

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

**STUDIU ASUPRA STATUSULUI METABOLICO-
FUNCTIONAL DUPĂ OPERAȚIA DE BY-PASS
GASTRIC LA SOBOLANII OBEZI**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ZĂGREAN LEON

Student-doctorand:

MIRICĂ RADU MIHAIL

2018

Cuprinsul Tezei de Doctorat

Introducere	1
1. Partea Generală – Stadiul actual al cunoașterii.....	5
1.1. Obezitatea.....	5
1.1.1. Date generale.....	5
1.1.2. Implicații metabolico-funcționale ale MMP și MEC în obezitate	7
1.1.3. Teoria „Set-up point” în obezitate	9
1.1.4. Țesutul adipos – noul organ endocrin	11
1.2. Chirurgia bariatrică	16
1.2.1. Date generale.....	16
1.2.2. By-pass-ul gastric.....	19
1.2.2.1. Etape de tehnică chirurgicală	20
1.2.2.2. Incidente și complicații	23
1.2.2.3. Variante tehnice ale operației de By-pass gastric.....	24
1.2.2.4. Rezultate și eficacitate.....	25
1.3. Matrix MetalloProteinaze (MMP).....	26
1.3.1.Date generale.....	26
1.3.2.Implicații celulare ale MMP.....	27
1.3.3. Interacțiuni biologice și moleculare ale MMP în boli asociate	27
1.3.4. MMP în diabet.....	31
1.3.5. MMP în remodelarea vasculară	32
1.3.6. MMP în neoplazii.....	32
1.4. Sulodexid.....	35
1.4.1. Date generale.....	35
1.4.2. Indicații ale sulodexidului	36
1.4.3. Contraindicații ale sulodexidului	37

1.4.4. Sulodexidul și MMP-urile	38
2. Partea specială – contribuția personală	40
2.1. Introducere	40
2.2. Ipoteze și obiective de lucru	41
2.3. Metodologie generală a cercetării	41
2.4. Studiul experimental de laborator	46
2.4.1. Introducere	46
2.4.2. Ipoteze și obiective specifice.....	47
2.4.3. Materiale și metode – metodologie	48
2.4.4. Rezultate.....	69
2.4.5. Discuții	110
2.4.6. Concluzii	118
2.5. Studiul clinic - Impactul global al chirurgiei bariatrice pentru pacienții din Romania	120
2.5.1. Introducere	120
2.5.2. Ipoteze și obiective specifice.....	121
2.5.3. Materiale și metode – metodologie	121
2.5.4. Rezultate.....	126
2.5.5. Discuții	142
2.5.6. Concluzii	147
2.6. Concluzii generale.....	148
Bibliografie.....	150
Anexe	166

Introducere - problema fundamentală;

În ultimii aproape 10 ani numărul persoanelor obeze s-a dublat, iar vârsta de la care se întâlnește devine din ce în ce mai mică. În Statele Unite ale Americii aproximativ 100 milioane de persoane sunt obeze, iar peste 12 milioane au obezitate morbidă. Datele OMS (Organizația Mondială a Sănătății) pentru regiunea europeană arată că peste 50% din populație este supraponderală, iar peste 20% dintre persoane sunt obezi, cu o creștere progresivă anuală, numărul obezilor fiind evaluat la 135 milioane, cele mai multe cazuri fiind femei. Statisticile Asociației Române de Endocrinologie din ultimii ani arată că aproximativ 25-30% din populația României sunt obezi (asta înseamnă aproximativ 3,5 milioane), iar mai bine de 64% sunt supraponderali, valorile fiind alarmante chiar și pentru o populație nu foarte numeroasă cum este cea a României

Există și câteva soluții pentru tratarea obezității și implicit a complicațiilor asociate. Unele dintre acestea sunt: dieta, sportul, medicamente precum: inhibitorii centrului foamei sau a lipazei intestinale, schimbarea stilului de viață prin terapii cognitive comportamentale, dar cea mai eficientă metodă de scădere ponderală este în prezent chirurgia bariatrică (Trujillo *et al.*, 2016).

Chirurgia bariatrică sau chirurgia obezității, cum mai este numită, presupune foarte multe variante tehnice ce determină scăderea ponderală prin mecanism restrictiv sau malabsorbtiv sau prin asocierea ambelor mecanisme. Cele mai întâlnite sunt inelul gastric, gastric sleeve-ul (sau gastrectomia longitudinală) și by-pass-ul gastric, acesta din urmă fiind și cel mai eficient (Hughes, 2014).

Datorită multiplelor implicații și interrelații ale obezității în și cu diverse patologii asociate, cum ar fi diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, afecțiunile osteoarticulare, termenul de chirurgia obezității (bariatrică) capătă în ultimul timp valențe metabolice, drept urmare există definit termenul de chirurgie metabolică ca fiind chirurgia obezității ce vizează și ameliorarea sau chiar tratarea afecțiunilor asociate.

Studii recente din literatură arată că remodelarea țesutului adipos ce se regăsește în cazul scăderii ponderale după chirurgia metabolică se face pe seama matrixului extracelular (MEC). Matrix metaloproteinazele (MMP), joacă un rol important în remodelarea MEC. MMP-2 și MMP-9 pot fi asociate cu metabolismul anormal al MEC. Deci, cu alte cuvinte, scăderea în

greutate este în directă relație cu remodelarea MEC ce are la bază aceste matrix metaloproteinaze (MMP) (Lee *et al.*, 2014).

Organizația Mondială a Sănătății (WHO) și Federația Mondială de Obezitate (WOF) definesc statusul supraponderal prin prezența unui IMC între 25,0-29,9 kg/m² și statusul de obezitate în cazul prezenței unui IMC $\geq 30,0$ kg/m² (World Health Organization, 2014; WOF, 2014). În funcție de valorile IMC obezitatea este definită: gradul I: IMC 30,00 – 34,99 kg/m²; gradul II: IMC 35,00 – 39,99 kg/m²; gradul III: IMC $\geq 40,00$ kg/m². Obezitatea morbidă este definită în condițiile prezenței unui IMC $\geq 40,00$ kg/m² sau a unui IMC $\geq 35,00$ kg/m² asociat cu comorbidități (World Health Organization, 2016). Cum am precizat deja, IMC este un bun indicator al depozitelor adipoase în exces, dar nu reușește să fie cel mai bun parametru de estimare a masei corporale de țesut adipos. Cu toate acestea, nivelurile prag menționate mai sus sunt deosebit de utile atunci când sunt efectuate studii epidemiologice și rămân în momentul de față principalele criterii de diagnostic ale obezității (Flegal *et al.*, 2009). Două aspecte reduc în mod evident importanța IMC și anume: în primul rând faptul că masa adipoasă corporală în cantitate absolută și procentul de masă adipoasă al organismului sunt parametri mai importanți decât greutatea individului în determinarea efectelor adverse asupra sănătății; în al doilea rând, distribuția masei grase, excesul de adipozitate viscerală față de cea subcutanată, pare să prezinte la bărbați o importanță majoră în inducerea patologiilor cardiovasculare și metabolice asociate (Poirier *et al.*, 2006; Tchernof and Despres, 2013)

Ipoteza si obiective

În acest context actual al cercetărilor naționale și internaționale ce vizează tema propusă considerăm că efortul științific are un interes real și particular în literatura de specialitate în elucidarea mecanismelor moleculare implicate în fiziopatologia obezității și modificărilor MMP-urilor în urma scăderii ponderale post bypass gastric.

Obiectivele tezei vizează două mari aspecte, pe de o parte remodelarea tisulară, implicațiile și influența bidirecțională dintre metabolismul MMP și MEC și intervențiile de chirurgie metabolică (în special by-pass gastric) la șobolani de laborator wistar obezi, pe de altă parte efectele și evaluarea impactului global al intervenției de chirurgie metabolică atât fizic cât și psihologic și gradul de îmbunătățire a diversilor parametri (reflux gastro esofagian, libidoul,

nivelul de exerciții fizice efectuate s.a.) la pacienți ce au suferit o astfel de intervenție chirurgicală.

În cadrul cercetării am exprimat câteva ipoteze de lucru și obiective generale și specifice pentru fiecare studiu în parte. Prezentăm în ceea ce urmează obiectivele generale și ipotezele de lucru.

A. Studiul amănunțit al unei patologii actuale de mare interes

- a) Un review actual al literaturii de specialitate
- b) Design-ul a două studii ce vizează două problematici actuale

B. Evaluarea efectului chirurgiei bariatrice asupra obezității atât din punct de vedere molecular cât și funcțional.

- a) Influența bidirecțională dintre metabolismul MMP-urilor și MEC și intervențiile de chirurgie metabolică și evaluarea MMP-urilor ca marker de eficiența al intervenției chirurgicale.
- b) Îmbunătățirea remodelării celulare și statusului metabólico-functional după operația de by-pass gastric la șobolanii obezi
- c) Evaluarea impactului psihologic global al unei astfel de intervenții chirurgicale și a rezultatelor sale.
- d) Evauarea impactului psihologic global al unei intervenții de chirurgie metabolică și gradul de îmbunătățire a diverșilor parametri (reflux gastro-esofagian, libidoul, nivelul de exerciții fizice efectuate s.a.) la pacienți ce au suferit o astfel de intervenție chirurgicală

Metodologia de cercetare;

Cercetarea este structurată în două părți, prima parte, partea generală, cuprinde o sinteză a datelor actuale din literatură de specialitate referitoare la fiecare aspect din obiectivele propuse, iar cea de-a doua parte, partea specială, cuprinde două studii, primul cel experimental realizat pe 40 de șobolani obezi și cel de-al doilea, clinic, realizat pe pacienții operați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență Sf Ioan din București.

Au fost realizate două studii: **unul experimental**, de laborator, pe un număr de 40 de șobolani Wistar împărțit în 4 loturi (exemplificate mai jos). Aceștia au fost hrăniți timp de 12-16 săptămâni cu dietă hipercalorică (cu valoare energetică foarte mare) formată din 82g/100g grăsimi, 53/100g acizi grași saturați, 64/100g glucide, practic au fost hrăniți cu unt 82% și ciocolată îmbogățită glucidic pentru a ajunge la stadiul de obezitate, cu o greutate peste percentila 75 conform vârstei. La acestea s-au adăugat alimentație la discreție cu granule pentru soboani și apă ad libitum cu 35g zahăr/100g apă (asemănător adaosului glucidic din băuturile carbogazoase). Astfel am încercat simularea unei diete hiperglucidice hiperlipidice ce se regăsește astăzi în dietă zilnică a populației ce consumă fast-food și băuturi carbogazoase dulci. Ulterior aceștia fiind supuși unei intervenții chirurgicale de by-pass gastric.

Parametrii vizați în cadrul acestui studiu au fost:

- Evoluția curbei ponderale, ingestiei de alimente (food intake)
- Evoluția și ameliorarea diabetului și complicațiilor acestuia (status glicemic)
- Presiunea la care a rezistat anastomozele realizate,
- Aspectul macroscopic al anastomozei (analiza prin aplicarea Scalei van der Ham),
- Volumul și calitatea adeziunilor parieto-viscerale și viscero-viscerale (cu ajutorul Scalei van der Ham).
- Modificările de la nivelul ansei alimentare
- Aspectul microscopic al anastomozei cu evaluarea cantității de collagen pe loturi
- Sindromul de malabsorbție
- CHO, TGL,
- **MMP-9/2,**

Subiecții studiului experimental au fost împărțiți în 4 loturi (unul de control ce a primit alimentație normală, unul de șobolani obezi ce au suferit operația de by-pass gastric, unul de șobolani obezi ce au primit o substanță de studiu, iar cel de-al patrulea ce a primit și substanță

și au suferit și intervenția chirurgicală) ținută permanent în cuști individuale la o temperatură de 21 ± 3 grade Celsius și 45-60% umiditate, având apă și granule specifice pentru alimentare ad libitum și 3-5 mese hipercalorice (descrise mai sus) pe zi. Ajungând la greutatea de peste percentila 75 (declarați obezi) cei din loturile 2 și 4 au fost operați. La momentul operator s-au recoltat probe de sânge pentru a analiza parametrii mai sus menționați. După 28 de zile au fost sacrificați, moment la care s-au recolat din nou probe biologice, au fost studiate caracterele intraperitoneale și au fost recoltate organe în vedere studiului ulterior.

Cel de-al doilea studiu, cel prin care ne-am propus să evaluăm gradul de satisfacție atât fizică cât și psihologică a pacienților după o intervenție de chirurgie bariatrică cu rezultate foarte bune, evaluare realizată atât pre cât și postoperator. Pentru că ne-am propus să vedem și ce impact ar avea studiul experimental efectuat pe șobolani la nivelul aplicării lui clinice am început prin realizarea unui studiu al impactului chirurgiei bariatrice (în special intervenției chirurgicale de gastrectomie longitudinală) asupra pacienților operați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență Sf Ioan din București.

Am realizat un studiu retrospectiv calitativ și respectiv cantitativ bazat pe un lot de 34 de pacienți obezi operați în cadrul Spitalului de Urgență Sf. Ioan, București, cărora li sa realizat o intervenție chirurgicală pentru obezitate - gastrectomie longitudinală laparoscopică.

Criteriile de includere au fost reprezentate de criteriile pentru intervenții bariatrice (în special gastric sleeve): indicele de masă corporală (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$ sau $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ și comorbiditățile asociate. Au fost excluși pacienții care nu aveau un IMC suficient de mare pentru intervenții chirurgicale bariatrice. Au fost incluși în studiu toți pacienții ce au avut o procedură de gastrectomie longitudinală pe o perioadă de 2 ani. Toți pacienții au fost chestionați atât înainte, cât și după operație.

Pentru evaluările rezultatelor postoperatorii am utilizat un chestionar modificat după principiile chestionarelor BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System - Analiza bariatrică și raportul rezultatelor obținute) și chestionarul Studiul rezultatelor medicale obținute prin 36 de itemi (Medical Outcomes Study 36 item Short form Health Survey (SF36TM)). Chestionarul BAROS folosește un scor standardizat, clasificat ca un rezultat eşuat, corect, bun, foarte bun sau excelent. SF36TM este un chestionar cu scoruri multiple care evaluează punctele

obținute pe mai multe componente clinice, cum ar fi capacitatea funcțională, activitățile fizice, starea generală a sănătății, vitalitatea, problemele sociale și emoționale. De asemenea, aceasta include o analiză comparativă a acelorași parametri care descriu starea de sănătate a pacientului operat cu cele obținute înainte de operație. Combinând cele două chestionare și aducând un aport personal (ce ține de statusul economico-social și regional în care ne aflăm) am obținut astfel un nou chestionar ce a putut aduce informații globale vizând aspecte importante ale rezultatelor și evoluției chirurgiei bariatrice (vezi figura) Bariatric Global Analysis for Particular Health Survey BGA - PHS.

Având astfel obiectivele menționate mai sus prelucrarea datelor în cadrul celor două studii, analiza statistică și reprezentările grafice au fost realizate cu ajutorul programelor Microsoft Excel și programului de calcul statistic SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences).

Rezultatele sunt raportate pe fiecare studiu în parte, la finalul acestora fiind evidențiate cele mai importante concluzii. Ulterior se pun în discuție aspectele controversate ale problematicei vizate și se trag concluziile finale.

Datele preluate atât pre cât și postoperator au fost introduse și analizate utilizând versiunea SPSS (Pachetul statistic pentru științe sociale, Inc., Chicago, Illinois) pentru Windows OS și Microsoft Office Excel. Datele sunt exprimate ca medie $\pm$ SD. Pentru relația dintre diferiți parametri a fost utilizat coeficientul de corelație Pearson. O valoare a $p < 0,05$ a fost considerată ca fiind statistic semnificativă utilizând un test T Student. Chestionarele au fost realizate utilizând Google Sheets (Foi de calcul Google) și datele exportate în Excel Microsoft Office for Windows.

Studiul experimental de laborator

În cadrul acestui studiu ne-am propus să atingem câteva puncte cheie ale problematicei, bifând următoarele obiective:

1. Influența bidirecțională dintre metabolismul MMP-urilor și MEC și intervențiile de chirurgie metabolică

2. Îmbunătățirea remodelării celulare și statusului metabolico-functional după operația de by-pass gastric la șobolani obezi
3. Posibilitatea MMP de a aprecia eficacitatea intervenției chirurgicale
4. Efectul By-passului gastric asupra parametrilor studiați
5. Îmbunătățirea statusului metabolico-functional după operația de by-pass de către sulodexid (pe parametrii studiați)
6. Evaluarea statusului refacerii tisulare a anastomozelor în cazul by-pasului gastric

Cercetările au fost efectuate în perioada aprilie 2015- decembrie 2015 având avizul comisiei de etică a cercetării științifice a Universității de Medicină și Farmacie ‘Carol Davila’, București, pe un număr de 40 de șobolani Wistar împărțiți în 4 loturi (exemplificate mai jos). Aceștia au fost hrăniți timp de 12-16 săptămâni cu dietă hipercalorică (cu valoare energetică foarte mare) formată din 82g/100 g grăsimi, 53/100 g ac grași saturați, 64/100 g glucide, practic au fost hrăniți cu unt 82% și ciocolată îmbogățită glucidic pentru a ajunge la stadiul de obezitate, cu o greutate peste percentila 75 cf vârstei. La acestea s-au adăugat alimentație la discreție cu granule pentru șoboani și apă ad libitum cu 35 g zahăr / 100 g apă. Astfel sa încercat simularea unei diete hiperglucidice hiperlipidice ce se regăsește astăzi în dieta zilnică a populației ce consumă fast-food și băuturi carbogazoase dulci. Excepție de la această regulă făcând lotul de control ce a avut pe tot parcursul experimentului dieta normală specifică animalelor de laborator cu grăunțe și apă ad libitum.

Permanent șobolani au fost ținuti în cuști individuale la o temperatură de 21 ± 3 grade Celsius și 45-60% umiditate având apă și granule specifice ad libitum și 3-5 mese hipercalorice pe zi (cu excepția lotului de control)

Metoda de lucru si procedura chirurgicala detaliata se regaseste in forma complete a lucrarii de doctorat, aici v-om trece pe scurt in revista etapele principale ale protocolului de lucru:

Anestezia și controlul durerii a fost realizat , în urma unei cântăriri prealabile, în funcție de greutate, cu un amestec anestezic de Acepromazină (0,2 ml/kgc) și Ketamină (100mg/kgc)

administrare intramuscular. Solutia de sulodexid furnizata de Alfa Sigma Company, a fost administrate injectabil intramuscular.

Înainte de ziua intervenției chirurgicale, cu 18-24 de ore, șobolanilor le-a fost înlăturată alimentația orală, fiind doar hidratați cu apă ad libitum. După inducția anestezică se recoltează sânge periferic din vena dorsală a cozii cu ajutorul unei branule subțiri. Se recoltează cca 2 ml sânge proaspăt ce se agită ușor în eprubetă și se păstrează la frigider până la transport într-un mediu cu o temperatură de -80 de grade celsius.

Ulterior se prepară abdomenul șobolanului, ras cu o mașina de tuns și aseptizarea cu betadina. Sunt imobilizate membrele superioare și inferioare cu mici benzi elastice și se trece la pregătirea câmpului operator urmat de laparotomia pe o distanță de aproximativ 3 cm.

După pătrunderea în cavitatea peritoneală, fără a leza organele interne, se face inspecția acestuia și se identifică elementele anatomice vizate. Se realizează un rezervor gastric de aproximativ 1/4 din suprafața totală a stomacului, prin pensarea și secționarea acestuia cu foarfecele, după o minimă disecție la nivelul miciei curburi gastrice și unghiului Hiss pentru a putea pătrunde în spațiul retrogastric. Se închide stomacul rămas cu un fir în surget ca în imaginea de mai jos și apoi se trece la prepararea ansei jejunale ce urmează a fi anastomozată la tranșa gastrică a rezervorului gastric. Secționarea intestinului subțire se face la aproximativ 16 cm de unghiul lui Treitz, aceasta fiind ansa bilio-pancreatică. Se practică anastomoză gastro-jejunală tip Hoffmasiter –Finsterer T-L cu două fire 4-0, unul pentru tranșa posterioară și unul pentru tranșa anterioară. Anastomoza jejun-jejunală se face la aproximativ 25 de cm de anastomoza gastro-jejunală, astfel rămânând pentru ansa alimentară 25 cm și pentru cea comună în jur de 20-25 cm. Se verifică și se completează, acolo unde este nevoie, hemostaza. Parietorafia se face pe straturi anatomice cu fire 3-0 în surget. Se face toaleta plăgii și se lasă șobolanul pentru a se trezi spontan din anestezie. Se monitorizează permanent temperatura și pulsul pe tot parcursul operației. Durata medie a unei astfel de intervenții a fost în jur de 55-70 min. Primele 48 de ore postoperator se administrează lichide de rehidratare, fără a se relua alimentația orală solidă.

La lotul Sham-op se practică o laparotomie mediană și se lasă deschisă plaga un timp aproximativ egal cu cel al unei intervenții de by-pass, după care se face parietorafia anatomică.

Pentru toate loturile de șobolani se urmărește momentul în care se reia tranzitul intestinal pentru materii fecale și apariția unor eventuale complicații postoperator (cel mai frecvent citate în literatură fiind fistula digestivă și complicațiile tromboembolice).

Protocolul continuă cu reluarea alimentației normale, fără a se administra dietă hiperclorica sau apă îmbogățită cu zaharuri, la 72 de ore.

Se preia informațiile legate de greutate, cantitatea de alimente consumată, cantitatea de lichide consumate și eventualele complicații legate de carențe alimentare săptămânal și se introduc în baza de date.

Se reintervine asupra subiecților la 28 de zile de la operație. Perioadă ce corespunde unei perioade de 10-14 luni la subiecții umani. După inducția anestezică, ce se face după același protocol menționat mai sus, se face laparotomia mediană cu pătrunderea în cavitatea abdominală unde se inspectează cavitatea și se evaluează volumul, calitatea adeziunilor parieto-viscerale și viscero-viscerale și neovascularizația realizându-se o apreciere pe o scală specifică fiecărui șobolan (cu ajutorul scalei van der Ham). După ce se practică adezioliza se acordă un astfel de calificativ și pentru aspectul și calitatea anastomozei.

După terminarea etapelor precedente se practică rezecția segmentului de tub digestiv care conține anastomoza gastro-jejunală cu o margine de siguranță de aproximativ 5-10 mm, având în vedere că la acest nivel este riscul cel mai mare de fistulă anastomotică. Se determină presiunea la care rezistă anastomoza cu ajutorul unui dispozitiv ca cel din figura alăturată. Determinarea acestei presiuni se realizează în imersie cu ajutorul unei pare de insuflat și al unui manometru care înregistrează presiunea la care se produce dehiscența intestinală (ruperea anastomozei). După o înlăturare a țesutului în exces se prelevă anastomoza intestinală în recipiente cu PFA/formol în vederea realizării de lame de histologie în colorație tricromă hemalaun-eozina-albastru de metilen pentru a evalua gradul de fibroză și de țesut de granulație.

După această recoltare se trece la recoltarea de sânge proaspăt prin puncționarea ventriculului stâng cu o branula groasă. La această etapă se recoltează toată cantitatea de sânge disponibilă. Se trece apoi la recoltarea de organe pentru a putea fi analizate microscopic. Se recoltează ficatul, rinichi, testiculele, grăsime retroperitoneala și cordul pentru studiul microscopic și se păstrează la temperatură scăzută.

Atât preoperator cât și postoperator la 28 de zile din sângele recoltat sa evaluat glicemia, trigliceridele(TGL), colesterolul total(CHO), MMP. Glicemia, trigliceridele și colesterolul total au fost înregistrate utilizând determinarea cantitativă din sânge integral Accutrend GCT (Roche Diagnostics, Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim, Made în Germany), iar pentru determinarea MMP-urilor am folosit determinarea prin metoda ELIZA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) utilizând kiturile de determinare Quantikine Human MMP-9 și Quantikine Human MMP-2 de la R&D Systems.

Astfel, s-a lucrat pe ser prelucrat prin centrifugare din sânge periferic recoltat preoperator din coada șobolanilor și postoperator prin cateterism cardiac atât pentru lotul control cât și pentru loturile de studiu. Sângele a fost centrifugat timp de 15 minute la 3500 - 4000 rpm, în cel mult 60 de minute de la recoltare, iar serul a fost stocat la temperaturi de - 70°C în tuburi de polipropilenă (eppendorf).

Protocolul de recoltare preoperator prevede o mică incizie la nivelul feței ventrale a cozii, la baza acesteia, disecția până la evidențierea venei cozii și punșionarea acesteia cu o branula verde (subțire) cu recoltarea a 2-4 ml sânge proaspăt. Ulterior recoltării eprubeta se agită ușor pentru omogenizare.

Recoltarea postoperatorie se face prin punție – cateterism al ventriculului stâng și recoltarea întregii cantități de sânge disponibile. Tuburile de recoltare sunt vidate, sterile și de unică folosință.

Prelucrarea serului se face după centrifugare (3500-4000 rpm/15 minute) pentru separarea serului. Serul va fi împărțit în 2-3 eșantioane pentru stocare. Stocarea se va efectua în criotuburi cu dop, la temperaturi de - 70°C. Serul nu trebuie să aibă resturi sau hematii întregi.

Metoda ELIZA de determinare a MMP-urilor se bazează pe o reacția de competitivitate dintre un peptid ce este nemarcat și un peptid marcat cu un anumit traser. Competiția dintre cele două peptide vizează situsurile de legare ale anticorpului specific al peptidului de studiat de la nivelul suprafeței godeurilor microplăcii de lucru. Atât concentrația trasorului cât și concentrația anticorpului de captură trebuie să fie constante în aceste godeuri. Practic, singurii parametri ce variază în cadrul acestui sistem sunt concentrațiile de peptide nemarcate din probele de studiat.

Rezultate - Studiul experimental de laborator

În cazul loturilor de studiu, șobolanii ce au fost hrăniți cu dietă hipercalorică se observă o creștere ponderală constant ascendentă, evoluția cea mai mare fiind tot în primul interval de timp.

Diferența dintre media greutatea în lotul de control față de loturile de studiu este semnificativă statistic, astfel realizând cu dieta expusă în capitolul de metodologie, un model experimental de șobolani wistar obezi asupra cărora se pot studia diverse aspecte.

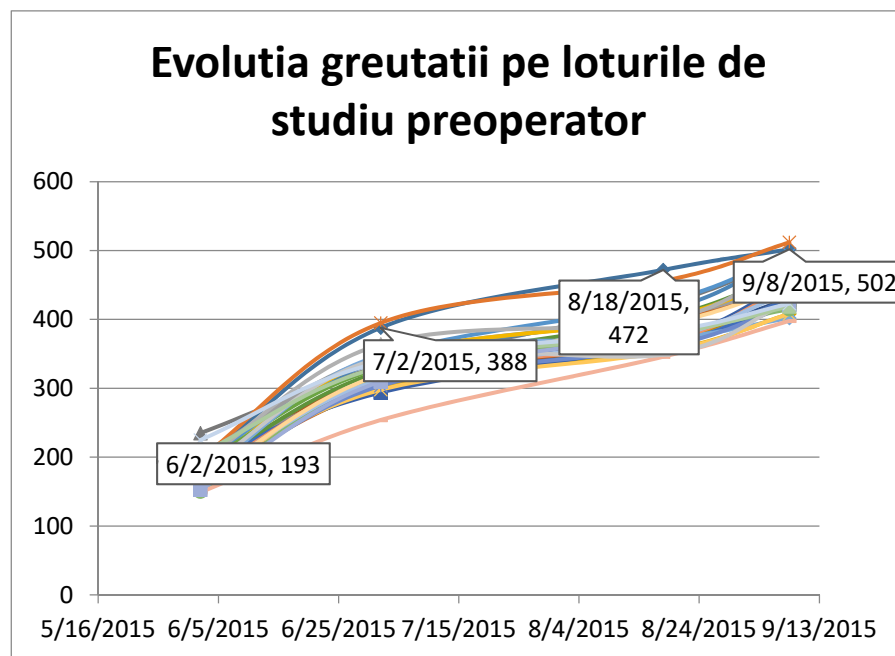


Figura 2.23. Evoluția greutății lotului de control până la momentul operator

Constantele preoperatorii înregistrează de asemenea diferențe semnificative statistic între lotul de control și loturile de studiu, în special pentru greutate și glicemie, după cum se observă și în graficul de mai jos. Colesterolul și TGL nu prezintă o diferență semnificativă statistic pentru toate loturile.

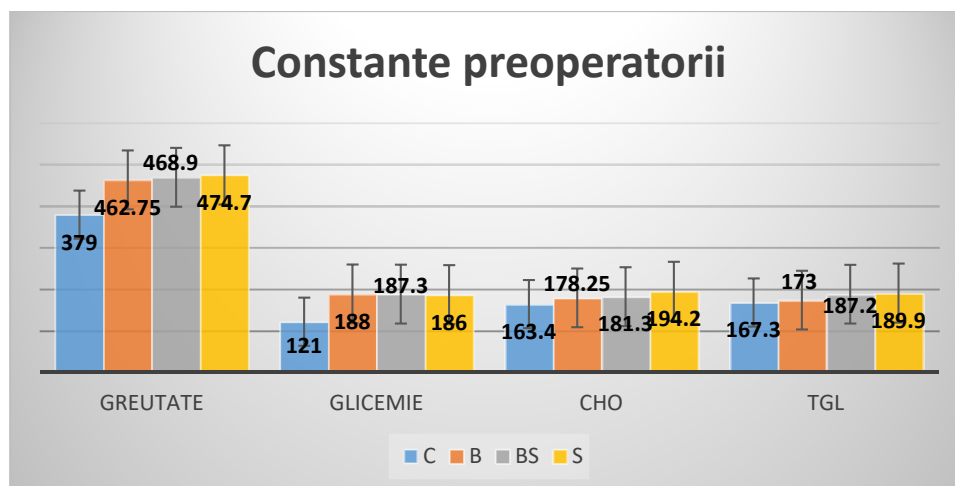


Figura 2.25. Valorile medii preoperatorii ale greutății, glicemiei, CHO și TGL

Postoperator valorile se schimbă, iar raporturile cu celelalte loturi de asemenea. Dacă lotul C și S păstrează valori asemănătoare, nefiind diferențe foarte mari și nici semnificative statistic față de momentul preoperator, celelalte loturi: B și BS schimbă sensul raportului pentru greutate, glicemie și colesterol. Aceste diferențe sunt clar exemplificate în graficul de mai jos (valori exprimate ca $\text{Mean} \pm \text{StDev}$).

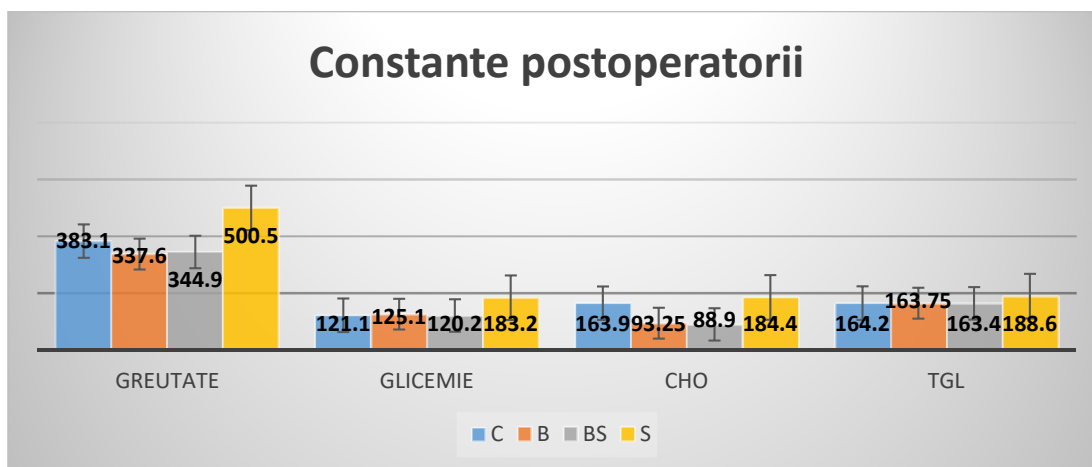


Figura 2.26. Valorile postoperatorii ale greutății, glicemiei, CHO și TGL

Exemplificat și în tabelul de mai jos se observă valorile statistice ale P-urilor pentru comparațiile dintre greutatea pre și postoperatorie pe cele 4 loturi prezentate.

Tabelul 2.8. Evoluția și corelațiile diferentelor de greutate pre și postoperatorii

Parametru	Lotul de control (n=)			Valoarea p	Corelația Pearson	Diferența medie pre/postop	Semnificația diferenței
		Preoperator	Postoperator				
Greutate	C (10)	376.30±19.71	383.40±24.30	0.05*	0.421	-7.1±17.05	0.652
	B (12)	465.50±12.88	342.16±24.96	0.012*	0.691	125.4±16.16	<0.001
	BS (10)	468.80±20.32	335.70±18.60	0.008*	0.730	133.1±14.38	<0.001
	S (10)	474.70±16.93	493.90±12.29	0.001*	0.907	-19.2±7.75	<0.05

*S-a considerat ca semnificativ statistic $p < 0.05$

S-au realizat corelații bivariate între valorile pre și postoperator ale glicemiei în toate loturile studiate. Astfel se observă diferențele discutate și mai sus pentru loturile B și BS. Se observă, de asemenea, o diferență între valorile pre și postoperator în lotul S (o scădere cu 7 mg/dl) fără o semnificație statistică în acest caz, deși postoperator șobolanii au revenit la dietă normală. În cazul lotului de control s-a produs o minimă creștere, variație ce poate fi considerată normală pentru acest parametru.

Tabelul 2.18. Corelațiile glicemiei pre și postoperatorii pentru loturile C, B, BS și S

Parametru	Lotul de control (n=)			Valoarea p	Corelația Pearson	Diferența medie pre/postop	Semnificația diferenței
		Preoperator	Postoperator				
Glicemie (GLUC)	C (10)	121 ± 12.67	123.1 ± 10.3	0.068	0.506	+3.1 ± 2.37	0.253
	B (12)	207.25 ± 23.36	123.16 ± 10.06	0.016	0.481	-104.09 ± 13.3	0.006
	BS (10)	193.5 ± 17.41	120.2 ± 8.59	0.017	0.673	-73.3 ± 8.82	0.018
	S (10)	198.4 ± 13.19	191.7 ± 8.71	0.186	0.486	-7.3 ± 4.48	0.126

*S-a considerat ca semnificativ statistic $p < 0.05$

Postoperator se observă o scădere importantă a valorilor TGL în cazul loturilor B, BS, și o minimă scădere în cazul lotului S (acesta revenind la alimentație normală după operație – laparotomie)

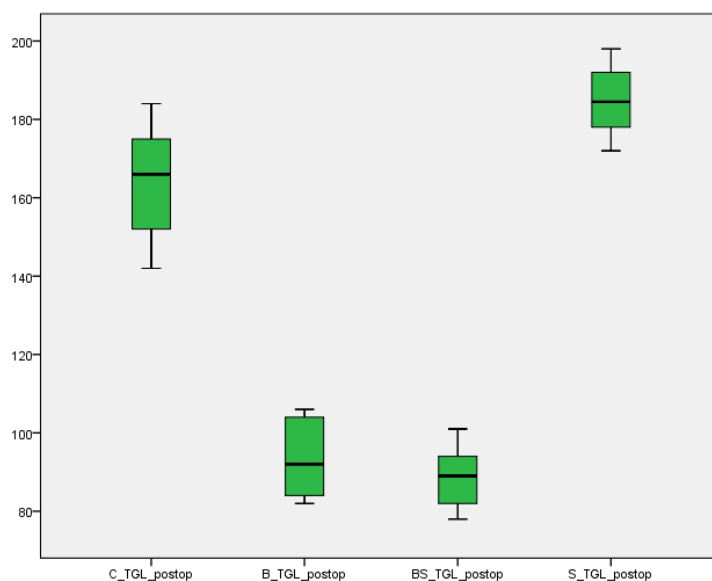


Figura 2.33. Graficul valorilor TGL la momentul postoperator pentru fiecare lot în parte

Postoperator situația a fost radical diferită față de statusul preoperator, se relevă valori foarte asemănătoare pentru loturile C, B și BS, cu o diferență semnificativă statistic față de lotul S.

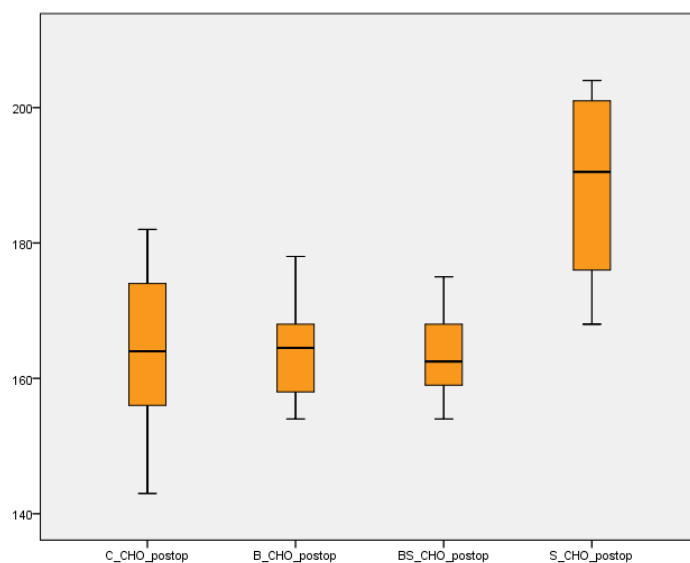


Figura 2.35. Graficul valorilor CHO la momentul postoperator pentru fiecare lot în parte

Valorile CHO din loturile B și BS, au revenit postoperator la valorile lotului de control, însă diferența dintre momentul preoperator și cel postoperator a fost semnificativ statistic doar pentru lotul BS($p<0.001$). Lotul B deși a prezentat by-pass gastric nu a înregistrat o diferență semnificativă în ceea ce privește CHO postoperator ($p=0.078$).

Analiza MMP-urilor a arătat valori asemănătoare pentru loturile de control și lotul S, fără o semnificație statistică sau diferențe semnificative între momentele pre și postoperator. Pe de altă parte se observă o semnificație statistică pentru diferența dintre valorile preoperatorii și postoperatorii ale MMP2 pentru loturile B și BS (Mean±StDev= 0.18237 ± 0.17627 , Max Diff=0.32974, $p=0.022$, $r=2.92$, respectiv Mean±StDev= 0.19757 ± 0.18945 , Max Diff=0.3727 $p=0.033$, $r=2.759$) .

Preoperator lotul C a prezentat valori inferioare loturilor de studiu, semnificativ statistic față de loturile B, BS și S. Cele mai mari medii înregistrându-se în lotul BS (Mean±StDev = 0.3980 ± 0.13002 – Figura 2.36). Două valori, una din lotul BS, și una din lotul S fiind în afara intervalului de încredere.

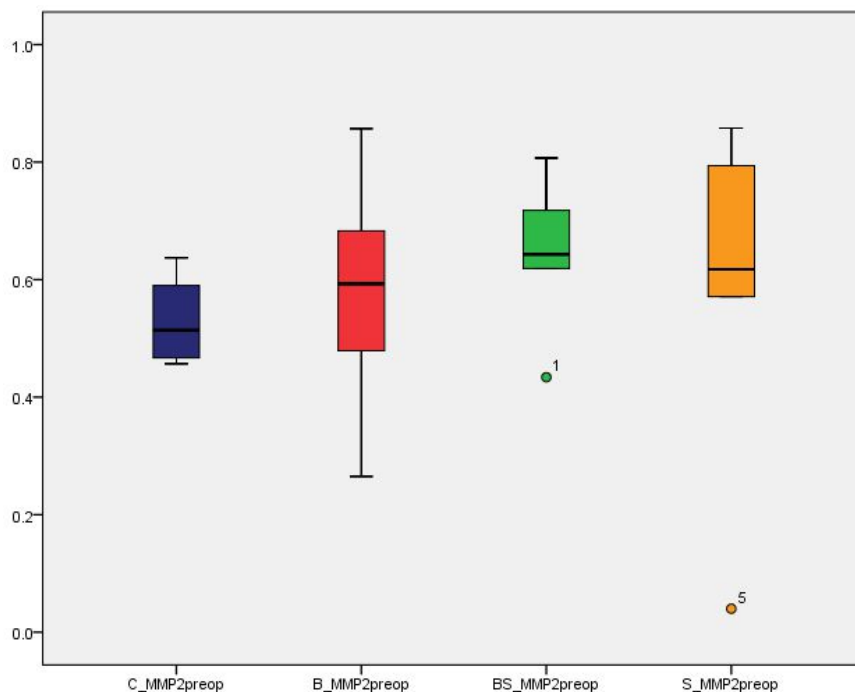


Figura 2.36. Valorile MMP2 pe fiecare lot în parte la momentul preoperator.

În ceea ce privește lotul C și S, acestea au păstrat valori asemănătoare, fără semnificație statistică a diferențelor la cele două momente, pre și postoperator. Lotul C lărgind puțin aria de distribuție a valorilor.

Postoperator pentru loturile B și BS valorile MMP-2 au scăzut semnificativ statistic, după cum se observă și în graficul de mai jos (Figura 2.38), având o valoare a $p=0.022$ pentru diferența dintre cele două momente (pre și postoperator) pentru lotul B, și $p=0.033$ pentru aceeași diferență, dar pe lotul BS.

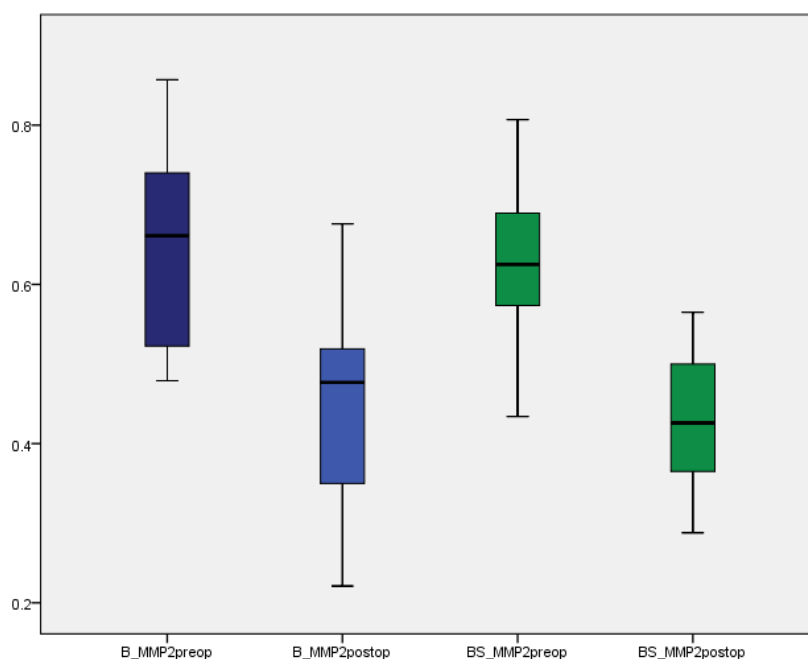


Figura 2.38. Diferențele MMP-2 între momentele pre și postoperator pentru loturile B și BS

Acceași situație statistică se verifică și în cazul MMP-9. Și aici au existat două valori în afara intervalului de încredere, în loturile C și B. Valorile preoperatorii (vezi Figura 2.39) au fost mai mici în cazul loturilor de studiu față de lotul de control, dar cu semnificație statistică doar pentru lotul B și BS.

Diferențele dintre momentul pre și postoperator referitor la valorile MMP-9 sunt exemplificate în graficul de mai jos (Figura 2.41.) S-au înregistrat diferențe mari în cazul loturilor B și BS, dar numai lotul BS a prezentat semnificație statistică pentru diferența dintre valorile pre și postoperatorii. (Mean $\pm$ StDev= 0.03937 ± 0.02688 , Max Diff=0.01691, $p=0.004$, $r=4.144$).

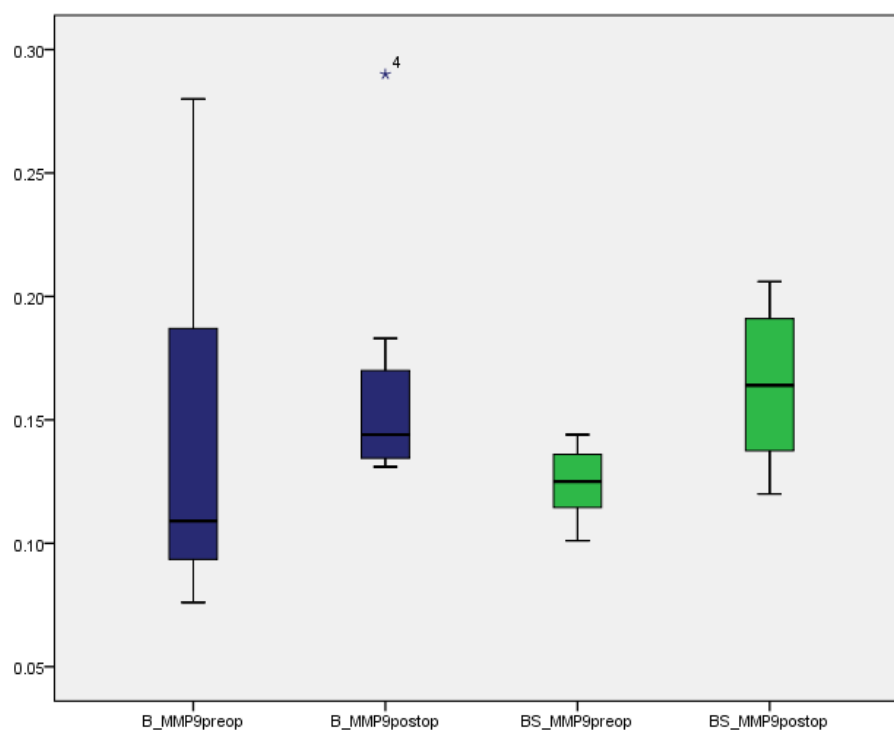


Figura 2.41. Diferențele pre și postoperatorii pentru loturile B și BS

S-au efectuat corelații între valorile postoperatorii ale MMP-urilor și ceilalți coeficienți (Greutate, Glicemie, CHO, TGL). S-au înregistrat corelații pozitive semnificative statistic în cazul lotului B în ceea ce privește relația dintre Greutatea preoperatorie și MMP-2 preoperator ($r=0.478$, $p=0.017$) cât și între greutatea postoperatorie și valorile MMP-2 postoperator ($r=0.473$, $p=0.020$). MMP-9 nu s-a corelat pozitiv cu evoluția postoperatorie a greutății ($r=0.046$, $p=0.418$). Glicemia se corelează de asemenea cu valorile MMP-2 atât preoperator cât și postoperator ($r=0.431$, $p=0.027$ respectiv $r=0.295$, $p=0.009$).

TGL reprezintă un alt parametru ce se corelează direct și pozitiv cu valorile MMP-2, corelația pozitivă atât preoperator ($r=0.473$, $p=0.017$) cât și postoperator ($r=0.398$, $p=0.021$). CHO însă nu prezintă nici o corelație semnificativă cu MMP, indiferent de fracțiunea MMP-2 sau MMP9.

În lotul BS există o semnificație statistică în corelația pozitivă a MMP-2 preoperator și greutatea preoperatorie ($r=0.523$, $p=0.019$), însă corelația greutății postoperatorii cu MMP-2 și MMP-9 nu a prezentat semnificație statistică ($r=0.090$, $p=0.327$, respectiv $r=0.403$, $p=0.124$). Există totuși o relație directă între evoluția pre și postoperatorie a MMP-9 și MMP-2 ($r=0.796$, $p=0.003$, respectiv $r=0.827$, $p=0.002$).

Există deasemenea o corelație directă între greutatea ficatului și MMP-2 ($r=0.637$, $p=0.02$), dar MMP-9 nu respectă aceeași relație cu greutatea ficatului.

Analiza aspectului intraperitoneal al intervenției chirurgicale a fost făcut cu ajutorul Scalei van der Ham ce analizează aderențele intraperitoneale, neovascularizația și aspectul anastomozei. Am adăugat acestor investigații și determinarea presiunii la care rezistă anastomoza.

În ceea ce privește aderențele intraperitoneale cele mai multe aderențe au fost înregistrate în loturile B și BS, cum este de altfel și normal având în vedere disecția mai laborioasă a cavității peritoneale. Laparotomia făcută pe loturile C și S determinând minime aderențe intraperitoneale la tranșa de sutură parietală. Neovascularizația pe cele 4 loturi arată conform graficului de mai jos, cu o dezvoltare mai importantă a vaselor de sânge pentru loturile B și BS, atât la nivelul anastomozei cât și în țesutul din jur, și în țesutul de granulație de vecinătate. În ceea ce privește aspectul anastomozelor gastrojejunală și jejunojejunală analizate cu ajutorul scalei van der Ham, am obținut atât pe anastomozele lotului B cât și BS aspecte cotate cu 3+, cu mențiunea că au existat câteva cazuri la care au apărut complicații la acest nivel. Dacă pentru anastomoza gastrojejunală aspectele au fost foarte asemănătoare, pentru anastomoza jejunojejunală lotul B a prezentat un aspect mai consolidate al acestei anastomoze

A fost analizată presiunea la care rezistă anastomoza GJ la momentul sacrificării subiecților pentru loturile B respectiv BS, astfel se observă o presiune asemănătoare (388,75 mmHg vs 390.5mmHg) cu o valoare ușor crescută pentru lotul BS, dar fără o semnificație statistică.

Aici merită făcută mențiunea că într-un caz subiectul ce aparținea lotului B a decedat la 3 zile postoperator datorită unei fistule realizate la anastomoza gastrojejunală. Au fost descoperite deasemenea la momentul sacrificării 3 cazuri de abces perianastomotic izolat, de mici dimensiuni (maxim 1,5 cm), 1 caz în lotul B și 2 cazuri în lotul BS.

Trebuie menționat faptul că nu am găsit corelații între presiunea la care a rezistat anastomoza și greutatea șobolanilor sau parametrii de glicemie, TGL, CHO sau MMP-2 respectiv MMP-9.

Rezultate studiul clinic - Impactul global al chirurgiei bariatrice pentru pacienții din România

Au fost incluși 34 de pacienți în studiu (15% bărbați și 85% femei), cu vârsta cuprinsă între 23 și 57 de ani, cu o vârstă medie de $38,22 \pm 9,23$ ani. În ceea ce privește distribuția în funcție de sex pe grupele de vârstă menționate mai sus observăm un număr majoritar pe toate grupele de vârstă în rândul pacienților de sex feminin, cunoscut fiind faptul că femeile sunt majoritare în ceea ce privește această intervenție chirurgicală.

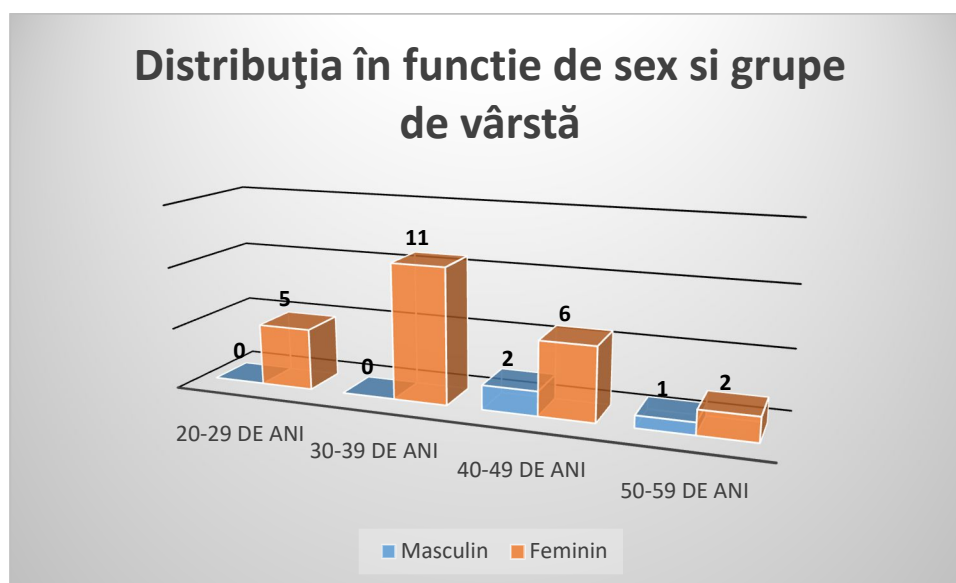


Figura 2.55. Grafic cu distribuția pacienților pe grupe de vârstă în funcție de sex

Indicele de masă corporală (IMC) a avut o medie de $39,6159 \text{ kg/m}^2 \pm 6,42283 \text{ kg/m}^2$, cu un maxim de $56,29 \text{ kg/m}^2$ înainte de intervenția chirurgicală și de $25,7670 \pm 3,774759 \text{ kg/m}^2$ la aproximativ 18-24 luni de la intervenția chirurgicală. Pacienții au pierdut cel puțin 20 kg între 6 - 8 luni și 2 ani după operație, cu o medie de $38,74 \pm 12,526 \text{ kg}$. Excesul pierderii în greutate corporală - Excess body weight loss (% EBWL) în aceeași perioadă a fost de $85,9952 \pm 22,69028\%$.

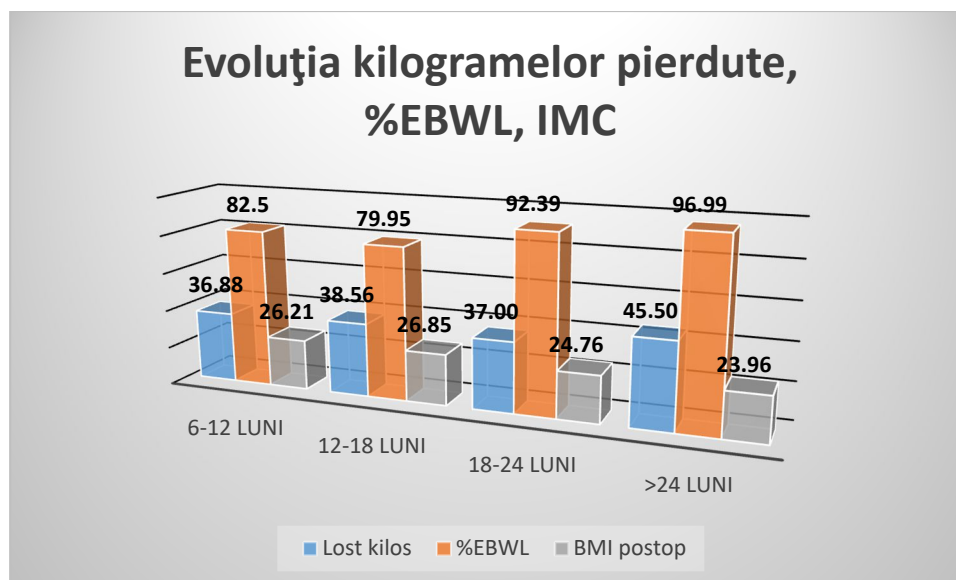


Figura 2.56. Evoluția în timp postoperator a Kilogramelor pierdute, %EBWL și BMI

Indicele de masă corporală (IMC) a avut o medie de $39,6159 \text{ kg/m}^2 \pm 6,42283 \text{ kg/m}^2$, cu un maxim de $56,29 \text{ kg/m}^2$ înainte de intervenția chirurgicală și de $25,7670 \pm 3,774759 \text{ kg/m}^2$ la aproximativ 18-24 luni de la intervenția chirurgicală. Pacienții au pierdut cel puțin 20 kg între 6 - 8 luni și 2 ani după operație, cu o medie de $38,74 \pm 12,526 \text{ kg}$. Excesul pierderii în greutate corporală - Excess body weight loss (% EBWL) în aceeași perioadă a fost de $85,9952 \pm 22,69028\%$.

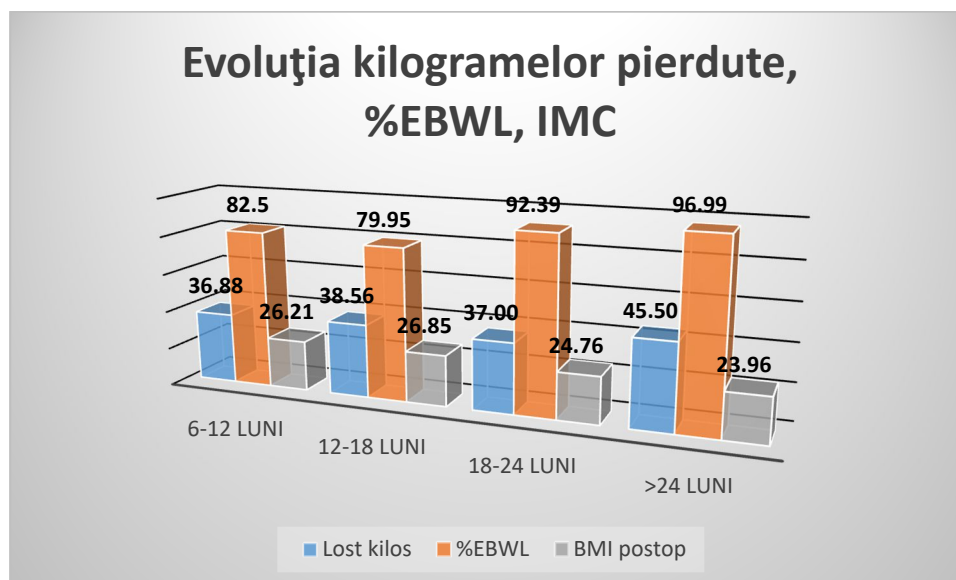


Figura 2.56. Evoluția în timp postoperator a Kilogramelor pierdute, %EBWL și BMI

Postoperator s-a observat o scădere semnificativă a dozelor de antisecreții gastrice. Acest aspect se corelează pozitiv cu scăderea frecvenței și intensității simptomelor de reflux gastro-esofagian. De asemenea s-a observat o reducere a numărului și gravității afecțiunilor deja existente. De exemplu, pacienții incluși în studiu au înregistrat dispariția durerilor de cap, de spate și durerilor articulare într-un procent de 17.64%, de asemenea 14.7% dintre pacienți afirmă dispariția sindromului de apnee în somn obstructiv (SASO) și a insuficienței respiratorii datorate obezității.

7,4% dintre pacienți au avut reacții adverse, cele mai frecvente fiind căderea părului. Un procent de 44% dintre pacienții incluși în studiu au dezvoltat o aversiune față de anumite alimente (ouă, carne, lapte/brânză și, uneori, unele alimente dulci). Majoritatea pacienților au îmbunătățit atât performanța sportivă, cât și frecvența exercițiilor fizice. Pacienții care au avut un IMC crescut, au început să practice sport după ce au ajuns aproape normoponderali.

Majoritatea pacienților au menținut același nivel sau au îmbunătățit statusul sexual ($p < 0,05$). A fost îmbunătățit libidoul și calitatea actului sexual la 44% dintre pacienții incluși (scala 4 'mai bună' sau scala 5 - 'cea mai bună'). Niciun pacient intervievat nu a schimbat statutul social (căsătorit sau necăsătorit). Situația fiecărui pacient în relația cu partenerul de viață a avut numai de câștigat, fie prin îmbunătățirea statusului sexual sau al activității fizice, fie prin încrederea în sine căpătată și lipsa unui caracter frustat generat de obezitate.

77,78% dintre pacienți au declarat o îmbunătățire a calității vieții, 11% au declarat o calitate bună și doar 3,7% au spus că viața este mai slabă decât înainte de intervenția chirurgicală. Îmbunătățirea calității vieții se face direct proporțional și corelat pozitiv cu scăderea în greutate, cu % EBWL și cu IMC-ul postoperator. De asemenea, există o relație directă între QoL, viața sexuală îmbunătățită și creșterea frecvenței exercițiilor fizice.

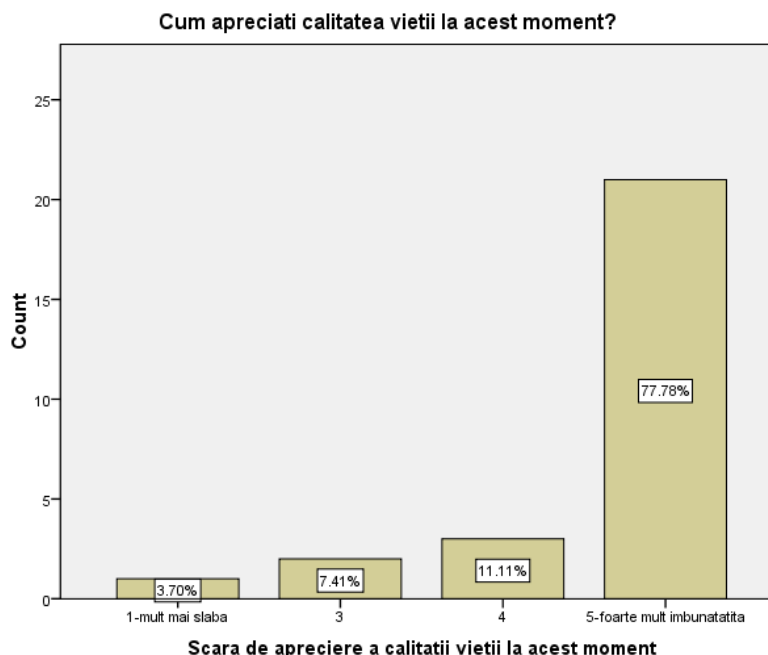


Figura 2.67. Îmbunătățirea calității vieții după operație

Referitor la condițiile de spitalizare și prestația echipei medicale per ansamblu se observă o părere generală peste medie spre foarte bună, cu toate că aceștia au fost în totalitate cazați și opeați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență Sf Ioan, București, spital finanțat din bugetul de stat. Menționăm că această punct de vedere al pacienților conform căruia condițiile din cadrul secției au fost foarte bune se datorează și faptului că aceștia au fost cazați în rezerve de 2 paturi cu baie proprie, secția de chirurgie având de asemenea și saloane cu 6 paturi și baie comună.

Cei mai mulți nu numai că au schimbat aspectul sau felul de a mânca, ci au schimbat modul de a vedea viața în ansamblu, acum zâmbind mai mult, râzând mai mult, având o garderobă mai colorată și curajul de a socializa cu cei din jurul lor.

Contribuție personală

În acest context actual al cercetărilor naționale și internaționale ce vizează tema propusă considerăm că efortul științific are un interes real și particular în literatura de specialitate în elucidarea mecanismelor moleculare implicate în fiziopatologia obezității și modificărilor MMP-urilor în urma scăderii ponderale post bypass gastric. Din cunoștințele noastre, este

primul studiu efectuat la nivel național care să vizeze o astfel de problemă, implicațiile MMP-urilor în obezitate și corelația acestora cu administrarea unor substanțe farmacologic active. În plus, un alt element de originalitate îl reprezintă evaluarea multiparametrică, efectuată în dinamică precum și studiul corelațiilor biologice, clinice și psihologice efectuate prin studiul clinic. Contribuția inovativă a tezei este susținută și de abordarea integrativă, atât clinică cât și experimentală a acestei patologii și a patologiilor înrudite, încercând să ofere o imagine de ansamblu asupra unei afecțiuni foarte complexe, cum este obezitatea.

În finalul acestei introduceri considerăm că trebuie menționat faptul că prin rezultatele obținute, lucrarea de față contribuie la sistematizarea și actualizarea cunoștințelor referitoare la această patologie extrem de actuală și problematică pentru societatea și civilizația de astăzi și nu în ultimul rând pentru viitorul acesteia.

Concluzii

Îmbunătățirea calității vieții în cazul pacienților obezi este direct legată de pierderea în greutate, % EBWL și valoarea IMC. Chirurgia metabolică reprezintă cea mai eficientă metodă de scădere ponderală și îmbunătățire, sau chiar remisie, a unor afecțiuni asociate obezității.

Aportul alimentar ce se regăsește astăzi în dieta majorității populației, în special a adolescenților, poate genera obezitate și toate afecțiunile asociate acesteia ce duc la creșterea mortalității și morbidității generale.

Deși nu este complet neînsoțită de complicații by-passul gastric are o eficiență de peste 82% în ceea ce privește scăderea excesului ponderal cu o rată a complicațiilor de aproximativ 1%.

MMP-urile sunt direct implicate în remodelarea tisulară ce are loc după chirurgia metabolică (by-pass gastric), astfel am demonstrat că acești markeri (în special MMP-2 și MMP-9) răspund mult mai dinamic la variațiile de greutate atât în ceea ce privește creșterea greutății cât și scăderea sa și pot fi considerați markeri de eficiență ai chirurgiei metabolice.

MMP-2 are o dinamică mult mai fidelă decât MMP-9 în ceea ce privește oscilațiile de greutate pre și post chirurgicale, astfel acest marker poate fi considerat un marker global mai

bun de evaluare a eficienței by-passului gastric. Acesta este în directă relație cu scăderea greutateii, glicemiei, trigliceridelor și steatozei hepatice post by-pass gastric.

În plus, există o corelație între îmbunătățirea calității vieții și îmbunătățirea vieții sexuale sau creșterea frecvenței exercițiilor fizice. Chirurgia metabolică oferă o îmbunătățire a calității vieții sexuale la pacienții obezi, cu creșterea calității actului sexual, a libidoului, a funcției erectile și a orgasmului. Cei mai mulți pacienți nu numai că au schimbat greutatea, afecțiunile asociate, aspectul sau felul de a mânca, ci au schimbat modul de a vedea viața în ansamblu, imaginea și stima de sine, nivelul de socializare, zambetul și garderoba, toate acestea, fără îndoială, cu o influență pozitivă asupra calității vieții.

Abordarea minim invazivă a intervențiilor chirurgicale metabolice permite reinsertia rapidă a individului în activitățile zilnice. Chirurgia metabolică trebuie înțeleasă prin toate schimbările pozitive pe care le generează în viața de zi cu zi.

Sulodexidul administrat în lotul S a determinat mici modificări pozitive, dar fără semnificație statistică pentru parametrii MMP, glicemiei, TGL. Pentru MMP-2 și 9 Sulodexidul practic nu determină o modificare semnificativă statistic, deși valorile din lotul BS sunt mai mari decât valorile lotului B, date încă neconfirmate de literatură. Influența corelată pozitiv, dar fără semnificație statistică fiind pentru MMP-9 în lotul S. Deasemenea există o diferență între loturile B și BS, în favoarea lotului BS, în ceea ce privește neovascularizația, aderențele, aspectul intraperitoneal și presiunea de rezistență a anastomozei în favoarea lotului BS și administrării de sulodexid, datorită activității secundare cu rol antiinflamator peritoneal demonstrat.

Credem cu tărie în eficiența chirurgiei metabolice și a by-passului gastric și am demonstrat că putem considera în primul rând MMP-2, dar și MMP-9 ca markeri ai eficienței chirurgiei metabolice și implicit ai scăderii ponderale.

Bibliografie (selectivă);

1. Bazzato G, Fracasso A, Gambaro G, B. (1995) 'Use of glycosaminoglycans to increase efficiency of long-term continuous peritoneal dialysis', *Lancet*, 356, pp. 740–741.
2. Biter, L. U. *et al.* (2017) 'QoL 1 Year After LSG Versus LRYGB: a Randomized Controlled Trial Focusing on Gastroesophageal Reflux Disease', *Obesity Surgery*. *Obesity Surgery*, 27(10), pp. 2557–2565.
3. Boan, J. *et al.* (2004) 'Binge eating, qol and physical activity improve after RYGB for morbid obesity', *Obes.Surg.*, 14(3), pp. 341–348.
4. Bouloumié, A. *et al.* (2001) 'Adipocyte Produces MMP2 and 9 Involvement in Adipose Differentiation', *Diab*, 50(9), pp. 2080–2086.
5. Caligiuri, S. and Kenny, P. J. (2017) 'Bariatric Surgery Restores Gut-Brain Signaling to Reduce Fat Intake', *Cell Metabolism*. Elsevier Inc., 25(2), pp. 221–222.
6. Chavey, C. *et al.* (2003a) 'MMP are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation', *J BiolChem*, 278(14), pp. 11888–11896.
7. Chavey, C. *et al.* (2003b) 'MMP differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation', *Jof Biol Chem*, 278(14), pp. 11888–11896.
8. COSTA, R. C. N. da C. *et al.* (2014) 'Outcomes on QoL, Weight Loss, and Comorbidities After RYGB', *Arquivos de Gastroenterologia*, 51(3), pp. 165–170.
9. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, *et al.* (2008) 'MMP-2 and -9 levels in obese patients.', *Endoth*, 15(219).
10. Despres JP, L. I. (2006) 'Abdominal obesity and metabolic syndrome.', *Nature*, 444(881).
11. Farias, M. M., Cuevas, A. M. and Rodriguez, F. (2011) 'Set-Point Theory and Obesity', 9(2), pp. 85–89.
12. Fracasso A, Baggio B, Ossi E (1999) 'Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal Fibrosis', *Am J Kidney Dis*, 33, pp. 105–110.
13. Galic, S., Oakhill, J. S. and Steinberg, G. R. (2010) 'Adipose tissue as an endocrine organ', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), pp. 129–139.
14. Glinski J, W. S. (2001) 'The psychology of gastric bypass surgery', *Obes Surg*, 11, pp.

581–588.

15. Hughes, V. (2014) 'Weight-loss surgery: A gut-wrenching question.', *Nature*, 511(7509), pp. 282–284.
16. James E. Mitchell, M. de Z. (2007) 'Bariatric surgery: a guide for mental health professionals', *Routledge*, 1, pp. 29–38.
17. Karoń, J. and Antoniewicz, A. A. (2008) 'Anti-Inflammatory Effect of Sulodexide', pp. 510–514.
18. Lang T, H. R. (2002) 'Impact of LGB on eating behavior and weight.', *Obesity Surgery*, vol 12, pp. 100–107
19. Lee, Y. J. *et al.* (2014) 'Serum SPARC and MMP-2 and MMP-9 concentrations after metabolic surgery in obese adults', *Obesity Surgery*, 24(4), pp. 604–610.
20. Major, P. and Mat, M. (2015) 'Quality of Life After Bariatric Surgery', pp. 1703–1710.
21. Maquoi, E. *et al.* (2002) 'Modulation of adipose tissue expression of murine MMP and their TIMP with obesity', *Diabetes*, 51(4), pp. 1093–1101.
22. Mirica, R. M. *et al.* (2017) 'Quality of Life Assessment After Metabolic Surgery — a Single-Center Experience'. *Indian Journal of Surgery*.
23. Mirica, R. M. *et al.* (2017) 'The Important Roles of Matrix MMP in the Pathophysiology of Obesity', pp. 1481–1484.
24. Rao, S. R. (2012) 'Inflammatory markers and bariatric surgery: A meta-analysis', *Inflammation Research*, 61(8), pp. 789–807
25. Serra, R. *et al.* (2014) 'The effects of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of lower limbs', pp. 519–527
26. Sternlicht, M. and Werb, Z. (2009) 'How Matrix metalloproteinases regulate cell behavior', *Annu Rev Cell Biol*, pp. 463–516.
27. Wolf AM, F. A. (2000) 'BAROS: an effective system to evaluate the results of patients after bariatric surgery', *Obes Surg*, 10, pp. 445–450.
28. Wubulikasimu, M. *et al.* (2014) 'Duodenal-jejunal bypass surgery on type 2 diabetic rats reduces the expression of MMP-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in the thoracic aorta', *Chinese Medical Journal*, 127(13), pp. 2423–2428.

Lista lucrărilor publicate de doctorand, cu linkuri către publicațiile respective

Mirica, R. M., Ionescu, M., Mirica, A. et al. 'Quality of Life Assessment After Metabolic Surgery — a Single-Center Experience' (2017) pp 1-7, Indian J Surg <https://doi.org/10.1007/s12262-017-1624-0> <https://link.springer.com/article/10.1007/s12262-017-1624-0#citeas>

Mirica, R. M. et al. (2017) 'The Important Roles of Matrix MMP in the Pathophysiology of Obesity', REV.CHIM.(Bucharest), 68,No. 7 ,2017 pp. 1481–1484.
http://www.revistadechimie.ro/article_eng.asp?ID=5700