

# Czy już czas na stworzenie algorytmu operacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 jako składowej zespołu metabolicznego?

Is it time for algorism in the clinical procedure of surgical treatment of type 2 diabetes as a component of metabolic syndrome?

Naser Dib<sup>1</sup>, Wiesław Tarnawski<sup>1</sup>, Romuald Zabielski<sup>2</sup>, Piotr Pietrzak<sup>3</sup>, Karolina Ferenc<sup>2</sup>, Paweł Jaworski<sup>1</sup>, Adam Kiciak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej SPSK im. Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>2</sup>Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

<sup>3</sup>BIOSENSO Sp. z o.o. w Warszawie

Prz Gastroenterol 2013; 8 (1): 31–37

DOI: 10.5114/pg.2013.34180

**Słowa kluczowe:** operacje bariatryczne, insulinooporność, dieta, otyłość.

**Key words:** bariatric surgery, insulin resistance, diet, obesity.

---

**Adres do korespondencji:** prof. Romuald Zabielski, Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Nowoursynowska 159, 02-766 Warszawa, tel.: +48 603 757 933, e-mail: rzabielski@plusnet.pl

## Streszczenie

Ustępowanie objawów cukrzycy po operacjach bariatrycznych zainicjowało żywą dyskusję nad chirurgicznym leczeniem tej choroby metabolicznej, która w ostatnich dekadach przyjmuje rozmiary epidemii. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę kliniczną oraz dotyczącą neurohormonalnych mechanizmów ustępowania insulinooporności po operacjach bariatrycznych. Intencją autorów było przedstawienie różnych aspektów tego zagadnienia oraz możliwie pełnej argumentacji za i przeciw. Zamieszczono także oficjalne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Association Diabetes*) z 2009 roku. Niezależnie od bardzo ostrożnego stanowiska tej organizacji, zauważa się wzrost zainteresowania tym sposobem terapii w świecie medycznym.

## Wstęp

Historia zatacza koło. W latach 60. ubiegłego wieku, kiedy po raz pierwszy pojawiło się określenie „chirurgia metaboliczna”, obejmujące wiele procedur operacyjnych stosowanych w celu eliminacji składowych zespołu metabolicznego (zbiór czynników, do których należy otyłość brzuszna, obniżona zdolność metabolizowania glukozy – insulinooporność, cukrzyca typu 2), mało kto przypuszczał, że w kolejnych dziesięcioleciach na pierwszy plan wysunie się chirurgia bariatryczna jako jedna

## Abstract

Remission of diabetic symptoms after bariatric surgery initiated a discussion about surgical treatment of metabolic syndrome, which in the last decades has been an epidemic. The intention of the authors was to present different aspects of this topic and possible arguments for and against. The article also presents the official recommendations of the American Diabetes Association published in 2009. Independently of the very circumspect position of this organization, increasing interest in this method of therapy is observed in the medical world.

z metod chirurgii metabolicznej, przeznaczona dla pacjentów otyłych. W ostatnich latach znów wzrasta zainteresowanie chirurgią metaboliczną w aspekcie leczenia innych składowych zespołu metabolicznego, głównie cukrzycy typu 2, a kwalifikowanie do zabiegu przestaje się opierać na parametrach otyłości, tj. wskaźniku masy ciała (*body mass index* – BMI) > 35 kg/m<sup>2</sup> i współistniejących chorobach towarzyszących lub BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> bez chorób towarzyszących.

W podejściu chirurgicznym zachodzą więc zmiany, ale pozostaje jeszcze aspekt społeczny i psychologiczny.

Problem stanowi podjęcie decyzji, a tym samym akceptacja operacji metabolicznej jako skutecznego, ale jednocześnie nieodwracalnego sposobu leczenia choroby metabolicznej, której rozpoznanie zazwyczaj, w przeciwieństwie np. do chorób nowotworowych, nie wiąże się bezpośrednio i nagle z wizją skrócenia życia. Ta ostatnia jest motorem szybkich decyzji i powoduje, że do praktyki klinicznej wprowadzane są nowe, często kontrowersyjne rozwiązania. Opisywana koncepcja z pewnością wymaga ewolucyjnych zmian w świadomości społecznej, tym bardziej że istnieje wiele rozwiązań doraźnych, farmakologicznych, odsuwających w czasie bardziej zdecydowane działania.

Celem pracy jest przedstawienie na podstawie przeglądu piśmiennictwa światowego argumentacji za i przeciw chirurgicznemu leczeniu cukrzycy typu 2 i szerzej – zespołu metabolicznego.

### Aktualny stan wiedzy

Ostatnio na świecie obserwuje się znaczny wzrost liczby zachorowań na cukrzycę typu 2, która osiągnęła rozmiary epidemii. Co roku o 11% zwiększa się liczba cierpiących na nią osób. Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (*International Diabetes Federation*) ogłosiło w 5. wydaniu *IDF Diabetes Atlas*, że w 2011 roku na świecie było 366 mln chorych na cukrzycę. Szacuje się, że w 2030 roku ta liczba wyniesie 552 mln [1]. Konwencjonalne podejście do leczenia tej choroby (doustne leki przeciw cukrzycowe, insulina) nie chroni pacjentów przed odległymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, co potwierdzono w największym badaniu populacyjnym u osób z cukrzycą typu 2 – UKPDS. Brak poprawy w tym zakresie przemawia za objawowym, a nie przyczynowym podejściem do leczenia cukrzycy typu 2, gdyż nieuniknione powikłania skracają przewidywany czas życia pacjentów.

U chorych na cukrzycę typu 2 zaburzone jest zarówno działanie (insulinooporność), jak i wytwarzanie insuliny, przy czym najważniejszą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. Zwykle w początkowej fazie choroby insulina wydzielana jest w większej ilości, ale niewystarczająco do zwiększonych – z powodu insulinooporności – potrzeb organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie się zmniejsza, najprawdopodobniej wskutek zniszczenia przeciążonych komórek  $\beta$  wysp Langerhansa. Dokładne przyczyny rozwoju tych zaburzeń nie są jeszcze poznane. Leczenie polega zazwyczaj na redukcji masy ciała, stosowaniu diety cukrzycowej, wysiłku fizycznego oraz doustnych leków przeciw cukrzycowych. U części osób po pewnym czasie trwania choroby konieczna jest insulinoterapia. Cukrzyca typu 2 występuje najczęściej u osób starszych, z otyłością lub innymi zaburzeniami metabolicznymi, u których w większości przypadków

należy się liczyć z ograniczoną współpracą z lekarzem. Cukrzyca typu 2 powoduje powikłania o charakterze mikroangiopatii (retinopatia cukrzycowa, nefropatia cukrzycowa, neuropatia cukrzycowa) i makroangiopatii (choroba wieńcowa, zespół stopy cukrzycowej, choroba niedokrwienna ośrodkowego układu nerwowego). We wspomnianym badaniu UKPDS wykazano również brak poprawy związanej ze stosowaniem konwencjonalnego leczenia przeciw cukrzycowego (pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną) w odniesieniu do powikłań makroangiopatycznych (sercowo-naczyniowych), przy jednoczesnym korzystnym wpływie na ryzyko wystąpienia powikłań związanych z mikroangiopatią. W Wielkiej Brytanii u 9% chorych na cukrzycę typu 2 w ciągu 9 lat od rozpoznania choroby rozwija się mikroangiopatia, a jednocześnie aż u 20% pojawiają się powikłania na tle makroangiopatii, które są odpowiedzialne za 59% zgonów. Dane epidemiologiczne świadczą o zwiększaniu się ryzyka rozwoju mikro- i makroangiopatii przy wzroście stężenia glukozy we krwi na czczo lub odsetka hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) ponad wartości prawidłowe. Wpływ leczenia hipoglikemizującego na wielkość tego zagrożenia był dotychczas przedmiotem badania z randomizacją (*The University Group Diabetes Program – UGDP*), w którym obserwowano około 1000 chorych na cukrzycę typu 2 średnio przez 5,5 roku. Nie stwierdzono w nim, aby lepsza kontrola glikemii, bez względu na stosowane leki hipoglikemizujące, prowadziła do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W innym badaniu – ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*; 11 140 chorych z 20 krajów, w tym 604 z Polski) – pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował łącznie duże incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, zgony sercowo-naczyniowe) oraz duże incydenty o charakterze mikroangiopatii (nowe lub ulegające pogorszeniu przypadki nefropatii i retinopatii). Analizowane łącznie powikłania makro- i mikronaczyniowe cukrzycy wystąpiły u 18,1% pacjentów leczonych intensywnie oraz u 20,0% chorych z grupy standardowej kontroli glikemii. Bardziej radykalne postępowanie hipoglikemizujące spowodowało, w porównaniu z terapią standardową, 10-procentową redukcję częstości występowania wszystkich powikłań cukrzycy. Redukcja ta była przede wszystkim skutkiem korzystnego wpływu intensywnego leczenia na ryzyko rozwoju nefropatii, które zmniejszyło się aż o 21%. Uszkodzenia nerek stwierdzono u 4,1% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej leczenie intensywne oraz u 5,2% pacjentów, u których stosowano standardową kontrolę glikemii. Ponadto leczenie intensywne wiązało się z obniżeniem o 30% częstości występowania białkomoczu, będącego uznanym markerem ryzyka poja-

wienia się chorób układu krążenia. Chociaż nie stwierdzono znamiennego wpływu zintensyfikowanego leczenia na częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu, śmiertelność sercowo-naczyniową oraz śmiertelność całkowitą, to zaobserwowano tendencję w kierunku zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie osób leczonych intensywnie o 12%. Można więc przypuszczać, że gdyby obserwacja pacjentów potrwała dłużej, uzyskano by istotną statystycznie różnicę w śmiertelności pacjentów.

W badaniu ADVANCE nie wykazano, aby radykalna redukcja stężenia cukru zmniejszyła częstość występowania retinopatii u chorych na cukrzycę typu 2. W obu porównywanych grupach rzadko stwierdzano incydenty hipoglikemii, choć częściej zdarzały się one wśród pacjentów leczonych intensywnie (2,7 vs 1,5%). Na szczęście, w przeciwieństwie do przerwanej niedawno badania ACCORD, w badaniu ADVANCE nie wykazano zwiększonego ryzyka zgonu wśród pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu hipoglikemizującemu. Ta niezwykle istotna różnica pomiędzy wynikami otrzymanymi w dwóch dużych, podobnie skonstruowanych badaniach klinicznych stała się przedmiotem ożywionej dyskusji w środowisku diabetologów. Jedną z prawdopodobnych przyczyn zwiększonej śmiertelności u pacjentów leczonych intensywnie w badaniu ACCORD było zbyt gwałtowne obniżenie glikemii. Badanie rozpoczęto u chorych z zupełnie niewyrównaną cukrzycą i bardzo dużą wartością HbA<sub>1c</sub>. Powyższe doniesienia świadczą o ograniczonej skuteczności dotychczasowych metod leczenia i podkreślają ich tylko objawowe, a nie przyczynowe działanie. Ponadto stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych wiąże się z określonymi dla każdego preparatu działaniami niepożądanymi, a insulina poza korzystnym działaniem na metabolizm węglowodanów wpływa m.in. na uruchomienie czynników mitogennych, powodujących stwardnienie ścian naczyń (a więc w konsekwencji miażdżycę).

Na podstawie powyższych informacji uzasadnione wydaje się dalsze poszukiwanie nowych metod leczenia cukrzycy typu 2, szczególnie takich o przyczynowym mechanizmie działania. Wpływ operacji bariatrycznych, w tym tych z wyłączeniem dwunastnicy z pasażu jelitowego, na poziomy glikemii i szerzej – objawy zespołu metabolicznego (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie), został wykryty przypadkowo, kiedy okazało się, że u większości operowanych otyłych pacjentów (z BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) ze współistniejącą cukrzycą typu 2 w krótkim czasie następowała normalizacja glikemii i możliwe było odstawienie dotychczas przyjmowanych leków. Nie wiązało się to w czasie z pooperacyjnym zmniejszeniem masy ciała, a opisywany korzystny efekt utrzymywał się nawet w dziesięcioletniej obserwacji. Znane są badania

na szczurach obejmujące modele porównawcze szczurów zdrowych (najczęściej rasy Wistar) oraz z wrodzoną cukrzycą typu 2, w tym szczurów otyłych (*obese Zucker fa/fa*) i o właściwej masie ciała (*lean Goto-Kakizaki*). Wykazano w nich, że operacje z całkowitym wyłączeniem z pasażu jelitowego dwunastnicy powodowały każdorazowo remisję objawów cukrzycy, zarówno u szczurów otyłych, jak i tych z prawidłową masą ciała [2, 3].

Dodatkowo u osób otyłych, ale bez cukrzycy typu 2, w przebiegu pooperacyjnym zdarzały się powikłania w postaci nesidioblastozy – nabytego hiperinsulinizmu z hiperplazją komórek  $\beta$  u dorosłych [4] lub napadowych hipoglikemii poposiłkowych [5]. Istnieją tylko pojedyncze badania, w niewielkich grupach pacjentów z BMI mniejszym niż 35 kg/m<sup>2</sup>, u których potwierdzono skuteczność operacji wyłączających dwunastnicę z pasażu jelitowego w normalizacji glikemii i szerzej – objawów zespołu metabolicznego (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia) [6–8]. W piśmiennictwie można znaleźć wiele prac dokumentujących wpływ operacji bariatrycznych wyłączających dwunastnicę z pasażu jelitowego u pacjentów otyłych (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) z cukrzycą typu 2 na poziom glikemii. Są to doniesienia z ostatnich 15 lat, głównie z ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Ameryce Południowej. W metaanalizie obejmującej 136 publikacji i 22 094 pacjentów po operacjach bariatrycznych wykazano, że objawy cukrzycy typu 2 całkowicie ustąpiły w 76,8% przypadków, poprawiły się w 86,0% przypadków [9] i u ponad 95% pacjentów po operacji z ominięciem żółciowo-trzustkowym (*biliopancreatic diversion* – BPD). W innym badaniu wykazano, że wyłączenie dwunastniczo-jelitowe jest efektywną metodą leczenia cukrzycy typu 2 u nieotyłych pacjentów, gdyż przeważa nad standardowym leczeniem przez lepszą kontrolę glikemii i możliwość redukcji dziennej dawki insuliny [10].

Remisja objawów chorobowych po wykonaniu operacji bariatrycznej była trwała w czasie, a nawrót choroby nawet po ponad 10 latach od operacji występował rzadko [11]. Zaskakujące było to, że pożądaný efekt normalizujący glikemię uzyskiwano bardzo szybko – już w kilka dni do kilku tygodni od operacji, długo przed zmniejszeniem masy ciała [12, 13]. Warunkiem skuteczności zabiegu chirurgicznego był czas trwania choroby – poniżej 10 lat. Wiele przemawia za szerszym wprowadzeniem operacji bariatrycznych do leczenia cukrzycy typu 2.

## Przegląd operacji bariatrycznych mających potencjalne zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2

Obecnie wykonywane operacje bariatryczne dzieli się na:

- restrykcyjne, polegające na zmniejszeniu objętości żołądka poprzez wycięcie jego części lub założenie

opaski (regulowanej lub nieregulowanej) – pionowa plastyka żołądka z przepasaniem (*vertical banded gastroplasty* – VBG), założenie regulowanej opaski na żołądek (*adjustable gastric band* – AGB) oraz rękawowa resekcja żołądka (*sleeve resection* – SR, *sleeve gastrectomy* – SG),

b) restrykcyjno-wyłączające, polegające na wytworzeniu w górnej części żołądka zbiornika o pojemności 20–30 ml lub wycięciu 4/5 żołądka (efekt restrykcyjny) oraz zespoleniu jelitowo-jelitowym typu Roux-en-Y o określonej długości pętli alimentacyjnej i enzymatycznej – ominięcie żołądkowo-jelitowe (*Roux-en-Y gastric bypass* – RYGB) i wyłączenie żółciowo-trzustkowe z ominięciem dwunastnicy (*biliopancreatic diversion-duodenal switch* – BPD-DS),

c) wyłączające.

W zależności od rodzaju wykonanej operacji osiąga się różny stopień skuteczności w trwałym leczeniu składowych zespołu metabolicznego. Powyżej wymieniono operacje w kolejności od najmniej do najbardziej skutecznych [9]. Należy zaznaczyć, że te najbardziej skuteczne zalicza się do najbardziej złożonych procedur chirurgicznych spośród wymienionych, obciążonych największym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych, z możliwością wygenerowania znacznych i trwałych niedoborów mikroelementów, witamin i białek, co wiąże się z koniecznością suplementacji i odbywania wizyt kontrolnych do końca życia.

## Mechanizmy normalizacji glikemii po operacjach bariatrycznych – przegląd istniejących hipotez

Obecnie przeważają dwie hipotezy opisujące wpływ operacji bariatrycznych na normalizację glikemii – hipoteza dystalna i proksymalna. Zaproponowana przez Cummingsa i wsp. [14] hipoteza dystalnego odcinka przewodu pokarmowego (*hindgut hypothesis* albo *lower intestinal hypothesis*) w wielkim skrócie odnosi się do istoty zmian w przyspieszonym pasażu treści jelitowej do dalszego odcinka jelita cienkiego i przyspieszenia metabolizmu glukozy przez zwiększenie sekrecji GLP-1 oraz peptydów anoreksygennych. Koopmans i Sclafani [15] w badaniach na szczurach po operacjach wyłączających potwierdzili wzrost sekrecji GLP-1, poprawę tolerancji glukozy i zwiększoną sekrecję insuliny, co nie miało wpływu na masę ciała oraz przyjmowanie pokarmu. W innych doniesieniach wskazuje się również, że mechanizm ten może być uruchamiany u pacjentów po operacjach typu RYGB, BDB z DS lub bez DS, u których składniki odżywcze, pobudzając komórki L (wytworzające GLP-1) jelita, wpływają na poprawę indeksu glikemicznego jeszcze przed redukcją masy ciała, nierzadko już w pierwszym tygodniu po operacji [14, 16].

Rubino i wsp. [3] zaproponowali alternatywną hipotezę proksymalnego odcinka przewodu pokarmowego (*foregut hypothesis* albo *upper intestinal hypothesis*). W badaniach na modelu szczura wykazali, że wyłączenie z pasażu dwunastnicy oraz bliższego odcinka jelita czczego powodowało obniżenie indeksu glikemicznego, natomiast przywrócenie fizjologicznego pasażu – powrót do stanu wyjściowego [nawrót objawów cukrzycy u szczurów otyłych (Zucker) i szczupłych (Goto-Kakizaki) z cukrzycą typu 2. Według przedstawionej hipotezy bliżej niezidentyfikowane czynniki o charakterze antyinkretynowym, zlokalizowane w dwunastnicy, są odpowiedzialne za rozwój cukrzycy typu 2 [3, 17, 18].

Chociaż obie hipotezy znajdują potwierdzenie w badaniach, to sugerują jednocześnie, że mechanizmy związane ze zmniejszeniem lub ustąpieniem obwodowej insulinooporności są złożone i mogą obejmować wiele dotąd nieopisanych mechanizmów. Potwierdza to uzyskanie najlepszych efektów w normalizacji glikemii po operacjach BPD i BPD-DS, które w procedurze chirurgicznej obejmują mechanizmy z obu hipotez.

Do istotnych czynników wpływających na poprawę stanu pacjenta należą także zmniejszenie liczby przyjmowanych kalorii, utrata masy ciała (utrata tkanki tłuszczowej) oraz związane z nimi modyfikacje neurohormonalnych mechanizmów regulacyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem roli hormonów osi jelitowo-insulinowej [19]. Wzrost insulinooporności i poprawa glikemii w krótkim czasie po operacji następuje na skutek zmniejszenia pobudzenia osi inkretynowo-insulinowej przez zmniejszenie kaloryczności posiłków, a w długim czasie po operacji na skutek zmniejszenia masy ciała i zmniejszenia wydzielania adipokyn [20]. Na podstawie badań na chudych szczurach stwierdzono poprawę kontroli cukrzycy po przeprowadzonej operacji bariatrycznej, pomimo braku zmian w kaloryczności pokarmu i braku zmian masy ciała [21]. Pories i wsp. [6] przypuszczają, że do szybkiej poprawy dochodzi dzięki wyłączeniu z aktywności endokrynej części proksymalnej jelita cienkiego na skutek braku kontaktu z pokarmem. Powoduje to zmniejszenie stężenia inkretyn w osoczu (tj. GLP-1 czy też zależnego od insuliny GIP). W efekcie zmniejsza się stężenie insuliny w osoczu. Według tych badaczy hiperinsulinizm jest przyczyną powstawania cukrzycy typu 2, a insulinooporność tkanek obwodowych to tylko mechanizm obronny organizmu, dlatego też w momencie zmniejszenia stężenia insuliny obserwuje się też zwiększoną wrażliwość komórek obwodowych na insulinę.

## Argumenty za i przeciw

Obecnie wykonywane operacje bariatryczne są skuteczne w leczeniu znacznej otyłości, a ryzyko wy-

stąpienia powikłań jest zdecydowanie mniejsze niż ryzyko związane z powikłaniami chorób towarzyszących otyłości. O ile powyższe stwierdzenie jest już akceptowane i społecznie zrozumiałe, o tyle w przypadku operacji bariatrycznych, w których nadrzędnym kryterium kwalifikacji jest obecność cukrzycy typu 2, jeszcze tak nie jest.

Wiadomo, że powikłania związane z cukrzycą typu 2 są nieuniknione, chociaż rozłożone w czasie, w przeciwieństwie do choćby wczesnych powikłań pooperacyjnych, które mogą okazać się śmiertelne. Istotą operacji bariatrycznych jest ich nieodwracalność – raz podjęta decyzja niesie konsekwencje na całe życie. Nie zwalnia też pacjenta z dyscypliny i stałej współpracy z ośrodkiem prowadzącym, gdyż po operacji istnieje ryzyko wystąpienia niedoborów białka, witamin i mikroelementów. Wynika to z faktu, że do prawidłowego wchłaniania wystarczających ilości substancji odżywczych zawartych w pokarmach konieczna jest odpowiednia powierzchnia wchłaniania (długość) w przewodzie pokarmowym i enzymy niezbędne do trawienia pokarmu. Ponadto białka transportujące żelazo i metale dwuwartościowe z przewodu pokarmowego obecne są w enterocytach dwunastnicy i początkowego odcinka jelita czczego, a nie w odcinku dalszym czy jelicie krętym. Pacjent po operacji bariatrycznej ma zaburzone obie wymienione składowe prawidłowego wchłaniania i najczęściej traci możliwość pełnego, a tym samym zgodnego z zapotrzebowaniem dobowym wchłaniania substancji odżywczych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania. Dlatego powinien on monitorować podstawowe parametry biochemiczne i okresowo lub przewlekłe przyjmować suplementy [22–24]. W monitorowaniu stanu po operacji i ustaleniu skutecznej suplementacji pomocna będzie wnikliwa ocena wcześniejszych zwyczajów żywieniowych i stanu odżywienia [25].

Wobec powyższego należy zadać pytanie, czy na podstawie dostępnej wiedzy medycznej istnieją argumenty za tym, aby rekomendować wykonywanie operacji bariatrycznych w wybranej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 o przebiegu krótszym niż 10 lat.

Liczba powikłań pooperacyjnych po operacjach bariatrycznych, podobnie jak w przypadku innych procedur chirurgicznych, jest pochodną liczby wykonanych zabiegów w danym ośrodku i podlega zasadom krzywej uczenia. W ośrodkach, gdzie wykonuje się dużo operacji bariatrycznych, odsetek powikłań nie przekracza 1,5%, a śmiertelność 0,5% w zależności od typu operacji [9]. Istotne jest, aby pacjenta zarówno przed operacją, jak i po niej włączono w system zaplanowanych wizyt i badań monitorujących jego stan. Duże znaczenie ma także opieka dietetyka i psychologa. Większość ośrodków profesjonalnie zajmujących się zagadnieniem chi-

rurgii metabolicznej dysponuje takim zapleczem i wykwalifikowaną kadrą medyczną.

Efekt operacji bariatrycznych jest trwały w czasie. Buchwald i wsp. [26] wykazali, że remisja podstawowych składowych zespołu metabolicznego ma trwały charakter w obserwacji trwającej ponad 10 lat, a ustępowanie objawów cukrzycy typu 2 nie ma związku z utratą masy ciała.

Podobnie Scopinaro i wsp. [27] w 20-letniej obserwacji pacjentów po operacji z ominięciem żółciowo-trzustkowym (BPD) potwierdzili trwały efekt normalizacji glikemii. W badaniu wykazano normalizację wrażliwości na insulinę po operacji BPD, nawet gdy BMI po operacji stabilizuje się na poziomie około 30 kg/m<sup>2</sup>, czyli w wartościach dla otyłych pacjentów. Potwierdza to brak wyraźnego związku między zmniejszeniem masy ciała i normalizacją pozostałych składowych zespołu metabolicznego. W innych badaniach przeprowadzonych u pacjentów w krótkim [28] i odległym [29] czasie od operacji BPD wykazano pełny powrót wydolności organizmu w odpowiedzi na dożylną podanie glukozy przez fizjologicznie prawidłowy wyrzut insuliny.

W badaniach wykazano, że lepszy efekt w odniesieniu do normalizacji glikemii uzyskuje się u pacjentów bardziej otyłych, z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, w porównaniu z grupą pacjentów z BMI 25–34,9 kg/m<sup>2</sup> [30]. Po roku od operacji stwierdzono powrót glikemii do wartości fizjologicznych prawie w 100% u pacjentów bardziej otyłych, natomiast w drugiej grupie tylko u około 30%. Podobne wnioski płyną z wyników badań przeprowadzonych u pacjentów z BMI 30–34,9 kg/m<sup>2</sup> i BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> po 2-letniej obserwacji [31]. Opisywane zjawiska tłumaczone są maksymalną zdolnością organizmu do absorpcji przyjmowanych pokarmów po operacji BPD, odpowiadającej stabilizacji masy ciała na poziomie odpowiednio 85 kg u mężczyzn i 70 kg u kobiet [32].

W piśmiennictwie można znaleźć też inne publikacje opisujące pacjentów bez otyłości, u których głównym kryterium włączenia do operacji była cukrzyca typu 2. De Paula i wsp. [7] w grupie 39 pacjentów z BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup>, u których wykonali dwa rodzaje operacji – interpozycję wstawki z jelita krętego do jelita czczego z rękawową resekcją żołądka z wyłączeniem dwunastnicy lub bez wyłączenia, stwierdzili prawidłową kontrolę glikemii u 86,9% (całkowite odstawienie leków) i poprawę parametrów glikemicznych u 13,1% pacjentów. Dodatkowo nastąpiła normalizacja triglicerydów u 71% i normalizacja ciśnienia tętniczego aż u 95,8% operowanych osób.

W innym badaniu w grupie 27 pacjentów po operacji RYGB, z BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup> i poddanych średnio 20-miesięcznej obserwacji stwierdzono, że 20 pacjentów nie wymagało dalszego podawania żadnych leków przeciwcukrzycowych (74%), a całkowita remisja wystąpiła

u 13 pacjentów (48%). Osoby chorujące krócej uzyskały lepsze wyniki, odpowiednio przy cukrzycy typu 2 trwającej mniej niż 7 lat remisja całkowita wystąpiła u 64,3%, a w grupie osób z cukrzycą typu 2 trwającą więcej niż 7 lat – 30,8%. Dodatkowo potwierdzono, że BMI nie miało istotnego wpływu na wynik operacji metabolicznej [33].

## Podsumowanie

Nieustannie przybywa publikacji na temat operacji bariatrycznych wykonywanych ze wskazań szerszych niż leczenie otyłości. O ile stan wiedzy wydaje się potwierdzać zasadność operacyjnego leczenia cukrzycy w wybranej grupie pacjentów, o tyle ustalenie właściwego momentu na wykonanie operacji ciągle wymaga ustaleń. *American Diabetes Association* w wytycznych opublikowanych w 2009 roku sugerowało, że chirurgia bariatryczna powinna być rozważana u osób z BMI powyżej 35 kg/m<sup>2</sup> i cukrzycą typu 2, gdy za pomocą leczenia farmakologicznego i dietetycznego nie udaje się kontrolować dobrze cukrzycy i jeśli przynosi to korzyści pacjentom z cukrzycą typu 2; w przypadku pacjentów z BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup> operacje bariatryczne nie zostały jeszcze uznane za metody do powszechnego stosowania [34]. Trwate uwolnienie pacjenta od powikłań odległych związanych z cukrzycą typu 2 stanowi jednak niezwykle kuszącą perspektywę, szczególnie wobec braku przełomowych pomysłów firm farmaceutycznych na nowe sposoby farmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 czy niespełnienia nadziei związanych z wprowadzaniem preparatów inkretynowych w ostatnich latach.

Niewątpliwie jednak długoterminowe korzyści w postaci obniżenia kosztów leczenia i ryzyko wystąpienia powikłań chirurgii bariatrycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 powinny być nadal ściśle monitorowane w kontrolnych badaniach z randomizacją. Uzyskane wyniki pomogą nam zbliżyć się do stworzenia algorytmu postępowania w chirurgicznym leczeniu tej historycznie internistycznej choroby.

## Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation, <http://www.diabetes.org.br/anexo/idf-position-statement-bariatric-surgery.pdf>.
2. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11.
3. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004; 240: 236-42.
4. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 249-54.
5. Madan AK, Orth W, Ternovits CA, et al. Metabolic syndrome: yet another co-morbidity gastric bypass helps cure. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 48-51.
6. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25: 527-31.
7. De Paula AL, Macedo AL, Rassi N, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc* 2008; 22: 2670-8.
8. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002; 236: 554-9.
9. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
10. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, et al. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg* 2009; 19: 1077-83.
11. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2406-11.
12. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-50.
13. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000; 232: 515-29.
14. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2608-15.
15. Koopmans HS, Sclafani A. Control of body weight by lower gut signals. *Int J Obes* 1981; 5: 491-5.
16. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-39.
17. Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, et al. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat. *Endocrinology* 2005; 146: 1745-51.
18. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 497-507.
19. Patrìti A, Facchiano E, Sanna A, et al. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 840-8.
20. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg* 2005; 15: 462-73.
21. Patrìti A, Facchiano E, Annetti C, et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005; 15: 1258-64.
22. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 Suppl 1: S1-70, v. Erratum w: *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 649.

23. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, et al.; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4823-43.
24. Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A position statement from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention, December 2010.
25. Jastrzębska-Mierzyńska M, Ostrowska L, Hady HR, et al. Assessment of dietary habits, nutritional status and blood biochemical parameters in patients prepared for bariatric surgery: a preliminary study. *Videosurgery Miniinv* 2012; 7: 156-65.
26. Buchwald H, Stok R, Farbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-56.
27. Scopinaro N, Papadia F, Camerini G, et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg* 2008; 18: 1035-8.
28. Briatore L, Salani B, Andraghetti G, et al. Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion. *Obesity* 2008; 16: 77-81.
29. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, et al. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003; 52: 1098-103.
30. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25-35. *Ann Surg* 2011; 253: 699-703.
31. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>): a prospective controlled study. *Obes Surg* 2011; 21: 880-8.
32. Scopinaro N, Marinari GM, Pretolesi F, et al. Energy and nitrogen absorption after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2000; 10: 436-41.
33. de Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, et al. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m<sup>2</sup>. *Obes Surg* 2011; 21: 283-7.
34. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: 13-61.