

В.В. Грубнік, В.П. Голляк, М.С. Кресюн, К.О. Воротинцева

МОЖЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

Одеський національний медичний університет, Одеса

ВСТУП

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є глобальною проблемою світової охорони здоров'я. У світі 2000 року це захворювання мали близько 171 мільйону осіб, темпи зростання розповсюдженості даної патології дуже великі, й за прогнозами до 2030 року кількість хворих на ЦД-2 досягне 366 мільйонів [32, 34]. Це гетерогенне захворювання викликано одночасно дефіцитом секреції інсуліну та інсулінорезистентністю [3].

Цукровий діабет 2-го типу є серйозною та прогресуючою патологією, яка за відсутності належної компенсації вуглеводного обміну протягом тривалого часу призводить до серйозних ускладнень, що спричинюють інвалідизацію та ранню смертність таких хворих [33]. Навіть використання екзогенного інсуліну не завжди дозволяє досягти мети терапії [12]. Для лікування цукрового діабету 2-го типу актуальною є розробка нових методів комплексної терапії.

Доведено, що одним із чинників ризику розвитку ЦД-2 є ожиріння – його мають 80-90% пацієнтів із ЦД-2. Ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу прямо пов'язано зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) [6, 22].

Shafir E. ввів термін "diabesity" для позначення комбінації ожиріння та ЦД-2 як єдиної патології [26] на підставі того факту, що у пацієнтів з ожирінням ступінь інсулінорезистентності є більшим. За даними Shulman G.I., на тлі ожиріння надлишок жирової тканини в організмі викликає збільшення інсулінорезистентності шляхом пригнічення транспорту глюкози та процесів фосфорилування глюкози [27].

Раніше бариатричну хірургію розглядали лише як метод ефективного зниження ваги в осіб з ІМТ > 40 кг/м² [13, 17]. Проте виявилось, що після виконання бариатричних операцій досить швидко відбувається ремісія ЦД, навіть раніше від значного зменшення маси тіла. Є повідомлення, що у 97-100% випадків ремісія ЦД-2 настає вже протягом 1 місяця після мальабсорбтивних операцій [4, 8]. Наразі наявність у паці-

єнта ІМТ > 35 кг/м² і ЦД-2 вважається показанням до виконання бариатричної операції [1].

Бариатрична хірургія та ЦД-2

Сьогодні використовують різні види хірургічних втручань у лікуванні пацієнтів з ожирінням і ЦД-2. До них належать операції зі зменшенням об'єму шлунка, мальабсорбтивні операції, коли виконується шунтування тонкої кишки, а також змішані види втручань, коли комбінують рестриктивні та мальабсорбтивні техніки [18, 24].

"Золотим стандартом" бариатричної хірургії є операція шлункового шунтування, запропонована Едвардом Мейсоном 1967 року. Наразі ця методика має низку модифікацій. Дана операція містить рестриктивний компонент – зменшення об'єму шлунка та реконструкцію тонкої кишки, спрямовану на обмеження всмоктування компонентів їжі, що забезпечує ефективне зменшення маси тіла. Зменшення кількості споживаної їжі досягається шляхом створення у верхній частині шлунка "малого шлуночка" об'ємом до 30 мл, який з'єднується безпосередньо з тонкою кишкою. Інша, більша за об'ємом, частина шлунка при цьому не видаляється, але цілком "вимикається" з пасажу їжі. Формування шлункового резервуара може мати низку модифікацій залежно від розміру, положення (вертикальне або горизонтальне), розміру гастроєюноанастомоза та використання силіконових кілець "Fobi-Capella". Анастомоз між шлунковим резервуаром і тонкою кишкою формують на відстані 50-100 см від зв'язки Трейца, й на відстані 75-100 см формується ентероентероанастомоз за Ру. Отже, після цієї операції їжа зі стравоходу одразу потрапляє в малу частину шлунка і звідти – безпосередньо у тонку кишку, минаючи більшу частину шлунка та дванадцятипалу кишку [20, 21].

Після операцій гастрощунтування за ЦД-2 рівень глюкози знижується протягом декількох днів або тижнів, набагато раніше, ніж досягається істотне зменшення маси тіла. Schauer P.R.

і співавт. у своїх дослідженнях показали, що з 1160 пацієнтів, які перенесли дану операцію, 30% були виписані зі стаціонару з нормальним рівнем глюкози [23]. Мета-аналіз, що включав 136 досліджень за участю 22094 пацієнтів, довів загальну ремісію ЦД-2 у 76,8% випадків серед пацієнтів, які перенесли бариатричні операції. Повна ремісія цукрового діабету, що залишалася стійкою протягом 10 років досліджень, спостерігалась у 84% пацієнтів після операції гастрощунтування [5, 25].

Основними прогностичними чинниками, що впливають на повноту ремісії після операцій гастрощунтування, є тривалість і тяжкість перебігу ЦД-2. За даними досліджень Hall T.S. і співавт., у пацієнтів із рівнем глікованого гемоглобіну >10% частота ремісії становила 50%, у той час як за рівня HbA1c 6,5-7,9% ремісію було зафіксовано у 77,3% випадків. Середня тривалість ЦД-2 у хворих на час хірургічного лікування складала 5,5±0,7 року, у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 10 років частота розвитку ремісії була значно нижчою. Автори відзначають, що чим краще пацієнти перед операцією контролюють глікемію та чим швидше погоджуються на операцію, тим більше мають шансів на стійку ремісію цукрового діабету [9].

Як видно з даних досліджень, у пацієнтів, які хворіють на ЦД-2 менше від 5 років, частота ремісії становить 95%, від 6 до 10 років – 75% і у пацієнтів, які хворіють понад 10 років, – 54% ($p < 0,001$) [23].

Необхідно також враховувати той факт, що частота ремісії прямо залежить і від стану підшлункової залози та кількості життєздатних бета-клітин. Отже, що раніше виконано ефективну операцію, то вищою є ймовірність ремісії ЦД-2.

Крім того, необхідно пам'ятати, що не всі бариатричні операції мають однаковий ефект за надмірної маси тіла й наявності діабету. Ефективність бариатричної операції визначається швидкістю ремісії діабету та залежить від вибору техніки операції.

Вплив бариатричної хірургії на ремісію ЦД-2

Після мальабсорбтивних або комбінованих методів хірургічних операцій ремісія ЦД-2 настає вже через кілька днів, раніше значного зменшення маси тіла, у той час як після виконання рестриктивних операцій, бандажування шлунка глікемія знижується лише через 6 місяців після зменшення маси тіла більше ніж на 29%

[15]. Dixon J.B. і співавт. показали, що після рестриктивних операцій лише через 2 роки глікемія знижується на 73%, у той час як після комбінованих операцій гастрощунтування це відбувається через декілька діб [7, 21].

Ці дані свідчать, що антигіперглікемічний ефект мальабсорбтивної або комбінованої хірургічної техніки не залежить від втрати ваги, оскільки зниження рівнів глюкози у крові після подібних операцій спостерігається вже через кілька днів, задовго до зменшення маси тіла. Основним механізмом зниження глікемії після виконання рестриктивних операцій є зменшення маси тіла. Проте зниження рівня глюкози у крові після комбінованих або мальабсорбтивних операцій досягається не шляхом голодування, а за рахунок метаболічних змін, індукованих тонким кишечником, саме тому дану хірургію почали називати "метаболічною хірургією".

Пацієнти, які перенесли різноманітні види хірургічних операцій, мають деякі харчові обмеження у поопераційний період, проте цей факт не впливає на розвиток ремісії ЦД-2. Контроль глікемії може погіршуватися після великих операцій внаслідок розвитку масивного запального процесу, а також активації таких гормонів, як кортизол і катехоламіни [15]. Отже, можна дійти висновку, що наявність харчового компонента ніяк не впливає на рівень глюкози у крові після бариатричних операцій.

З іншого боку, у поопераційний період після бариатричних операцій відбувається низка змін у кишкових ендокринних клітинах. У шлунково-кишковому тракті утворюються понад 30 кишкових гормонів і понад 100 біологічно активних пептидів [40]. Більшість із них відіграють важливу роль у контролі приймання їжі й контролюють глікемію через зв'язки з периферичними органами.

Гіпотези метаболізму Кишковий глюконеогенез

Тонкий кишечник бере участь у процесі продукції глюкози. Кишковий глюконеогенез бере участь у регуляції боротьби з голодом і керуванні процесами насичення, а також ендогенної продукції глюкози шляхом модулювання чутливості до інсуліну в печінці. Кишковий глюконеогенез може відігравати важливу роль і після комбінованих бариатричних операцій. Проведення даних операцій може приводити до посилення процесів глюконеогенезу в кишечнику, коли глюкоза може бути виявленою в периферичних

органах, тим самим забезпечується процес насичення органів необхідним енергетичним компонентом [14].

Гіпотеза підвищення чутливості до інсуліну

Суть даної гіпотези полягає в тому, що після виконання баріатричних операцій у пацієнтів із незрозумілих причин підвищується чутливість до інсуліну. Цей факт помітили Вікман В.Т. і співавт. у своїх дослідженнях, які показали, що у пацієнтів після операцій гастрошунтування підвищується чутливість до інсуліну порівняно з пацієнтами, які схудли іншим способом. Через рік після операції чутливість до інсуліну була однаковою як у людей з ідеальним ІМТ ($\geq 18,5 < 25 \text{ кг/м}^2$), так і в осіб з ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ [2].

Ефект підвищення чутливості до інсуліну внаслідок мальабсорбтивних операцій гастрошунтування не залежить від втрати ваги, проте такі чинники, як секреція кишкових гормонів і вироблення й вивільнення глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), підвищують чутливість до інсуліну [13]. У зв'язку з даним фактом Кашуар S.R. і співавт. зробили висновок, що після виконання мальабсорбтивних операцій на кшталт гастрошунтування підвищується чутливість до інсуліну та збільшується його вироблення, що, у свою чергу, асоціюється зі збільшенням секреції ГПП-1 [11, 31]. У пацієнтів, які знижували вагу за допомогою дієт або бандажування шлунка, відбувалося незначне збільшення чутливості до інсуліну з компенсаторним скороченням секреції даного гормону [11].

Роль кишечника у перебігу цукрового діабету 2-го типу

Існує гіпотеза, згідно з якою швидке надходження неперетравленої їжі у здухвинну кишку підсилює фізіологічний сигнал, що поліпшує глюкозний обмін. Посередниками даного ефекту можуть бути ГПП-1, виділюваний L-клітинами дистальних відділів здухвинної кишки, та пептид тирозин-тирозин РУУ, який також здатен знижувати апетит. Показано, що ГПП-1 стимулює синтез інсуліну [28].

Rubino F. і співавт. запропонували альтернативну гіпотезу, яка припускає істотну роль початкових відділів порожньої кишки в лікуванні ЦД-2 [20, 21]. Баріатричні операції, які виключають дванадцятипалу кишку й тонку кишку з процесу травлення, поліпшують чутливість до глюкози. Цю гіпотезу було перевірено на пацієнтах із цукровим діабетом, але без ожиріння [21].

Шунтування дванадцятипалої та проксимальної тонкої кишки поліпшує глікемічний контроль, змінюючи ентеро-інсулярну вісь і продукцію інкретинів ГПП-1 і глюкозозалежному інсулінотропному поліпептиду (ГІП). Біліопанкреатичне шунтування (БПШ) і шлункове шунтування (ШШ) є прикладами подібних операцій. Є повідомлення, що у 10 жінок із морбідним ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, яким було виконано БПШ, чутливість до інсуліну підвищилася вже через тиждень по операції, рівень ГІП знизився, а рівень ГПП-1 підвищився [16]. Ці зміни відбулися раніше від змін маси тіла. Зниження секреції ГІП було досягнуто після ШШ і БПШ внаслідок вимикання здухвинної кишки та проксимальної тонкої кишки – зон із найвищим вмістом К-клітин [20, 21].

Патофізіологію ЦД-2 пов'язано з порушенням секреції інкретинів та інших інсулінотропних гормонів й антидіабетичних механізмів, а також з деякими до кінця не з'ясованими причинами [19]. У розвитку ЦД-2 глюкагон відіграє важливу роль. Цукровий діабет – це двокомпонентне гормональне захворювання, складовими якого є відсутність необхідної кількості інсуліну й відносний надлишок глюкагону. Показано, що у людей після резекції підшлункової залози визначаються високі рівні глюкагону [19]. Глюкагон є похідним проглюкагону, що виробляється у підшлунковій залозі та в L-клітинах кишечника, розташованих переважно у дистальній частині тонкої кишки, а також у незначних кількостях в інших відділах кишечника. У пацієнтів з ожирінням і ЦД-2 порушуються процеси синтезу й секреції глюкагону, що, у свою чергу, ускладнює корекцію метаболічних порушень [10]. Дані різних досліджень доводять, що у людей із відсутністю підшлункової залози глюкагон може синтезуватися з проглюкагону в L-клітинах кишечника [29].

Іншим чинником, який збільшує секрецію глюкагону, є ГІП. За рахунок ГІП під час голодування збільшується секреція глюкагону. Даний поліпептид справляє подвійну дію: з одного боку, він знижує глікемію завдяки інсулінотропному ефекту, а з іншого – може справляти глюкагонотропний ефект і збільшувати глікемію. У хворих із ЦД-2 даний поліпептид справляє дуже незначну інсулінотропну дію. Вплив ГІП зменшується у пацієнтів після баріатричних операцій із мальабсорбтивним компонентом за рахунок "виключення" К-клітин проксимальної

частини тонкої кишки з процесу травлення, водночас підсилюється інсулінотропний ефект ГІП [30].

На базі Одеської обласної клінічної лікарні було прооперовано 65 хворих із ЦД-2 та ожирінням. Середній ІМТ у пацієнтів становив $44 \pm 7,2$ кг/м². Хворим виконували різні бариатричні операції, проте найчастіше застосовували шлункове шунтування. Спостереження пацієнтів після хірургічного втручання велось понад 5 років. У цей період 88% хворих досягли повної ремісії ЦД-2 із нормалізацією рівня глюкози у крові.

ВИСНОВОК

Бариатричні комбіновані операції можуть значно поліпшити результати лікування пацієнтів із ЦД-2 за рахунок дії на кишковий чинник даної патології. Необхідно подальше вивчення кишкових чинників розвитку цукрового діабету для розробки сучасних міні-інвазійних методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009 // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 13-61.
2. Bikman B.T., Zheng D., Porics W.J. et al. Mechanisms for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 4656-4663.
3. Bottino R., Trucco M. Multifaceted therapeutic approaches for a multigenic disease // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 79-86.
4. Briatore L., Salani B., Andraghetti G. et al. Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – P. 77-81.
5. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 1724-1737.
6. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. – Toronto: Canadian Diabetes Association, 2008. – P. 77.
7. Dixon J.B. Obesity and diabetes: the impact of bariatric surgery on type-2 diabetes // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P. 2014-2021.
8. Guidone C., Manco M., Valera-Mora E. et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 2025-2031.
9. Hall T.C., Pellen M.G., Sedman P.C. et al. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity // *Obes. Surg.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1245-1250.
10. Hoist J.J., Pedersen J.I.I., Baldissera F. et al. Circulating glucagon after total pancreatectomy in man // *Diabetology*. – 1983. – Vol. 25. – P. 396-399.
11. Kashyap S.R., Daud S., Kelly K.R. et al. Acute effect of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on B-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2010. – Vol. 34. – P. 462-471.
12. Masharafi U., Karam J.H. et al. Hormonal pancreatic diabetes melito. In: Greenspan F.S., Gardner D.G., editors. *Endocrinologia Basica e Clinica*. – New York: McGraw-Hill, 2006. – P. 541-555.
13. Mingrone G., Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery // *Diabetes Metab.* – 2009. – Vol. 35. – P. 518-523.
14. Mithieux O. The new functions of the gut in the control of glucose homeostasis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2005. – Vol. 8. – P. 445-449.
15. Parikh M., Duncombe J., Fielding G.A. Laparoscopic adjustable gastric banding for patients with body mass index of <35 kg/m² // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2006. – Vol. 2. – P. 518-522.
16. Patruti A., Facchiano E., Annetti C. et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model // *Obes. Surg.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1258-1264.
17. Pories W.J., Swanson M.S., McDonald I.C.G. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus // *Annals of Surg.* – 1995. – Vol. 222. – P. 339-350.
18. Pories W.J. Bariatric surgery: risks and rewards // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 89-96.
19. Rodrigucz-Gruneri L., Galvao Neto M.P., Alamo M. et al. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2008. – Vol. 4. – P. 55-59.
20. 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 // *Annals of Surg.* – 2004. – Vol. 239. – P. 1-11.
21. Rubino F., Schauer P.R., Kaplan L.M. et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action // *Ann. Rev. Med.* – 2010. – Vol. 61. – P. 393-411.
22. Sartorelli D.S., Franco L.J. Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutritional transition // *Cad Saude Publica*. – 2003. – Vol. 19. – P. 29-36.
23. Schauer P.R., Burguera B., Ikramuddin S. et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus // *Annals of Surg.* – 2003. – Vol. 238. – P. 467-484.
24. Scheen A.J., De Flines J., De Roover A. et al. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives // *Diabetes Metab.* – 2009. – Vol. 35. – P. 537-543.

25. Scopinaro N., Marinari G.M., Camerini G.B. et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2406-2411.
26. Shafrir E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia // *Diabetes Metab.* – 1996. – Vol. 22. – P. 122-131.
27. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 171-176.
28. Strader A.D., Vahl T.P., Jandacck R.J. et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 288. – P. E447-E453.
29. Thim L., Moody A.J. The primary structure of porcine glicentin (proglucagon) // *Regul. Pept.* – 1981. – Vol. 2. – P. 139-150.
30. Vilsboll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Dan. Med. Bull.* – 2004. – Vol. 51. – P. 364-370.
31. Wickremesekera K., Miller G., Naotunne T.D. et al. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study // *Obes. Surg.* – 2005. – Vol. 15. – P. 474-481.
32. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047-1053.
33. Wilson J.B., Pories W.J. Durable remission of diabetes after bariatric surgery: what is the underlying pathway? // *Insulin.* – 2010. – Vol. 5. – P. 46-55.
34. World Health Organization. Facts sheet on diabetes, obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2006.

РЕЗЮМЕ

Возможности хирургического лечения сахарного диабета 2-го типа

В.В. Грубник, В.П. Голляк, М.С. Кресюн, К.О. Воротынцева

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) представляет глобальную проблему мирового здравоохранения. В 2000 году это заболевание поразило примерно 171 миллион человек во всем мире, темпы роста данной патологии очень велики, и к 2030 году число больных СД-2 может достичь 366 миллионов. Это гетерогенное заболевание вызвано одновременно

дефицитом секреции инсулина и инсулинорезистентностью. Считается, что одним из факторов риска развития СД-2 является ожирение, которое имеют 80-90% пациентов с СД-2. Изначально бариатрическая хирургия считалась эффективным методом снижения веса у лиц с ИМТ > 40 кг/м². Однако оказалось, что после бариатрических операций во многих случаях достаточно быстро происходит и ремиссия СД. В настоящее время используют различные виды хирургических вмешательств при лечении пациентов с ожирением и СД-2. К ним относят операции с сокращением объема желудка, мальабсорбтивные операции, при которых выполняется шунтирование тонкой кишки, а также смешанные виды операций, когда комбинируют рестриктивные и мальабсорбтивные техники. Бариатрические комбинированные операции могут значительно улучшить результаты лечения СД-2 за счет воздействия на кишечный фактор данной патологии.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, желудочное шунтирование, сахарный диабет, ожирение.

SUMMARY

The possibility of surgical treatment of type 2 diabetes mellitus

V. Grubnik, V. Gollyak, M. Kresyun, K. Vorotyntseva

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a global problem of world healthcare. In 2000, the disease struck about 171 million people around the world, the growth rate of this disease is very high, and by 2030 the number of patients with this condition will reach 366 million people. This is a heterogeneous disorder caused by deficiency of both insulin secretion and resistance of insulin. It is believed that one of the risk factors for type 2 diabetes is obesity – in 80-90% of patients with type 2 diabetes obesity occurs. Initially bariatric surgery is considered an effective method of weight loss in individuals with a BMI > 40 kg/m². However, it appeared that when the bariatric operations remission diabetes is fast enough even with a significant reduction of body weight. At present there are different types of surgery in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. These include the operation of the decline in the stomach, malabsorptive operation under which the intestinal bypass, and mixed types of transactions in which restrictive and malabsorptive technology are combined. Type 2 diabetes is considered to be a disease of the pancreas. Combined bariatric surgery can significantly improve the treatment of this disease by affecting the intestinal factor of this disease.

Key words: bariatric surgery, gastric bypass surgery, diabetes, obesity.

Дата надходження до редакції 15.10.2012 р.