

# Operacje bariatryczne w leczeniu cukrzycy – kolejne dowody

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Na łamach lutowego wydania *Diabetes Care* ukazał się niezwykle ciekawy artykuł Sangeetty Kashyap i wsp. z Instytutu Endokrynologii i Metabolizmu w Cleveland opisujący wyniki randomizowanego badania analizującego metaboliczne skutki operacji bariatrycznych przeprowadzonych u chorych z umiarkowaną otyłością i cukrzycą typu 2 (T2DM).<sup>1</sup> Potwierdziły one nie tylko skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów bariatrycznych wykazane w badaniu Surgical Therapy and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE), ale wskazały na kilka mechanizmów odpowiedzialnych prawdopodobnie za zaskakująco korzystny wpływ tych operacji na kluczowe mechanizmy patogenetyczne T2DM.

Zasadniczym celem badania STAMPEDE było porównanie skuteczności intensywnej farmakoterapii (intensive medical therapy, IMT) z IMT w połączeniu z operacją wyłączenia żołądkowego sposobem Roux-en Y (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) lub z rękawową resekcją żołądka, przy czym obie procedury chirurgiczne były wykonane techniką laparoskopową.<sup>2,3</sup> Do badania zakwalifikowano 150 umiarkowanie otyłych chorych w wieku  $49 \pm 8$  lat z wieloletnią niewyrównaną T2DM (średnia wartość  $HbA_{1c}$   $9,2 \pm 1,5\%$ ), randomizowanych do trzech grup w zależności od wdrożonej strategii terapeutycznej. Za pierwszorzędkowy punkt końcowy przyjęto liczbę chorych, u których  $HbA_{1c}$  osiągnęła wartość  $\leq 6\%$ . Po upływie 12 miesięcy od wdrożenia określonej metody leczenia stwierdzono, że założony cel kontroli glikemii uzyskano u istotnie mniejszej liczby chorych poddanych jedynie IMT niż w przypadku skojarzenia IMT z chirurgią bariatryczną. W grupach leczonych chirurgicznie zanotowano również zdecydowanie większe zmniejszenie masy ciała oraz liczby przyjmowanych leków hipoglikemizujących, hipolipemizujących i hipotensyjnych.

Mechanizmy odpowiedzialne za zaobserwowane zmiany, zwłaszcza dotyczące poprawy metabolicznej kontroli T2DM, nie zostały jednak wyjaśnione. Zakładając, że pogłębienie wiedzy dotyczącej skutków i bezpieczeństwa strategii terapeutycznych zastosowanych w badaniu STAMPEDE umożliwi dłuższą obserwację, zespół badaczy z Cleveland wydłużył

ją o kolejne 12 miesięcy. Monitorowaniu poddano pierwszych 60 chorych zakwalifikowanych do badania głównego, których podzielono na trzy 20-osobowe grupy w zależności od wdrożonego leczenia. Średnia wieku chorych wynosiła  $48,4 \pm 9,3$  roku, BMI  $36 \text{ kg/m}^2$ ,  $HbA_{1c} > 9\%$ , czas trwania cukrzycy  $8,4 \pm 5,0$  roku, większość była leczona insuliną, miała nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię. U każdego chorego w momencie rozpoczęcia badania, po 12 i 24 miesiącach określano skład ciała oraz mierzono stężenie:

- glukozy, insuliny, lipidów, adipokin i wartość  $HbA_{1c}$  na czczo oraz
- glukozy, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), peptydu C, glukagonu, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i glukozależnego peptydu insulinotropowego (GIP) w odpowiedzi na spożycie mieszanego płynnego posiłku (meal tolerance test)

Uzyskano następujące wyniki:

- w każdej z ocenianych grup stwierdzono poprawę kontroli glikemii, przy czym istotnie większą w grupach leczonych chirurgicznie
- redukcja całkowitej masy tłuszczowej była większa w obu grupach chirurgicznych (podobna dla obu typów operacji) niż w grupie IMT, przy czym zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej było większe u osób poddanych RYGB
- insulinowrażliwość oraz czynność komórek  $\beta$  trzustki poprawiła się zdecydowanie jedynie w grupie poddanej RYGB
- czynność komórek  $\beta$  wykazywała ujemną korelację z zawartością tłuszczu trzewnego i stężeniem FFA
- w grupach leczonych chirurgicznie zanotowano istotną redukcję stężenia leptyny
- w grupach leczonych chirurgicznie stwierdzono zwiększenie wydzielania GLP-1
- u trzech chorych konieczna była reoperacja z powodu powikłań pooperacyjnych
- nie stwierdzono żadnego zgonu, incydentu ciężkiej hipoglikemii, niedoborów pokarmowych ani nadmiernej utraty masy ciała.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

- chirurgia bariatryczna zapewnia lepszą kontrolę glikemii niż IMT
- rękawowa resekcja żołądka, mimo podobnego wpływu na masę ciała jak RYGB, nie wpływa na czynność ko-

Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady redakcyjnej Diabetologii po Dyplomie

mórek  $\beta$  trzustki i nie zmniejsza ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej. Tym samym jedynie druga z porównywanych operacji bariatrycznych odwraca kluczowe elementy patogenetyczne T2DM.

## Komentarz

Otyłość, zwłaszcza brzuszna, i T2DM są tak ściśle powiązane ze sobą, że profesor Francine Kaufman – była prezes American Diabetes Association – wprowadziła nowe pojęcie medyczne – diabesity (diabetes + obesity). Podkreśla ono nie tylko bardzo częste współistnienie tych dwóch patologii, ale wskazuje również na wiele wspólnych mechanizmów patogenetycznych. Nie ulega wątpliwości, że wiodącą rolę odgrywa insulinooporność. Zmniejszona wrażliwość tkanek i narządów na działanie tego hormonu u osób otyłych stanowi koło zamachowe prowadzące do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza o podłożu miażdżycowym, oraz zaburzeń metabolicznych, w tym T2DM.

Tkanka tłuszczowa jest źródłem syntezy i wydzielania do krwiobiegu wielu substancji o silnym działaniu biologicznym. Wymienić wśród nich można między innymi leptynę, adiponektynę, wisfatynę, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ , interleukinę 1, 6 i 8, białko C-reaktywne, inhibitor tkankowy aktywatora plazminogenu 1 i angiotensynogen, przy czym lista tych substancji ciągle się wydłuża. Niektóre z tych adipokin zwiększają insulinooporność oraz hamują wytwarzanie i wydzielanie insuliny, co skutkuje zaburzeniem metabolizmu węglowodanów i lipidów.

Wielokrotnie wykazywano, że redukcja tkanki tłuszczowej, zwłaszcza nadmiernie nagromadzonej w jamie brzusznej, może skorygować liczne zaburzenia hormonalne związane z otyłością. Kolejnych dowodów na pożądaną zmianę profilu hormonalnego dostarczyła również omawiana publikacja. Wskazuje ona także, że zakres i rodzaj tych zmian zależały od metody terapeutycznej zastosowanej w badanych grupach chorych z umiarkowaną otyłością i źle kontrolowaną T2DM.

W ostatnim okresie szczególnie zainteresowanie wzbudzają zabiegi na żołądka i górnym odcinku jelita cienkiego. Zainteresowanie tymi procedurami jest w pełni uzasadnione, gdyż wprowadzenie metod laparoskopowych, znacznie mniej inwazyjnych niż techniki tradycyjne, ułatwiło ich wykonywanie. Składa się na to również coraz większa liczba napływających doniesień wskazujących, że dzięki operacjom bariatrycznym uzyskiwana jest zarówno istotna redukcja masy ciała, jak i zaskakująca w swoim zakresie poprawa metabolizmu glukozy. Wyniki dotyczące rezultatów terapeutycznych tych zabiegów są tak zachęcające, że niektórzy głoszą triumfalnie, iż T2DM przestała być chorobą nieuleczalną.

W leczeniu otyłości wykorzystuje się dwie grupy operacji bariatrycznych.<sup>4,5</sup> Pierwsze – określane mianem restrykcyjnych – polegają na zmniejszeniu żołądka o 70-80%. Stosuje się w tym celu techniki polegające na wprowadzaniu balonu do żołądka lub zakładaniu na żołądek specjalnych opasek. Wykonuje się ponadto rękawową resekcję żołądka lub gastroplastykę pionową. Istotą zabiegów restrykcyjnych jest zmniejszanie objętości spożywanych pokarmów bez wpływu na stopień wchłaniania produktów odżywczych. Sygnały z zakończeń nerwowych znacznie pomniejszonego żołądka indukowane przez spożyty pokarm są wysyłane do ośrodkowego

układu nerwowego. W odpowiedzi rozwija się szybko uczucie sytości, ograniczając potrzebę spożywania obfitych posiłków i przyjmowania większej liczby kalorii.

Do drugiej grupy operacji polegających na wykonaniu pomostów jelitowych należy przede wszystkim operacja wyłączenia żołądkowego techniką RYGB oraz rzadziej wykonywane wyłączenie żółciowo-trzustkowe. W następstwie tych zabiegów przyspiesza się pasaż pokarmu w przewodzie pokarmowym oraz, w przeciwieństwie do metod restrykcyjnych, zmniejsza wchłanianie różnych składników pokarmowych.

Metaanaliza badań, głównie obserwacyjnych, nad wpływem chirurgii bariatrycznej na niektóre wskaźniki metaboliczne wykazała przewagę operacji RYGB lub wyłączenia żółciowo-trzustkowego nad technikami zmniejszającymi wielkość żołądka.<sup>4,6</sup> Przewaga ta sprowadza się do większej redukcji nadmiernej masy ciała oraz normalizacji profilu lipidowego i wartości ciśnienia tętniczego u bardzo dużego odsetka chorych. W wyniku przeprowadzenia tych zabiegów znacznie częściej i szybciej obserwuje się remisję T2DM. Należy podkreślić, że do normalizacji glikemii dochodzi przed zmniejszeniem masy ciała. Natomiast u chorych, u których zastosowano metody restrykcyjne, zmniejszenie masy ciała i remisję T2DM stwierdza się dopiero po upływie kilku miesięcy.

Pojawia się pytanie, jakie mechanizmy są odpowiedzialne za niezwykle korzystne wyniki operacji bariatrycznych, w tym szczególnie często wykonywanej RYGB. Wysuwane są trzy hipotezy.<sup>1,4,6</sup> Pierwsza zakłada, że zmniejszenie liczby przyjmowanych kalorii, ujemny bilans energetyczny i redukcja nadmiernej masy ciała poprawiają insulinooporność i wtórnie czynność komórek  $\beta$ . Reakcje te są obserwowane niezależnie od zastosowanej operacji bariatrycznej.

Druga sugeruje, że w wyniku leczenia chirurgicznego i zmniejszenia się masy ciała, w tym tłuszczowej, zmniejsza się toksyczne działanie wolnych kwasów tłuszczowych oraz cytokin prozapalnych wydzielanych przez adipocyty. Powoduje to poprawę wrażliwości na insulinę. Efekt ten występuje w kilka dni po przeprowadzonej operacji wyłączającej, sugerując, że wynika on nie tylko z redukcji masy ciała, ale i innych, nie w pełni poznanych, czynników. Należą do nich cytokiny prozapalne i niektóre hormony jelitowe.<sup>4,6</sup>

Rolę hormonów jelitowych sugeruje trzecia hipoteza wskazująca na dwie możliwości. Pierwsza podkreśla, że w wyniku leczenia chirurgicznego zmieniającego anatomię żołądka i jelita cienkiego następuje przyspieszenie pasażu pokarmu do dalszych odcinków jelita cienkiego. Przyczynia się to do zwiększenia wydzielania hormonów jelitowych, w tym GLP-1 i polipeptydu YY – hormonu sytości – oraz zmniejszenia wydzielania greliny. Te zmiany hormonalne powodują zmniejszenie łaknienia oraz stymulują wydzielanie insuliny z następnym zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi (hipoteza dolnego odcinka jelita). Druga sugeruje, że w wyniku operacji wyłączających skraca się kontakt pokarmu z komórkami wytwarzającymi czynniki diabetogenne w dniu żołądka i górnym odcinku jelita cienkiego (m.in. glukagon). W konsekwencji poprawia się homeostaza glukozy (hipoteza górnego odcinka jelita).

Obiecujące wyniki badań nad metabolicznymi skutkami chirurgii bariatrycznej skłoniły Diabetes Surgery Summit Consensus Conference do przyjęcia stanowiska, że kandyda-

tami do przeprowadzenia operacji bariatrycznej są chorzy ze źle wyrównaną T2DM i BMI wynoszącym co najmniej 35 kg/m<sup>2</sup>. Leczenie chirurgiczne można rozważyć również u osób z BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>, u których leczenie farmakologiczne nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.<sup>7</sup>

Na zakończenie omówienia wyników badania STAMPEDE należy dodać, że pojawiły się pojedyncze doniesienia wskazujące, że wyłączenie żołądkowe może poprawić kontrolę metaboliczną również u osób szczupłych ze świeżo rozpoznaną T2DM. Udowadnia się ponadto, że operacje bariatryczne mają korzystny wskaźnik efektywności kosztowej nie tylko u osób z otyłością olbrzymią, ale również umiarkowaną. Ukazały się również doniesienia dowodzące, że u osób otyłych poddanych RYGB całkowita śmiertelność w okresie średnio 7-letniej obserwacji była o kilkadziesiąt procent mniejsza niż w grupie odniesienia. Na szczególne podkreślenie, zwłaszcza w kontekście omawianej publikacji z ośrodka w Cleveland, zasługuje obserwacja, że cukrzyca była znacznie rzadszą przyczyną przedwczesnych zgonów niż w grupie osób otyłych niepoddanych leczeniu operacyjnemu.<sup>8</sup> Jeżeli obserwacje te potwierdzą się w kolejnych długoterminowych randomizowanych badaniach klinicznych obejmujących dużą, heterogenną grupę chorych, to będzie można wówczas zgodzić się z badaczami, którzy sugerują, że T2DM przestała być chorobą nieuleczalną. Szersze stosowanie chirurgii bariatrycznej w leczeniu T2DM z towarzyszącą otyłością, zwłaszcza umiarkowaną, będzie jednak możliwe dopiero po uzyskaniu odpowiedzi na następujące pytania:

- Czy nieodwracalność zmian pooperacyjnych w przewodzie pokarmowym może wpłynąć na losy chorego w przyszłości?
- Czy ograniczenie wchłaniania makro- i mikroelementów wpłynie istotnie na funkcjonowanie organizmu w perspektywie wieloletniej?
- Czy remisja cukrzycy jest trwała, czy jedynie przejściowa?

## Piśmiennictwo

1. Kashyap SR, et al. Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Patients With Moderate Obesity and Type 2 Diabetes. Analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care*. 2013, published online before print February 25, 2013, doi: 10.2337/dc12-1596.
2. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery vs advanced practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE). *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:452-454.
3. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567-1576.
4. Kashyap SR, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes: Weighing the impact for obese patients. *Cleveland Clin J Med*. 2010;77:468-476.
5. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:248-256.
6. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric Surgery as Potential Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Future Treatment by Choice or by Chance? *J Obes*. 2013 published online 2013 January 29. doi:10.1155/2013/839275.
7. Rubino F, et al. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Am Surg*. 2010;251:399-405.
8. Adams TD, et al. Long-term mortality after gastric surgery. *NEJM*. 2007;357:653-661.