

Porównanie operacji bariatrycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy: ich skuteczność i mechanizmy działania

Marion L. Vetter, MD, RD, Scott Ritter, MS, Thomas A. Wadden, PhD, David B. Sarwer, PhD

W SKRÓCIE

Operacje bariatryczne prowadzą do zmniejszenia początkowej masy ciała o 15-30% (w zależności od metody), a w 45-95% pozwalają też na uzyskanie remisji cukrzycy. Operacje, które prowadzą do większej utraty masy ciała, pozwalają również na osiągnięcie remisji cukrzycy u większej liczby chorych. Poprawa w zakresie homeostazy glukozy po operacjach bariatrycznych wynika prawdopodobnie z łącznego wpływu ograniczenia liczby spożywanego kalorii (co prowadzi do zmniejszenia masy ciała) oraz zmienionej anatomii przewodu pokarmowego, która wpływa na wydzielanie hormonów jelitowych regulujących metabolizm glukozy.

Otyłość, na którą cierpi 35,9% dorosłych w Stanach Zjednoczonych, poważnie zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2.^{1,2} Ponad dwie trzecie spośród 23 milionów dorosłych w Stanach Zjednoczonych chorych na cukrzycę typu 2 jest otyłych.^{3,4} Dieta, wysiłek fizyczny i środki farmakologiczne pozostają podstawą leczenia zarówno otyłości, jak i cukrzycy, ale w odległej perspektywie skuteczność modyfikacji stylu życia jest niewielka.⁵

Chirurgia bariatryczna jest obecnie najskuteczniejszym sposobem leczenia otyłości, pozwalającym na uzyskanie zmniejszenia masy ciała przekraczającego średnio 15% początkowej wartości i utrzymanie tego wyniku przez długi czas (10 lat), a jednocześnie zmniejszenie częstości występowania chorób towarzyszących otyłości, takich jak cukrzyca typu 2.⁵ W 2009 roku w samych tylko Stanach Zjednoczonych wykonano ponad 220 000 operacji bariatrycznych.⁶ Ze względu na wyjątkowo silny wpływ na metabolizm glukozy chirurgia bariatryczna cieszy się coraz większym zainteresowaniem jako potencjalny sposób leczenia cukrzycy typu 2.⁷⁻⁹

Rodzaje operacji bariatrycznych

Na rycinie przedstawiono kilka stosowanych obecnie metod operacji bariatrycznych.⁹ Operacje początkowo klasyfikowa-

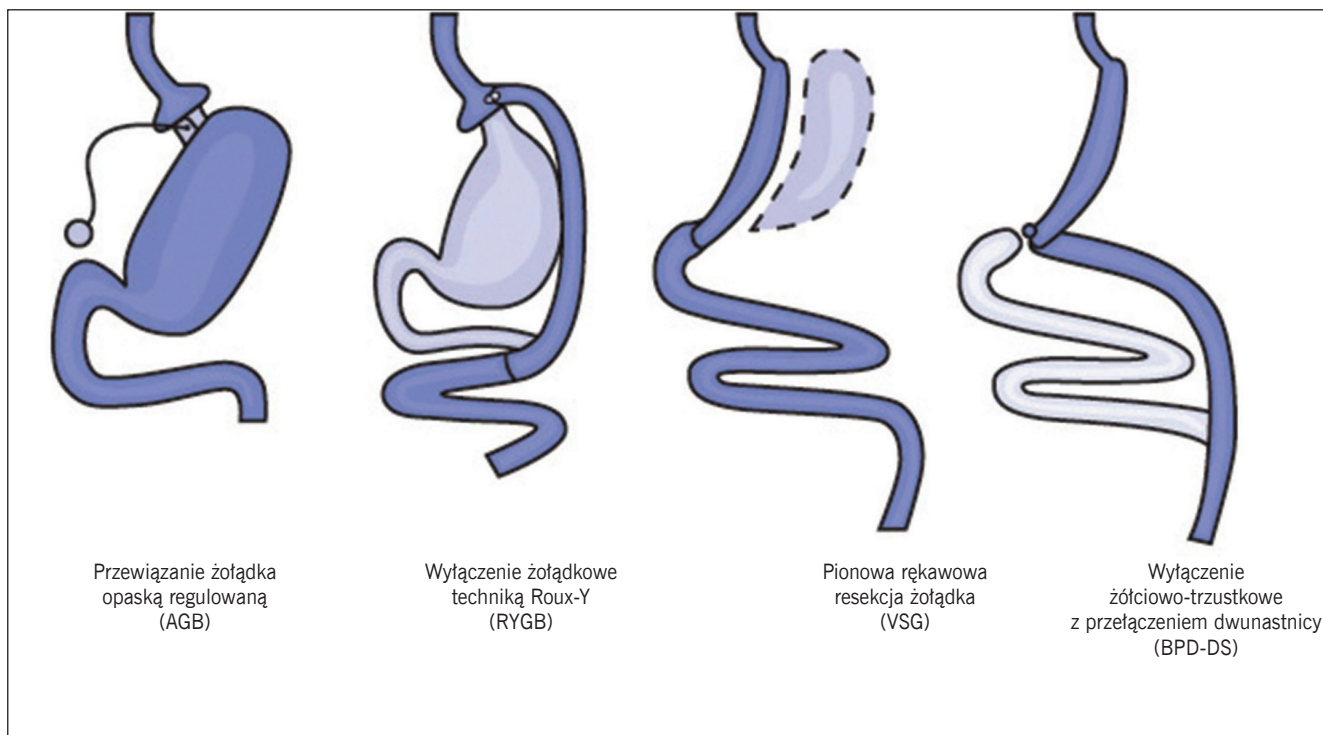
wano jako ograniczające objętość, zaburzające wchłanianie lub łączące oba mechanizmy działania (klasyfikacja opierała się na domniemanym mechanizmie prowadzącym do zmniejszenia masy ciała), ale aktualne dowody naukowe wskazują, że mechanizmy odpowiedzialne za rezultat każdej z operacji są mniej oczywiste, niż początkowo myślano, i prawdopodobnie złożone.¹⁰ Operacje bariatryczne są obecnie klasyfikowane bardziej ogólnie jako: 1) ograniczające, które polegają na znacznym zmniejszeniu objętości żołądka, co prowadzi do ograniczenia możliwości napełniania żołądka i wczesnego pojawiania się uczucia sytości; tego rodzaju operacje nie zmieniają anatomii przewodu pokarmowego lub 2) wyłączające, które polegają na wyłączeniu fragmentu jelita cienkiego z pasażu treści pokarmowej.¹¹

OPERACJE OGRANICZAJĄCE

Operacja przewięzania żołądka opaską regulowaną (adjustable gastric banding, AGB), która polega na założeniu wokół dna żołądka opaski silikonowej o regulowanym stopniu wypełnienia, uważana jest za najczęściej wykonywaną operację ograniczającą na świecie.¹² Operacja ta nie prowadzi do zmiany stosunków anatomicznych w obrębie przewodu pokarmowego ani do zmiany tempa opróżniania żołądka.¹³

Jeszcze w 2009 roku AGB stanowiła 40% operacji bariatrycznych wykonywanych w Stanach Zjednoczonych.¹⁴ Szybko jednak doszło do jej zastąpienia przez pionową resekcyjną resekcję żołądka (vertical sleeve gastrectomy, VSG), która jest nową operacją ograniczającą, polegającą na usunięciu 75% żołądka wraz z praktycznie całym dnem, które charakteryzuje się aktywną czynnością hormonalną.⁵ Z założenia VSG jest operacją ograniczającą, ale istnieją hipotezy mówiące, że usunięcie aktywnej hormonalnie części narządu i przyspieszone opróżnianie żołądka^{15,16} po tej operacji mogą powodować istotne implikacje fizjologiczne, co odpowiada

Wszyscy autorzy pracują w Perelman School of Medicine w University of Pennsylvania w Filadelfii. Marion L. Vetter, MD, RD, pełni funkcję profesora medycyny w Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism oraz dyrektora medycznego w Center for Weight and Eating Disorders. Scott Ritter, MS, jest koordynatorem badań klinicznych w Center for Weight and Eating Disorders. Thomas A. Wadden, PhD, jest profesorem psychologii w Department of Psychiatry oraz dyrektorem Center for Weight and Eating Disorders. David B. Sarwer, PhD, jest profesorem psychologii w Department of Psychiatry and Surgery i dyrektorem działu klinicznego w Center for Weight and Eating Disorders.



RYCINA. Operacje bariatryczne i metaboliczne. Opracowano na podstawie materiałów ze strony internetowej National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.⁹

z kolei za jej większą skuteczność w porównaniu do innych operacji ograniczających.

OPERACJE WYŁĄCZAJĄCE

Operacja wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) jest najczęściej wykonywaną operacją wyłączającą, która polega na zmniejszeniu objętości żołądka i wyłączeniu z pasaży całej dwunastnicy oraz początkowego odcinka jelita czczego.¹⁷ Operacje RYGB stanowią około 50% operacji bariatrycznych wykonywanych na świecie.¹² Wyłączenie żółciowo-trzustkowe (biliopancreatic diversion, BPD) jest operacją bardziej rozległą, w czasie której wykonuje się częściowe wycięcie żołądka i wyłącza z pasaży dłuższy odcinek jelita cienkiego, co w rezultacie prowadzi do istotnych zaburzeń wchłaniania.¹⁷ Operacje BPD stanowią tylko 5% operacji bariatrycznych wykonywanych w Stanach Zjednoczonych i przeważnie są zarezerwowane dla chorych z BMI >50 kg/m².¹⁷ Przedstawione metody operacji zostały dokładnie opisane w tabeli 1.⁵

Zmniejszenie masy ciała po operacjach

Zwykle te operacje, które prowadzą do większej utraty masy ciała, powodują również remisję cukrzycy u większego odsetka chorych.¹⁸ Porównanie danych w chirurgii bariatrycznej jest trudne, ponieważ nie ma wystandaryzowanych metod przedstawiania wyników obrazujących zmniejszenie masy ciała.^{7,19-22} W piśmiennictwie chirurgicznym zmniejszenie

masy ciała jest przeważnie wyrażane jako odsetek utraconego nadmiaru masy ciała (excess weight lost, EWL), gdzie nadmiar masy ciała definiuje się jako różnicę między całkowitą masą ciała przed operacją a należną masą ciała.¹⁸ Zatem odsetek EWL oblicza się ze wzoru: utrata masy ciała/nadmiar masy × 100. Podawany jest również odsetek zmiany całkowitej masy ciała i odsetek zmiany wartości BMI po operacjach bariatrycznych.¹⁸⁻²²

Buchwald i wsp.²² opublikowali metaanalizę, w której dokonali oceny wpływu operacji bariatrycznych na zmniejszenie masy ciała i choroby towarzyszące u 135 246 chorych. Całkowity wskaźnik EWL wynosił 55,9% dla wszystkich operacji łącznie, natomiast wyniki różniły się w przypadku poszczególnych metod operacji (tab. 2). Stwierdzono, że operacje bariatryczne prowadzą do zmniejszenia BMI średnio o 10-15 kg/m² i utraty masy ciała równej 30-50 kg.^{18,19}

W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych opisano większą utratę masy ciała po RYGB niż po AGB.^{23,24} W przeprowadzonym niedawno badaniu klinicznym z udziałem 250 chorych randomizowanych do operacji RYGB lub AGB średni wskaźnik EWL wynosił po 4 latach od operacji odpowiednio 68,4 i 45,4%.²⁴ Były to wyniki podobne do uzyskanych we wcześniejszym mniejszym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym obserwacja trwała 5 lat, a średni EWL wynosił 66,6% po operacji RYGB oraz 47,5% po AGB.²³

Zarówno VSG, jak i AGB są traktowane jako operacje ograniczające, ale wydaje się, że VSG prowadzi do większej

TABELA 1. Opis stosowanych obecnie operacji bariatrycznych⁵

Operacja	Opis techniki	Najczęstsze powikłania	Wczesna śmiertelność okołoperacyjna (%)	Wpływ na opróżnianie żołądka
Operacje ograniczające				
AGB	Wokół dna żołądka zakłada się opaskę silikonową, którą można wypełniać. Powstaje zbiornik o objętości 30 cm ³ , anatomia żołądka pozostaje niezmienną	Zsuniecie się opaski lub jej wrośnięcie w ścianę żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, poszerzenie przełyku i wymioty	0,1*	Bez zmian
VSG	Usuwa się 75% żołądka z prawie całym dnem, operacja nie ingeruje w anatomie jelita cienkiego	Nieszczelność żołądka, wymioty związane ze zjedzeniem zbyt dużej objętości pokarmu	Brak danych	Przyspieszone
Operacje wyłączone				
BPD	Wykonuje się częściową resekcję żołądka, tak aby powstał żołądek w kształcie rękawa o objętości 150-200 cm ³ , który zespała się z jelitem cienkim. Wyłączona część jelita cienkiego, która odbiera żółć i sok trzustkowy, zostaje zespolona z dalszą częścią jelita w odległości 100 cm od zastawki krętniczo-kątniczej. W wersji z przełączeniem dwunastniczym nie usuwa się części przedodźwiernikowej żołądka, odźwiernika i krótkiego odcinka dwunastnicy	Nieszczelność zespolień i owrzodzenie, przewlekła biegunka, niedożywienie białkowe, niedobory witamin, niedokrwistość	1,1	Przyspieszone
RYGB	Wykonuje się zbiornik żołądkowy o objętości 30 cm ³ , z którym zespała się pętla z dalszej części jelita czczego. Bliższą część jelita czczego zespała się z jelitem 75-100 cm poniżej zespolenia żołądkowo-jelitowego	Nieszczelność zespolień, nieszczelność linii cięcia na żołądku, ostre poszerzenie się żołądka, wymioty, owrzodzenia, przepukliny w bliźnie, niedrożność jelit, zespół poposiłkowy	0,5	Przyspieszone

*Wskaźnik uwzględnia wyniki laparoskopowych operacji przewiązania żołądka opaską regulowaną i pionowej opaskowej plastyki żołądka, operacji ograniczającej, którą obecnie wykonuje się rzadko.

TABELA 2. Remisja i poprawa przebiegu cukrzycy typu 2 po różnych operacjach bariatrycznych^{*22}

	AGB	RYGB	BPD
EWL(%)	46,2	59,7	63,6
Remisja cukrzycy typu 2 (%)	56,7	80,3	95,1

*W tej metaanalizie nie uwzględniono VSG.

utrąty masy ciała niż AGB. W randomizowanym badaniu klinicznym, w którym porównano zmniejszenie masy ciała wywołane przez te dwie operacje po roku i 3 latach, stwierdzono, że po AGB uzyskano odpowiednio 41,4 i 48% EWL vs 57,5 i 66% po VSG.²⁵ W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych uzyskano porównywalną utratę masy ciała po VSG i RYGB we wczesnym okresie po operacji wynoszącym 3²⁶ i 12 miesięcy.²⁷ W randomizowanym badaniu klinicznym, w którym porównano skuteczność operacji VSG i RYGB w odległym okresie, Kehagias i wsp.²⁸ również opisali porównywalne zmniejszenie masy ciała po 3 latach od operacji (odpowiednio 68 vs 62% EWL).

Utrata masy ciała jest zwykle największa po 12-18 miesiącach po każdego rodzaju operacji,²¹ natomiast istnieją dowody naukowe wskazujące, że niektórzy chorzy odzyskują znaczącą część utraconej masy po kilku latach od operacji.²⁹

Po dziesięciu latach obserwacji prowadzonej w ramach badania Swedish Obese Subjects (SOS), w którym wzięło udział 4047 otyłych chorych poddanych różnym rodzajom operacji bariatrycznych oraz konwencjonalnemu leczeniu zachowawczemu, stwierdzono, że po każdej operacji dochodziło do odzyskania istotnej ilości utraconej masy.²⁹ Wynik utraty masy ciała wśród chorych po operacji RYGB zmniejszył się ze średnio 32 po roku do 25% po 10 latach, a po przewiązaniu żołądka opaską z 20 do 13%, natomiast po pionowej opaskowej plastyce żołądka (rzadko obecnie wykonywanej operacji ograniczającej) z 25 do 18%. W przypadku wszystkich metod chirurgicznych uzyskano jednak znaczącą utratę masy ciała, która utrzymała się na poziomie lepszym niż ten, który udało się osiągnąć dzięki leczeniu metodami zachowawczymi.

Definicje remisji cukrzycy

Istnieje duża różnorodność w zakresie definicji remisji cukrzycy, która utrudnia porównanie wskaźników remisji uzyskanej w różnych badaniach dotyczących metod leczenia chirurgicznego. Remisję cukrzycy często opisuje się ogólnie jako prawidłowe wartości glikemii na czczo i hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) bez przyjmowania leków przeciwcukrzycowych.¹⁸ Taka definicja nie uwzględnia jednak szczegółowych kryteriów w zakresie wartości HbA_{1c} (w piśmiennictwie chirurgicznym granica wartości prawidłowych wynosi <6,0-7,0%), sprecyzowanego okresu

odstawienia leków przeciwcukrzycowych ani bardziej surowych metod oceny (np. doustnego testu tolerancji glukozy).

W odpowiedzi na zwiększające się zapotrzebowanie na jednolitą definicję remisji cukrzycy American Diabetes Association (ADA) utworzyło w 2009 roku zespół specjalistów mający uzgodnić taką definicję, który składał się z ekspertów w zakresie endokrynologii dziecięcej i dorosłych, chirurgii bariatrycznej/metabolicznej, transplantologii, medycyny metabolicznej i hematologii-onkologii.³⁰ Częściową remisję zdefiniowano jako utrzymującą się przez przynajmniej rok łagodną hiperglikemię (glikemia na czczo 100-125 mg/dl i HbA_{1c} <6,5%) bez przyjmowania leków lub powtarzania zabiegów. Całkowitą remisję zdefiniowano jako powrót do prawidłowych wartości metabolizmu glukozy (glikemia na czczo <100 mg/dl i HbA_{1c} <6,0%) utrzymujących się przez przynajmniej rok bez przyjmowania leków lub powtarzania zabiegów chirurgicznych, takich jak wprowadzanie endoskopowo do światła przewodu pokarmowego urządzeń do leczenia otyłości. Trwałą remisję zdefiniowano jako utrzymującą się przez przynajmniej 5 lat remisję całkowitą. Grupa ekspertów nie osiągnęła porozumienia na temat wartości wyniku doustnego testu tolerancji glukozy w definiowaniu remisji.

Dowody naukowe mówiące o remisji cukrzycy po operacjach bariatrycznych

Dowody naukowe oparte na badaniach obserwacyjnych świadczą o tym, że chirurgia bariatryczna prowadzi do remisji cukrzycy u 45-95% chorych w zależności od rodzaju operacji.^{18,22,31} W największej do tej pory metaanalizie,²² która uwzględniała wyniki leczenia 3188 chorych na cukrzycę typu 2 poddanych operacjom bariatrycznym, do remisji cukrzycy doszło u 78%, natomiast do remisji lub poprawy u 87%. Największą utratę masy ciała i wskaźniki remisji cukrzycy uzyskano po BPD, następnie po RYGB i najmniejsze po AGB (tab. 2). W tej metaanalizie nie uwzględniono VSG, ponieważ w tym czasie nie była to operacja powszechnie wykonywana.

W badaniach, które dotyczyły wyłącznie chorych na cukrzycę, remisję kliniczną i biochemiczną w ciągu pierwszych 2 lat po operacji uzyskano u 82%. Po 2 latach od operacji nadal nie chorowało na cukrzycę 62% pacjentów. Wiele z badań uwzględnionych w tej metaanalizie miało jednak poważne ograniczenia metodologiczne. W związku z tym zaleca się ostrożność przy interpretacji wniosków dotyczących operacji bariatrycznych i remisji cukrzycy. Tylko nieliczne z tych badań były randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, a wiele z nich to serie przypadków bez grupy kontrolnej, w których brakowało wielu danych. Nie zawsze kwalifikowano do udziału w badaniu kolejnych pacjentów, a przy definiowaniu remisji cukrzycy opierano się na różnych parametrach.

Pournaras i wsp.³² zastosowali bardziej surowe kryteria remisji zalecane przez grupę ekspertów ADA w celu porównania wskaźników remisji cukrzycy wśród 209 chorych na cukrzycę typu 2 poddanych RYGB, VSG i AGB w trzech ośrodkach chirurgii bariatrycznej w Wielkiej Brytanii. Obserwacja trwała średnio 23 miesiące (zakres 12-75 miesięcy). Zgodnie z nową definicją u 72 (34,4%) chorych rozpoznano

całkowitą remisję cukrzycy. Remisję po RYGB stwierdzono u 40,6%, u 26% po VSG oraz u 7% po AGB ($p < 0,001$ między grupami). Wskaźnik uzyskanych remisji po RYGB był istotnie mniejszy po przyjęciu nowej definicji niż wówczas, gdy stosowano starą (40,6 vs 57,5%, $p = 0,003$).

Badania kliniczne porównujące odsetki remisji cukrzycy po operacjach bariatrycznych i intensywnym leczeniu zachowawczym

W odpowiedzi na zwiększające się zapotrzebowanie na wysokiej jakości badania porównujące wskaźniki remisji cukrzycy po operacjach bariatrycznych i leczeniu zachowawczym przeprowadzono ostatnio kilka randomizowanych badań kontrolowanych.

Dixon i wsp.³³ randomizowali 60 otyłych osób z BMI 30-40 kg/m² i świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 (<2 lat) do AGB lub konwencjonalnego leczenia zachowawczego. Głównym punktem końcowym był wskaźnik remisji cukrzycy po 2 latach definiowany jako glikemia na czczo <126 mg/dl oraz HbA_{1c} <6,2% bez przyjmowania leków przeciwcukrzycowych. Konwencjonalne leczenie zachowawcze polegało na zgłaszaniu się chorego na wizyty co 6 tygodni w okresie trwania badania do przynajmniej jednego z członków zespołu leczącego, w skład którego wchodził lekarz rodzinny, pielęgniarka, instruktor diabetologiczny i dietetyk. Leczenie farmakologiczne było ustalane indywidualnie przez diabetologa, a ponadto wszyscy chorzy w tej grupie otrzymywali indywidualne porady dotyczące zmiany stylu życia. Na wizyty kontrolne po 2 latach zgłosiło się 55 uczestników badania (92%). Wśród chorych leczonych chirurgicznie 22 spośród 30 (73%) osiągnęło główny punkt końcowy w porównaniu do 4 spośród 30 (13%) w grupie leczonej zachowawczo. U leczonych chirurgicznie i zachowawczo utrata początkowej masy ciała wynosiła odpowiednio 20,7 i 1,7%.

W ostatnio zakończonym badaniu klinicznym STAMPEDE (Surgical Therapy and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently) Shauer i wsp.³⁴ randomizowali 150 otyłych chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA_{1c} >7,0%) do jednej z trzech metod leczenia: 1) samego intensywnego leczenia zachowawczego, 2) operacji RYGB lub 3) operacji VSG, przy czym chorzy po obu operacjach byli również intensywnie leczeni zachowawczo. Główny punkt końcowy został zdefiniowany jako wskaźnik chorych, którzy uzyskali wartość HbA_{1c} ≤6,0% po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Wszyscy byli intensywnie leczeni zachowawczo zgodnie z wytycznymi ADA, które zakładają porady dotyczące modyfikacji stylu życia, leczenie nadwagi, częste samokontrolę glikemii i przyjmowanie nowych leków hipoglikemizujących, takich jak inkretynomimetyki.

Na wizyty kontrolne po 12 miesiącach zgłosiło się 140 spośród 150 (93%) uczestników badania. W grupie chorych po RYGB 21 spośród 50 (42%) osiągnęło główny punkt końcowy w porównaniu z 18 z 49 (37%) w grupie VSG i 5 z 41 (12%) wśród leczonych zachowawczo. Uczestnicy badania w grupie RYGB, którzy osiągnęli docelową wartość HbA_{1c}, nie musieli przyjmować leków przeciwcukrzycowych, natomiast w grupie VSG 5 z 18 (28%) wymagało przynajmniej jednego leku hipoglikemizującego. Z kolei wśród chorych

leczonych zachowawczo zwiększyło się zapotrzebowanie na leki przeciwcukrzycowe. Średnia utrata masy ciała wśród uczestników badania poddanych operacji RYGB lub VSG (odpowiednio 25,7 i 24,7%) była istotnie statystycznie większa niż w grupie leczonych zachowawczo (5,2%, $p < 0,001$ dla obu porównań).

Mingrone i wsp.³⁵ randomizowali 60 chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i cukrzycą typu 2 trwającą ≥ 5 lat do operacji RYGB, BPD lub standardowego leczenia zachowawczego. Głównym punktem końcowym był wskaźnik remisji cukrzycy po 2 latach (definiowany jako glikemia na czczo < 100 mg/dl i HbA_{1c} $< 6,5\%$ bez leczenia przeciwcukrzycowego). Standardowe leczenie zachowawcze polegało na zgłaszaniu się chorych na konsultacje (początkową oraz po 1, 3, 6, 9, 12 i 24 miesiącach) z zespołem wielospecjalistycznym, złożonym z diabetologa, dietetyka i pielęgniarki. Leczenie farmakologiczne było dostosowywane indywidualnie, zapewniono też program modyfikacji stylu życia, którego jednak szczegółowo nie opisano.

Na wizyty kontrolne po 2 latach zgłosiło się 56 uczestników badania (93%). Remisję cukrzycy stwierdzono u 75% w grupie RYGB oraz 95% w grupie BPD. Żaden chory spośród leczonych zachowawczo nie osiągnął remisji cukrzycy. Po 2 latach obserwacji średnia utrata masy ciała w obu grupach chirurgicznych była większa niż u leczonych zachowawczo (33,3% w grupie RYGB oraz 33,8% w grupie BPD vs 4,7% w grupie kontrolnej; $p < 0,001$ dla obu porównań).

Co ważne, w tych trzech badaniach w grupie kontrolnej stosowano intensywne leczenie zachowawcze, a nie tylko standardową opiekę medyczną. Utrata masy ciała u chorych leczonych zachowawczo biorących udział w tych badaniach była porównywalna z wynikami uzyskanymi ostatnio w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, w których intensywne leczenie mające na celu zmniejszenie masy ciała było prowadzone w ramach poradni medycyny rodzinnej.³⁶⁻³⁸ Po 2 latach utrata masy ciała po intensywnym leczeniu wynosiła w tych badaniach 1,7-5,2%.

Czynniki predykcyjne remisji cukrzycy

Jeśli chirurgia bariatryczna ma być traktowana jako potencjalna metoda leczenia cukrzycy typu 2, to koniecznie należy zidentyfikować przedoperacyjne czynniki predykcyjne remisji, co pomoże określić, którzy pacjenci odniosą największe korzyści z leczenia chirurgicznego. Po przyjęciu poprawki uwzględniającej takie zmienne, jak BMI, płeć i przedoperacyjne wartości HbA_{1c}, Torquati i wsp.³⁹ stwierdzili, że leczenie doustnymi lekami hipoglikemizującymi przed operacją (w przeciwieństwie do insuliny) i mniejszy obwód w pasie były czynnikami predykcyjnymi remisji cukrzycy. W dwóch badaniach opisano, że chorujący od dawna na cukrzycę (> 10 lat), stosujący insulinę przed operacją oraz z cukrzycą źle kontrolowaną mieli mniejsze szanse na uzyskanie remisji cukrzycy.^{40,41} W tych badaniach nie wzięto jednak poprawki na istotne czynniki zakłócające, które również mogą mieć wpływ na remisję cukrzycy, takie jak wiek, płeć, BMI przed operacją i przedoperacyjne wartości HbA_{1c}. Zachowania związane z odżywianiem się i nawyki żywieniowe mają związek z wielkością utraty masy ciała po operacji bariatrycznej.⁴² Nie wiadomo jednak, czy te czynniki mogą być również zwią-

zane z remisją cukrzycy, zwłaszcza w długiej perspektywie czasowej.

Potencjalne mechanizmy prowadzące do poprawy kontroli glikemii po operacjach bariatrycznych

OGRANICZENIE SPOŻYWANYCH KALORII

Wszystkie operacje bariatryczne charakteryzują się znacznym ograniczeniem liczby spożywanych kalorii we wczesnym okresie pooperacyjnym, a korzystny wpływ takich działań na wartości glikemii jest dobrze znany.⁴³ Aby stwierdzić, czy ograniczenie liczby spożywanych kalorii samo w sobie odpowiada za natychmiastową poprawę parametrów glikemicznych w pierwszym tygodniu po RYGB (przed utratą masy ciała), Isbell i wsp.⁴⁴ porównali reakcję metaboliczną na posiłek o mieszanym składzie u 9 chorych przed i po RYGB (średnio 4 dni po operacji) oraz 9 dobranych chorych stanowiących grupę kontrolną przed i po 4 dniach stosowania diety pooperacyjnej. Połowa uczestników badania w każdej grupie chorowała na cukrzycę typu 2.

Uczestnicy badania, u których ograniczono liczbę spożywanych kalorii, podobnie jak po RYGB, wykazywali podobne zmiany w stymulowanym posiłkiem wydzielaniu glukozy i insuliny po 4 dniach stosowania diety o takiej samej liczbie kalorii jak operowani. Stężenie peptydu glukagonopodobnego typu 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), silnego stymulatora wydzielania insuliny, zwiększyło się istotnie po RYGB, natomiast pozostało niezmienione w grupie przyjmującej posiłki o ograniczonej liczbie kalorii.

Ponieważ poprawa tolerancji glukozy i wrażliwość na insulinę po ograniczeniu liczby kalorii była podobna, ale nie obserwowano zmian w reakcji inkretynowej, na podstawie takich wyników można przypuszczać, że samo zmniejszenie podaży kalorii odpowiada za szybką poprawę glikemii po operacji. Należy jednak zaznaczyć, że grupy różniły się pod względem klinicznym (choć nie statystycznym) przed operacją w zakresie masy ciała (153,2 \pm 32,2 kg w grupie RYGB vs 127,0 \pm 36,5 kg w grupie stosującej dietę), a czynniki zakłócające związane z cukrzycą typu 2 i masą ciała nie zostały wystarczająco dobrze skorygowane w przypadku tak małej grupy badanej.⁴⁵ Ponadto nie podano informacji o przyjmowaniu insuliny i innych leków przeciwcukrzycowych, co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków z tego badania.⁴⁵

UTRATA MASY CIAŁA

Zmniejszenie masy ciała jest jednym z głównych mechanizmów, dzięki którym operacje bariatryczne prowadzą do remisji cukrzycy, co zostało wykazane w wielu badaniach, w których wraz z większą utratą masy ciała zwiększał się wskaźnik remisji cukrzycy.^{17,22,29,33} Badania dotyczące AGB dostarczają prawdopodobnie najwyraźniejszych dowodów na znaczenie utraty masy ciała w remisji cukrzycy, ponieważ do poprawy homeostazy glukozy dochodzi niezależnie od zmian w wydzielaniu hormonów jelitowych regulujących jej metabolizm. W przełomowym badaniu opublikowanym przez Dixona i wsp.,³³ które opisano wcześniej w tym artykule, remisja cukrzycy typu 2 była silnie powiązana ze zmniejszeniem masy ciała.

TABELA 3. Zestawienie wpływu różnych operacji bariatrycznych na wydzielanie peptydów jelitowych

	AGB	VSG	RYGB	BPD
Grelina	Zwiększenie	Zmniejszenie	Zwiększenie/zmniejszenie (różne wyniki)	Zmniejszenie
GLP-1	Bez zmian	Zwiększenie	Zwiększenie	Zwiększenie
GIP	Bez zmian	Nieznane	Zwiększenie/zmniejszenie (różne wyniki, ale w większości badań opisywano zmniejszenie stężenia)	Zmniejszenie
PYY	Bez zmian	Zwiększenie	Zwiększenie	Zwiększenie

TABELA 4. Znaczenie hormonów wpływających na uczucie głodu i sytości

	Główne działanie	Dodatkowy wpływ na homeostazę glukozy	Uwalniany przez	Tkanka docelowa
Grelina	Pobudza apetyt	Hamuje wydzielanie insuliny, hamuje adiponektynę (hormon zwiększający wrażliwość na insulinę)	Wydzielana głównie w dnie żołądka, ale niewielkie ilości są wydzielane również przez początkowy odcinek jelita cienkiego, wątrobę, trzustkę, nerki, płuca i inne narządy	Podwzgórze, komórki wysp trzustki
GLP-1	Pobudza wydzielanie insuliny w okresie poposiłkowym	Hamuje wydzielanie glukagonu, hamuje endogenne wytwarzanie glukozy, opóźnia opróżnianie żołądka, co zmniejsza hiperglikemię poposiłkową i zwiększa uczucie sytości	Komórki L w dalszej części jelita krętego (w reakcji na treść pokarmową)	Wiele narządów (komórki wysp trzustki, wątroba, serce, płuca i podwzgórze)
GIP	Pobudza uwalnianie insuliny w okresie poposiłkowym (ale ma mniejszą siłę działania niż GLP-1)	Pobudza wydzielanie glukagonu	Komórki K w bliższej części jelita (w reakcji na treść pokarmową)	Komórki wysp trzustki
PYY	Zwiększa uczucie sytości	Opóźnia opróżnianie żołądka, co zmniejsza hiperglikemię poposiłkową	Wytwarzany głównie przez komórki L w dalszej części jelita krętego (w reakcji na treść pokarmową), ale może być również wydzielany przez inne komórki endokrynne i neurony ośrodkowego układu nerwowego	Neurony melanokortynowe w podwzgórze

ZMIANY W WYDZIELANIU HORMONÓW OSI JELITOWO-WYSPOWEJ

Istnieją znaczące różnice dotyczące zmian anatomicznych między AGB, VSG a operacjami, w których wyłączony zostaje fragment przewodu pokarmowego (RYGB i BPD), co prowadzi do wyraźnie odmiennego wpływu na wydzielanie hormonów inkretynowych, takich jak GLP-1 i polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), hormonu sytości – peptydu YY (peptide YY, PYY) oraz hormonu zwiększającego łaknienie – greliny. Te substancje neuroendokrynne wydzielane są przez błonę śluzową przewodu pokarmowego w odpowiedzi na spożycie posiłku, sygnały z układu nerwowego i stymulację przez substancje odżywcze.⁴⁶ Wiele spośród tych peptydów wpływa na kontrolę glikemii przez modyfikowanie wydzielania insuliny i prawdopodobnie wrażliwości na insulinę. Efekt inkretynowy jest stłumiony u otyłych chorych na cukrzycę typu 2, co może się przyczyniać do pogorszenia homeostazy glukozy.⁴⁶

Ponieważ operacja AGB nie wpływa na ciągłość przewodu pokarmowego i nie zmienia istotnie tempa opróżniania żołądka,¹³ zmiany w wydzielaniu hormonów jelitowych pojawiają się wyłącznie jako reakcja na utratę masy ciała i są słabiej wyrażone niż zmiany po operacjach wyłączających lub mających złożony mechanizm.¹⁰ Podczas RYGB wyłączony zostaje z pasaży początkowy odcinek przewodu pokarmowego, co powoduje, że substancje odżywcze docierają szybciej do dalszego odcinka jelita krętego, co z kolei powoduje zmiany w wydzielaniu substancji enteroendokrynnych opisanych bardziej szczegółowo w dalszej części artykułu.¹⁷ Podobne zmiany w wydzielaniu peptydów jelitowych obserwuje się po BPD¹⁵ i VSG,^{26,45} ponieważ po obu operacjach dochodzi do przyspieszenia opróżniania żołądka.^{15,16} W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie wpływu różnych operacji bariatrycznych na wydzielanie peptydów jelitowych regulujących metabolizm glukozy. W tabeli 4 podsumowano znaczenie tych hormonów w regulacji uczucia głodu i sytości.

GLP-1

Hormon inkretynowy wywołujący silne uczucie sytości i stymulujący wydzielanie insuliny, wytwarzany jest przez komórki L w dalszej części jelita krętego w reakcji na obecność substancji pokarmowych i sygnały z neuronów docierające z bliższej części przewodu pokarmowego.⁴⁶ GLP-1 wpływa bezpośrednio na komórki β trzustki, powodując zwiększanie zależnego od glukozy wydzielania insuliny. Ponadto hamuje wydzielanie glukagonu, nie wyjaśniono jednak jasno mechanizmu, który za to odpowiada.⁴⁶ GLP-1 zmniejsza glikemię poposiłkową przez spowolnienie opróżniania żołądka i dodatkowo wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, wywołując uczucie sytości i zmniejszenie spożycia pokarmu.⁴⁶

Podstawowe stężenia GLP-1 i reakcja wydzielnicza na spożycie posiłku są zmniejszone u otyłych chorych na cukrzycę typu 2.⁴⁷ Mimo że u chorych na cukrzycę stężenia GLP-1 są mniejsze, rezultat jego działania u tych chorych pozostaje niezmienny, co widać wówczas, gdy ponownie zwiększy się jego stężenie.⁴⁸

W wielu badaniach dotyczących RYGB i BPD wykazano wyraźne zwiększenie reaktywności układu GLP-1 po obu operacjach.⁴⁹⁻⁵⁴ Tego rodzaju reakcja wydaje się niezależna od samej utraty masy ciała. Laferrère i wsp.⁵² wykazali, że u otyłych chorych na cukrzycę po operacji RYGB poposiłkowe stężenia GLP-1 zwiększały się sześciokrotnie, natomiast nie obserwowano zmian w reaktywności GLP-1 w grupie kontrolnej złożonej z dobranych otyłych chorych na cukrzycę, u których doszło do podobnej utraty masy ciała po stosowaniu diety niskokalorycznej. Ponadto po operacji RYGB zwiększenie stężeń GLP-1 jest trwałe i utrzymuje się przynajmniej przez rok po operacji.⁵⁰

Po operacji VSG dochodzi do przyspieszenia opróżniania żołądka, co również powoduje zwiększenie reaktywności GLP-1. W randomizowanym badaniu klinicznym, w którym porównano operacje RYGB i VSG pod względem wpływu na metabolizm glukozy, stwierdzono, że po obu operacjach dochodzi do istotnego zwiększenia poposiłkowych stężeń GLP-1 po tygodniu i po 3 miesiącach od operacji. Zwiększone wydzielanie GLP-1 było silniej wyrażone po RYGB niż po VSG w obu okresach obserwacji, co odzwierciedla pomiar powierzchni pod krzywą.⁵⁵ Z kolei po AGB nie dochodzi do zmian stężeń GLP-1, częściowo dlatego, że po tej operacji nie zmienia się tempo opróżniania żołądka. Korner i wsp.⁵¹ wykazali, że stężenia GLP-1 po posiłku zwiększyły się trzykrotnie po RYGB, natomiast pozostały na niezmiennym poziomie po przewiązaniu żołądka opaską.

Aktywność fizjologiczna GLP-1 jest przedmiotem intensywnych badań dzięki możliwości blokowania jego receptora przez amid eksendyny 9-39 (Ex-9).⁵⁶⁻⁶⁰ Ex-9 całkowicie eliminuje wpływ endogennej GLP-1 na uwalnianie insuliny po posiłku, ale nie ma wpływu na inne hormony, które nasilają wydzielanie insuliny.⁵⁸⁻⁶⁰ Kindel i wsp.⁶¹ stwierdzili, że u szczurów z cukrzycą, które zostały poddane wyłączeniu dwunastniczo-krętniczemu (zabiegowi, który symuluje rezultat wyłączenia części przewodu pokarmowego podobny do RYGB, ale nie prowadzi do utraty masy ciała) dochodzi do istotnej poprawy tolerancji glukozy w porównaniu do szczurów z grupy kontrolnej, u których wykonano operację pozorowaną. Podanie Ex-9 we wlewie dożylnym ograniczało poprawę tolerancji glukozy, co wskazuje, że GLP-1 bezpo-

średnio poprawia homeostazę glukozy u gryzoni poddanych operacji przypominającej wyłączenie żołądkowe.

Salehi i wsp.⁶² podjęli próbę powtórzenia tych obserwacji u ludzi i zastosowali Ex-9 w celu określenia, czy hiperinsulinizm związany z RYGB wynika z nasilonego działania GLP-1 oraz czy odpowiada to za większą stymulację komórek β u chorych po operacji, u których występuje hipoglikemia.⁶² Podanie Ex-9 zmniejszało wydzielanie insuliny po posiłku o 33% u chorych po operacji RYGB w porównaniu do 16% w przypadku osób z grupy kontrolnej dobranych pod względem BMI. Świadczy to o zwiększonym wpływie GLP-1 na poposiłkowe uwalnianie insuliny po operacji RYGB.

GIP

Jest to hormon inkretynowy wydzielany przez komórki K w bliższym odcinku jelita cienkiego w reakcji na spożycie węglowodanów i tłuszczów. Jego działanie jest słabsze niż GLP-1, ale również wpływa na komórki β trzustki, powodując zwiększenie poposiłkowego wydzielania insuliny.⁶³ W przeciwieństwie do GLP-1 GIP nie wpływa w żaden sposób na tempo opróżniania żołądka ani uczucie sytości. Wyniki badań, w których oceniano stężenia GIP u chorych na cukrzycę typu 2, są niejednoznaczne, niektórzy badacze opisują niezmienną⁶⁴ lub nawet zwiększoną stężenia tego hormonu.⁶⁵ W wielu badaniach wykazano jednak jednoznacznie, że aktywność insulinotropowa GIP jest u chorych na cukrzycę typu 2 zmniejszona.⁶⁶⁻⁶⁸

Reakcja wydzielnicza GIP po operacjach bariatrycznych charakteryzuje się większą zmiennością niż GLP-1. W kilku badaniach^{52,69} opisano, że po operacji RYGB dochodzi do zmniejszenia stężeń GIP, co może być spowodowane zmniejszoną stymulacją komórek K w początkowym odcinku jelita cienkiego w następstwie wyłączenia tego odcinka z pasażu. Z kolei Laferrère i wsp.⁵⁰ opisali przejściowe zwiększenie stężenia GIP po miesiącu od RYGB, ale ta reakcja nie była trwała. Näslund i wsp.⁷⁰ opisali długotrwałe zwiększenie stężeń GIP utrzymujące się nawet przez 20 lat po operacji wyłączenia jelitowego. Była to operacja, po której, podobnie jak w przypadku RYGB, dochodziło do wczesnego przechodzenia treści pokarmowej do dalszego odcinka jelita cienkiego.

W kilku badaniach oceniano wpływ operacji ograniczających na stężenia GIP. W dwóch badaniach obserwacyjnych^{51,71} stwierdzono, że po 6, 12 i 24 miesiącach od operacji AGB nie dochodzi do zmian w stężeniach GIP. Do tej pory nie było badań oceniających wpływ operacji VSG na wydzielanie GIP.

PYY

Jest to peptyd przekazujący sygnał sytości, który jest wydzielany jednocześnie z GLP-1 przez komórki L w dalszym odcinku jelita krętego w reakcji na składniki pokarmu.⁷² Poza zmniejszaniem uczucia głodu w mechanizmie ośrodkowym⁷³ PYY pośrednio wpływa na homeostazę glukozy przez aktywację neuronów melanokortynowych w podwzgórzu, co wpływa na insulinowrażliwość.⁷⁴

Operacje, takie jak RYGB, które przyspieszają przemieszczanie się składników pokarmu do dalszej części jelita krętego, powodują zwiększone wydzielanie PYY w reakcji na spożycie posiłku.^{75,76} Korner i wsp.⁷⁵ opisali dziesięciokrotne zwiększenie poposiłkowych stężeń PYY po operacji RYGB

w porównaniu do reakcji obserwowanej w grupie kontrolnej u osób szczupłych i otyłych, które nie były operowane. Opublikowano również doniesienia świadczące, że stężenie PYY zwiększa się po VSG, ale ta reakcja wydaje się przejściowa. Karamanakos i wsp.⁵⁵ w randomizowanym badaniu klinicznym stwierdzili, że VSG i RYGB prowadziły do porównywalnego zwiększenia stężeń PYY w ciągu pierwszych 6 miesięcy po operacji. Wydzielanie PYY zmniejszyło się jednak istotnie po 12 miesiącach w grupie chorych po VSG, natomiast po operacji RYGB utrzymywało się zwiększone wydzielanie. Autorzy tej pracy przypuszczają, że zmniejszenie wydzielania PYY było spowodowane fizjologiczną adaptacją pozostawionej części żołądka, do której dochodzi w miarę upływu czasu. Operacja AGB nie wpływa na tempo opróżniania żołądka, dlatego wydzielanie PYY się nie zmienia.⁷⁵

Grelina

Jest hormonem głodu wydzielanym głównie przez dno żołądka i bliższą część jelita cienkiego. Wpływa na podwzgórze, nasilając uczucie głodu.¹⁰ Ekspresję tego hormonu oraz jego receptorów stwierdzono również w komórkach wysp trzustkowych.¹⁰ Wiadomo, że grelina hamuje wydzielanie insuliny, prawdopodobnie w mechanizmie autokrynnym lub parakrynnym, którego jeszcze nie zbadano.⁷⁷

Znaczenie greliny w remisji cukrzycy po operacjach bariatrycznych pozostaje sprawą kontrowersyjną. Reakcje związane z greliną są uznawane za przyczynę znacznego osłabienia uczucia głodu i zmniejszenia ilości spożywanych pokarmów po niektórych operacjach, co prowadzi do utraty masy ciała. Wiadomo również, że zwiększa ona insulinowrażliwość. Zmniejszenie wydzielania greliny może mieć korzystny wpływ na homeostazę glukozy, ponieważ hamuje ona wydzielanie insuliny oraz adiponektyny, hormonu zwiększającego insulinowrażliwość, stymuluje też uwalnianie hormonów o działaniu przeciwnym.⁷⁸

Opisywany wpływ operacji wyłączenia żołądkowego na stężenie greliny jest niejednoznaczny. W niektórych doniesieniach^{79,80} opisano zmniejszenie stężenia greliny po RYGB, natomiast w innych stwierdzono brak wpływu⁸¹ lub zwiększenie stężenia.⁸² Sundbom i wsp.⁸³ opisali przejściowe zmniejszenie wydzielania greliny bezpośrednio po operacji RYGB i we wczesnym okresie pooperacyjnym, po którym dochodziło do stopniowego zwiększania jej wydzielania w miarę, jak postępowała utrata masy ciała.

Przyczyną tak odmiennych wyników mogą być różnice w technice operacji.¹⁰ Jeśli pozostawi się mały fragment tkanki żołądka wytwarzającej grelinę, to pozostawione komórki mogą na zasadzie kompensacji utrzymać prawidłowe wydzielanie greliny. Na wydzielanie greliny ma również wpływ nerw błędny, który czasami zostaje celowo przecięty w czasie operacji RYGB. Stężenia greliny są zwykle większe po takich operacjach jak AGB, w czasie których ciągłość nerwu błędnego jest zachowana.

W czasie VSG usuwa się znaczną część dna żołądka, co powoduje, że stężenia greliny po tej operacji istotnie się zmniejszają.²⁶ W randomizowanym badaniu kontrolowanym stwierdzono, że stężenia greliny na czczo i po posiłku były mniejsze u chorych po operacji VSG w porównaniu z RYGB.²⁶

HIPOTEZY KOŃCOWEGO LUB POCZĄTKOWEGO ODCINKA PRAJELITA

Zaproponowano dwie prawdopodobne teorie wyjaśniające szybką poprawę homeostazy glukozy po operacji wyłączenia żołądkowego. Hipoteza końcowego odcinka prajelita mówi, że przyspieszone przemieszczanie się składników pokarmowych do dalszego odcinka jelita krętego (w następstwie skrócenia jelita cienkiego) prowadzi do poprawy glikemii przez zwiększenie wydzielania peptydów jelitowych, takich jak GLP-1, co stymuluje wydzielanie insuliny zależne od obecności glukozy.⁸⁴ W przeciwieństwie do tej koncepcji w hipotezie początkowego odcinka prajelita mówi się o tym, że wyłączenie początkowego odcinka jelita cienkiego (w następstwie zmiany konfiguracji przewodu pokarmowego) zapobiega wydzielaniu nieokreślonego domniemanego przekaznika, który zwiększa insulinoporność i prowadzi do cukrzycy typu 2.⁸⁴ Dostępne wyniki badań na zwierzętach i z udziałem ludzi dostarczają dowodów na poparcie zarówno teorii początkowego,⁸⁵⁻⁸⁸ jak i końcowego⁸⁹⁻⁹² odcinka prajelita, ale nie wyjaśniono jeszcze, jaki jest najważniejszy mechanizm wpływający na poprawę metabolizmu glukozy.

Wpływ operacji bariatrycznych na insulinowrażliwość

Operacje bariatryczne wpływają zarówno na wydzielanie insuliny, jak i insulinowrażliwość, które są ze sobą powiązane hiperbolicznie, co oznacza, że kompensacyjne zwiększenie jednego parametru prowadzi do zmniejszenia drugiego.⁹³ Dobrze wiadomo, że insulinowrażliwość poprawia się istotnie w następstwie utraty masy ciała,⁴² ale niektóre operacje mogą również ją zwiększać niezależnie od utraty masy ciała.

Mechanizmy odpowiedzialne za poprawę homeostazy glukozy po operacjach bariatrycznych były najwnikliwiej badane u chorych poddanych operacji BPD.⁹⁴⁻⁹⁶ Mari i wsp.⁹⁵ opisali istotne zwiększenie insulinowrażliwości mierzonej metodą kłamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej, która uznawana jest za złoty standard w tego rodzaju badaniach. Do poprawy insulinowrażliwości doszło po kilku dniach od BPD w grupie otyłych chorych, u których przed operacją stwierdzano różnego stopnia tolerancję glukozy, od prawidłowej do jawnej cukrzycy. W grupie kontrolnej, składającej się z chorych dopasowanych pod względem stopnia otyłości i profilu metabolicznego, którzy byli poddani operacjom brzuszным innym niż BPD (głównie cholecystektomii i plastyce przepony brzusznej) nie doszło do poprawy insulinowrażliwości mimo podobnych ograniczeń dietetycznych. Takie wyniki mogą wskazywać, że do poprawy homeostazy glukozy po BPD dochodzi niezależnie od utraty masy ciała i zmniejszenia ilości spożywanych pokarmów. W innych badaniach wykazano, że po BPD normalizuje się kontrolowana przez insulinę ilość glukozy wykorzystywana na poziomie całego organizmu (często w ilościach przekraczających wartości prawidłowe) w porównaniu z osobami szczupłymi, co może świadczyć o wywoływaniu przez ten rodzaj operacji nadmiernej insulinowrażliwości.⁹⁶

Wczesny wpływ RYGB na insulinowrażliwość jest mniej oczywisty. W kilku badaniach⁹⁷⁻⁹⁹ z wykorzystaniem metody kłamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej nie stwierdzono poprawy insulinowrażliwości w ciągu 4 tygodni po RYGB.

Ograniczeniem tych badań był fakt, że uczestnicy nie chorowali na cukrzycę lub stanowili grupę mieszaną, obejmującą chorych z prawidłową glikemią oraz z jawną cukrzycą. Z kolei Kashyap i wsp.¹⁰⁰ opisali poprawę insulinowrażliwości badaną metodą klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej po 1 i 4 tygodniach od operacji RYGB wyłącznie wśród chorych na cukrzycę. Insulinowrażliwość nie zmieniła się w obu badanych okresach u chorych poddanych operacjom ograniczającym (AGB lub VSG) pomimo zmniejszenia masy ciała porównywalnego do chorych w grupie RYGB.

Chorzy na cukrzycę i osoby bez cukrzycy mogą reagować w różny sposób na poszczególne metody operacji, dlatego konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań z dobrze opracowaną metodologią, aby dokładniej ocenić wczesny wpływ operacji bariatrycznych na insulinowrażliwość.

Wykorzystanie operacji bariatrycznych do leczenia cukrzycy u chorych z nadwagą lub otyłością niewielkiego stopnia

Ze względu na istotne wskaźniki remisji cukrzycy po operacjach bariatrycznych zaczęto się poważnie interesować możliwościami wykorzystania tego rodzaju operacji u chorych na cukrzycę z BMI <35 kg/m². W kilku seriach przypadków i nierandomizowanych prospektywnych badaniach klinicznych oceniono skuteczność różnych operacji bariatrycznych w uzyskiwaniu remisji cukrzycy u chorych z otyłością mniejszego stopnia.^{27,101,102} Większość z tych badań miała jednak poważne ograniczenia metodologiczne, takie jak mała grupa badana, nieodpowiednio prowadzona obserwacja i niejednolite kryteria remisji cukrzycy. Lee i wsp.²⁷ przedstawili wyniki nierandomizowanego badania z udziałem 20 chorych na źle kontrolowaną cukrzycę ze średnim BMI 31 kg/m², którzy zostali poddani operacji VSG. Do remisji cukrzycy doszło u 50% chorych po 52 tygodniach od operacji. Podobne wyniki uzyskano w badaniu, w którym chorzy na cukrzycę ze średnim BMI 33 kg/m² zostali poddani operacji AGB.¹⁰¹ Cohen i wsp.¹⁰² przedstawili wyniki serii przypadków z udziałem 37 otyłych chorych na cukrzycę ze średnim BMI 32,5 kg/m², którzy zostali poddani RYGB. Cukrzyca ustąpiła u wszystkich uczestników tego badania po 6-48 miesiącach obserwacji. Należy zauważyć, że uczestnicy tego badania chorowali na cukrzycę o niewielkim stopniu zaawansowania (średnia glikemia na czczo 146 mg/dl i leczenie wyłącznie lekami dostępnymi), a do kontroli po 48 miesiącach od operacji zgłosiło się tylko dziewięciu chorych.

W badaniu z 2009 roku¹⁰³ autorzy stwierdzili, że wśród chorych z BMI 32-34 kg/m² tylko ci z najbardziej zaawansowaną cukrzycą (HbA_{1c} >9% przy intensywnym leczeniu zachowawczym) kwalifikują się do operacji bariatrycznej. Eksperti z grupy (składającej się z 11 chirurgów bariatrycznych, dwóch internistów i jednego endokrynologa), która opracowała te kryteria, uważali, że aktualne dowody naukowe nie uzasadniają wykonywania operacji bariatrycznych u chorych z BMI <32 kg/m².

Wyniki ostatnio opublikowanego badania ankietowego¹⁰⁴ również świadczą o ostrożnym entuzjazmie panującym wśród endokrynologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w odniesieniu do wykorzystania operacji bariatrycznych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 z BMI <35 kg/m².

Tylko 20,8% respondentów zaznaczyło, że skierowaliby swoich pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI 30-34,9 kg/m² do udziału w randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym wyniki operacji bariatrycznych.

Wskaźniki nawrotu cukrzycy

Wyniki badania SOS wskazują, że poprawa glikemii i korzyści dla układu krążenia utrzymują się przez wiele lat po operacjach bariatrycznych.¹⁰⁵ Pojawiają się jednak nowe dowody naukowe, które świadczą o tym, że cukrzyca nawraca u znacznego odsetka operowanych.^{106,107}

W małym badaniu¹⁰⁶ z udziałem 42 chorych poddanych w przeszłości operacji RYGB po obserwacji wynoszącej przynajmniej 3 lata stwierdzono, że u 10 (24%) doszło do nawrotu cukrzycy. W tym badaniu nawrót cukrzycy rozpoznawano wówczas, gdy wartość HbA_{1c} wynosiła >6,0%, glikemia na czczo >125 mg/dl i/lub stwierdzano konieczność stosowania leków hipoglikemizujących u osób, u których wcześniej rozpoznano remisję cukrzycy. W badaniach oceniających odległe wyniki wskaźniki nawrotu cukrzycy są jeszcze większe. W serii przypadków, w której prowadzono obserwację 157 chorych po operacji RYGB, u których początkowo doszło do remisji cukrzycy, stwierdzono jej nawrót u 68 (43,1%).¹⁰⁷ Obserwacja trwała 5-16 lat, a przebieg cukrzycy określano na podstawie wywiadów i informacji o lekach przeciwcukrzycowych przyjmowanych przez pacjentów. W obu badaniach stwierdzono, że mniejsza początkowa utrata masy ciała i większe jej odzyskiwanie wiązały się z większym prawdopodobieństwem nawrotu cukrzycy.^{106,107}

Nie zdefiniowano jednoznacznie kryteriów nawrotu cukrzycy.¹⁰⁸ Hipoglikemia poposiłkowa (przeważnie bezobjawowa) jest dość często spotykana u pacjentów po RYGB. Może to dawać skumulowany wynik w postaci fałszywie zmniejszonych wartości HbA_{1c} i maskować wczesne fazy nawrotu cukrzycy typu 2.¹⁰⁸ Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań analizujących odległe wyniki, aby ocenić trwałość remisji cukrzycy i dokładniej obliczyć wskaźniki nawrotów.

Problem nawrotu cukrzycy ma szczególne znaczenie wtedy, gdy rozważa się wykorzystanie operacji bariatrycznych w leczeniu młodych dorosłych lub młodzieży. Podobnie jak w wielu głównych ośrodkach akademickich w dużych miastach, średni wiek chorych w naszym ośrodku wynosi 44 lata. W ostatnim czasie zaobserwowaliśmy zwiększającą się liczbę chorych w czwartej dekadzie życia, z których wielu choruje na cukrzycę typu 2, a inni są obciążeni rodzinnym wywiadem cukrzycy i zgłaszają się na operację bariatryczną przede wszystkim w celu leczenia lub zapobiegania cukrzycy typu 2. Interwencja chirurgiczna może być bardzo skuteczna we wczesnym okresie (w ciągu pierwszej dekady), ale później może dojść do nawrotu, który będzie wymagał dalszego leczenia.

Podsumowanie

Po operacjach bariatrycznych dochodzi do istotnej poprawy w zakresie homeostazy glukozy, za co odpowiada kilka mechanizmów. Wskaźnik remisji cukrzycy jest największy po operacjach, które prowadzą do największej utraty masy ciała.

Wyniki metaanalizy wskazują, że BPD pozwala na uzyskanie remisji u największej liczby chorych, następnie w kolejności są RYGB i AGB. Pojawiają się wyniki nowych badań dotyczących VSG, według których wskaźniki remisji po tej operacji osiagają poziom pośredni między RYGB a AGB.

Wszystkie operacje bariatryczne prowadzą początkowo do ograniczenia ilości spożywanych kalorii we wczesnym okresie pooperacyjnym, ale poszczególne operacje wydają się odmiennie wpływać na wydzielanie hormonów jelitowych regulujących gospodarkę glukozy. AGB nie zmienia anatomii przewodu pokarmowego ani czasu pasażu treści pokarmowej i nie wiąże się ze zmianami wydzielania hormonów jelitowych, które nasilają działanie insuliny. Z kolei operacje VSG, RYGB i BPD prowadzą do zwiększonego wydzielania hormonów inkretynowych, zmniejszonego wydzielania greliny i większej utraty masy ciała. Te zmiany powodują ograniczenie hiperinsulinemii i poprawę insulinowrażliwości.

Ze względu na coraz większą liczbę chorych na cukrzycę, u których wykonywane są operacje bariatryczne, konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych o długim czasie obserwacji, w ramach których zostanie dokonana ocena skuteczności leczenia zachowawczego i chirurgicznego w cukrzycy typu 2. Trwają obecnie badania, których celem jest ocena stosunku ryzyka do korzyści leczenia chirurgicznego u chorych na cukrzycę spełniających aktualne kryteria kwalifikacji do operacji bariatrycznych, jak również chorych z otyłością mniejszego stopnia (BMI 30-35 kg/m²).

Dr Sarwer pełnił funkcje konsultanta, za które otrzymywał wynagrodzenie od firm Allergan, BAROnova, EnteroMedics i Ethicon Endo-Surgery, które są producentami sprzętu wykorzystywanego w chirurgii bariatrycznej. Jest również członkiem rady nadzorczej w Surgical Review Corporation, która stworzyła program International Center of Excellence for Bariatric Surgery, mający na celu ocenę wyników uzyskiwanych przez chirurgów bariatrycznych i szpitale na całym świecie oraz zarządza programami Center of Excellence w imieniu kilku profesjonalnych towarzystw chirurgii bariatrycznej.

Badanie było finansowane ze środków grantu 1RC1DK086132 z National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Diabetes Spectrum*, Vol. 25, No. 4, 2012, p. 200: Comparison of bariatric surgical procedures for diabetes remission: efficacy and mechanisms. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL: Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 307:491–497, 2012.
2. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM: Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am J Prev Med* 30:371–377, 2006.
3. Kramer H, Cao G, Dugas L, Luke A, Cooper R, Durazo-Arvizu R: Increasing BMI and waist circumference and prevalence of obesity among adults with type 2 diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Diabetes Complications* 24:368–374, 2010.
4. Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, Ga., U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
5. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ: Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003641, 2009.
6. Taylor K: Metabolic and bariatric surgery fact sheet [article online]. Available from www.asnbs.org/asnbs-press-kit. Accessed 3 April 2012.

7. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM, Dohm L: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 222:339–350, 1995.
8. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N: Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 150:94–103, 2009.
9. NIDDK Weight Information Network: Bariatric surgery for severe obesity [article online]. Available from www.win.niddk.nih.gov/publications/gastric.htm. Accessed 3 April 2012.
10. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE: Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Rel Dis* 1:358–368, 2005.
11. Perugini RA, Malkani S: Remission of type diabetes following bariatric surgery: review of mechanisms and concept of 'reversibility.' *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18:119–128, 2011.
12. Buchwald H, Oien DM: Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg* 19:1605–1611, 2008.
13. de Jong JR, van Ramshorst B, Gooszen HG, Smout AJ, Tiel-Van Buul MM: Weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding is not caused by altered gastric emptying. *Obes Surg* 19:287–292, 2009.
14. Data Laparoscopy Research Team (iData Research): US market for laparoscopic devices. Vancouver, B.C., iData Research Inc., 2009.
15. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, Csendes A, Valladares H, Herrera E, Gonzalez P, Papapietro K: Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg* 19:1515–1521, 2009.
16. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J, Stathaki M, Daskalakis M, Perisinakis K, Karkavitsas N: Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure? *Obes Surg* 17:57–62, 2007.
17. Rubino F: Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:497–507, 2006.
18. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292:1724–1737, 2004.
19. Ferchak CV, Meneghini LF: Obesity, bariatric surgery, and type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 20:438–445, 2004.
20. Maggard MA, Shugarman LR, Sutton M, Maglione M, Sugeran HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hilton L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG: Metaanalysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142:547–559, 2005.
21. Shah M, Simha V, Garg A: Review: longterm impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4223–4231, 2006.
22. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122:248–256, 2009.
23. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V: Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* 3:127–132, 2007.
24. Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XM, Hartman JS, Hoyt DB: A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity: outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 250:631–641, 2009.
25. Himpens J, Dapri G, Cadière GB: A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg* 16:1450–1456, 2006.
26. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C: Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 250:234–241, 2009.
27. Lee WJ, Ser KH, Chong K, Lee YC, Chen SC, Tsou JJ, Chen JC, Chen CM: Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change in insulin secretion. *Surgery* 147:664–669, 2010.
28. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, Kalfarentzos F: Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI < 50 kg/m². *Obes Surg* 21:1650–1656, 2011.
29. Sjöström L, Lindros AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 351:2683–2693, 2004.
30. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, McLaughlin S, Phillips GL 2nd, Robertson RP, Rubino F, Kahn R, Kirkman MS: How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 32:2133–2135, 2009.
31. Dixon JB, Pories WJ, O'Brien PE, Schauer PR, Zimmet P: Surgery as an effective early intervention for diabetes: why the reluctance? *Diabetes Care* 28:472–474, 2005.
32. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, Olbers T, le Roux CW: Effect of definition of type II diabetes remission in the evaluation for bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg* 99:100–103, 2012.
33. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:316–323, 2008.
34. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL: Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 366:1567–1576, 2012.
35. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F: Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 366:1577–1585, 2012.
36. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, Kumanyika S, Schmitz KH, Diewald LK, Barg R, Chittams J, Moore RH: A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 365:1969–1979, 2011.
37. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, Wang NY, Coughlin JW, Daumit G, Miller ER 3rd, Dalcin A, Jerome GJ, Geller S, Noronha G, Pozeffsky T, Charleston J, Reynolds JB, Durkin N, Rubin RR, Louis TA, Brancati FL: Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 365:1959–1968, 2011.
38. Bennett GG, Warner ET, Glasgow RE, Askew S, Goldman J, Ritzwoller DP, Emmons KM, Rosner BA, Colditz GA: Obesity treatment for socioeconomically disadvantaged patients in primary care practice. *Arch Intern Med* 172:565–574, 2012.
39. Torquati A, Lutfi R, Abumrad N, Richards WO: Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J Gastrointest Surg* 9:1112–1116, 2005.
40. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D: Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 238:467–484, 2003.
41. Sugeran HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN: Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg* 237:751–756, 2003.
42. Sarwer DB, Wadden TA, Moore RH, Baker AW, Gibbons LM, Raper SE, Williams NN: Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence, and weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 4:640–646, 2008.
43. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M: Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1287–1293, 1993.
44. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, Marks-Shulman PA, Abumrad NN: The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes Care* 33:1438–1442, 2010.
45. Ozer K, Abdelnour S, Alva AS: The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery: comment on Isbell et al. *Diabetes Care* 33:e176, 2010.
46. Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409–1439, 2007.
47. Flint A, Raben A, Ersbøll AK, Holst JJ, Astrup A: The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:781–792, 2001.
48. Legakis IN, Tziaras C, Phenekos C: Decreased glucagon-like peptide 1 fasting levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:252, 2003.
49. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart AB, Olivan B: 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* 30:1709–1716, 2007.
50. Laferrère B, Tran H, Egger JR, Teixeira J, McGinty J, Yap K, Bawa B, Olivan B: The increase in GLP-1 levels and incretin effect after Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGBP) persists up to 1 year in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [Abstract]. *Obesity* 15:7, 2007.
51. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ: Exaggerated glucagon-like peptide 1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 3:597–601, 2007.
52. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, Yapp K, Olivan B: Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2479–2485, 2008.
53. Mingrone G, Nolle G, Gissey GC, Iaiconelli A, Leccesi L, Guidone C, Nanni G, Holst JJ: Circadian rhythms of GIP and GLP-1 in glucose tolerant and in type 2 diabetes after biliopancreatic diversion. *Diabetologia* 52:873–881, 2009.
54. Salinary S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G: First-phase insulin secretion and restoration and differential response to glucose

load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 32:375–380, 2009.

55. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK: Weight loss, appetite suppression, and changes and in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 247:401–407, 2008.
56. Raufman JP, Singh L, Eng J: Exendin-3, a novel peptide from *Heloderma horridum* venom, interacts with vasoactive intestinal peptide receptors and a newly described receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas: description of exendin-3(9-39) amide, a specific exendin receptor antagonist. *J Biol Chem* 266:2897–2902, 1991.
57. Eng J, Kleiman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP: Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem* 267:7402–7405, 1992.
58. Wang Z, Wang RM, Owji AA, Smith DM, Ghatel MA, Bloom SR: Glucagon-like peptide-1 is a physiological incretin in rat. *J Clin Invest* 95:417–421, 1995.
59. D'Alessio DA, Vogel R, Prigeon R, Laschansky E, Koerker D, Eng J, Ensink JW: Elimination of the action of glucagon-like peptide 1 causes an impairment of glucose tolerance after nutrient ingestion by healthy baboons. *J Clin Invest* 97:133–138, 1996.
60. Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Göke B, Katschinski M: Exendin (9-39) amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in humans. *J Clin Invest* 101:1421–1430, 1998.
61. Kindel TL, Yoder SM, Seeley RJ, D'Alessio DA, Tso P: Duodenal-jejunal exclusion improves glucose tolerance in the diabetic, Goto-Kakizaki rat by a GLP-1 receptor-mediated mechanism. *J Gastrointest Surg* 13:1762–1772, 2009.
62. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA: Gastric bypass surgery enhances glucagonlike peptide-1 stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes* 60:2308–2314, 2011.
63. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B: Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept* 107:1–13, 2002.
64. Krarup T: Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide. *Endocr Rev* 9:122–134, 1988.
65. Ross SA, Brown JC, Dupré J: Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide following oral glucose in diabetes mellitus. *Diabetes* 26:525–529, 1977.
66. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, Meier JJ: Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 57:678–687, 2008.
67. Vilshøj T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ: Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 45:1111–1119, 2002.
68. Vilshøj T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ: The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of late phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulintropic polypeptide- regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4897–4903, 2003.
69. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, Wittert G, Laws HL: Hormonal changes after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type 2 diabetes mellitus. *Am Surg* 70:1–4, 2004.
70. Näslund E, Backman L, Holst JJ, Theodorsson E, Hellström PM: Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunioileal bypass for obesity. *Obes Surg* 8:253–260, 1998.
71. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng CH, Francois F, Gamagaris Z, Patterson C, Weinshel E, Fielding GA, Ren C, Blaser MJ: The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg* 18:1089–1096, 2008.
72. Ballantyne GH: Peptide YY (1–36) and peptide YY (3–36): Part I: distribution, release, and actions. *Obes Surg* 16:651–658, 2006.
73. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatel MA, Bloom SR: Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36N. *N Engl J Med* 349:941–948, 2003.
74. Korner J, Leibel RL: To eat or not to eat: how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 349:926–928, 2003.
75. Korner J, Inabnet W, Conwell IM, Taveras C, Daud A, Olivero-Rivera L, Restuccia NL, Bessler M: Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity* 14:1553–1561, 2006.
76. Moringio R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, Delgado S, Casamitjana R, Vidal J: Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1735–1740, 2006.
77. Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H, Hosoda H, Kangawa K, Yada T: Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes* 55:3486–3493, 2006.
78. Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduin J: Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets* 6:153–169, 2005.
79. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346:1623–1630, 2002.
80. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC: Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 13:17–22, 2003.
81. Faraj M, Havel PJ, Phélias S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K: Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1594–1602, 2003.
82. Holdstock C, Engström BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA: Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3177–3183, 2003.
83. Sundbom M, Holdstock C, Engström BE, Karlsson FA: Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg* 17:304–310, 2007.
84. Rubino F, Gagner M: Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 236:554–559, 2002.
85. 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* 239:1–11, 2004.
86. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J: The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 244:741–749, 2006.
87. Ramos AC, Galvão Neto MP, de Souza YM, Galvão M, Murakami AH, Silva AC, Canseco EG, Santamaría R, Zambrano TA: Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m² (LBMJ). *Obes Surg* 19:307–312, 2009.
88. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M: First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis* 4:55–59, 2008.
89. Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL, Polak JM, Bloom SR: The effects of ileal transposition and ileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. *Physiol Behav* 33:601–609, 1984.
90. Ohtani N, Sasaki I, Naito H, Shibata C, Tsuchiya T, Matsuno S: Effect of ileojejunal transposition of gastrointestinal motility, gastric emptying, and small intestinal transit in dogs. *J Gastrointest Surg* 3:516–523, 1999.
91. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR: Gut hormone changes after jejunioileal (JIB) or biliopancreatic (BIPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 5:471–480, 1981.
92. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ: Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E447–E453, 2005.
93. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP: The contribution of insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake to intravenous glucose tolerance in healthy human subjects. *Diabetes* 43:587–592, 1994.
94. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni G, Castagneto M, Calvani M, Mingrone G: Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 55:2025–2031, 2006.
95. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, Ferrannini E: Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 49:2136–2143, 2006.
96. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, Ferrannini E: Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 118:51–57, 2005.
97. Camastra S, Gastaldelli A, Mari A, Bonuccelli S, Scartabelli G, Frascerra S, Baldi S, Nannipieri M, Rebelos E, Anselmino M, Muscelli E, Ferrannini E: Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* 54:2093–2102, 2011.
98. Campos GM, Rabl C, Pecva S, Ciofica R, Rao M, Schwarz JM, Havel P, Schambelan M, Mulligan K: Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg* 14:15–23, 2010.
99. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, Chaim EA, Geloneze B: Acute effect of Roux-en-Y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3871–3875, 2010.
100. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, Gastaldelli A, Win H, Brethauer S, Kirwan JP, Schauer PR: Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes* 34:462–471, 2010.

101. Sultan S, Parikh M, Youn H, Kurian M, Fielding G, Ren C: Early U.S. outcomes after laparoscopic adjustable gastric banding in patients with a body mass index less than 35 kg/m². *Surg Endosc* 23:1569–1573, 2009.
102. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m²: a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis* 2:401–404, 2006.
103. Yermilov I, McGory ML, Shekelle PW, Ko CY, Maggard MA: Appropriateness criteria for bariatric surgery: beyond the NIH guidelines. *Obesity* 17:1521–1527, 2009.
104. Sarwer DB, Ritter S, Wadden TA, Spitzer JC, Vetter ML, Moore RH: Physicians' attitudes about referring their type 2 diabetes patients for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. Electronically Published ahead of print on 30 January 2012 (doi: 10.1016/j.soard.2011.12.013)
105. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357:741–752, 2007.
106. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, Restuccia N, Yuen S, Fisk M, Inabnet WB, Bessler M: Re-emergence of diabetes after gastric by-pass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 6:249–253, 2010.
107. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, Kellum JM, Maher JW: Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric by-pass. *Surg Obes Relat Dis* 6:254–259, 2010.
108. Laferrère B: Do we really know why diabetes remits after gastric bypass surgery? *Endocrine* 40:162–167, 2011.