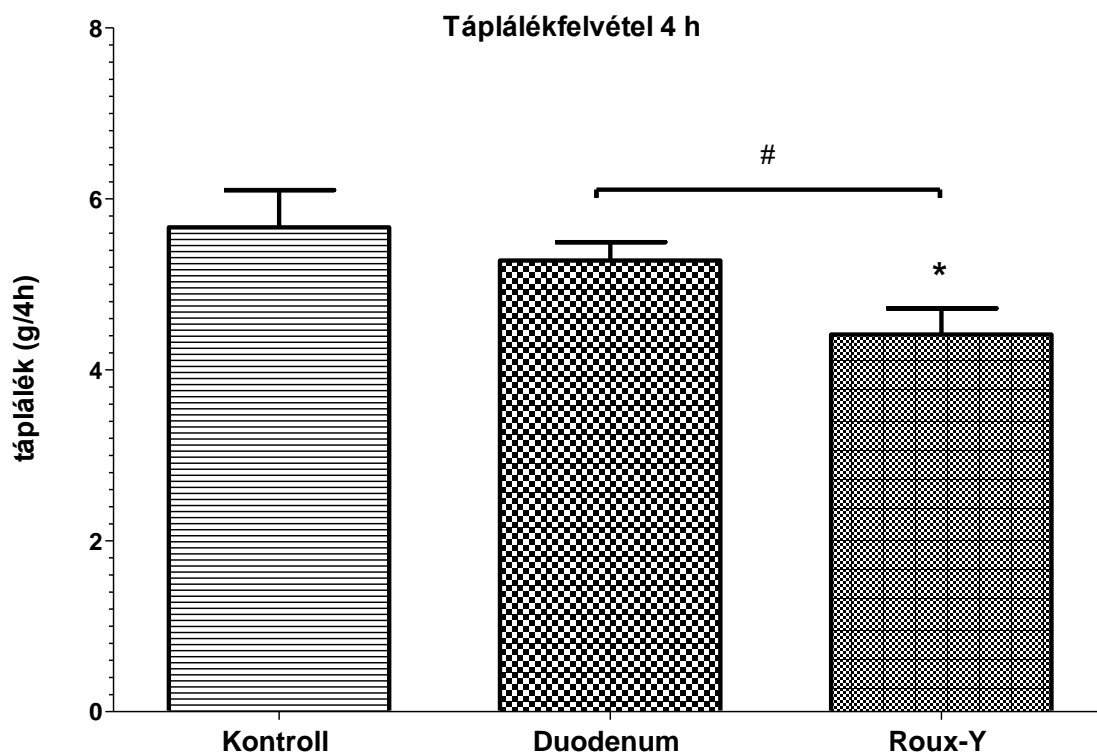


Beszámoló „Az éhség és a gastrointestinalis hormontermelés változásának vizsgálata totális gastrectomizált, valamint kóros kövérségben szenvedő betegekben” OTKA 69174

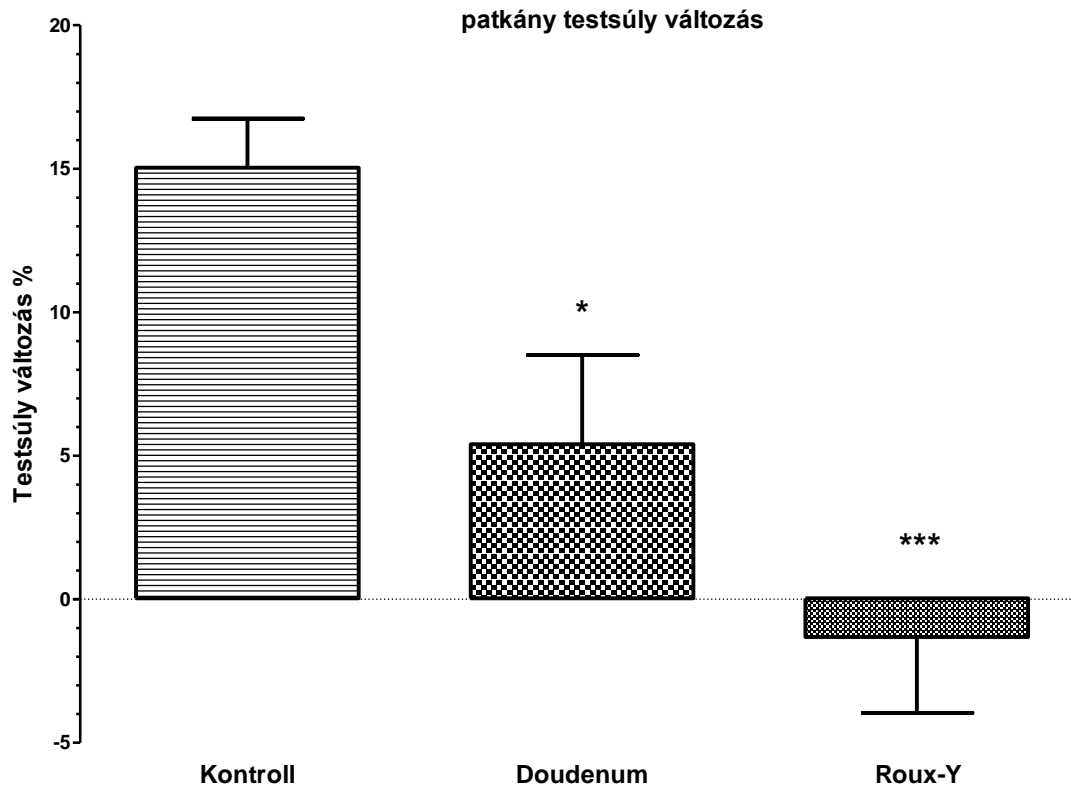
Az elért eredmények ismertetése:

1. **Állatkísérletek:** 7-7 patkányon elvégeztük a totális gastrectomiát és a rekonstrukciót az egyik csoportban a gold standardnak tartott Roux Y formában végeztük, a másik csoportban un. duodenum bekötéses rekonstrukció történt. Kontrollként sham műtétet végeztünk 7 patkányon. 5 hétig azonos módon tápláltuk az állatokat, majd termináltuk. A két rekonstrukciós csoportban átmenetileg csökkent az állatok súlya, majd a duodenum bekötéses csoportban szignifikánsan emelkedett a Roux Y csoporttal összehasonlítva. Megmértük a cholecystokinin, ghrelin és leptin szinteket. A ghrelin szint totális gastrectomia után mindkét csoportban megszűnt, ami megegyezik eddigi tudásunkkal miszerint a ghrelin a gyomorban termelődik, de a legfontosabb étvágyhormonnak tartva kiderült, hogy más faktorok is szerepet játszanak az étvágyban. A cholecystokinin szint magasabb volt a Roux Y csoportban, és ennek megfelelően megerősítjük azt, hogy a magas cholecystokinin szint az étvágy csökkenéséhez vezet. A leptin szint a Roux Y csoportban 0-ra csökkent, míg a duodenum megtartásos csoportban csökkent a kontrollokhoz képest, de szignifikánsan magasabbat mértük a másik rekonstrukciós formánál. A leptin a zsíryanycsere javulásának jelzője, amit feltételezhetően a duodenum bekötés hozhatott létre. Az első eredményekről az MST Kísérletes Sebészeti Kongresszusán számoltunk be 2011-ben..

További 7-7 patkányon a rekonstrukciónak a táplálékfelvételre és a testsúlyra gyakorolt hatását vizsgáltuk.

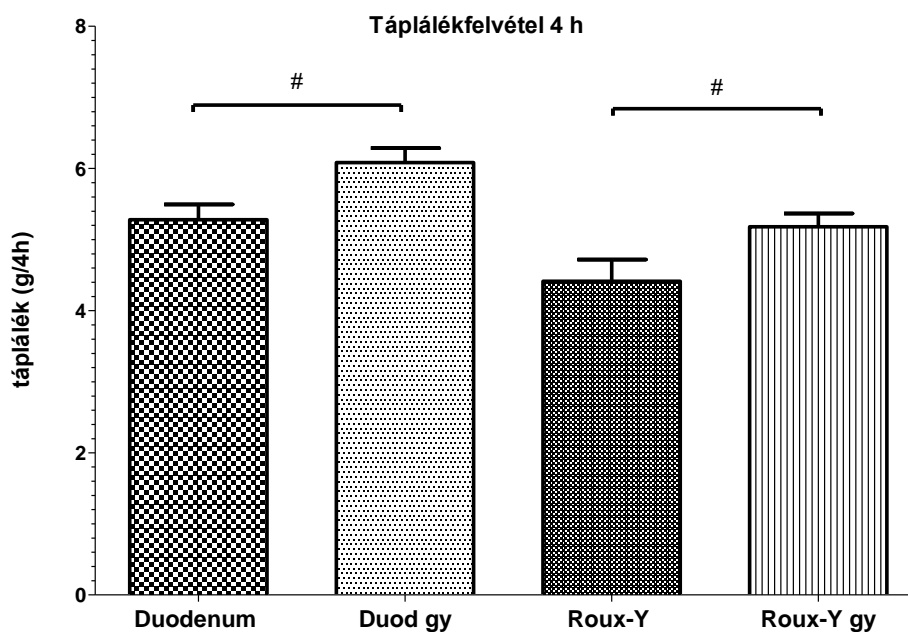


Azt találtuk hogy a duodenum bekötéses rekonstrukció után a 4 órás táplálékfelvétel szignifikánsan nagyobb és a kontrollokhoz képest a Roux-Y csoportban szignifikánsan alacsonyabb.



A kísérleti állatok testsúlya szignifikánsan csökkent a totalis gastrectomia után a csökkenés mértéke mérsékeltebb volt a duodenum megtartásos műtét után. Ez is bizonyítja azt a feltevést, hogy a táplálékhasznosításban a duodenum megtartás előnyös, aminek gastrointestinalis hormonhatás és a felszívódás kedvezőbb volta lehet az oka.

További vizsgálatunkban az anti CCK hatását vizsgáltuk a táplálékfelvételre. Ismert módon a CCK emelkedés jóllakottsági érzést vált ki. Feltételeztük, hogy az anti CCK-val éhségérzést tudunk kiváltani.



Azt találtuk, hogy anti CCK hatására a 4 órás táplálékfelvétel szignifikánsan emelkedik, tehát fokozza az éhségérzetet. Jelenleg nincs forgalomban éhségérzést javító gyógyszer, ezért ezen vizsgálatok alapján érdemes ebben az irányban további kísérleteket végezni.

Az eredményeket először a Szegeden rendezendő MST Kongresszuson (2012) számolunk be. Közlemény írása folyamatban van.

## 2. Klinikai vizsgálatok:

Vizsgálatainkban összehasonlítottunk két rekonstrukciós módszert, amelyet totalis gastrectomia után alkalmaztunk. Mindkét csoportban a duodenumot bekötöttük a passage-ba és az egyik csoportban a pótgyomrot az eredeti gyomor helyére tettük, míg a másik csoportban aborális helyzetben az Y anasztomózis kiegészítéseként. 28 beteget vizsgáltunk testsúly, BMI, életminőség szempontjából, mint elsődleges végpont és a tápláltsági paramétereket az izotópos vékonybél passage-t és a lipid valamint szénhidrát felszívódás paramétereit, mint másodlagos végpontokat. Nem találtunk szignifikáns különbséget az elsődleges végpontok között. A másodlagos végpontok közül a szérum albumin magasabb volt az orális pouchos csoportban, míg az összfehérje és az immunglobulin A magasabb volt az aboralis pouchos csoportban. Véggövetkeztetésünk az volt, hogy a pótgyomor helye nem játszik szerepet a műtét kimenetelében. Az eredményeket a Gastric Cancer újságban közzeltük /1/.

Összefoglaló közleményünkben adatokkal támasztottuk alá, hogy proximális gyomor reszekció után jelentős az alkáliás reflux szerepe és ez Barrett oesophagus kialakulásához vezethet /3/.

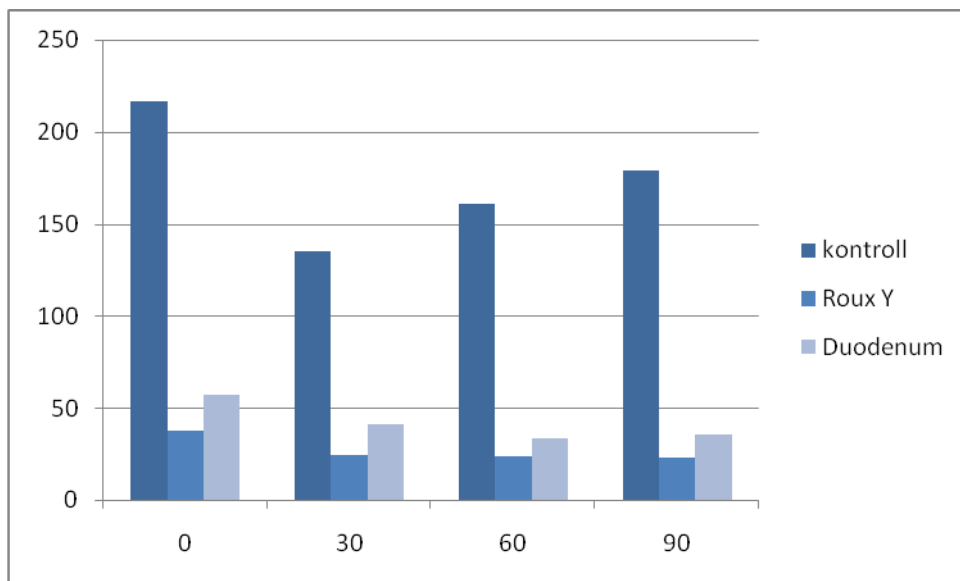
A biliáris reflux szerepéről totalis gastrectomiát követő különböző rekonstrukciós típusokban szintén előadásban számoltunk be (2008) és megállapítottuk, hogy az életminőséget rontó egyik fő ok totalis gastrectomia után. Vizsgálatokat Biliotec mérésével végeztük.

Elvégeztük a tervezett gastrointestinális hormonvizsgálatokat (ghrelin, cholecystokinin, leptin) totalis gastrectomia után két különböző típusú rekonstrukciós formában (Roux Y és duodenum megtartásos rekonstrukció) tesztétel elfogyasztása után éhgyomorra és 15, 30, 60 és 90 perccel később.

### I. GHRELIN:

A ghrelin és a leptin fontos szerepet játszik a táplálék felvételben és ez által a testsúly változásában. A ghrelin egy 28 aminosavból álló peptid hormon, mely elsősorban a gyomor endokrin sejtjeiben termelődik, de emellett a duodenumban és más perifériás szövetekben is megtalálható (pancreas, ovárium, mellékvese kéreg). A ghrelin termelését a tápláltsági állapot befolyásolja, szintje diurnális variációt, ritmust mutat, az egyik csúcs az éjszakai éhezéskor figyelhető meg, a legalacsonyabb koncentrációt reggelizést követően mutatja, de számos faktor befolyásolja, mint a kor, a nem, BMI, GH, glükóz, inzulin. Minden étkezés előtt megemelkedik, étkezést követően pedig csökken a plazma ghrelin szintje (Cummings et al). Későbbi tanulmányok kimutatták, hogy a ghrelin felszabadulás mértéke a bevitt táplálék típusától is függ. (fehérje>szénhidrát>zsír). A ghrelin receptorok érzékenysége az éhezés során fokozódik

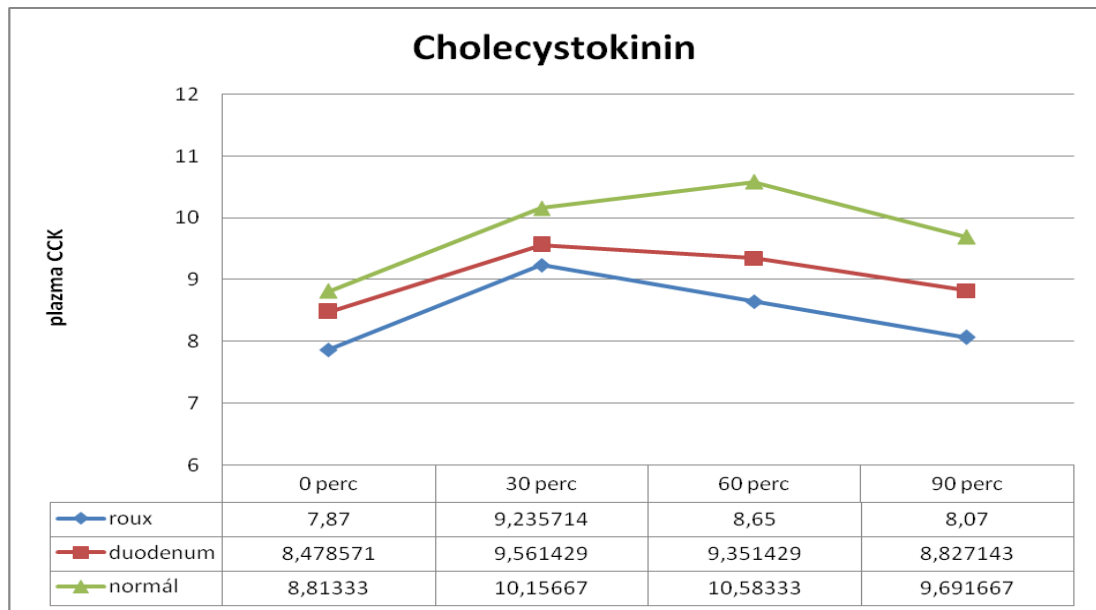
	0	30	60	90
kontroll	216,7029	135,3571	160,647	179,1046
Roux Y	37,70574	24,12739	23,83446	23,05619
Duodenum	57,06201	40,89415	33,14575	35,7352



Ghrelin szintje éhezéskor megemelkedik mindhárom csoportnál, majd étkezést követően gyorsan lecsökken és fokozatosan kezd el újra emelkedni. Még 90 perccel az étkezést követően sem éri el a kiindulási szintjét (az eredmények pg/ml-ben értendők). A duodenum visszakötéses csoportnál (2. csoport) az átlag éhomi plazma szint  $57,06 \pm 19,46$ , míg a Roux Y rekonstrukción (1. csoport) átesett csoportban  $37,71 \pm 8,57$ . A két eredmény között szignifikáns különbséget találtunk. ( $p < 0,033$ ). A tesztáplálék elfogyasztását követően 30 perccel az 2. csoportban a plazma ghrelin szintje magasabb  $40,89 \pm 19,63$ , mint az 1. csoportban  $24,12 \pm 8,20$ , de nincs szignifikáns különbség ( $p = 0,059$ ) a két csoport között. 60 perccel az étkezést követően a plazma ghrelin szintje még mindig csökkenő tendenciát mutat, ezzel szemben a kontroll csoportban mértéknél fokozatosan emelkedik. Az 1. csoportban  $23,83 \pm 7,40$ , a 2. csoportban  $33,14 \pm 19,70$ , a két csoport között nincs szignifikáns eltérés ( $p = 0,26$ ). 90 perc elteltével az 1. csoportban mért plazma, ghrelin szintje ( $23,056 \pm 9,19$ ) még mindig alacsonyabb, mint a 2. csoportban ( $35,74 \pm 16,06$ ) mért ghrelin szint, de itt sem találtunk szignifikáns különbséget ( $p = 0,095$ ).

Összességében elmondhatjuk, hogy az éhomi plazma ghrelin szintje, a duodenum bekötéses csoportban szignifikánsan magasabb, mint a Roux y rekonstrukción átesett csoportban. Az étkezést követően különböző időintervallumok elteltével szintén magasabb plazma szinteket mértünk a 2. csoportban, mint az 1. csoportban, de a különbségek nem szignifikánsak.

## II. CHOLECYSTOKININ:



A cholecystokinin meghatározása RIA-val történt, a mintavétel a fentiekkel megegyezik. A cholecystokinin szintje az éhomi mintákban volt a legalacsonyabb, majd étkezést követően megemelkedett, és még 90 perccel az étkezést követően sem csökkent le a kiindulási szintjére. A duodenum visszakötéses csoportnál (2. csoport) az átlag éhomi plazma cck szint  $8,48 \pm 0,67$ , míg a Roux Y rekonstrukción (1. csoport) átesett csoportban  $7,87 \pm 0,21$ . A két eredmény között szignifikáns különbséget találtunk. ( $p < 0,04$ ). A tesztáplálék elfogyasztását követően 30 perccel az 2. csoportban a plazma cck szintje megemelkedik,  $9,56 \pm 1,05$ , mely magasabb, mint az 1. csoportban  $9,24 \pm 0,54$ , de nincs szignifikáns különbség ( $p = 0,48$ ) a két csoport között. 60 perccel az étkezést követően a plazma cck szintje már csökkenő tendenciát mutat. Az 1. csoportban  $8,65 \pm 0,38$ , a 2. csoportban  $9,35 \pm 0,85$ , a két csoport között nincs szignifikáns eltérés ( $p = 0,07$ ). 90 perc elteltével az 1. csoportban mért plazma, cck szintje ( $8,07 \pm 0,34$ ) szignifikánsan alacsonyabb, mint a 2. csoportban ( $8,82 \pm 0,85$ ) mért cck szint ( $p < 0,049$ ).

Vizsgálatunk során az éhomi vérminták plazma cck szintje szignifikánsan magasabb volt a duodenum visszakötéses rekonstrukción átesett csoportban, mint a hagyományos Roux-y szerinti rekonstrukción átesett csoportban. A tesztáplálék elfogyasztását követően a plazma cck szintje eleinte emelkedik, majd 90 perccel később fokozatosan csökken, közelít a kiindulási értékhez, de azt nem éri el. Az ekkor mért plazma cck szintje a duodenum bekötéses csoportban szignifikánsan magasabb, mint a Roux Y csoportban.

## III. LEPTIN

A leptin szint totalis gastrectomia után mindkét csoportban mérhetetlen alacsony szintre süllyedt.

Az első eredményekről 2010-ben az MST Siófoki Kongresszusán számoltunk be. A legújabb eredményekről pedig az MST Szegeden rendezendő kongresszusán (2012) számolunk be. Közlemény írása folyamatban van.

### **3. Quality of life vizsgálatok:**

Az előző jelentésben már jeleztük, hogy a kérdőíves felmérések, valamint ezt megerősítő ambuláns vizsgálatok alapján összehasonlítottuk a két rekonstrukciós típust totalis gastrectomia után. Az egyetlen szignifikáns, de nagyon jelentős különbséget a dumping szindróma gyakoriságának előfordulásában találtuk a duodenum megtartásos rekonstrukció javára. Ez a megfigyelés a világirodalomban is jelentősnek tűnik. A jelenség magyarázatában három dolgot vetünk fel: 1. a a passage útjának meghosszabbodását, 2. a gastrointestinális hormonok kedvező viselkedését és 3. az un. Fázis III. kontrakciók jelenlétét, melynek kiindulási központja az irodalmi adatok alapján mintegy 40%-ban lehet a duodenumban. Az eredményekről egy előadásban és két közleményben számoltunk be /4, 5/.

### **4. Funkcionális MR vizsgálatok kóros kövérségben szenvedő betegeken:**

Az elhízásban számos tényező játszik szerepet, ezek között az agy megváltozott működésének is jelentőséget tulajdonítanak. A kutatások egyik fontos területe a táplálkozás és anyagcsere központi szabályozásának vizsgálata, mivel a kapcsolódó betegségek - elhízás, kóros soványság, diabetes mellitus, metabolikus szindróma - a modern társadalmak egészségügyi ellátására egyre növekvő terhet rónak. Az e megbetegedések háttérben álló pathofiziológiai elváltozások, de ma még az egészséges szervezet centrális regulációs mechanizmusai sem ismertek kellő mértékben. E működések jobb megértését szolgálják a manapság egyre szélesebb körben alkalmazott funkcionális MR (fMRI) vizsgálatok. Jelen kísérleteinkben kövér betegek és egészséges kontroll személyek íz-ingerlés kiváltotta agyi fMRI aktivitásváltozásait tanulmányoztuk.

Módszerek: A vizsgálatban 10 elhízott és 10 egészséges, hasonló kor- és nemi megoszlású önkéntes alany vett részt. Az íz-ingerek a következők voltak: 0.1 M nádcukor (kellemes), 0.5 mM koncentrációjú kinin-hidroklorid (kellemetlen), és vaníliaízesítésű folyékony tápszer (Nutridrink; magas kalória tartalmú komplex íz). Az íz-oldatokat PVC csövön, 5-5 ml térfogatban juttattuk az alanyok szájüregébe. Öblítésként és semleges ingerként desztillált víz szolgált. A képalkotás során, 3T térerőn, standard EPI szekvenciát alkalmaztunk. Az adatok utófeldolgozása az FSL programcsomaggal történt.

Eredmények: Az íz-ingerlés kiváltotta agyi aktiváció jellemzően különbözött a két csoportban. A kövér betegek több kérgi és kéreg alatti struktúrában mutatkozó nagy jelintenzitásával összehasonlítva a kontrollokban kevesebb agyterület mérsékeltebb aktivációját tapasztaltuk.

Következtetés: Jelen fMRI vizsgálataink a kellemes és kellemetlen íz-ingerek hatására kövérek és egészségesek számos agyterületén létrejövő eltérő aktivációra világítottak rá. Eredményeink alapján a módszer segíthet az elhízás központi idegrendszeri tényezőinek pontosabb megismerésében, és hosszú távon hozzájárulhat hatékonyabb testsúly csökkentő terápiák kifejlesztéséhez is.

Eredményeinkről két dolgozatban /6,7/ és két előadásban számoltunk be.

PhD programunkban szereplő egyéni felkészülő is a kóros kövérséggel foglalkozik, eddig egy közös cikke van témavezetőjével /7/ és a védése 2011 szeptemberében megtörtént.