

УДК 616–056.52–089.168

АНТИДИАБЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

А. С. Лаврик, О. А. Лаврик

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

ANTIDIABETIC EFFECT OF BARIATRIC OPERATIONS

A. S. Lavryk, O. A. Lavryk

РЕФЕРАТ

Розглянуті механізми ремісії цукрового діабету (ЦД) II типу після різних бариатричних втручань. Висвітлені поняття інкретинів та особливості функціонування інкретинової системи у хворих на ЦД II типу та морбідне ожиріння (МО).

Проаналізовані результати хірургічного лікування хворих на МО та ЦД II типу.

Ключові слова: морбідне ожиріння; цукровий діабет II типу; бариатричні операції; інкретини.

SUMMARY

The mechanisms of the diabetes mellitus type II remission after bariatric operations were analyzed. The determinations of incretins and peculiarities of the incretins system functioning in patients, suffering diabetes mellitus type II and morbid obesity, were enlightened.

The results of surgical treatment of patients, suffering morbid obesity and diabetes mellitus type II, were analyzed.

Key words: morbid obesity; diabetes mellitus type II; bariatric operations; incretins.

Цукровий діабет (ЦД) II типу – це глобальна медична проблема, кількість хворих у 2000 р. становила 171 млн., у 2013 р. – 137 млн., у 2030 р. очікується 366 млн. [1, 2]. Майже у 90% пацієнтів при ЦД II типу спостерігають ожиріння [3].

Накопичений у світі досвід бариатричних хірургів свідчить, що бариатричні втручання забезпечують не лише зменшення надмірної маси тіла (МТ), а й зменшення вираженості багатьох супутніх захворювань, спричинених ожирінням (*табл. 1*).

Вперше можливий позитивний вплив бариатричного втручання на перебіг ЦД II типу відзначив W. Pories [5]. Так, після операції шунтування шлунка (ШШ) у віддаленому післяопераційному періоді у 82,9% пацієнтів при ЦД II типу і 98,7% – порушенні толерантності до глюкози встановлені швидко й стабільно нормоглікемія, нормальний рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну. При зменшенні надмірної МТ більш ніж на 6 кг ризик виникнення ЦД II типу знижувався на 50%. За даними мета-аналізу, при зменшенні МТ на 1 кг рівень глікемії знижувався на 0,217 ммоль/л [5, 6].

В подальшому одним з засновників метаболічної хірургії Н. Buchwald введено поняття "метаболічна хірургія", і проведена порівняльна оцінка ефективності різних методів хірургічних втручань у хворих на МО та ЦД II типу, встановлено, що після біліопанкреатичного шунтування (БПШ) ремісією ЦД II типу відзначали у 98,7% хворих, після ШШ – у 83,7%, після бандажування шлунка (БШ) – у 47,9% [1].

Спочатку позитивний вплив бариатричних операцій на перебіг ЦД II типу більшість хірургів пов'язували з зменшенням надмірної МТ, оскільки ожиріння вважали ключовою причиною виникнення ЦД II ти-

Таблиця 1. **Метаболічний ефект бариатричних операцій (M. Vetter та співавт. [4])**

Результат	Частота виявлення, % при виконанні операцій		
	мальабсорбуючих	гастрообмежувальних	комбінованих
Втрата надмірної МТ	72	48–68	62
Ремісія ЦД II типу	98	48–72	84
Ремісія артеріальної гіпертензії	81	28–73	75
Зменшення вираженості дисліпідемії	100	71–81	94

пу. Проте, зниження рівня глікемії та покращення чутливості до інсуліну відзначали вже через кілька днів після операції, до початку зменшення МТ [7–9]. Тому з'явилися нові патофізіологічні гіпотези, що припускають існування певного або певних чинників, на які операція може справляти безпосередній вплив, зокрема, зміна анатомічної структури після оперативного втручання, нові патофізіологічні особливості у травному каналі внаслідок операції, а саме фазова регуляція рівня глікемії у кишечнику [10, 11].

Роль шлунка в ремісії цукрового діабету II типу після різних бариатричних операцій

Фізіологічна роль шлунка в системі травного каналу складна. Він виконує функцію резервуара для їжі, а також активує ферменти тонкого кишечника для подальшого перетравлення хімусу.

Місце компоненту "зменшення об'єму, або рестрикція, шлунка" в ремісії ЦД II типу досить вагоме і пов'язане з обмеженням кількості їжі. Формування малого резервуара шлунка є основним компонентом саме гастрорестриктивних операцій, а також одним з етапів комбінованих операцій. Покращення результатів глікемічних тестів через 2 роки після виконання рестриктивних операцій відзначено у 73% спостережень [2, 12].

Крім чисто "рестриктивного" компоненту, існує компонент вимкнення з процесу травлення секреторно активної зони дна шлунка, яка продукує грелін. Його продукують P/D1 клітини дна шлунка, епсилон-клітини підшлункової залози й дугоподібні ядра гіпоталамуса. Грелін стимулює моторику шлунка, внаслідок чого збільшується швидкість евакуації з нього їжі, пригнічує секрецію хлористоводневої кислоти [2].

Досить несподіваними виявились результати операцій гастректомії та резекції шлунка за Більрот–II у хворих на ЦД II типу. Ці втручання передбачають шунтування проксимальних відділів тонкого кишеч-

нику. Деякі дослідники відзначали повну ремісію ЦД через 1 рік після гастректомії. Ще у 1955 р. Friedman та співавтори повідомляли про можливість значного зменшення дози інсуліну вже на 3–4-ту добу після видалення шлунка у хворих на ЦД [12, 13].

Після бариатричних гастрорестриктивних операцій рівень греліну підвищується, після рукавної резекції шлунка, ШШ і БПШ за Hess – Marceau – знижується незалежно від наявності ЦД II типу. За даними літератури, динаміка змін рівня греліну залежить від ступеня втрати надмірної МТ, оскільки він стабілізується одночасно з стабілізацією МТ пацієнта, що відбувається через 1 рік після операції [14, 15].

Особливості фізіології інкретинової системи

Близько століття тому вперше з'явилась концепція "модулюючого впливу інтестинальних пептидів" на ендокринну функцію підшлункової залози. Її основоположниками вважають W. Starling та E. Bayliss, які у 1906 р. відзначили можливість секреції тонким кишечником ендогенного чинника, здатного стимулювати ендокринну секрецію підшлункової залози [16]. В. Moore [17] вперше опублікував результати успішного застосування екстрактів кислот, виділених з слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК) для лікування хворих на ЦД II типу. Згодом впроваджений термін "інкретин", що відображав здатність інтестинального гормону стимулювати секрецію інсуліну під час їди [18]. Термін "інкретин" означає: "in" – "intestine", "cret" – "secretion", "in" – "insulin". Майже 50% інсуліну, що секретується після їди, є наслідком активності інкретинів [12, 18].

Інкретини – це біохімічні агенти, що секретуються під час надходження глюкози всередину, стимулюють секрецію інсуліну, підвищують чутливість клітин острівців підшлункової залози до глюкози [19].

Інкретиновий ефект – це здатність гормонів тонкої кишки у відповідь на надходження їжі більш активно стимулювати секрецію інсуліну підшлунковою

Таблиця 2. Порівняння основних біологічних ефектів різних гормонів тонкого кишечника (P. Sala та співав. [11])

Гормон	Механізм дії	Сумарний ефект
Грелін	Пригнічує секрецію інсуліну, стимулює виділення контрінсулярних гормонів (глюкагону), пригнічує активність речовин, що покращують чутливість до інсуліну (адипонектин), блокує фізіологічні ефекти інсуліну в печінці	Діабетогенний
Холецистокінін	Стимулює секрецію глюкагону, потенціює секрецію інсуліну залежно від концентрації глюкози. Один з факторів стимуляції проліферації клітин панкреатичних острівців	Змішаний
ГЗІП (GIP)	Стимулює секрецію глюкагону та ріст секреторних клітин підшлункової залози	Антиінкретиновий, діабетогенний
ГПП–1 (GLP–1)	Стимулює секрецію інсуліну під час їди, пригнічує секрецію глюкагону, стимулює ріст секреторних клітин підшлункової залози	Інкретиновий
Гліцентин	Потенціює дію інсуліну, пригнічує ефекти глюкагону	Антидіабетичний
Оксинтомодулін	Збільшує секрецію інсуліну, запобігає апоптозу клітин підшлункової залози	Антидіабетичний

залозою, у порівнянні з такою за його парентерального введення. Основними представниками інкретинів є глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), глюкозозалежний інсулінотропний пептид (ГЗІП).

Порівняльна характеристика фізіологічних ефектів різних гормонів тонкого кишечника представлена у *табл. 2*.

Інкретиновий ефект у пацієнтів з ЦД II типу. У хворих на ЦД II типу секреція ГПП-1, ГЗІП і, відповідно, інкретиновий ефект знижені. Це пояснюють або зниженням рівня цих гормонів або резистентністю клітин-мішеней до їх впливу. Зниження інкретинового ефекту може бути пов'язане з хронічною гіперглікемією, яка існує у хворих на ЦД II типу. Секреція ГПП-1 знижена як у хворих на ЦД II типу, так і у хворих на ожиріння без встановленого діагнозу ЦД II типу. Ще однією імовірною причиною зниження інкретинового ефекту є уповільнення евакуації вмісту з шлунка.

Гіпотези обґрунтування ремісії ЦД II типу після бариатричних операцій

В усіх пацієнтів, як правило, у ранньому післяопераційному періоді обмежений прийом їжі. При цьому збільшується глікемія у зв'язку з переважанням контррегуляторних гормонів — глюкокортикостероїдів та катехоламінів. З початком харчування природним шляхом глікемічний контроль нормалізується [20].

Гіпотеза швидкого пасажу в дистальний відділ тонкого кишечника, або гіпотеза "дистального кишечника"

Операції ШШ та БПШ передбачають наближення клубової кишки до шлунка. Хімул потрапляє до клубової кишки у напівперетравленому стані, це суттєво впливає на активність всіх тканинних гормонів і біологічно активних речовин тонкого кишечника, що значно активує функціональну діяльність клубової кишки у порівнянні з такою до операції. Така активна стимуляція дистального відділу тонкого кишечника зумовлює підвищення активності ГПП-1 і ГЗІП, а, отже, інкретинового ефекту [10].

Зменшення МТ через 1 міс після ШШ зумовлює підвищення рівня ГПП-1 за даними глюкозотолерантного тесту (ГТТ) до 300%. Це свідчить, що зменшення МТ не є основним чинником, який покращує інкретиновий ефект.

Підвищення рівня ГПП-1 як натще, так і після стимуляції глюкозою спостерігають після ШШ і БПШ вже на 2-гу добу, він залишається високим протягом 6–12 міс [10].

Вперше гіпотезу про роль дистального відділу кишечника у ремісії ЦД II типу запропонував F. Mason [14], припустивши, що його стимуляція за раннього надходження неперетравленої їжі в клубову кишку зумовлює активацію секреції ГПП-1, і тому покращується толерантність до глюкози.

Гіпотеза "проксимального відділу тонкого кишечника"

Гіпотеза проксимального відділу тонкого кишечника передбачає вимкнення ДПК з пасажу їжі, внаслідок чого зменшується секреція так званих "антиінсулінових" або "антиінкретинових" чинників, які пригнічують секрецію інсуліну, запобігаючи погіршенню засвоєння глюкози в організмі. Таким чином, зниження активності "антиінкретинових" чинників сприяє покращенню чутливості клітин до інсуліну та метаболізму глюкози [10].

Підтвердженням цієї гіпотези є результати експериментальних досліджень на тваринах, у яких виконували операцію дуоденоюнального шунтування (ДЄШ). Використовуючи експериментальну модель мишей Goto-Kakizaki (штучно індукований ЦД II типу без супутнього ожиріння), дослідники встановили, що через 2 тиж після ДЄШ рівень глікемії натще суттєво знизився, через 1 тиж покращилась толерантність до глюкози. Такий ефект спостерігали без супутнього зменшення МТ та змін раціону харчування [10].

Антидіабетичний ефект бариатричних операцій не можна пояснити одним механізмом, оскільки формування метаболічного синдрому і ЦД II типу пов'язане з багатьма етіологічними та патогенетичними чинниками, деякі з них досі не вивчені [9].

На основі аналізу результатів проведених досліджень можна стверджувати, що нормалізація рівня глікемії є наслідком:

- підвищення активності інкретинів
- зменшення МТ
- зменшення вираженості прозапального процесу в жировій тканині
- корекції режиму харчування.

Майже у 98% пацієнтів після БПШ відзначають повну ремісію ЦД II типу (нормоглікемія, відміна пероральних цукрознижувальних препаратів та ін'єкцій інсуліну, вільна дієта) [3]. Позитивний вплив БПШ на перебіг ЦД II типу вчені пояснюють схожими механізмами патофізіологічного впливу операції ШШ, а саме: вимкненням ДПК з пасажу їжі, підвищенням активності інкретинів, покращанням інкретинового ефекту, зменшенням абсорбції ліпідів, внаслідок чого значно зменшується їх вміст у клітинах [3].

В останні роки автором операції БПШ N. Scoriago запропоноване застосування БПШ з метою лікування ЦД II типу у хворих за нормальної МТ. Таку можливість підтримують і інші дослідники [6], які показали, що після вимкнення ДПК і порожньої кишки зменшення надмірної МТ не перевищує 7–8% протягом перших 3 міс. У подальшому МТ лишається стабільною. Стрімке зниження рівня глікемії, HbA1c і C-пептиду спостерігають у перші 3 міс після операції. Через 6 міс рівень C-пептиду підвищується, що

Таблиця 3. Антидіабетичний ефект бариатричних операцій (Н. Buchwald [7])

Критерії	БШ	ШШ	БПШ
Темп ремісії ЦД	Повільний	Швидкий	Швидкий
Чутливість до інсуліну	Покращена	Покращена	Покращена
Секреція інсуліну	Знижена	Підвищена	Підвищена
Секреція ГПП-1	Без змін	Підвищена	Підвищена
Секреція пептиду-УУ	Без змін	Підвищена	Підвищена
Секреція ГЗІП	Без змін	Без змін	Підвищена

обґрунтовують відновленням функції панкреатичних островців.

Стрімкий розвиток бариатричної хірургії, позитивний вплив бариатричних операцій на тяжкі метаболічні розлади у хворих на ожиріння навели хірургів на думку про доцільність заміни терміну "бариатрична хірургія" на "метаболічна хірургія" (табл. 3).

Поняття "метаболічна хірургія" вперше введене Н. Buchwald (1978). Це оперативне втручання на неураженому органі або системі органів, виконане з метою досягнення біологічного ефекту, спрямованого на усунення потенційно небезпечної загрози здоров'ю [7, 21, 22].

В клініці хірургії стравоходу та реконструктивної хірургії кишечника за період з 2000 по 2012 р. виконано майже 1000 бариатричних втручань.

Обстежені 28 пацієнтів з ЦД II типу та ожирінням, з них 19 жінок і 9 чоловіків, віком від 38 до 57 років. Тривалість існування ЦД від 8 до 22 років. Більшість (76%) хворих застосовували цукрознижувальні препарати (метформін) в різних дозах, 24% — інсулін. Всі хворі оперовані. Вид оперативного втручання обирали залежно від ступеня ожиріння та наявності супутніх захворювань [8].

За даними ГТТ, лише у 20,4% пацієнтів була нормальна толерантність до глюкози (НТГ). У 38,8% хворих відзначене порушення глікемії натщесерце, що розцінювали як перехідний стан від норми до патології. У 26,5% обстежених встановлене порушення толерантності до глюкози, у 14,3% — ЦД II типу різної тяжкості.

У хворих за НТГ рівень глікемії становив у середньому $(5,2 \pm 0,4)$ ммоль/л, вміст інсуліну натще — $(56,2 \pm 0,6)$ мкОД/мл, що свідчило про виражену компенсаторну гіперінсулінемію. Індекс НОМА становив 17,4, вміст С-пептиду — $(4,6 \pm 0,4)$ нг/мл.

У хворих на ЦД II типу рівень глікемії становив $(12,6 \pm 0,8)$ ммоль/л, вміст інсуліну натще — $(26,3 \pm 0,2)$ мкОД/мл, що свідчило про виснаження інсулярного апарату підшлункової залози. Індекс НОМА становив 24,7, вміст С-пептиду — $(3,5 \pm 0,1)$ нг/мл, HbA1c — $(7,8 \pm 0,6)\%$.

Через 1–2,5 міс після операції більшість хворих відмовились від застосування протидіабетичних пре-

паратів, а хворим, яким вводили інсулін, знизили дозу з 120 до 27 ОД на добу.

У віддалені строки за вихідної НТГ рівень інсуліну істотно знизився у порівнянні з таким до операції. Після обох операцій істотної різниці реакції інсуліну на стимуляцію їжею під час проведення ГТТ не було. Рівень інсуліну натще не перевищував 8,1 мкМО/мл, що було в 4 рази менше, ніж до операції.

У хворих на ЦД II типу спостерігали нормалізацію рівня глікемії з суттєвим зменшенням вмісту інсуліну натще більш ніж удвічі, з відновленням пікової реакції на підвищення глікемії. Це свідчило про відновлення адекватної реакції—відповіді інсуліну на стимуляцію їжею. У віддаленому післяопераційному періоді вміст HbA1c та індекс НОМА нормалізувалися.

У теперішній час погляд на проблему ЦД II типу докорінно змінився. З одного боку, ЦД можна розглядати як необоротне захворювання підшлункової залози, з іншого боку, як таке, що пов'язане з порушенням метаболізму в тонкому кишечнику.

Антидіабетичний ефект спостерігали як після рестриктивних, так і мальабсорбтивних операцій. Проте, після гастрообмежувальних втручань ремісія ЦД II типу відбувалася у віддаленому післяопераційному періоді у міру стабілізації МТ. В той же час, мальабсорбтивні (БПШ, ДЄШ) і комбіновані (ШШ) методи можуть забезпечити покращення метаболічного профілю пацієнта вже через 1 міс. Такі суттєві відмінності щодо настання метаболічного ефекту залежно від типу обраної операції зумовлені різними чинниками впливу цих втручань.

Патолофізіологічне обґрунтування сучасних бариатричних операцій дає змогу зрозуміти їх метаболічний ефект та застосовувати для лікування хронічних інвалідизуючих захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Buchwald H. Bariatric surgery worldwide 2003 / H. Buchwald // *Obes. Surg.* — 2009. — Vol. 14, N 9. — P. 1157 — 1164.
2. Dixon J. B. Obesity and diabetes: the impact of bariatric surgery on type 2 diabetes / J. B. Dixon // *World J. Surg.* — 2009. — Vol. 33. — P. 2014 — 2021.
3. 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 / N. Scopinaro, F. Papadia, G. Camerini [et al.] // *Obes. Surg.* — 2008. — Vol. 18, N 8. — P. 1035 — 1038.

4. Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus / M. Vetter, S. Cardillo, M. Rickels [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 94 — 103.
5. Pories W. Bariatric Surgery: Risks and Rewards / W. Pories // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 11. — P. 89 — 96.
6. Laparoscopic duodenal–jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI, 30 kg/m² (LBMI) / A. C. Ramos, Y. M. de Souza, M. P. Galvao Neto [et al.] // *Obes. Surg.* — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 307 — 312.
7. Можливості хірургічної корекції метаболічного синдрому у хворих з ожирінням / А. С. Лаврик, О. С. Тивончук, О. П. Дмитренко, О. А. Лаврик // *Практ. ангіологія.* — 2012. — № 5–6 (54–55). — С. 30 — 36.
8. Шунтирование желудка в хирургическом лечении патологического ожирения / А. С. Лаврик, В. Ф. Саенко, А. С. Тывончук [и др.] // *Клін. хірургія.* — 2002. — № 3. — С. 14 — 17.
9. GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism / C. P. De Carvalho, D. M. Marin, A. L. de Souza [et al.] // *Obes. Surg.* — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 313 — 320.
10. Rubino F. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and β -cell function in type 2 diabetes / F. Rubino, G. Mingrone // *Diabet. Care.* — 2009. — Vol. 32, N 3. — P. 335 — 342.
11. Type 2 diabetes mellitus: a possible surgically reversible intestinal dysfunction / P. Sala, R. Torrinhas, S. Heymsfield, D. Waitzberg // *Obes. Surg.* — 2012. — Vol. 22. — P. 167 — 176.
12. Glucagon-like peptide-1(7–36): a physiological incretin in man / B. Kreymann, G. Williams, M. Ghatei, S. Bloom // *Lancet.* — 1987. — Vol. 330. — P. 1300 — 1304.
13. The great debate: medicine or surgery. What is best for the patient with type 2 diabetes? / D. Lautz, F. Halperin, A. Goebel–Fabbri, A. Goldfine // *Diabet. Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. 763 — 770.
14. Mason E. Gastric emptying controls type 2 diabetes mellitus / E. Mason // *Obes. Surg.* — 2007. — Vol. 17, N 7. — P. 853 — 855.
15. Elder K. A. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes / K. A. Elder, B. M. Wolfe // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 2253 — 2271.
16. Bayliss W. The mechanism of pancreatic secretion / W. Bayliss, E. Starling // *J. Physiol.* — 1902. — Vol. 28. — P. 325 — 353.
17. Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane / B. Moore // *Biochem. J.* — 1906. — Vol. 1. — P. 28 — 38.
18. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence? / M. Bose, B. Olivan, F. Pi–Sunyer [et al.] // *Obes. Surg.* — 2009. — Vol. 19, N 2. — P. 217 — 229.
19. Drucker D. The biology of incretin hormones / D. Drucker // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 3. — P. 153 — 165.
20. Spanakis E. Bariatric surgery, safety and type 2 diabetes / E. Spanakis, C. Gagnoli // *Obes. Surg.* — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 363 — 368.
21. Результати лікування цукрового діабету II типу у хворих на морбідне ожиріння: матеріали 4–ї укр. конф. "Хірургічне лікування ожиріння та супутніх хвороб" (22–24 вер., 2010, Дніпропетровськ) / А. С. Лаврик, О. С. Тивончук, С. П. Кожара [та ін.] // *Клін. хірургія.* — 2010. — № 8. — С. 21.
22. Лаврик А. С. Особливості метаболізму жирової тканини у хворих на ожиріння: матеріали 4–ї укр. конф. "Хірургічне лікування ожиріння та супутніх хвороб" (22–24 вер., 2010, Дніпропетровськ) / А. С. Лаврик, О. А. Лаврик // Там же. — С. 20.

