak için yeterli olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Strader ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda ise yapılan IT'nin vücut ağırlığı ve nazoanal uzunluk üzerine etkisi olmamıştır. Temel olarak MSG tarafından ortaya çıkarılan nöronal hasarın anorektik peptit salımına engel olduğu ve bu hasarın IT ile düzeltilemediği düşünülebilir.

Çalışmamızda incelediğimiz diğer parametre ise obezite göstergesi olan Lee indeksi ve abdominal obezitedir. 5 aylık MSG verilen hayvanlarda gözlemlediğimiz artmış Lee indeksi ve abdominal obezitenin, IT ile MeTs grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. S grubuna göre ise aralarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde; Bonfleur ve ark. yaptığı çalışmada duodenal-jejunal baypas cerrahisinin MSG verilerek oluşturulan hipotalamik obez sıçanlarında artmış Lee indeksi ve perigonadal, retroperitoneal yağ miktarı üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Yazarlar sonuçlarını MSG'nin hipotalamik arkuat çekirdek lezyonuna neden olduğunu ve bu durumun obezite gelişimine yol açtığını, hipotalamik obez sıçanlara yapılan duodenal-jejunal baypas cerrahisinin, vücut yağ birikiminin azaltılması yönündeki etkisine karşı potansiyel bir direnç olduğunu söylemişlerdir (Bonfleur vd 2014). MeTs'i yakından taklit eden bir sıçan modelinde IT cerrahisinin kapsamlı bir analizini gerçekleştiren bir çalışmada, cerrahinin; vücut yağı, adiposit büyüklüğü, karaciğer ve kasta trigliseritlerin ektopik birikimi azalttığı gösterilmiştir. Yazarlar sonuçlarını; IT, GLP-1 düzeyini, GLP-1 ise lipolizi artırmıştır şeklinde yorumlamışlardır. Diyetle indüklenen obez sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise, IT'nin vücut yağ kütlesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Gaitonde vd 2012). Cummings ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, IT cerrahisi sonrası UCD-T2DM (The UC Davis Type 2 Diabetes Mellitus) sıçanlarında, visseral yağ kütlesinde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (Cummings ve ark., 2010). Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde IT cerrahisinin vücut yağ kütlesinin azaltılması yönünde olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda Lee indeksi ile birlikte bazı parametrelerde sham grubunda ileal interpozisyon grubuna yakın bulunan değerler, aynı bölgelere yapılan müdahalelerin buralarda oluşturduğu bir stres etkisi ile ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca ortaya çıkan bu sonucun denek sayısının artması ile değişebileceğini göz ardı etmemek gerektiğini düşünüyoruz.

Besinlerin cerrahi prosedür sonrası distal ince bağırsaklara geçişinin hızlandırılmasının, lipit seviyelerini azaltan, beslenmeyi engelleyen, ağırlık ve yağları azaltan bir nöroendokrin tepki ortaya çıkardığı öne sürülmektedir (Rubino vd 2010). Bu "ileal fren" mekanizmasının kısmen, GLP-1 ve PYY gibi L-hücreleri tarafından salgılanan hormonlarla sağlandığı düşünülmektedir (Cummings vd 2010). Fakat bizim yaptığımız IT cerrahisinin hem bazal hem de uyarılmış GLP-1 düzeyi üzerinde bir etkisi olmamıştır. Diyabetli obez sıçanlarda IT'nin etkisinin incelendiği bir çalışmada, IT'nin, hayvanlardaki epididimal beyaz yağ doku kütlesini sham grubuna göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Elde edilen bu sonucun IT ile distal bağırsaktan salınımı artan hormonlardan biri olan PYY düzeyi ile ilgili olduğu, PYY'nin beyaz yağ dokusunu azaltarak adipoziteyi azalttığı şeklinde yorumlanmıştır (Ikezawa vd 2012). PYY (3-36)'nin uzun süreli uygulamasının aşırı adipoziteyi azalttığına gösterilmiş olması sebebiyle bu hormonun IT sonrası MeTs'li sıçanlarda obezite ve yağ dokusunun azalmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda PYY ölçümü yapılmamış olmasına rağmen bu hormonun, obezite ve yağ doku düzeylerinin azalmasına katkıda bulunduğu söylenebilir.

Düşük HDL ve yüksek TG ile karakterize olan dislipidemi, MeTs tanı kriterlerinden biridir. Çalışmamızda dislipidemi gösteren MeTs hayvanlarına yaptığımız IT cerrahisinin, MeTs ve sham grubuna göre HDL düzeyini arttırdığını, LDL düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını, TG ve TK düzeyinin cerrahi grubunda MeTs grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu gözlemledik. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak To ve ark. MeTs'li hastalarda sleeve gastrektominin kilo, glikoz ve lipid metabolizması ve MeTs prevalansı üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, TG konsantrasyonunun azaldığını ve HDL'nin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. TG ve HDL'nin aksine, TK ve LDL seviyelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (To vd 2012). Barzin ve ark. Mets parametreleri üzerinde sleeve gastrektomi ve gastrik baypasın karşılaştırmalı etkisini inceledikleri çalışmalarında her iki cerrahi ile TG düzeyi azalırken, HDL'nin artmış olduğunu göstermişlerdir (Barzin vd 2017). Goto-Kakizaki (GK) diyabetik sıçanlarda ise cerrahiden 26 hafta sonra plazma lipit seviyelerinde bir iyileşme meydana gelmiştir (Zhang vd 2014).

TG bakımından zengin lipoproteinlerin karaciğer tarafından aşırı salgısı, MeTs ile ilişkili obezitede kilit bir özelliktir. Metabolik cerrahi ile abdominal yağın azalması, serbest yağ asitlerinin karaciğere akışını azaltır ve bu da TG bakımından zengin lipoproteinlerin azalmış karaciğer salgısı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca safra asitlerinin enerji harcamasını artırdığı, dolaşımdaki lipit profilini iyileştirdiği, GLP-1 ve PYY salgısını uyardığı gösterilmiştir (Corradini vd 2005, Watanabe vd 2006). Kemirgenlerde IT ameliyatından sonra artmış olan safra asitlerinin dolaşımdaki GLP-1 (7-36) ve PYY konsantrasyonlarının artmasına ve dolaşımdaki TG ve kolesterol konsantrasyonlarının azalmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda lipit profilindeki iyileşmeleri açıklama bakımından safra asidi ve PYY düzeyi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda IT cerrahisinin MeTs'li hayvanlardaki etkisini incelediğimiz diğer parametreler kan glikozu, insülin ve insülin direncidir. Yapılan IT cerrahisinin MeTs grubuna göre açlık kan glikozu üzerine bir etkisi olmamıştır. Yapılan OGTT sonuçları da farklı dakikalarda gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak, Bonfleur ve ark. MSG enjeksiyonu ile hipotalamik obez modeli oluşturdukları çalışmalarında, Duodenal-jejunal baypasın etkisini incelemişlerdir. Açlık kan glikoz seviyelerini karşılaştırdıklarında cerrahi grubunun kan glikozunun hipotalamik obez ve kontrol grubu ile farklı olmadığını göstermişlerdir (Bonfleur vd 2015). IT'nin obez Zucker sıçanlarda glikoz toleransı üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada ise, IT ve sham grubu açlık glikozları arasında fark gözlenmezken, OGTT testinde IT'nin kan glikozunu sham grubuna göre anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür (Culnan vd 2010).

MSG ile oluşturulan MeTs hayvan modeli, normoglisemik ve hiperinsülinemiktir. Bu hayvan modelinde IT cerrahisinin etkisinin daha önce çalışılmamış olması elde edilen sonuçların, deneysel modellerdeki farklılıklar nedeniyle karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü IT sonrası glikoz toleransındaki gelişmeler, OGTT'nin deneysel modeline ve zamanlamasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bariatrik prosedürlerden sonra hipergliseminin düzelmesi; postoperatif diyet kontrolü, azalmış plazma ghrelin düzeyleri, kilo kaybı, vücut yağının azaltılması ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinin işlevine müdahale eden gastrointestinal hormonların salınması gibi birçok değişiklikten kaynaklanmaktadır (Sethi vd 2017).

Çalışmamızda IT'nin MeTs'li sıçanlarda plazma insülin düzeyi üzerine etkisini incelediğimizde, cerrahi grubunun insülin seviyesinin MeTs grubuna göre anlamlı olarak azaldığını, sham grubuna göre ise aralarında fark olmadığını gördük. Glikoza cevaben farklı zamanlardaki insülin yanıtlarını incelediğimizde IT grubu insülin yanıtının

kontrol seviyelerinde seyrettiğini gözlemledik. Hipotalamik hayvan modelinde IT'nin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada serum insülin düzeyinin cerrahi grubunda azaldığı gösterilmiştir (Bonfleur vd 2015). Streptozotosin aracılı diyabetik sıçanlarda yapılan IT'nin glikoz toleransı üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, cerrahiden 12 hafta sonraki değerlendirmede artmış glikoza cevaben insülin düzeyinin sham grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (Strader vd 2009). Culnan ve ark. IT'nin Zucker sıçanlardaki etkisini inceledikleri çalışmalarında, cerrahiden 8 hafta sonraki plazma insülin değerlendirmesinde, cerrahinin insülin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Culnan vd 2010).

İnsülin direnci üzerine IT'nin etkisini inceleme adına ölçtüğümüz HOMA-IR skorları, cerrahi grubunda MeTs grubuna göre azalma göstermiş olsa da bu azalmanın anlamlı olmadığını gördük. Bonfleur ve ark. yaptıkları çalışmalarında hipotalamik obez sıçanlarda uyguladıkları cerrahinin HOMA-IR skorlarında, çalışmamızla benzer şekilde anlamlı olmayan bir azalma ile karşılaşmışlardır. Yazarlar, HOMA-IR skorunun kısmi azalmasını, insülinin hedef dokularındaki etkisinin tam olarak restore edilmediğini, daha fazla araştırılması gereken bir etki olduğunu vurgulamışlardır (Bonfleur vd 2015). Diyabetli obez sıçanlarda yapılan bir çalışmada IT'nin insülin direncini sham grubuna göre anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Yazarlar GLP-1 düzeyinde iki grup arasında farklılık bulamazken bu etkinin sıçanlarda kahverengi yağ dokusundaki uncoupling protein-1 (UCP1) ile ilişkili enerji harcamasındaki artışlarla bir ilgisi olabileceğini göstermişlerdir (Ikezawa vd 2012).

Türler veya metabolik modeldeki potansiyel farklılıklardan bağımsız olarak, ileal "L" hücrelerinden üretilen GLP-1, cerrahi sonrası glikoz kontrolünde erken ve uzun süreli gelişmelerin altında yatan muhtemel bir adaydır (Strader vd 2005). Diyetle indüklenen obez sıçan modelinde sham grubuna kıyasla, açlık proglukagon mRNA ve glikoz ile uyarılmış GLP-1 seviyelerinin, IT sonrasında büyük ölçüde arttığı gösterilmiştir. GLP-1, IT'nin ardından belirgin şekilde artmaktadır (Strader vd 2005). GLP-1'in temel etkisi pankreastan insülin salınımını arttırmaktır (Drucker 2018). Bizim çalışmamızda ise GLP-1 düzeyi IT cerrahisinden etkilenmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlarımıza göre GLP-1; glikoz metabolizmasının düzeldiği mekanizmalar, gelişmiş insülin duyarlılığı ve plazma insülin seviyesindeki azalmalara ikincil etkili gibi görünmektedir.

İnsülin direnci veya hiperinsülinemi, aynı zamanda yaygın olarak kullanılan "insülin direnci sendromu" terimi ile MeTs'in patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. IT ile azalmış obezite indeksi ve artmış abdominal yağ doku lipolizi, insülin direncinde

oldukça önemli olduğundan verilerimiz, IT cerrahisinin yağ dokusunda lipogenezi azaltırken, glikoz metabolizmasını iyileştirerek kısmen de olsa insülin direncini düzelttiğini göstermektedir. Bununla birlikte, hiperinsülinemili hayvanlarda, insülin direncindeki gelişmeler, karaciğerde ve kasta insülin bağımsız glikoz metabolizması üzerindeki ekstrapankreatik etkilerin, insülinotropik "inkretin" etkisinden daha önemli olması gerektiğini önermekteyiz. Diğer taraftan elde edilen sonuçlar IT'nin sıçanlarda glikoz toleransı, insülin direnci ve lipid metabolizması üzerine etkisinin ağırlıktan bağımsız iyileşmeler ürettiğini de göstermiştir.

Çalışmamızda IT'ye bağlı GLP-1'in bazal ve uyarılmış sonuçlarını değerlendirdiğimizde IT grubu GLP-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını, MeTs ile arasında fark olmadığını gördük. Matthias ve ark. obez Zucker sıçanlarda yaptığı IT cerrahisinin operasyondan önceki GLP-1 düzeyinin operasyon sonrası anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (Matthias vd 2013). Wang ve ark. IT'den sonra açlık GLP-1 seviyelerinin 6 aylık bir süre boyunca sürekli arttığını kaydetmiştir (Wang vd 2008). Çalışmamızla uyumlu olarak Patriiti ve ark. GK sıçanlarında IT sonrasında glikozla uyarılan GLP-1 sekresyonunda bir değişiklik bulamamıştır (Patriiti vd 2007). Diyabetli sıçanlarda IT'nin etkisinin incelendiği bir çalışmada ise operasyondan 10 hafta sonraki GLP-1 düzeyinin sham grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir (Ikezawa vd 2012).

İnkretin hormon olan GLP-1, yemek sonrası insülin sekresyonunun yaklaşık %70'inden sorumludur (Baggio vd 2007). GLP-1, glukagon sekresyonunu azaltır, endojen glikoz üretimini baskılar gastrik boşalmayı yavaşlatır ve periferik glikoz alımını artırır (Holst 2007). IT, enteroendokrin hormon stimülasyonuna dayanarak glikoz kontrolünde iyileşmeye yol açmaktadır (Culnan vd 2010, Cummings vd 2010). IT'nin çalışmalardaki etkisi, prosedürün büyük ölçüde değişmesi ve ameliyat sonrası ilk aylardaki hızlı inkretin salgılama değişikliklerinden dolayı sınırlıdır. İlginç bir şekilde, diyabetik hayvanlarda insülin ve insülin etkisinin önceki analizi, IT sonrası GLP-1 etkisinin çoğunlukla periferik insülin duyarlılığında iyileşmeye dayandığını ortaya koymuştur (Strader vd 2009). GLP-1'in insülin sekresyonunu doğrudan uyardığının bilinmesine rağmen, daha önce Zucker sıçanlarında gösterildiği gibi, insülin seviyeleri IT'den sonra bile değişmeden kalmış ve hatta düşmüştür (Culnan vd 2010, Strader vd 2009). Bu verilere dayanarak biz de MeTs'de azalan plazma GLP-1'in, IT ile herhangi bir değişime uğramamasını, GLP-1'in metabolik gelişmelerde meydana getirdiği olumlu etkilerini onun periferik etkilerine bağlamaktayız. Ayrıca, IT cerrahisinin metabolik etkilerinde PYY ve safra asitlerinin rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu hipotezi kanıtlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Çalışmamızda OGTT ölçümü 120. dakikaya, GLP-1 ölçümü ise 60. dakikaya kadar yapılmıştır. Bunun temel nedeni, GLP-1'in besin alımı sonrası 10-15 dakikalık erken ve 30-60 dakikalık uzun fazda salgılanmasının bilinmesinden dolayıdır.

IT'nin 7 aylık hayvanlardaki pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyi incelendiğinde reseptör ekspresyonunun IT grubunda, S ve MeTs'e göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Tammy ve ark. Goto-Kakizaki sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında GLP-1R antagonisti olan Exendin-9'un duodenal jejunal eklüzyon ameliyatından sonra görülen glikoz toleransındaki önemli iyileşmeyi ortadan kaldırdığını göstermişlerdir. Sonuçlarını, duodenal jejunal eklüzyondan sonra kaydedilen glikoz toleransındaki iyileşmeye GLP1-R sinyalinin aracılık ettiği şeklinde yorumlamışlardır (Tammy vd 2009). Ayala ve ark. GLP1R - / - farelerinde, insülin sekresyonundan bağımsız olarak hepatik glikoz üretim baskısının bozulduğunu göstermişlerdir. GLP1-R sinyal aktivasyonunun glukagon sekresyonunu baskıladığı ve muhtemelen hepatik glikoz üretiminin baskılanmasına aracılık ettiğini düşünmüşlerdir (Ayala vd 2008).  $\beta$ -hücreleri GLP-1R knockout farelerde, açlık glikoz seviyelerinin yükseldiği ve glikoz klirensinin bozulduğu gösterilmiştir. Bu veri, glikoz toleransında, dolaşımdaki GLP-1'in  $\beta$  hücreleri üzerindeki direkt etkisinden kaynaklanmadığını, ancak GLP-1R sinyalinin, açlık durumunda glikoz regülasyonuna normal bir insülin cevabı için önemli olduğunu göstermektedir (D'Alessio 2016).

Çalışmamız, MeTs'li hayvan modelinde IT cerrahisinin, pankreas GLP-1R ekspresyon düzeyi üzerindeki etkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Biz çalışmamızda GLP-1 düzeyinde cerrahi ile bir artış görmememize rağmen GLP-1R ekspresyonunda anlamlı bir artış ile karşılaştık. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın sonuçlarını IT'yi takiben MeTs parametrelerinde düzelmeye, cerrahi sonrası azalmış GLP-1 salınımına rağmen, artmış GLP1-R uyarımından kaynaklanma olasılığını dışlamayacağını düşünmekteyiz. Birlikte ele alındığında, transgenik fareler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, GLP-1R sinyal yoluna yönelik girişimlerin, plazma GLP-1 konsantrasyonundaki değişikliklerden bağımsız olarak insülin sekresyonunu etkilediğini göstermektedir. Adacıklarda GLP-1'in sentezlendiğini gösteren son çalışmalar ise, insülin salımının düzenlenmesi adına,  $\alpha$  hücrelerinden  $\beta$  hücrelerine doğru bir parakrin etki, bir iletişim sisteminin mevcut olma olasılığını arttırmaktadır (Salchi vd 2010, Salchi vd 2014). İlave olarak cerrahinin faydalı etkilerinin, hem GLP-1 hem de reseptörüne sahip olmayan kemirgenlerde devam etmesi ile ilgili sonuçlar (Ye vd 2014, Mokadem vd 2014), GLP-1'den bağımsız bir mekanizmanın var olduğu düşündürmekte ve bu konuda daha ileri çalışmalara gerek duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda pankreas GLP-1R ekspresyonunun arttığını plazma GLP-1 düzeyinin ise cerrahi yöntemle değişmediğini ve MeTs'li hayvanlarda dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemi ve abdominal obezitenin iyileştiğini gözlemledik. Bunun 2 sebebinin olabileceğini düşündük;

1) Biz sadece pankreas dokusundaki GLP-1R ekspresyonunu ölçtüysük de aynı artışın diğer dokularda da meydana geldiğini düşünmekteyiz. Yani GLP-1R ekspresyonunun pankreas dokusunda artmış olması diğer dokularda da artmış olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Bu durum, daha az GLP-1 ile daha fazla GLP-1 etkisinin görülmesi anlamına gelmektedir. Artmış GLP-1 düzeyinin insülinomaya sebep olduğunun bilinmesi (Cristopher vd 2016, Sarah vd 2016), bu etkinin ortaya çıkmasını engelleme adına reseptör ekspresyonunu arttırma yoluyla daha az GLP-1 salgısına ihtiyaç duyulması, çalışmamızda kompensatuvar bir mekanizmanın gelişmiş olabileceğini işaret etmektedir.

2) GLP-1'in sadece bağırsak L hücrelerinde değil aynı zamanda pankreas adacıklarından da salgılandığının bilinmesi, çalışmamızın sonucunda pankreastaki GLP-1R ekspresyonunun artmış olduğunu da göz önüne aldığımızda GLP-1'in pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonunu parakrin ve otokrin etkilerle iyileştirdiği, glukagon sekresyonunu baskıladığı ve bu yolla da insülin direncini iyileştirildiği, dislipidemi düzeltildiği düşünülebilir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda temel olarak MeTs'li hayvan modelinde IT cerrahisi ile plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R ekspresyonunu arttırmayı ve MeTs parametlerini normalleştirmeyi amaçlayarak aşağıdaki hipotezlerimizi kurduk:

1. GLP-1 ve GLP-1R, MeTs etyopatogenezinde etkilidir
2. Plazma GLP-1 ve pankreas GLP-1R düzeyinin metabolik cerrahi ile düzeltilmesi MeTs kriterlerinin normalleşmesine katkı sağlayacaktır.

Tez çalışmamız sonucunda sıçanlarda doğumdan itibaren MSG enjeksiyonu sonrası 5 aylık süre sonunda MeTs geliştiği gösterilmiştir. Bunun ispatı adına;

- a) Haftalık olarak vücut ağırlığı tartılmış ve MeTs grubu hayvanlarının vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür.
- b) Obeziteyi belirleme adına Lee indeksi ölçülmüş ve MeTs grubu hayvanlarında Lee indeksinin kontrole göre anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir.
- c) Açlık glikozları her iki grupta normal iken, açlık insülin değerlerinin MeTs grubu hayvanlarında kontrole göre artmış, MeTs grubu hiperinsülinemi göstermiştir.
- d) Lipit profilindeki etkinin izlenmesi adına HDL, LDL, TG ve TK değerlendirilmiştir. MeTs grubu hayvanlarında HDL azalırken LDL değişmeden kalmış, TG ve TK anlamlı şekilde artmıştır.
- e) İnsülin direnci MeTs grubunda artmış bu hayvanlar insülin direnci sergilemiştir.
- f) MeTs'li hayvanlarda plazma GLP-1 düzeyinin kontrole göre anlamlı olarak azalmış olduğunu gördük.

5 aylık MeTs grubu hayvanlarında yapılan IT cerrahisi yapılmış 2 yıllık süre sonunda aynı parametreler tekrarlanmıştır.

- a) Vücut ağırlığının IT sonrası azaldığı, MeTs grubuna göre anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür.
- b) Lee indeksinin IT sonrası anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.
- c) Hiperinsülineminin IT sonrası düzeldiği, insülin direncinin ise anlamlı olmasa da bir iyileşme gösterdiği görülmüştür.
- d) 7 aylık hayvanlarda IT ile dislipideminin düzeldiği görülmüştür.

- e) 7 aylık gruplarda hem bazal hem uyarılmış GLP-1 düzeyinin IT cerrahisi sonrası arttırılmadığı, MeTs grubu ile aralarında farkın olmadığı görülmüştür.
- f) Pankreas GLP-1R düzeyinin, IT cerrahisi ile MeTs grubuna göre anlamlı olarak arttığını gösterdik.

Sonuç olarak, metabolik cerrahi sonrası glikoz ve lipid homeostazındaki gelişmelere aracılık eden moleküler mekanizmaların anlaşılmasının, MeTs tedavisi için yeni yaklaşımların geliştirilmesine yol açabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamız sonucu elde edilen veriler doğrultusunda, bir sonraki çalışma olarak insülinin hedef aldığı dokular olan kas, yağ gibi, bunlara ilaveten karaciğer gibi dokularda GLP-1R ekspresyon düzeyinin, ayrıca plazma GLP-1 düzeyinin aynı şartlarda hem aktif hem de inaktif formlarına ayrı ayrı bakılmasının, pankreas  $\alpha$  ve  $\beta$  hücreleri arasındaki GLP-1 iletişiminin araştırılmasının önemli olacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY (3–36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005; 1044 (1): 127–131.

Ahren B. Sensory nerves contribute to insulin secretion by glucagon-like peptide-1 in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 269–272.

Andreazzi AE, Scomparin DX, Mesquita FP, Balbo SL, Gravena C, De Oliveira JC, Rinaldi W, Garcia RM, Grassioli S, Mathias PC. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. *J Endocrinol* 2009; 201 (3): 351–359.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16), 1640–1645.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1 diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:5- 10.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (1): 62-69.

Atkinson RL, Whipple JH, Atkinson SH, Stewart CC. Role of the small bowel in regulating food intake in rats. *Am J Physiol* 1982; 242 (5): 429–433.

Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965; 137.

Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. *Endocrinology* 2009; 150 (3): 1155-1164.

Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 737–45.

Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 ;132(6): 2131-2157.

Balkan B, Li X. Portal GLP-1 administration in rats augments the insulin response to glucose via neuronal mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 1449–1454.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; (16) 5: 442–443.

Balton V H, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Med* 2008; 18 (1): 14–24.

Başaran Y, Kutlu M. Kinetics of Insulin Receptor, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2015; 8 (2):1-8.

Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368-371.

Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001; vol. 50, no. 7, pp. 1612–1617.

Boonnate P, Waraasawapati S, Hipkaeo W, Pethlert S, Sharma A, Selmi C, Prasongwattana V, Cha'on U. Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic beta-Cell Mass in Adult Wistar Rats. *PLoS One* 2015; 10 (6): 0131595.

Bousova I, Matouskova P, Bartikova H, Szotáková B, Hanušová V, Tománková V, Anzenbacherová E, Lišková B, Anzenbacher P, Skálová L. Influence of diet supplementation with green tea extract on drug-metabolizing enzymes in a mouse model of monosodium glutamate-induced obesity. *Eur J Nutr* 2015; 55 (1): 361-371.

Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288:2793-2796.

Brosnan JT, Drewnowski A, Friedman MI. Is there a relationship between dietary MSG

and obesity in animals or humans? **Amino Acids** 2014; 46: 2075–2087.

Brubaker PL. Minireview: Update on incretin biology: Focus on glucagon-like peptide-1. **Endocrinology** 2010; 151 (5): 1984-1989.

Brubaker PL. Control of glucagon-like immunoreactive peptide secretion from fetal rat intestinal cultures. **Endocrinology** 1988; 123: 220 –226.

Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. **Can J Physiol Pharmacol** 2003; 81: 1005–1012.

Buchwald H, Varco RL (eds): Metabolic Surgery. New York, Grune and Stratton, 1978.

Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. **Obes Surg** 2014; 24 (8): 1126-1135.

Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. **Obes Surg** 2002; 12 (5): 705-717.

Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. **Am J Med** 2009; 122 (3): 248–256.

Buffa R, Capella C, Fontana P, Usellini L, Solcia E. Types of Endocrine Cells in the Human Colon and Rectum. **Cell Tiss Res** 1978; 192: 227-240.

Burcelin R. The incretins: A link between nutrients and well-being. **Br J Nutr** 2005; 93: 147–156.

Cabou C, Burcelin R. GLP-1, the gut-brain, and brain-periphery axes. **Rev Diabet Stud** 2011; 8 (3): 418-431.

Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Ahrén B. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. **J Clin Endocrinol Metab** 2010; 95: 872–878.

Celik A, Ugale S. Functional restriction and a new balance between proximal and distal gut: the tools of the real metabolic surgery. **Obes Surg** 2014; 24 (10): 1742- 1743.

Chambers AP, Sorrell JE, Haller A, Roelofs K, Hutch CR, Kim KS, Gutierrez-Aguilar R, Li B, Drucker DJ, D'Alessio DA, Seeley RJ, Sandoval DA. The Role of Pancreatic Preproglucagon in Glucose Homeostasis in Mice. **Cell Metab** 2017; 4;25(4): 927-934.

Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. **JAMA Surg** 2014; 149 (3): 275–287.

Chelikani PK. Obesity and Diabetes New Surgical and Nonsurgical Approaches, 3319131257, Joel Faintuch Salomã o Faintuch, Springer, Boston, 2015, 282

Chen X, Zhang J, Zhou Z. Targeting Islets: Metabolic Surgery Is More than a Bariatric Surgery. **Obes Surg** 2019; 29 (9): 3001-3009.

Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, Kellum JM, Maher JW. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. **Surg Obes Relat Dis** 2010; 6: 254-259.

Cho YM, Merchant CE, Kieffer TJ. Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy. **Pharmacol Ther** 2012; 135: 247-278

Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. **Annu Rev Physiol** 2014; 76: 535-559.

Cho YM. A gut feeling to cure diabetes: potential mechanisms of diabetes remission after bariatric surgery. **Diabetes Metab J** 2014; 38: 406-415.

Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, MacLean LD. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. **Ann Surg** 2004; 240 (3): 416-423.

Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans, **J Lipid Res** 2005; 46 (11): 2347-2355.

Clemmensen C, Smajilovic S, Smith EP, Woods SC, Bräuner-Osborne H, Seeley RJ, D'Alessio DA, Ryan KK. Oral L-arginine stimulates GLP-1 secretion to improve glucose tolerance in male mice. **Endocrinology** 2013; 154: 3978-3983.

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al-Rabiah R, Inglis A, Andres BL, Ubungen R, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. **Nutr Metab (Lond)** 2012; 9 (1): 58.

Conlon J. Proglucagon-derived peptides: nomenclature, biosynthetic relationships and physiological roles. **Diabetologia** 1988; 31:563-566.

Corradini SG, Eramo A, Lubrano C, Spera G, Cornoldi A, Grossi A, Liguori F, Siciliano M, Pisanelli MC, Salen G, Batta AK, Attili AF, Badiali M. Comparison of changes in lipid profile after bilio-intestinal bypass and gastric banding in patients with morbid obesity. **Obes Surg** 2005;15: 367-377.

Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. **Endocr Rev** 2008 29 (7): 777-822.

Creutzfeldt W. The incretin concept today. **Diabetologia** 1979; 16: 75-85.

Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. **Diabetes Care** 1996; 19: 580-586.



Christopher M. Mulla, MD, Alessandra Storino, MD, Eric U. Yee, MD, David Lautz, MD, Mandeep S. Sawney, MD, A. James Moser, MD, and Mary-Elizabeth Patti, MD. Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. **Obes Surg** 2016; 26 (4): 874–881.

Culnan DM, Albaugh V, Sun M, Lynch CJ, Lang CH, Cooney RN. Ileal interposition improves glucose tolerance and insulin sensitivity in the obese Zucker rat. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 2010; 299 (3): 751-760.

Cummings BP, Digitale EK, Stanhope KL, Graham JL, Baskin DG, Reed BJ, Sweet IR, Griffen SC, Havel PJ. Development and characterization of a novel rat model of type 2 diabetes mellitus: the UC Davis type 2 diabetes mellitus UCD-T2DM rat. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2008; 295 (6): 1782–1793.

Cummings BP, Strader AD, Stanhope KL, Graham JL, Lee J, Raybould HE, Baskin DG, Havel PJ. Ileal interposition surgery improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in the UCD-T2DM rat. **Gastroenterology** 2010; 138 (7): 2437-2446.

Çelik A. Metabolik Cerrahinin Temelleri, Beslenme Fizyopatolojisi, “Fonksiyonel Kısıtlama” ve Malabsorpsiyon Olmaksızın İleal Proksimalizasyon. **Okmeydanı Tıp Dergisi** 2015; 31(Ek sayı): 82-85.

Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 1996; 271: 458–464.

Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80 (3): 952-957.

Deen D. Metabolic syndrome: time for action. **Am Fam Physician** 2004; 69 (12): 2875–2887.

De Heer J, Hoy M, Holst JJ. GLP-1, but not GIP, inhibits glucagon secretion via somatostatin in the perfused rat pancreas. **Diabetologia** 2005; 48 1: 64.

De Luis DA, Aller R, Conde R, Primo D, Izaola O, Castro MJ, Gonzalez Sagrado M. Basal glucagonlike peptide 1 levels and metabolic syndrome in obese patients. **J Invest Med** 2012; 60 (6): 874-877.

DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, Halpern A. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. **Surg Endosc** 2008; 22: 706-716.

Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. **Appl Physiol Nutr Metab** 2007; 32 (1), 23–32.

Dik B. Metabolik Sendromun Tedavisi. **Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg** 2013; 8 (3): 259-269.

Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 367-382.

Dolnikoff M, Martin-Hidalgo A, Machado U, Lima F, Herrera E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. *Int J Obes* 2001; 25: 426–433.

Donato KA. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; vol. 158, no. 17, pp. 1855–1867.

Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: Augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5149-5158.

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3 (3): 153–165.

Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84 (10): 3434 –3438.

Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27 (4): 740-756.

D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When?. *J Diabetes Investig* Vol. 2016; 7 (1): 50-55.

D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1 stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes* 2011; 60: 2308– 2314.

Ebert R, Unger H, Creutzfeldt W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoabsorption. *Diabetologia* 1983; 449-454.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.

Edfalk S, Steneberg P, Edlund H. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes* 2008; 57:2280–2287.

Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 115- 123.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. "American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome," *Endocr Pract* 2003; 9(3): 237–252.

Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24 (10), 1076–1082.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–2497.

Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 2002; 143 (11): 4397-4408.

Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144 (12): 5149–5158.

Farrell SW, Finley CE, Grundy SM. Cardiorespiratory fitness, LDL cholesterol, and CHD mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 2132–2137.

Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I (7–37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma bTC-1 cells. *Endocrinology* 1992; 130: 159–166.

Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34 (6): 416-422.

Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. *Diabetes* 2003; 52 (9): 2346-2352.

Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell LL, Shofer JB, Tsunehara CH, Wahl PW. Preventing diabetes applying pathophysiological and epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2000; 84 (Suppl. 2), 173–176.

Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaun-Martin C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31: 233–242.

Goker Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. *Eur J Neurosci* 1995; 7 (11): 2294-2300.

Göke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Göke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9–39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem* 1993; 268 (26): 19650–19655.

Gribble F. RD Lawrence Lecture Targeting GLP-1 release as a potential strategy for

the therapy of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 (8), 889-894.

Grimelius L, Capella C, Buffa R, Polak JM, Pearse AG, Solcia E. Cytochemical and ultrastructural differentiation of enteroglucagon and pancreatic-type glucagon cells of the gastrointestinal tract. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1976; 20: 217-228.

Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake?. *Am J Med* 2002; 113 (9): 25-29.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 18: 2735-2752.

Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-2698.

Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 13; 83 (9): 25-29.

Grundy SM, Barlow CE, Farrell SW, Vega GL, Haskell WL. Cardiorespiratory fitness and metabolic risk. *Am J Cardiol* 2012; 109: 988–993.

Guimaraes ED, de Caires Júnior LC, Musso CM, Macedo de Almeida M, Gonçalves CF, Pettersen KG, Paes ST, González Garcia RM, de Freitas Mathias PC, Torrezan R, Mourao-Júnior CA, Andreazzi AE. Altered behavior of adult obese rats by monosodium l- glutamate neonatal treatment is related to hypercorticosteronemia and activation of hypothalamic ERK1 and ERK2. *Nutr Neurosci* 2017; 20 (3): 153–160.

Haffner SM, Valdez RA., Hazuda HP, Mitchell, BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin- resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41 (6): 715–722.

Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37 (3): 753–768.

Hallbrink M, Holmqvist T, Olsson M, Ostenson CG, Efendic S, Langel U. Different domains in the third intracellular loop of the GLP-1 receptor are responsible for Galpha (s) and Galpha (i)/Galpha (o) activation. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1546 (1): 79-86.

Han VK, Hynes MA, Jin C, Towle AC, Lauder JM, Lund PK. Cellular localization of proglucagon/glucagon-like peptide I messenger RNAs in rat brain. *J Neurosci Res* 1986; 16:97–107.

Hansen AM, Bödvarsdóttir TB, Nordestgaard DN, Heller RS, Gotfredsen CF, Maedler K, Fels JJ, Holst JJ, Karlsen AE. Upregulation of alpha cell glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in *Psammomys obesus*—An adaptive response to hyperglycaemia?

*Diabetologia* 2011; 54: 1379–1387.

Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon like peptide 1 (7–36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9–36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140: 5356–5363.

Hara T, Hirasawa A, Ichimura A, Kimura I, Tsujimoto G. Free fatty acid receptors FFAR1 and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders. *J Pharm Sci* 2011; 100: 3594-3601.

Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB, Holst JJ. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2884–2888.

Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet* 2005; 366 (9492): 1197–1209.

Hauge M, Vestmar MA, Husted AS, Ekberg JP, Wright MJ, Di Salvo J, Weinglass AB, Engelstoft MS, Madsen AN, Lückmann M, Miller MW, Trujillo ME, Frimurer TM, Holst B, Howard AD, Schwartz TW. GPR40 (FFAR1) - Combined Gs and Gq signaling in vitro is associated with robust incretin secretagogue action ex vivo and in vivo. *Mol Metab* 2015; 4:3–14.

Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; 26: 650-655.

Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas. *Diabetes* 1997; 46: 785–791.

Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482, 179–185.

Henrikson V. Can small bowel resection be defended as therapy for obesity. *Obes Surg* 1994; 4: 54–55.

Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56: 117–126.

Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 2005; 11: 90–94.

Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439.

Holst JJ, Hartmann C, Pedersen J. GLP 1/2, Enteroglucagon, Glicentin, and Oxyntomodulin. *Handbook of Biologically Active Peptides* 2nd Ed. 2013; 1241-1260.

Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004; 53: 5–13.

Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2: 231-237.

Husarova V, Ostatnikova D. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review, *J med Res* 2013; (2013); 12.

<https://www.metabolikcerrahi.com/metabolik-cerrahi-etki-mekanizmasi>

Lakoubov R, Izzo A, Yeung A, Whiteside CI, Brubaker PL. Protein kinase C $\zeta$  is required for oleic acid-induced secretion of glucagon-like peptide-1 by intestinal endocrine L cells. *Endocrinology* 2007; 148: 1089–1098.

Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, Coskun T, Villanueva-Peñacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997; 273 (4): 920–927.

Ikezawa F, Shibata C, Kikuchi D, Imoto H, Miura K, Naitoh T, Ogawa H, Sasaki I, Tsuchiya T. Effects of ileal interposition on glucose metabolism in obese rats with diabetes. *Surgery* 2012; 151 (6): 822-830.

Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069–15074.

Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* 2012; 249: 218–238.

Jones TH, Kennedy RL. Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine* 1993; 5: 531–538.

Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (7): 1575–1579.

Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46, 3–19.

Kahn SE, Hull RL, Kristina M, Utzschneider M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *NATURE* 2006; 444, 14.

Kamvissi V, Salerno A, Bornstein SR, Mingrone G, Rubino F. Incretins or anti-incretins? A new model for the "entero-pancreatic axis". *Horm Metab Res* 2015; 47 (1): 84-87.

Kaplan LM, Seeley RJ, Harris JL. Myths associated with obesity and bariatric surgery. *Bariatric Times* 2012; 9: 5-7.

Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149 (7): 1514–1520.

Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 943162.

Kieffer TJ, McIntosh CHS, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.

Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876–913.

Kokkinos A, Alexiadou K, Liaskos C, Argyrakopoulou G, Balla I, Tentolouris N, Moyssakis I, Katsilambros N, Vafiadis I, Alexandrou A, Diamantis T. Improvement in cardiovascular indices after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2013; 23: 31-38.

Koole C, Wootten D, Simms J, Valant C, Miller LJ, Christopoulos A, Sexton PM. Polymorphism and ligand dependent changes in human glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) function: allosteric rescue of loss of function mutation. *Mol Pharmacol* 2011; 80 (3): 486-497.

Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *Am J Clin Nutr* 1982; 35 (2): 284–293.

Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-553.

Kraja AT, Chasman DI, North KE, Reiner AP, Yanek LR, Kilpeläinen TO, Smith JA, Dehghan A, Dupuis J, Johnson AD, Feitosa MF, Tekola-Ayele F, Chu AY, Nolte IM, Dastani Z, Morris A, Pendergrass SA, Sun YV, Ritchie MD, Vaez A, Lin H, Ligthart S, Marullo L, Rohde R, Shao Y, Ziegler MA, Im HK; Cross Consortia Pleiotropy Group; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology; Genetic Investigation of Anthropometric Traits Consortium; Global Lipids Genetics Consortium; Meta-Analyses of Glucose; Insulin-related traits Consortium; Global BPgen Consortium; ADIPOGen Consortium; Women's Genome Health Study; Howard University Family Study, Schnabel RB, Jørgensen T, Jørgensen ME, Hansen T, Pedersen O, Stolk RP, Snieder H, Hofman A, Uitterlinden AG, Franco OH, Ikram MA, Richards JB, Rotimi C, Wilson JG, Lange L, Ganesh SK, Nalls M, Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Coresh J, Tang W, Linda Kao WH, Boerwinkle E, Morrison AC, Ridker PM, Becker DM, Rotter JI, Kardia SL, Loos RJ, Larson MG, Hsu YH, Province MA, Tracy R, Voight BF, Vaidya D, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Alizadeh BZ, Prokopenko I, Meigs JB, Borecki IB. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Mol Genet Metab* 2014; 112, 317–338.

Kremen AJ, Linner LH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional impor-

tance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954; 140 (3): 439-48.

Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7–36: A physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2, pp. 1300-1304.

Kumar KV, Ugale S, Gupta N, Naik V, Kumar P, Bhaskar P, Modi KD. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for control of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 (12): 785–789.

Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca “mie-Hyperurika” miesyndrom, Zentralblatt fuer Innere Medizin. *Obes Res* 1947; 4(2): 201–203.

La Barre J. Sur les possibilites d’un traitement du diabete par l’*incretine*. *Bull Acad R Med Belg* 1932; 12: 620–634.

Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 76–88.

Larsen PJ, Tang-Christensen M, Jessop DS. Central administration of glucagon-like peptide-1 activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology* 1997; 138 (10): 4445–4455.

Larsen P, Tang-Christensen M, Holst J, Ørskov C. Distribution of glucagon- like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997; 77:257–270.

Larsen PJ, Mikkelsen JD, Jessop D, Lightman SL, Chowdrey HS. Neonatal monosodium glutamate treatment alters both the activity and the sensitivity of the rat hypothalam pituitary adrenocortical axis. *J Endocrinol* 1994; 141: 497– 503.

Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (5): 2031–2041.

Lauffer LM, Lakoubov R, Brubaker PL. GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes* 2009, 58:1058-1066.

Lehnen AM, Leguisamo NM, Casali KR, Schaan BD. Progressive cardiovascular autonomic dysfunction in rats with evolving metabolic syndrome. *Auton Neurosci* 2013; 176 (1-2): 64-69.

Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; vol. 19, no. 4, pp. 390–393.

Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278 (1): 471–478.

Liou AP, Chavez DI, Espero E, Hao S, Wank SA, Raybould HE. a Protein hydrolysate-induced cholecystinin secretion from enteroendocrine cells is indirectly mediated by the intestinal oligopeptide transporter PepT1. *Am J Physiol Gastrointest Liver*



*Physiol* 2011; 300: 895–902.

Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, Barilli AL, Camellini C, Ganzerla GC, Luciani A, Salerni B, Mittenperger F, Nodari S, Gnudi A, Zandomenighi R. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Horm Metab Res* 2004; 36: 111-115.

Lumeng CN. Innate immune activation in obesity. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 12–29.

Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111–2117

Mace OJ, Schindler M, Patel S. The regulation of K- and L- cell activity by GLUT2 and the calcium- sensing receptor CasR in rat small intestine. *J Physiol* 2012; 590 (12). 2917-2936.

Maiter D, Underwood LE, Martin JB, Koenig JI. Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. *Endocrinology* 1991;128 (2): 1100-1106.

Malagon MM, Diaz-Ruiz A, Guzman-Ruiz R, Jimenez-Gomez Y, Moreno NR, Garcia-Navarro S, Vazquez-Martinez R, Peinado JR. Adipobiology for novel therapeutic approaches in metabolic syndrome. *Curr. Vasc. Pharmacol* 2013; 11: 954–967.

Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wiisanen R, Garcia L, Ali Malik S. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res* 2016; 10 (1): 1–14.

Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, Ribel U, Wantanabe T, Drucker DJ, Wagtmann N. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *PNAS* 2000; 07: 6874-6879.

Martínez-González MA, Martínez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (11): 1192-1201.

Matsuzawa Y, Funahashi T and Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18 (8): 629–639.

Matysková R, Maletínská L, Maixnerová J, Pirník Z, Kiss A, Zelezná B. Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BL/6 and NMRI mice. *Physiol Res* 2008; 57 (5): 727–734.

McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36, 14–20.

Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, Abusnana S, Rossi M, Small CJ, Goldstone AP, Taylor GM, Sunter D, Steere J, Choi SJ, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide or exendin-(9–39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140 (1): 244–250.

Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2719–2725.

Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epiphenomenon of impaired  $\beta$ -cell function? *Diabetes* 2010; 59: 1117–1125.

Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, Holst JJ, Deacon CF, Gaeckler D, Schmidt WE, Gallwitz B. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53: 654–662.

Melissas J, Leventi A, Klinaki I, Perisinakis K, Koukouraki S, de Bree E, Karkavitsas N. Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg* 2013; 258 (6): 976–982.

Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7–36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993; 214: 829–835.

Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)—role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 85: 9–24

Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1999; 403 (2): 261–280.

Miranda, RA, Torrezan R, de Oliveira JC, Barella LF, da Silva Franco CC, Lisboa PC, Moura EG, Mathias PC. HPA axis and vagus nervous function are involved in impaired insulin secretion of MSG-obese rats. *J Endocrinol* 2016; 230: 27–38.

Miranda RA, Agostinho AR, Trevenzoli IH, Barella LF, Franco CC, Trombini AB, Malta A, Gravena C, Torrezan R, Mathias PC, de Oliveira JC. Insulin oversecretion in MSG-obese rats is related to alterations in cholinergic muscarinic receptor subtypes in pancreatic islets. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33 (4): 1075–1086.

Mokadem M, Zechner JF, Margolskee RF. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on energy and glucose homeostasis are preserved in two mouse models of functional glucagon-like peptide-1 deficiency. *Mol Metab* 2014; 3 (2): 191–201.

Montrose-Rafizadeh C, Avdonin P, Garant MJ, Rodgers BD, Kole S, Yang H, Levine MA, Schwindinger W, Bernier M. Pancreatic glucagon-like peptide-1 receptor couples

to multiple G proteins and activates mitogen-activated protein kinase pathways in Chinese hamster ovary cells. **Endocrinology** 1999; 140 (3): 1132–1140.

Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. **Biochem J** 1906; 1: 28-38.

Moran-Ramos S, Tovar AR, Torres N. Diet: friend or foe of enteroendocrine cells-how it interacts with enteroendocrine cells. **Adv Nutr** 2012; 3 (1), 8-20.

Moriya R, Shirakura T, Ito J, Mashiko S, Seo T. Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2009; 297 (6), 1358-1365.

Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. **Gastroenterology** 2001; 120: 669-681.

Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, Holst JJ, Ferrannini E. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. **Diabetes** 2008; 57:1340–8.

Nadkarni P, Chepurmy OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. **Prog Mol Biol Transl Sci** 2014; 21: 23-65.

Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, Salunga TL, Nomoto K, An JL, Takano Y, Iizuka S, Nagata M, Suzuki W, Shimada T, Aburada M, Nakano M, Selmi C, Gershwin ME. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. **J Autoimmun** 2008; 30: 42– 50.

Nardelli TR, Ribeiro RA, Balbo SL, Vanzela EC, Carneiro EM, Boschero AC, Bonfleur ML. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate-obese rats. **Amino Acids** 2011; 41, 901–908.

Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type2 (non-insulin-dependent) diabetes. **Diabetologia** 1986; 29 (1): 46-52.

Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 1997; 273 (5): 981–988.

Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): A potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. **Acta Diabetol** 1998; 35 (3): 117-129.

Nauck MA, El-Ouaghlidi A, Gabrys B, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF, Gallwitz B, Schmidt WE, Meier JJ. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. **Regul Pept** 2004; 122: 209–217.

Nguyen NT, Nguyen B, Gebhart A, Hohmann S. Changes in the makeup of bariatric surgery: a national increase in use of laparoscopic sleeve gastrectomy. **J Am Coll Surg** 2013; 216 (2): 252–257.

Nilsson O, Bilchik AJ, Goldenring JR, Ballantyne GH, Adrian TE, Modlin IM. Distribution and immunocytochemical colocalization of peptide YY and enteroglucagon in endocrine cells of the rabbit colon. *Endocrinology* 1991; 129: 139-148.

Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD004095.

Oh YS, Lee YJ, Park EY, Jun HS. Interleukin-6 treatment induces beta-cell apoptosis via STAT-3-mediated nitric oxide production. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:813–819.

Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 164 (3880): 719–721.

Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467–1475.

Orskov C, Poulsen SS, Møller M, Holst JJ. Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. *Diabetes* 1996; 45 (6): 832–835.

Orskov C, Holst JJ, Poulsen SS, Kirkegaard P. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 1987; 30: 874–881.

Öztag M, Sikalıdıs AK. Regulation of Insulin Secretion and Mechanism of Production-Secretion. *Turkiye Klinikleri J Health Sci* 2018; 3(3): 263-270.

Pais R, Gribble FM, Reimann F. Signalling pathways involved in the detection of peptides by murine small intestinal enteroendocrine L-cells. *Peptides* 2016; 77: 9-15.

Patrity A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005; 15: 1258–1264.

Patrity A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, Gullà N, Donini A. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery*. 2007; 142 (1): 74-85.

Pavlovic V, Pavlovic D, Kocic G, Sokolovic D, Sarac M, Jovic Z. Ascorbic acid modulates monosodium glutamate induced cytotoxicity in rat thymus. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110 (4): 205-209.

Perfetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: A major regulator of pancreatic beta-cell function. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (6): 717-725.

Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology*

2000; 141: 4600–4605.

Pories WJ , Swanson MS , MacDonald KG , Long SB , Morris PG , Brown BM , Barakat HA , deRamon RA , Israel G , Dolezal JM. Who would thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. **Ann Surg** 1995; 222: 339-50.

Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2000; 20: 538–544.

Ramzy AR, Nausheen S, Chelikani PK. Ileal transposition surgery produces ileal length-dependent changes in food intake, body weight, gut hormones and glucose metabolism in rats. **Int J Obes** 2014; 38 (3): 379-387.

Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide- 1. **J Clin Pathol** 2008; 61 (4), 401-409.

Ranganath L, Norris F, Morgan L, Wright J, Marks V. Inhibition of carbohydrate-mediated glucagon-like peptide-1 (7–36) amide secretion by circulating non-esterified fatty acids. **Clin Sci** 1999; 96: 335– 342.

Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? 1996; **Gut** 38: 916–919.

Razak Hady H, Dadan J, Luba M. The Influence of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Metabolic Syndrome Parameters in Obese Patients in Own Material. **Obes Surg** 2012; 22 (1): 13–22.

Read N, French S, Cunningham K. The role of the gut in regulation food intake in man. **Nutr Rev** 1994; 52 (1): 1–10.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988; 37 (12): 1595–1607.

Reimann F, Williams L, da Silva Xavier G, Rutter GA, Gribble FM. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells. **Diabetologia** 2004; 47 (9), 1592-1601.

Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of “syndrome X”. **Am J Hypertens** 1993;6 (4): 123-34.

Rizvi F, Iftikhar M, George JP. Beneficial effects of fish liver preparations of sea bass (*Lates calcarifer*) versus gemfibrozil in high fat diet-induced lipid-intolerant rats. **J Med Food** 2003; 6: 123–128.

Rizzello M, De Angelis F, Cesare Campanile F, Silecchia G. Effect of Gastrointestinal Surgical Manipulation on Metabolic Syndrome: A Focus on Metabolic Surgery. ***Gastroenterol Res and Pract*** 2012; 1-10.

Roberge JN, Brubaker PL. Secretion of proglucagon-derived peptides in response to intestinal luminal nutrients. ***Endocrinology*** 1991; 128: 3169–3174.

Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. ***Ther Adv Cardiovasc Dis*** 2017; 11 (8) 215–225.

Rogers P, Webb GP. Estimation of body fat in normal and obese mice. ***Br J Nutr*** 1980; 43 (1): 83-86.

Rouille Y, Martin S, Steiner DF. Differential processing of proglucagon by the subtilisin-like prohormone convertases PC2 and PC3 to generate either glucagon or glucagon-like peptide. ***J Biol Chem*** 1995; 270: 26488- 26496.

Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. ***Ann Surg*** 2006; 244 (5): 741-749.

Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. ***Ann Surg*** 2004; 239: 1-11.

Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. ***Annu Rev Med*** 2010; 61: 393–411.

Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2009; 94 (7): 2558-2564.

Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. ***Gastroenterology*** 2014; 146: 669–680.

Samols E, Bonner-Weir S, Weir GC. Intra-islet insulin glucagon somatostatin relationships. ***Clin Endocrinol Metab*** 1986; 15: 33–58.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. ***Physiol Rev*** 2007; 87: 507-520.

Schjoldager BT, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. ***Dig Dis Sci*** 1989; 34 (5): 703–708.

Scrocchi LA, Brown TJ, Maclusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. **Nat Med** 1996; 2: 1254–1258.

Schroeder R, Harrison TD, McGraw SL. Treatment of adult obesity with bariatric surgery. **Am Fam Physician** 2016; 93 (1): 31–37.

Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. **World J Surg** 1998; 22(9):936-9346.

Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. **Nat Rev Endocrinol** 2012; 8, 709–716.

Sethi P, Thillai M, Nain PS, Ahuja A. Effects Of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy On Central Obesity And Metabolic Syndrome In Indian Adults- A Prospective Study. **J Clin Diagn Res** 2017; 11 (1): 1-4.

Shabbir A, Dargan D. The success of sleeve gastrectomy in the management of metabolic syndrome and obesity. **J Biomed Res** 2015; 29 (29): 93-97.

Shannon M, Green B, Willars G, Wilson J, Matthews N, Lamb J, Gillespie A, Connolly L. The endocrine disrupting potential of monosodium glutamate (MSG) on secretion of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gut hormone and GLP-1 receptor interaction. **Toxicol Lett** 2017; 4 (265): 97-105.

Shaw JE, Chisholm DJ. Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. **Med J Aust** 2003; 179 (7): 379–383.

Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. **Diabetol Metab Syndr** 2013; 29; 5 (1): 47.

Shen, JZ, Ma LN, Han Y, Liu JX, Yang WQ, Chen L, Liu Y, Hu Y, Jin MW. Pentamethylquercetin generates beneficial effects in monosodium glutamate-induced obese mice and C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. **Diabetologia** 2012; 55: 1836–1846.

Shick SM, Wing RR, Klem ML, McGuire MT, Hill JO, Seagle H. Persons successful at long-term weight loss and maintenance continue to consume a low-energy, low-fat diet. **J Am Diet Assoc** 1998; 98 (4): 408-413.

Shima K, Suda T, Nishimoto K, Yoshimoto S. Relationship between molecular structures of sugars and their ability to stimulate the release of glucagon-like peptide-1 from canine ileal loops. **Acta Endocrinol** 1990; 123: 464–470.

Silva AM, Lopes CM, Misler S, Cooper GD, Andreani T, Souto EB. Glucagon-like peptide 1: Biochemistry, secretion and main physiological effects. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde** 2009; 104-113.

Sjölund K, Sandén G, Håkanson R, Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. **Gastroenterology** 1983; 85: 1120–1130.

Spreckley E, Murphy KG. The L-Cell in Nutritional Sensing and the Regulation of Appetite. **Front Nutr** 2015; 2, 23.

Stoffel M, Espinosa R, Le Beau MM, Bell GI. Human glucagon-like peptide-1 receptor gene. Localization to chromosome band 6p21 by fluorescence in situ hybridization and linkage of a highly polymorphic simple tandem repeat DNA polymorphism to other markers on chromosome 6. **Diabetes** 1993; 42 (8): 1215–1218.

Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2005; 288 (2): 447-453.

Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. **Obes Surg** 2009; 19 (1): 96-104.

Sun X, Zheng M, Song M, Bai R, Cheng S, Xing Y, Yuan H, Wang P. Ileal interposition reduces blood glucose levels and decreases insulin resistance in a type 2 diabetes mellitus animal model by up-regulating glucagon-like peptide-1 and its receptor. **Int J Clin Exp Pathol** 2014; 7 (7): 4136-4142.

Tammy L, Kindel SM, Yoder RJ, Seeley DA, D'Alessio Patrick T. Duodenal-jejunal Exclusion Improves Glucose Tolerance in the Diabetic, Goto-Kakizaki Rat by a GLP-1 Receptor-Mediated Mechanism. **J Gastrointest Surg** 2009; 13: 1762–1772.

Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-alcoholic fatty pancreatic disease: A review of literature. **Gastroenterol Res** 2016; 9, 87–91.

Taşkın M, Apaydin BB, Zengin K, Taşkın U. Stoma adjustable silicone gastric banding versus vertical banded gastroplasty for the treatment of morbid obesity. **Obes Surg** 1997; 7 (5): 424-428.

Taşkın M, Zengin SÜ, Taşkın HE. History of Bariatric and Metabolic Surgery. **Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics** 2015; 8 (3): 1-5.

Ten Kulve JS, van Bloemendaal L, Balesar R, IJzerman RG, Swaab DF, Diamant M, la Fleur SE, Alkemade A. Decreased Hypothalamic Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Expression in Type 2 Diabetes Patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2016; 101 (5): 2122-2129.

Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. **Endocrinology** 2009; 150 (6): 2518-2525.

The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of lifestyle intervention. **Diabetes Care** 2002; 25 (12): 2165-2171.



Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Lee ZS, Cockran CS, Critchley JA. An insulin receptor gene polymorphism is associated with diastolic blood pressure in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2000; 13 (7), 745–752.

Thorens B, Guillam MT, Beermann F, Burcelin R, Jaquet M. Transgenic reexpression of GLUT1 or GLUT2 in pancreatic beta cells rescues GLUT2-null mice from early death and restores normal glucose-stimulated insulin secretion. *J Biol Chem* 2000; 275: 23751–23758.

Thorens B, Porret A, Bühler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9–39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 1993; 42 (11): 1678–1682.

Thorens B, Widmann C. Signal transduction and desensitization of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Acta Physiol Scand* 1996, 157 (3): 317–319.

Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 (18): 8641–8645.

Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 34:1583.

Tibaduiza EC, Chen C, Beinborn MA small molecule ligand of the glucagon-like peptide 1 receptor targets its amino-terminal hormone binding domain. *J Biol Chem* 2001; 276 (41): 37787–37793.

Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121: 2126–2132.

Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, Efendic S, Hellström PM. Glucagon-like peptide-1 retards gastric emptying and small bowel transit in the rat: effect mediated through central or enteric nervous mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2284–2290.

Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: Integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol* 2012; 22, 557–566.

Toubal A, Treuter E, Clement K, Venticlef N. Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24, 625–634.

Tvrzicka E, Kremmyda L-S, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease—a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155: 117–130.

Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379 (6560): 69–72.

Ugale S, Gupta N, Modi KD, Kota SK, Satwalekar V, Naik V, Swapna M, Kumar KH. Prediction of remission after metabolic surgery using a novel scoring system in type 2 diabetes a retrospective cohort study. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13 (1): 89.

Ugleholdt R, Zhu X, Deacon CF, Orskov C, Steiner DF, Holst JJ. Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1. *Endocrinology* 2004; 145: 1349–1355

Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obesity Research* 1996; 4 (2), 201–203.

Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (1), 220–224.

Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: 609–613.

Vilsbøll T. The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell. *Diabetes Obes Metab* 2009; 3: 11-18.

Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, Meier JJ. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008; 57: 678–687.

Ye J, Hao Z, Mumphrey MB. GLP-1 receptor signaling is not required for reduced body weight after RYGB in rodents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306 (5): 352–362.

Wadden AT, Stunkard JA. *Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003.

Wang TT, Hu SY, Gao HD, Zhang GY, Liu CZ, Feng JB. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a non-obese rat model of type II diabetes by increasing GLP-1. *Ann Surg* 2008; 247: 968-975.

Watanabe M, Houten SM, Matakı C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484–489.

Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, Charo I, Leibel RL, Ferrante AW Jr. CCR2 modulates inflammatory and meta- bolic effects of high-fat feeding. **J Clin Invest** 2006; 116:115–124

Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen P, Petersen H, Orskov C, Holst JJ. Effect of GLP-1 on gastric motility and gastric and pancreatic secretion in man. **Digestion** 1993; 54: 384–385.

Wettergren A, Wojdemann M, Meisner S, Stadil F, Holst JJ. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7–36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. **Gut** 1997, 40 (5): 597–601.

Wettergren A, Maina P, Boesby S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 7–36 amide and peptide YY have additive inhibitory effect on gastric acid secretion in man. **Scand J Gastroenterol** 1997; 32 (6): 552– 555.

Whalley N, Pritchard, L, Smith DM, White A. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic  $\alpha$ -cells: Is this a paracrine mechanism enabling Chambers AP, Sorrell JE, Haller A, Roelofs K, Hutch CR, Kim KS, Gutierrez-Aguilar R, Li B, Drucker DJ, D'Alessio DA, Seeley RJ, Sandoval DA. GLP-1 to act on  $\beta$ -cells? **J Endocrinol** 2011; 211, 99–106.

Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. **Arch Immunol Ther Exp** 2013; 61: 119–125.

Wong ND. Intensified screening and treatment of the metabolic syndrome for cardiovascular risk reduction. **Prev Cardiol** 2005; 8 (1): 47–54.

Yabe D, Kuroe A, Lee S, Watanabe K, Hyo T, Hishizawa M, Kurose T, Deacon CF, Holst JJ, Hirano T, Inagaki N, Seino Y. Little enhancement of meal-induced glucagon-like peptide 1 secretion in Japanese: comparison of type 2 diabetes patients and healthy controls. **J Diabetes Investig** 2010; 1 (1-2): 56–59.

Zhang F, Tang X, Cao H, Lü Q, Li N, Liu Y, Zhang X, Zhang Y, Cao M, Wan J, An Z, Tong N. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. **Int J Med Sci** 2012; 9 (7), 574–581.

Zhang SY, Sun XJ, Zheng JB, Wang W, Liu D, Chen NZ, He S, Huo XW, Smith W. Preserve common limb in duodenal-jejunal bypass surgery benefits rats with type 2-like diabetes. **Obes Surg** 2014; 24 (3): 405–411.

Zhang GY, Wang TT, Cheng ZQ, Feng JB, Hu SY. Resolution of diabetes mellitus by ileal transposition compared with biliopancreatic diversion in a nonobese animal model of type 2 diabetes. **J Surg** 2011; 54 (3): 19–27.

Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. **Diabetes** 1999; 48 (12): 2358–2366.

Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. ***Diabet Med*** 2003; 20:693-702.

Zhu H, Wang H, Zheng Z, Ye B, Ruan X, Zheng X, Li G. Ileal transposition rapidly improves glucose tolerance and gradually improves insulin resistance in non-obese type 2 diabetic rats. ***Gastroenterol Rep*** 2018; 6 (4): 291-297.

Zunz E, Labarre J. Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas : relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. ***Arch Int Physiol Biochim*** 1929; 31 : 20-44.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

01.03.1987 tarihinde Siirt'in Tillo ilçesinde doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladı. 2005 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2009 yılında bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi'nde Moleküler Biyoloji alanında yüksek lisansa başladı ve 2011 yılında yüksek lisansını tamamladı. Aynı yıl Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı ve 2014 yılında yüksek lisansını tamamladı. 2011 yılından beri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve 1 çocuk annesidir.

## 9. EKLER

Ek-1. Yaylali GF, Turgut S, Akin F, Ozkan S, Tural M, **Tunc Ata M**, Ozlu C, Isler K. Visfatin Levels in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Pept Res Ther*, 22 (1): 11-14, 2016.

Ek-2. Coban M, Tasli, L, Turgut S, Özkan S, **Tunc Ata M**, Akin F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol Vol. 28, No. 1*, 2016.

Ek-3. Turgut S, Topsakal S, **Tunc Ata M**, Herek D, Akin F, Ozkan S, Turgut G. Leptin Receptor Gene Polymorphism May Effect Subclinical Atherosclerosis In Patients With Acromegaly. *Avicenna J Med Biotechnol Jul-Sep; 8 (3)*: 145-50, 2016.

Ek-4. Akin F, Guleryuz B, Turgut S, Topsakal S, Yaylali G.F, **Tunc Ata M**, Mergen Dalyanoglu M. Vitamin-D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (TaqI, FokI) in Turkish Patients with Hashimoto's Thyroiditis: Relationship to the levels of Vit-D and Cytokines Endocrine, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 16 (2): 131-139, 2016.

Ek-5. **Melek Tunc-Ata**, Gunfer Turgut, Mukaddes Mergen-Dalyanoglu, Sebahat Turgut. Examination of levels pentraxin-3, interleukin-6, and C-reactive protein in rat model acute and chronic exercise, *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13 (3): 279-283, 2017.

Ek-6. **Tunc-Ata M**, Mergen-Dalyanoglu M, Turgut S, Turgut G. Effect of acute and chronic exercise on plasma matrix metalloproteinase and total antioxidant levels, *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13 (5): 508-513, 2017.