

Chirurgiczne leczenie otyłości – nowa metoda leczenia cukrzycy typu 2?

Surgical treatment of obesity – a new method of treatment for diabetes?

Beata Łacka-Gaździk¹, Dariusz Grabowski², Władysław Grzeszczak¹

STRESZCZENIE

Na cukrzycę typu 2 choruje około 200 mln ludzi na całym świecie, a szacuje się, że do 2025 r. liczba ta wzrośnie do ponad 300 mln. Choroba ta jest związana ze zwiększoną umieralnością z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, a także z niewydolnością nerek i ślepotą, ponadto stanowi przyczynę 60% nieurazowych amputacji kończyn dolnych. Stosowane powszechnie metody leczenia cukrzycy typu 2 poprawiają czasowo wyrównanie metaboliczne, ale nie prowadzą do wyleczenia.

W patogenezie cukrzycy typu 2 istotną rolę odgrywa otyłość. Ścisła zależność między otyłością a cukrzycą jest dobrze udokumentowana. Jedną z najskuteczniejszych metod leczenia otyłości znacznego stopnia są zabiegi chirurgiczne – bariatryczne. Najczęściej przeprowadzanym obecnie zabiegiem tego rodzaju jest wyłączenie żołądkowe (*Roux-en-Y gastric bypass* – RYGB), prowadzące do ograniczenia ilości spożywanego pokarmu oraz upośledzenia trawienia i wchłaniania substancji pokarmowych. Wyniki licznych badań wskazują, że postępowanie takie może być skuteczne w kontroli glikemii u chorobliwie otyłych chorych na cukrzycę typu 2. U większości chorych operowanych tą metodą dochodzi nawet do remisji cukrzycy. Zjawiska leżące u podstaw remisji cukrzycy są w tych przypadkach nie do końca poznane. Prawdopodobnie to połączenie diety niskokalorycznej, zmian w poziomie hormonów wydzielanych przez przewód pokarmowy, modyfikacji opróżniania żołądkowego, a być może samego obniżenia masy ciała, skutkuje normalizacją glikemii, czasem nawet trwałą. Wynikają z tego istotne implikacje kliniczne, za wcześnie jednak, by podejmować taką terapię u chorych na cukrzycę typu 2 bez towarzyszącej otyłości. Potrzeba jeszcze wielu wnikliwych, dobrze udokumentowanych, wieloletnich obserwacji klinicznych, zanim cukrzycę typu 2 będzie można, być może, leczyć operacyjnie.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Beata Łacka-Gaździk
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii
i Nefrologii Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15
41-800 Zabrze
tel. 602 118 464
fax +48 32 271 25 11
e-mail: lacka@onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 1, 40–46
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

SŁOWA KLUCZOWE

operacje bariatryczne, cukrzyca typu 2, otyłość

ABSTRACT

At present, about 2 million people all over the world suffer from diabetes mellitus and it is estimated that this number will even reach over 300 million people in 2025. Diabetes is related to cardio-vascular complications, blindness, chronic kidney disease and is a reason for 60% of all non-traumatic lower limb amputations. Treating diabetes may lead to good metabolic control, but it cannot cure anyone from the disease.

Obesity plays an important role in the pathogenesis of diabetes. A positive correlation between obesity and the development of diabetes is well known. One of the most effective methods of treating obesity is bariatric surgery. The Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) is the most popular surgical method of obesity treatment. Performing this procedure leads to a decrease in food intake as well as in disorders of food absorption and digestion. The results of several studies suggest that RYGB may be an effective method in assessing good metabolic control in patients suffering from morbid obesity. Moreover, a remission of diabetes occurs in the majority of patients on which bariatric surgery has been performed. The exact mechanism of this phenomenon remains not fully clear. It seems that the association of decreased food intake, changes in incretin hormone levels produced in the digestive system, and delayed stomach emptying is responsible for glycaemia reduction. This fact results in significant clinical implications, nevertheless, it is too early to perform a bariatric surgery procedure in non-obese type 2 diabetic patients. Plenty of long-term, well-documented clinical studies must be performed before surgical treatment will perhaps be an accepted method of type 2 diabetes treatment.

KEY WORDS

bariatric surgery, type 2 diabetes, obesity

WSTĘP

Ponad połowa dorosłej populacji europejskiej ma nadwagę (wskaźnik masy ciała > 25 i < 30 kg/m²), a prawie 30% cierpi na otyłość (wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m²) [1,2].

Ścisły związek między otyłością a cukrzycą jest dobrze udokumentowany [3]. Otyłość jest istotnym czynnikiem rozwoju cukrzycy typu 2, co znalazło nawet odzwierciedlenie w nomenklaturze; w piśmiennictwie anglosaskim powszechnie używa się określenia *diabetes* dla otyłości (*obesity*) z towarzyszącą cukrzycą (*diabetes*). Wszyscy otyli ludzie mają jakiś stopień insulinooporności, a ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała [4,5,6].

Na cukrzycę typu 2 choruje około 200 mln ludzi na całym świecie [7], a szacuje się, że do 2025 r. liczba ta wzrośnie do ponad 300 mln [8].

W Stanach Zjednoczonych cukrzyca plasuje się na szóstym miejscu w rankingu chorób powodujących zgon, a w wielu krajach zajmuje nawet wyższą pozycję [9].

Cukrzyca związana jest ze zwiększoną umieralnością na zawał serca i udar mózgu, a także z niewydolnością nerek i ślepotą. Ponadto jest przyczyną 60% nieurazowych amputacji kończyn dolnych [9]. Współistnienie cukrzycy zwiększa ryzyko zgonu związane z zabiegiem kardiochirurgicznym w większym stopniu niż wcześniejsze przebycie przez pacjenta zawału serca [10,11].

CEL PRACY

Ze względu na skalę problemu i szybko postępujący wzrost epidemiologiczny, wydaje się, że priorytetem powinno być lepsze zrozumienie patofizjologii cukrzycy, a przede wszystkim znalezienie skutecznych metod leczenia tej choroby. Liczne badania ostatnich lat wskazują na korzystny wpływ chirurgicznego leczenia otyłości na wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Czy są jednak rzetelne dane kliniczne, z których wynikałoby, że zabieg bariatryczny może być skuteczną, alternatywną metodą leczenia cukrzycy skojarzonej z otyłością? W pracy podjęto próbę odpowiedzi na to pytanie.

Wskazania do operacyjnego leczenia otyłości

Definicja nadwagi, otyłości czy też skrajnej otyłości (*morbid obesity*) opiera się na wskaźniku masy ciała, czyli BMI (*body mass index*). Ten powszechnie stosowany parametr oblicza się jako iloraz wagi danej osoby (w kilogramach) i jej wzrostu (w metrach) podniesionego do kwadratu. Ponieważ BMI jest obliczany w ten prosty sposób, nie odzwierciedla zbyt dokładnie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Dla przykładu, niski mocno umięśniony mężczyzna może mieć podwyższony BMI, nie będąc wcale otyłym. Dla większości osób BMI jest jednak przydatnym parametrem w ocenie należytej masy ciała.

Jak wspomniano, według ciągle aktualnych wytycznych, wskazaniem do przeprowadzenia operacyjnego

leczenia otyłości jest BMI > 40 kg/m², a więc z definicji chorobliwa otyłość, lub BMI pomiędzy 35 a 39 kg/m², przy współistnieniu schorzeń związanych z otyłością, np. cukrzycy [12].

Metody operacji bariatrycznych

Operacje bariatryczne tradycyjnie dzieli się na trzy grupy. Pierwszą stanowią zabiegi restrykcyjne, np. założenie opaski na żołądku (*gastric banding*), które prowadzą do utraty masy ciała w efekcie ograniczenia podaży pożywienia. Do drugiej grupy należą metody łączące w sobie zalety ograniczenia pojemności żołądka i zmniejszenia wchłaniania pokarmu w jelicie, np. wyłączenie jelitowe. W konsekwencji mogą one często powodować zespół upośledzenia wchłaniania, głównie z tego powodu są rzadko obecnie stosowane. Najczęściej przeprowadza się zabiegi bariatryczne zaliczane do grupy trzeciej – są to operacje będące połączeniem dwóch wcześniej wymienionych grup, prowadzące zarówno do ograniczenia spożycia pokarmu, jak i upośledzenia jego wchłaniania w jelicie. Przykładem takiej procedury jest wyłączenie żołądkowe.

Wyłączenie żołądkowe (*Roux-en-Y Gastric Bypass* – RYGB) polega na wydzieleniu (odcięciu) w górnej części żołądka niewielkiego (wielkości piłki golfowej) zbiornika o objętości około 30 ml, ograniczającego spożycie ilościowe pokarmów. Pacjent nawet po małej porcji, czuje się pełny i nie może więcej jednorazowo zjeść. Do wspomnianego zbiornika podwustowego doszywa się wydzieloną sposobem Roux pętlę jelita czczego (w kształcie litery Y), w wyniku czego pokarm omija dolną część żołądka, dwunastnicę i początkowy odcinek jelita czczego, co prowadzi do ograniczenia trawienia i wchłaniania spożytych substancji pokarmowych [13].

Wyłączenie żołądkowe a gospodarka węglowodanowa

Pierwsze dane wskazujące na to, że operacyjne usunięcie części żołądka poprawia parametry gospodarki węglowodanowej w cukrzycy, pochodzą już z 1955 r. [14], ale dopiero po 30 latach temat ten zainteresował badaczy.

W 1982 r. Halverson i wsp. zauważyli, że znacznej utracie masy ciała po przeprowadzeniu wyłączenia żołądkowego, towarzyszy wzrost ilości receptorów insulinowych, spadek insulinemii na czczo i poprawa tolerancji węglowodanów [15]. W 1984 r. Hughes i wsp. stwierdzili, że wyłączenie żołądkowe poprawia kontrolę glikemii [16].

Wyniki badań opublikowane w 1992 r. przez Poriesa i wsp. sugerują, że wyłączenie żołądkowe może być skuteczne w kontroli glikemii u chorobliwie otyłych chorych na cukrzycę typu 2 [17]. Co więcej, ten

sam badacz, obserwując przez ponad 14 lat 608 chorych po zabiegu RYGB, entuzjastycznie stwierdził, że wyniki poprawy parametrów gospodarki węglowodanowej są trwałe. Szczególnie interesująca była obserwacja, że u 83% spośród 146 chorych, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli cukrzycę typu 2, oprócz trwałego obniżenia wagi o 30% całkowitej masy ciała, wystąpiła remisja cukrzycy. W momencie publikowania wyników tych badań, chorzy ci w ogóle nie wymagali przyjmowania leków hipoglikemizujących [18].

Liczne obserwacje przeprowadzone w kolejnych latach przyniosły podobne rezultaty. W badaniach na dużej liczbie osób wykazywano remisję cukrzycy typu 2, definiowaną jako utrzymywanie się prawidłowej zarówno glikemii, jak i HbA1c, zwykle u około 80% chorych operowanych metodą wyłączenia żołądkowego [13,19,20].

W bardzo ciekawej metaanalizie 22 094 pacjentów po operacjach bariatrycznych, wykonanej na podstawie 136 prac badawczych, Buchwald stwierdził remisję cukrzycy u 48% osób po laparoskopowym założeniu opaski żołądka oraz u 84% osób po wyłączeniu żołądkowym [21].

W badaniu Swedish Obese Subjects Study, prospektywnym, wielośrodkowym projekcie, porównującym efekty operacyjnego i zachowawczego leczenia otyłości, obserwowano 4047 chorych przez 2 lata, a 1703 chorych nawet przez 10 lat. Po 2 latach żaden operowany chory nie zachorował na cukrzycę, podczas gdy w grupie leczonej zachowawczo zachorowało 5% osób. Ten ochronny wpływ zabiegu chirurgicznego utrzymywał się przez cały okres obserwacji. Po 10 latach trwania programu, ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było ponad 3 razy mniejsze u chorych leczonych operacyjnie, natomiast remisja cukrzycy zdarzała się 3 razy częściej.

W badaniach szwedzkich, nieliczni chorzy po RYGB, u których nie doszło do remisji cukrzycy, charakteryzowali się dłuższym czasem trwania choroby, co, być może, powodowało brak wystarczającej ilości zachowanych komórek beta, aby przywrócić prawidłową gospodarkę węglowodanową. Tym niemniej, u większości badanych chorych nastąpiła istotna klinicznie poprawa wyrównania metabolicznego [22].

Wyłączenie żołądkowe a umieralność

Niezwykłe obiecujące były wyniki oceny wpływu RYGB na umieralność chorych. Wykazano znamienne zmniejszenie ogólnej umieralności po tym zabiegu [23,24].

Trudno tu nie wspomnieć o dużym, wielośrodkowym badaniu, opisującym znamienne, 92% spadek liczby zgonów związanych z cukrzycą po zabiegu RYGB [24].

Dlaczego po wyłączeniach żołądkowych tak szybko dochodzi do normalizacji glikemii?

Warto zauważyć, że poprawa glikemii u chorych z cukrzycą, operowanych metodą RYGB, ma miejsce na długo przed znaczącą utratą masy ciała [25] oraz że chirurgia bariatryczna poprawia gospodarkę węglowodanową u chorych na cukrzycę z należną masą ciała [26], a także u osób otyłych bez cukrzycy [27]. Normalizacja gospodarki węglowodanowej wydaje się następstwem samego zbiegu operacyjnego, a nie utraty masy ciała, która następuje później.

Być może, wytłumaczenie tego zjawiska jest prozaiczne – kontrola glikemii poprawia się tak szybko, gdyż chorym nie pozwala się jeść bezpośrednio po zabiegu – początkowo mają oni ścisłą dietę, potem otrzymują pożywienie płynne, a dopiero po jakimś czasie, pokarmy stałe. Korzystny wpływ drastycznego ograniczenia kaloryczności pożywienia na przejściową poprawę glikemii u chorych na cukrzycę jest znany od dawna. Zgodnie z tym modelem, w okresie gdy operowani chorzy będą już mogli jeść do woli, postępująca utrata masy ciała będzie wpływała na insulinowrażliwość obwodową [28].

Hipotezie tej, chociaż wydaje się ona logiczna, przeczą jednak wyniki niektórych badań. Po pierwsze, gdyby to gwałtowne ograniczenie podaży pożywienia w głównej mierze odpowiadało za poprawę insulinowrażliwości, szybka remisja cukrzycy występowałaby po wszystkich typach operacji bariatrycznych. Tak jednak nie jest. Po opasaniu żołądka przewiązką dostosowywalną (*adjustable gastric banding* – AGB), do remisji cukrzycy dochodzi u 48% chorych, podczas gdy po RYGB u 84%. Ponadto w pierwszym wypadku wyrównanie glikemii jest proporcjonalne do czasu, który minął od zabiegu AGB, i stopnia normalizacji masy ciała [21]. Jak już wspomniano, w licznych doniesieniach mówi się o całkowitej remisji cukrzycy po zabiegu RYGB, natomiast u chorych operowanych metodą AGB brak takich pozytywnych danych. Thaler zauważył, że czasem po zabiegach operacyjnych na jamie brzusznej dochodzi wręcz do przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego cukrzycy, na skutek procesów zapalnych i zaburzeń gospodarki hormonami, takimi jak kortyzol i katecholaminy. Zjawisko szybkiej normalizacji glikemii po operacyjnym leczeniu otyłości wydaje się więc typowe tylko dla zabiegu RYGB [28].

Związek między RYGB a wydzielaniem inkretyn

Pories wysunął hipotezę, że szybko uzyskana normoglikemia, występująca nawet już po paru dniach od zabiegu, wynika z ograniczenia dostarczania pokarmu do przewodu pokarmowego, szczególnie do wpustu, dwunastnicy i początkowego odcinka jelita czczego (miejsc w przewodzie pokarmowym, które według

niego są odpowiedzialne za produkcję hormonów związanych z wystąpieniem cukrzycy typu 2). W jego modelu patogenezy cukrzycy typu 2 hiperinsulinemia wynika z nieprawidłowej aktywności hormonów inkretynowych wytwarzanych w jelicie, a insulinoooporność jest zjawiskiem wtórnym. Zabieg RYGB eliminuje miejsca w przewodzie pokarmowym odpowiedzialne za produkcję tych hormonów [29].

Rubino i Gagner zaproponowali inną wersję tej hipotezy. Ich zdaniem, hormony proksymalnego odcinka przewodu pokarmowego, wytwarzane u chorych na cukrzycę w nadmiernej ilości, mogą nie zwiększać bezpośrednio wydzielania insuliny, ale zaburzać jej czynność, a przez to powodować insulinoooporność. Hiperinsulinemia miałaby być zjawiskiem wtórnym do insulinoooporności. Dla przykładu, u osób szczególnie predysponowanych, przewlekła i nadmierna stymulacja jelita przez węglowodany i tłuszcze, prowadziłaby do nadmiernego wytwarzania jakiegoś nieznanego czynnika, który upośledzałby produkcję i działanie inkretyn. Zjawisko to skutkowałoby niewystarczającą syntezą albo przedwczesną syntezą insuliny, a w konsekwencji zaburzeniem tolerancji węglowodanów [30].

U podstaw tej hipotezy leży założenie, że inkretyny, czyli hormony, które pod wpływem bodźca, jakim jest pojawienie się pożywienia w przewodzie pokarmowym, stymulują wydzielanie insuliny. Do inkretyn zalicza się glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz glukozozależny peptyd insulinotropowy, zwany dawniej peptydem żołądkowo-jelitowym (GIP), a według niektórych autorów, także grelinę i peptyd YY [31,32].

Glukagonopodobny peptyd-1

Jest produkowany w końcowym odcinku jelita czczego i okrężnicy. Łącznie z GIP odpowiada on za około połowę poposiłkowej sekrecji insuliny [33]. Poprawia tolerancję węglowodanów poprzez zwiększenie zależnej od glukozy sekrecji insuliny, opóźnia opróżnianie żołądka, hamuje wątrobową glukoneogenezę, zmniejsza wydzielanie glukagonu, a także zwiększa insulinowrażliwość [28,31].

W tym samym odcinku jelita, co GLP-1 wytwarzane są też peptyd YY i oksyntomodulina [28]. Te trzy peptydy mogą wpływać na zmniejszenie ilości przyjmowanego pożywienia i tym samym przyczyniać się do anorektycznych efektów niektórych zabiegów bariatrycznych [28].

Czy jednak rzeczywiście normalizacja glikemii po RYGB może wynikać z wpływu na sekrecję GLP-1? Wydzielanie tego peptydu inkretynowego może mieć miejsce nie tylko po bezpośredniej stymulacji komórek L w końcowym odcinku jelita cienkiego przez składniki pokarmowe, ale też przez zależne od pokarmu sygnały nerwowe przekazywane z dwunastnicy do dalszego odcinka jelita. Zabieg RYGB powoduje omi-

nięcie dwunastnicy przez składniki odżywcze, więc teoretycznie mógłby on obniżać poposiłkowe wydzielanie GLP-1. Tymczasem chorzy po zabiegach wyłączenia żołądkowego wykazują dodatni efekt inkretynowy, a stymulowany przez posiłek wzrost GLP-1 zwiększa się u tych osób po zabiegu operacyjnym [35]. Wyniki badań są jednak ten temat rozbieżne. Według części autorów, po zabiegu RYGB wcale nie dochodzi do zwiększonego wytwarzania GLP-1 [36]. Jednocześnie pojawiła się koncepcja, że odizolowanie krótkiego odcinka proksymalnej części jelita, głównie dwunastnicy, od składników pokarmowych, wywiera bezpośredni efekt przeciwcukrzycowy, prawdopodobnie za pośrednictwem jednego lub większej ilości nieznanych dotąd czynników wytwarzanych w dwunastnicy bądź procesów wpływających na homeostazę glukozy [28].

Peptyd żołądkowo-jelitowy

Peptyd ten, produkowany w dwunastnicy przez komórki K, stymuluje zależne od glukozy uwalnianie insuliny. Jego wpływ na opróżnianie żołądka jest niewielki, a na uczucie sytości i masę ciała – minimalny. Inkretyna ta może działać pozytywnie na proliferację i przeżycie komórek beta wysp trzustkowych, stymuluje też wydzielanie glukagonu [37]. Hiperinsulinizm w chorobliwej otyłości i jego normalizacja po zabiegu RYGB mogą być spowodowane znacząco podwyższonym poziomem GIP przed zabiegiem i zmniejszonym uwalnianiem GIP po zabiegu. Mniejsze wytwarzanie tej inkretyny po wyłączeniu żołądkowym prawdopodobnie wynika z uniemożliwienia kontaktu glukozy (pochodzącej ze spożywanego pożywienia) z błoną śluzową dwunastnicy i bliższego odcinka jelita czczego, czyli z miejscami w przewodzie pokarmowym, gdzie stwierdza się najwyższe stężenia GIP [38].

Rola GIP w remisji cukrzycy u chorych po zabiegach bariatrycznych pozostaje jednak kontrowersyjna. Badania wykazały, że u chorych na cukrzycę typu 2 występuje defekt receptora GIP w komórkach beta wysp trzustkowych. Pojawia się więc pytanie, czy jakiegokolwiek zmiany poziomu tej inkretyny po RYGB mogą mieć w ogóle znaczenie kliniczne [31].

Grelina

Grelina to kolejny peptyd związany, być może, z normalizacją glikemii po wyłączeniu żołądkowym. W 90% jest produkowana przez żołądek i dwunastnicę, tj. narządy które są poddawane operacji, stąd wysunięto hipotezę o istotnej klinicznie roli greliny u chorych operowanych metodą RYGB.

Cummings i wsp. po raz pierwsi udowodnili, że wydzielanie charakteryzującej się działaniem przeciwcukrzycowym greliny w górnym odcinku przewodu

pokarmowego może przyczyniać się do anorektycznego i hipoglikemizującego efektu RYGB [39]. Niestety, doniesienia na temat roli greliny w remisji cukrzycy po zabiegach bariatrycznych są niespójne. Wyniki części badań wskazują na podwyższony poziom tej inkretyny, inne na poziom obniżony bądź na brak wpływu RYGB na jej wytwarzanie [40,41,42]. Co więcej, gdyby inkretyna ta miała odpowiadać za remisję cukrzycy, zmiany hormonalne powinny postępować po zabiegu operacyjnym jeszcze przed utratą masy ciała przez chorego. Wydaje się jednak, że poziom greliny związany jest ściśle z normalizacją wagi [43].

Peptyd YY

Podobnie jak GLP-1, peptyd ten wytwarzany jest w końcowym odcinku jelita czczego i okrężnicy. W jelicie hamuje on działanie endo- i egzokrynne trzustki. U ludzi otyłych stwierdza się obniżenie jego poziomu, co skutkuje potrzebą stymulacji większą ilości kalorii w celu wydzielania takiej samej jak u ludzi szczupłych ilości tego hormonu. Po wyłączeniu żołądkowym w warunkach podstawowych poziom peptydu YY pozostaje niezmienny, jednak pod wpływem bodźca w postaci posiłku, jego wyrzut u osób po zabiegu jest większy niż u ludzi otyłych niepoddanych RYGB [31]. Rola YY, podobnie jak pozostałych inkretyn, pozostaje do końca niewyjaśniona.

Leptyna

Jest związkiem hormonalnym (niezaliczanym do inkretyn) o potencjalnej roli w normalizacji glikemii. Jest to polipeptyd syntetyzowany głównie przez komórki tkanki tłuszczowej. Działa przez receptory leptynowe znajdujące się przede wszystkim w podwzgórzcu. Rola leptyny w regulowaniu metabolizmu i powstawaniu otyłości u ludzi nie jest w pełni wyjaśniona. Wiadomo, że zaburzenia w jej wytwarzaniu bądź niewrażliwość receptorów dla tego hormonu, czyli tzw. leptynooporność często prowadzą do nadwagi i otyłości [44].

W przeciwieństwie do poziomu greliny, poziom leptyny jest zazwyczaj podwyższony u osób otyłych, wykazano, że po zabiegu RYGB poziom ten ulega obniżeniu. Wyniki niektórych projektów badawczych wskazują na występowanie dodatniej korelacji między obniżeniem poziomu leptyny a wagą chorego lub wskaźnikiem masy ciała (BMI) [41]. Dane na ten temat są jednak rozbieżne. Zdaniem niektórych badaczy, nie ma związku między obniżeniem poziomu leptyny a masą ciała osoby badanej czy też ilością utraconej tkanki tłuszczowej, co sugeruje wzrost wrażliwości leptyny po zabiegu RYGB i może odgrywać pewną rolę w homeostazie glukozy [32].

Wszystkie opisane tu hormony mogą działać wspólnie albo też jeden hormon może wzmacniać działanie innego. Być może, istnieje nieznan jeszcze związek wpływający na inkretyny. Mimo bardzo interesujących doniesień wydaje się, że rola inkretyn w remisji cukrzycy po zabiegu RYGB jest ze względu na sprzeczność danych literaturowych raczej niepewna. Potencjalnie najbardziej istotny udział w tym zjawisku może odgrywać GLP-1.

Pozostaje jednak ciągle niejasne, czy zabieg RYGB pierwotnie zwiększa sekrecję insuliny, za czym przemawiałyby wzrost GLP-1, czy też najpierw poprawia insulinowrażliwość. Istnieją bowiem dowody doświadczone na poparcie każdej z tych wersji.

PODSUMOWANIE

Po każdym zabiegu bariatrycznym, bez względu na metodę, jaką był przeprowadzony, istotne klinicznie obniżenie masy ciała pociągało za sobą poprawę wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą typu 2. Dochodziło do poprawy tolerancji węglowodanów, obniżenia wartości HbA1c oraz zwiększenia insulinowrażliwości [45].

Chociaż nawet względnie niewielkie obniżenie masy ciała może znamienne poprawić wyrównanie metaboliczne cukrzycy, pozostaje wątpliwość, czy długotrwała normalizacja wagi po zabiegu bariatrycznym może skutkować wzrostem insulinowrażliwości i trwałą remisją cukrzycy. Wyniki Swedish Obese Subjects Study są obiecujące, trudno jednak zlekceważyć obserwację, że po 10 latach trwania badania liczba chorych, u których glikemia pozostała znormalizowana, była znamienne mniejsza niż po 2 latach obserwacji [22].

Istota remisji cukrzycy po zabiegach bariatrycznych jest kontrowersyjna. Prawdopodobnie to połączenie

diety niskokalorycznej ze zmianami w poziomie hormonów wydzielanych przez przewód pokarmowy oraz modyfikacją opróżniania żołądkowego i obniżeniem masy ciała skutkuje normalizacją glikemii, czasem nawet trwałą.

Istnieje sporo ograniczeń opublikowanych do tej pory badań klinicznych, które mogłyby racjonalnie wyjaśnić podłoże tych zmian. Wiele badań, których przedmiotem była ocena wpływu hormonów inkretynowych na homeostazę glukozy, nie było przeprowadzonych u chorych z cukrzycą. Nie przeanalizowano dotychczas dokładnych mechanizmów leżących u podstaw braku apetytu po zabiegu RYGB. Nie wyjaśniono również, dlaczego u niektórych chorych spadek masy ciała po zabiegach bariatrycznych nie jest trwałą.

Biorąc jednak pod uwagę implikacje kliniczne, bardzo istotny jest fakt, że operacyjne leczenie otyłości może prowadzić do remisji cukrzycy. Tym bardziej poddanie się takiemu zabiegowi może przedłużyć życie, a nie tylko poprawić jego jakość [24]. Wydaje się, że do takiego rodzaju leczenia powinni być kwalifikowani zwłaszcza pacjenci z krótkim czasem trwania cukrzycy, co może zwiększyć szansę na długotrwałą remisję. Spośród operacji bariatrycznych u chorośliwie otyłych chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2, szczególnie warto rozważyć wybór wyłączenia żołądkowego, które w większości przypadków prowadzi do remisji cukrzycy.

Mimo entuzjazmu, jaki przejawiają naukowcy badający wpływ zabiegów bariatrycznych, zwłaszcza wyłączenia żołądkowego, na przywrócenie prawidłowej gospodarki węglowodanowej u chorych z cukrzycą, jest jeszcze za wcześnie na przeprowadzanie takiej terapii u chorych na cukrzycę typu 2 bez towarzyszącej otyłości. Potrzeba bowiem wielu wnikliwych, dobrze udokumentowanych, wieloletnich obserwacji klinicznych, zanim cukrzycę typu 2 będzie można, być może, leczyć operacyjnie.

PIŚMIENNICTWO

1. James P.T., Rigby N., Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2004; 11: 3–8.
2. York D.A., Rossner S., Caterson I. i wsp. Prevention Conference VII: obesity a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity. *Circulation* 2004; 110: e463–e470.
3. Ferchak C.V., Meneghini L.F. Obesity, bariatric surgery and type 2 diabetes – a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 438–445.
4. Gumbs A.A., Modlin I.M., Ballantyne G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes. Surg.* 2005; 15: 462–473.
5. Folli F., Pontiroli A.E., Schwesinger W.H. Metabolic aspects of bariatric surgery. *Med. Clin. North Am.* 2007; 91: 393–414.
6. Wickremesekera K., Miller G., Naotunne T.D., Knowles G., Stubbs R.S. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y bypass surgery: a time course study. *Obes. Surg.* 2005; 15: 474–481.
7. World Health Organization. World Health Organization fact sheet number 312. September 2006.
8. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
9. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2003, Centers for Disease Control and Prevention, Ed. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention 2004.
10. Fox C., Coady S., Sorlie P. i wsp. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115: 1544–1550.
11. Haffner S., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
12. Gastrointestinal surgery for severe obesity. NIH consensus development conference, March 25–7, 1991. *Nutrition* 1996; 12: 397–404.
13. Schauer P.R., Burguera B., Ikramuddin S. i wsp. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 2003; 238: 467–484.

14. Friedman M.N., Sancetta A.J., Magovern G.J. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1955; 100: 201–204.
15. Halverson J.D., Kramer J., Cave A. i wsp. Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery* 1982; 92: 235–240.
16. Hughes T.A., Gwynne J.T., Switzer B.R. i wsp. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1984; 77: 7–17.
17. Pories W.J., Mac Donald K.G., Flickinger E.G. i wsp. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann. Surg.* 1992; 215: 633–642
18. Pories W.J., Swanson M., Mac Donald K. i wsp. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 1995; 222: 339–352.
19. Wittgrove A.C., Clark G.W. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y – 500 patients: technique and results, with 3–60 month follow-up. *Obes. Surg.* 2000; 10: 233–239.
20. Torquati A., Lutfi R., Abumrad N., Richards W.O. Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9: 1112–1116, dyskusja 1117–1118.
21. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. i wsp. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–1737.
22. Sjostrom L., Lindroos A.K., Peltonen M. i wsp. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2683–2693.
23. Sjostrom L., Narbro K., Sjostrom C.D. i wsp. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 741–752.
24. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. i wsp. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 753–761.
25. Mingrone G., DeGaetano A., Greco A.V. i wsp. Reversibility of insulin resistance in obese patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997; 40: 599–605.
26. Mingrone G., Henriksen F.L., Greco A.V. i wsp. Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes* 1999; 48: 1258–1263 (abstract).
27. Twardowska-Sauchka K., Pardela M., Grzeszczak W., Lacka B. Poziom beta-endorfiny i insuliny we krwi u otyłych osób. Wpływ chirurgicznego leczenia otyłości na wyżej wymienione parametry. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1993; 90, 1: 19–25.
28. Thaler J.P., Cummings D.E. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150, 6: 2518–2525.
29. Pories W.J., Albrecht R.J. Etiology of type 2 diabetes mellitus: role of the foregut. *World. J. Surg.* 2001; 25: 527–531.
30. Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 2002; 236, 5: 554–559.
31. Ikramuddin S., Leslie D., Whitson B.A., Kellogg T.A. Energy metabolism and biochemistry of obesity. W: R.J. D.B. Rosenthal, Jones, ed. *Weight loss surgery: a multidisciplinary approach.* Edgemont (PA): Matrix Medical Communications; 2008: 17–23.
32. Hickey M.S., Pories W.J., MacDonald KG Jr. i wsp. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann. Surg.* 1998; 227, 5: 637–643.
33. Nauck M.A., Meier J.J., Creutzfeldt W. Incretins and their analogues as new antidiabetic drugs. *Drugs News Perspect.* 2003; 16, 7: 413–422.
34. Brubaker P.L., 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.
35. Laferrere B., Heshka S., Wang K. i wsp. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1709–1716.
36. Rubino F., Gagner M., Gentileschi P. i wsp. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann. Surg.* 2004; 240, 2: 236–242.
37. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 131–157.
38. Hussain A., Mahmood H., El-Hasani S. Can Roux-en-Y gastric bypass provide a lifelong solution for diabetes mellitus? *Can. J. Surg.* 2009; 52, 6: 269–275.
39. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. i wsp. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1623–1630.
40. Cummings D.E., Shannon M.H. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88, 7: 2999–3002.
41. Korner J., Bessler M., Cirilo L.J. i wsp. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90, 1: 359–365.
42. Stratis C., Alexandrides T., Vagenas K., Kalfarentzos F. Ghrelin and peptide YY levels after a variant of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass versus after colectomy: a prospective comparative study. *Obes. Surg.* 2006; 16, 6: 752–758.
43. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2006; 9, 4: 497–507.
44. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. N. Y. Sci.* 2002; 967: 379–388.
45. Gumbs A.A., Modlin I.M., Ballantyne G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes. Surg.* 2005; 15, 4: 462–473.