

ObezitaEDUC 2016

Projekt Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

predsedníčka Obezitologickej sekcie SDS



Metabolické zmeny po bariatrických operáciách

MUDr. Pavol Holéczy, CSc.^{1,2,3}, Mgr. Marek Bužga, PhD.⁴

¹Katedra chirurgických oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě, Česká republika

²Chirurgické oddělení, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava-Vítkovice, Česká republika

³Chirurgická klinika FN, Trnava, Slovensko

⁴Katedra fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě, Česká republika

Bariatrická chirurgia je vo svete dostatočne známa a známy je aj jej vplyv na redukciu hmotnosti. Od zamerania na redukciu hmotnosti sa v novom miléniu presúva pozornosť na vplyv chirurgickej intervencie na komorbidity. Jednotlivé typy operácií majú rozdielne metabolické dôsledky, rozdielny vplyv na hormóny tráviaceho traktu a rôznym spôsobom ovplyvňujú základné metabolické procesy. Najvýznamnejším je pozitívny efekt na diabetes mellitus 2. typu. Novo sú definované typy operácií podľa cieľa, na ktorý sa indikujú. Taktiež sú stanovené kritériá, podľa ktorých sa hodnotí prínos operácie v liečbe diabetu 2. typu. Autori predkladajú prehľad najdôležitejších metabolických zmien na základe literárnych údajov a výsledkov svojej vlastnej práce.

Kľúčové slová: bariatrická – metabolická chirurgia, metabolické zmeny, liečba komorbidít, diabetes mellitus 2. typu

Metabolic changes after bariatric surgery

Bariatric surgery is well known around the world. Well known is its impact on weight loss, as well. From concentration on weight reduction is the target nowadays shifting on influence of surgery on comorbidities. The operations have different metabolic impact, different influence on gastrointestinal hormones and differently influence basic metabolic processes. Most important is positive effect on diabetes mellitus type 2. Recently were new defined types of operations according the aim of their indications. There are defined criteria for assessment of diabetes mellitus type 2 resolution, as well. The authors refer about most important metabolic changes on the base of literature review and their own experience, as well.

Key words: bariatric – metabolic surgery, metabolic changes, therapy of comorbidities, diabetes mellitus type 2

Via pract., 2016, 13(2): 56–59

Úvod

Obezita sa pomaly, ale isto sa stáva, respektíve stala významným negatívnym fenoménom súčasnosti. Hovoríme o pandémii obezity v 21. storočí a spájame epidémiu obezity s epidémiou diabetes mellitus, čo zjednodušene označujeme ako diabezita (1). V USA za zvýšil podiel obéznych zo 14,25 % v roku 1978 na 31 % v roku 2000. Vo Veľkej Británii bolo v roku 1980 obéznych 6 % mužov a 8 % žien, ale v roku 2001 už 21 % mužov a 23,5 % žien. Obezita narastá v rozvinutých i rozvojových krajinách a začína sa v tejto súvislosti používať termín globezita (2). Výsledky poslednej veľkej epidemiologickej štúdie v Českej republike ukázali, že až 30 % Čechov

má nadmernú hmotnosť a 25 % je obéznych (3). Obezita sa stala na prelome tisícročí najčastejšou metabolickou chorobou v dôsledku životných podmienok a životného štýlu, ktorý vyústil do pozitívnej energetickej bilancie. Aj preto ju WHO vyhlásila za epidémiu 21. storočia.

Aj keď najefektívnejšou liečbou prakticky každého ochorenia je prevencia, nie je reálne dosiahnuť zastavenie tejto epidémie len prevenciou. Je všeobecne známe, že v liečbe obezity je nevyhnutné uplatniť komplexný prístup a uplatniť viaceré terapeutické modalities od preventívnych opatrení cez diétoterapiu, behaviorálnu liečbu, farmakoterapiu a v neposlednom rade aj chirurgickú liečbu. Bolo by ideálne, keby sme

vynašli zázračnú pilulku, ako sa nádejnal Cordero (4), ktorá by vyriešila celý problém.

Bariatrická chirurgia bola dlhodobo vnímaná ako vrchol terapeutickú pyramídy v liečbe závažnej obezity. Napriek chirurgickému riziku prináša jednoznačné zdravotné benefity, ako o tom referuje švédka štúdia vedená Sjöströmom (5). Pozornosť však bola koncentrovaná na redukciu hmotnosti a iné benefity boli považované za marginálne. Po roku 2000 sa však objavili práce, ktoré upozornili na významný pozitívny efekt bariatrickej chirurgie na komorbidity (6). Pohľad sa začal meniť, začala sa analyzovať minulosť a zistilo sa, že na významné metabolické efekty upozorňovali už práce v minulom storočí (7, 8),

ale zrejme im v tom čase nebola venovaná dostatočná pozornosť. Prielomom boli práce Rubina (9, 10). Na základe experimentov na myšiach, ktorým vkladal do duodena a začiatku tenkého čreva plastový rukáv, aby tak zamedzil kontaktu potravy so sliznicou, a napodobnil tak vlastne gastrický bypass, v porovnávacej skupine použil rukáv s okienkami, takže dochádzalo ku kontaktu potravy so sliznicou duodena, zistil, že dochádza k významným hormonálnym zmenám. Skúmanie metabolických dôsledkov týchto zmien v tráviacom trakte ho priviedlo k vytvoreniu teórie „horného a dolného čreva“. Používa sa aj termín horná a dolná črevná hypotéza (11). Teória „dolného čreva“ uvádza, že vplyvom anatomických zmien navodených operáciou dochádza k rýchlemu kontaktu chýmu so sliznicou distálnej časti tenkého čreva. Mediátorom zmien je GLP 1 (peptid podobný glukagónu-1), ktorý vylučujú L bunky sliznice tenkého čreva. Ten stimuluje sekréciu inzulínu a potenciuje proliferatívny a antiapoptotický efekt na β bunky pankreasu. Teória „horného čreva“ tvrdí, že exklúziou duodena a proximálneho jejuna z pasáže potravy dochádza k oslabeniu signálov, ktoré vytvárajú inzulínovú rezistenciu. Tým dochádza k zlepšeniu diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Zlepšenie predchádza redukcii hmotnosti, čo je významná zmena oproti operáciám, ktoré nemia usporiadanie tráviacej trubice. Pochopiteľne, jestvuje mnoho neznámeho a presnejšie poznanie patofyziologických mechanizmov je predmetom intenzívneho výskumu.

Positívny vplyv na DM2T, hypertenziu, spánkové apnoe, dyslipidémiu demonštroval vo svojej metaanalýze zo začiatku tisícročia Buchwald (12). V priemere prinášali bariatrické operácie zlepšenie až vyliečenie DM2T v takmer 80 %. Zložitejšie operácie, označované pôvodne ako malnutričné operácie, prinášali zlepšenie až vyliečenie v 95 %. Tieto údaje obrátili pozornosť do histórie a vynesli na svetlo sveta staršie práce Buchwalda a Varca a Poriesa (7, 8). Svet bariatrickej chirurgie sa začal meniť na svet metabolickej chirurgie.

Typy operácií

So zmenou pohľadu na význam chirurgickej intervencie sa mení aj pohľad na tradičné delenie operácií podľa stupňa reštrikcie alebo ovplyvnenia resorpcie živín. Podľa najnovších Európskych záväzných odporúčaní pre metabolickú a bariatrickú chirurgiu zostavených Freedom et al. (13) (slovenský preklad bol publikovaný v *Diabetes a Obezita*; 2014;14:111–120) sa upustilo od tradičného rozdelenia na reštrikčné, malabsorpčné a kombinované operácie. Dnes sa rozdeľujú operácie podľa cieľa, na ktorý sú

indikované. Teda, či ide v prvom rade o redukciiu hmotnosti – bariatrické operácie, alebo ovplyvnenie komorbidít – metabolické operácie. Je pritom jedno, o ktorý typ operácie ide.

Indikácie a kontraindikácie na bariatrické/metabolické operácie

Vyššie uvedené záväzné odporúčania dopĺňajú aj tradičné indikačné kritériá. Štandardne sa indikujú na chirurgickú liečbu pacienti vo vekovej skupine od 18 do 60 rokov.

Indikačnými kritériami sú:

1. BMI ≥ 40 kg/m²,
2. BMI 35 – 40 kg/m² s komorbiditou – pacienti, u ktorých sa predpokladá zlepšenie ich ochorení po chirurgicky navodenej redukcii hmotnosti (napríklad metabolické choroby, kardiopulmonálne choroby, závažné ochorenia kĺbov, závažné psychické problémy vo vzťahu k obezite) (EL A, B, D (39 – 44)),
3. BMI kritérium môže byť súčasný BMI alebo v minulosti dosiahnutý najvyšší BMI vyššie uvedených hodnôt. Je potrebné brať do úvahy:
 - a) redukciiu hmotnosti a výsledok intenzifikovanej liečby pred bariatrickým výkonom (ak pacient dosiahne BMI nižší ako BMI, ktorý je indikáciou na chirurgický výkon) nie je kontraindikáciou na plánovaný bariatrický výkon,
 - b) bariatrický výkon je indikovaný u pacientov, ktorí dosiahli významnú redukciiu hmotnosti konzervatívnou liečbou, ale začínajú znovu zvyšovať svoju hmotnosť, aj keď ešte nebol dosiahnutý minimálny BMI na indikovanie operačnej liečby. Na to, aby bol zvažovaný chirurgický výkon, sa musí preukázať, že pacient nedokázal redukovať hmotnosť, alebo nedokázal udržať redukovanú hmotnosť napriek primeranej chirurgickej aj nechirurgickej komplexnej starostlivosti,
 - c) je potrebné zvažovať redukciiu indikačného prahu BMI o 2,5 kg/m² pre ázijskú populáciu a zhodnotenie genetických a diétnych faktorov a faktorov prostredia,
4. Individuálne majú byť zvažované indikácie na operačnú liečbu u pacientov s BMI ≤ 35 kg/m² so závažnou komorbiditou. Musí byť preukázaná nedostatočná efektivita konzervatívnej liečby (14),
5. Pacienti musia preukázať ich compliance s plánovanou medicínskou starostlivosťou.

Kontraindikácie špecifické pre bariatrickú chirurgiu:

1. nepreukázaný čas medicínsky vedenej starostlivosti,
2. neschopnosť pacienta participovať na dlhodobom programe sledovania,
3. nestabilné psychické ochorenia, ťažké depresie, poruchy osobnosti a jedenia, ak neboli na výkon indikovaní psychiatrom,
4. závislosť od alkoholu a drog,
5. ochorenia ohrozujúce život v krátkodobom časovom horizonte,
6. pacienti, ktorí nie sú sebestační a nemajú dlhodobú podporu rodiny alebo okolia, ktoré dokáže zaistiť takúto starostlivosť.

Špecifické vradovacie kritériá na bariatrickú liečbu DM2T:

1. sekundárny diabetes,
2. pozitívne protilátky (anti-GAD alebo anti-ICA), alebo C peptid ≤ 1 ng/ml, alebo negatívna reakcia na podané mixované jedlo.

U pacientov mimo štandardný vekový interval je nevyhnutné individuálne posúdenie stavu a pomeru riziko/benefit v multiodborovom tíme.

Kritériá úspešnosti liečby

Hodnotenie úspešnosti chirurgickej liečby závažnej obezity je predmetom diskusie už mnoho rokov. Je otázne, či je vhodnejšie merať množstvo redukovaných kilogramov, alebo radšej hodnotiť zlepšenie pridružených ochorení. V interných odboroch sa používa % straty celkovej hmotnosti a redukciiu 5 – 10 % je považovaná za úspech. Kritérium úspešnosti liečby, ktoré sa používa najčastejšie, je pokles nadmernej hmotnosti (anglicky excess weight loss – EWL). Už EWL 10 % prináša napríklad významné zlepšenie DM2T o 50 %. V chirurgickej komunite je synonymom úspechu EWL 50 % a viac. Otázka je, či sa má počítať z najvyššej hmotnosti pacienta, alebo z bezprostrednej predoperačnej hmotnosti. Ďalším kritériom je % straty BMI (anglicky % BMI loss) a úspechom je redukciiu nad 55 %. Presnosť hodnotenia nadmernej hmotnosti pomocou BMI je tiež predmetom diskusií, pretože BMI nezohľadňuje podiel svalovej hmoty. Presné meranie je možné pomocou duálnej RTG absorpciometrie. Ukazuje sa, že BMI nepresne klasifikuje až 25 % mužov a 40 % žien (15).

Vyššie uvedené „Európske odporúčania“ presne definujú úroveň zlepšenia DM2T v snahe zaistiť porovnateľnosť publikovaných výsledkov. Chirurgicky navodené zlepšenie DM2T môže byť považované za efektívne, ak:

- pooperačné dávky inzulínu sú $\leq 25\%$ predoperačných dávok,
- pooperačná dávka PAD je $\leq 50\%$ predoperačnej dávky,
- pooperačne dôjde k zníženiu $HbA_{1c} \geq 0,5\%$ do 3 mesiacov alebo dosiahne hodnotu 7% ,
- pacienti s $BMI \geq 30$ a ≤ 35 kg/m^2 s DM2T môžu byť indikovaní na bariatrickú operáciu na základe individuálneho posúdenia, pretože existujú údaje založené na medicíne dôkazov, že bariatrická chirurgia má pozitívny vplyv na remisiu alebo zlepšenie DM2T. Dosať však nie je k dispozícii dostatočne veľký počet údajov na vysokej úrovni dôkazov, ktoré by bezpochyby potvrdili dlhodobý benefit chirurgickej liečby (úprava glykémie, dyslipidémie a /alebo iných metabolických ochorení).

Kritériá na zhodnotenie efektu

bariatrickej operácie na vyliečenie DM2T:

- čiastočná remisia: hyperglykémia pod diagnostickým prahom pre diabetes ($HbA_{1c} \geq 6\%$, ale $\leq 6,5\%$, glykémia nalačno $5,6 - 6,9$ mmol/l), aspoň jeden rok bez farmakologickej liečby alebo ďalšieho výkonu,
- kompletná remisia: normálna glykémia (HbA_{1c} v norme ($\leq 6\%$), glykémia nalačno $\leq 5,6$ mmol/l), aspoň jeden rok bez farmakologickej liečby alebo ďalšieho výkonu,
- prolongovaná remisia: kompletná remisia aspoň 5 rokov.

Kritériá na zhodnotenie efektu bariatrickej chirurgie na optimalizáciu metabolického stavu a niektorých iných komorbidít:

- $HbA_{1c} \leq 6\%$, bez hypoglykémie, celkový cholesterol ≤ 4 mmol/l, LDL-cholesterol ≤ 2 mmol/l, triacylglyceroly $\leq 2,2$ mmol/l, krvný tlak 135/85 mmHg, $\geq 15\%$ redukcia hmotnosti alebo
- zníženie $HbA_{1c} \geq 20\%$, LDL $\leq 2,3$ mmol/l, krvný tlak $\leq 135/85$ mmHg s redukciami medikácie v porovnaní s predoperačnou medikáciou.

Metabolické dôsledky bariatrických/metabolických operácií

Najvýznamnejším metabolickým efektom bariatrických/metabolických operácií je pokles inzulínorezistencie a zlepšenie DM2T (6, 8). Jednotlivé efekty sa môžu líšiť podľa typu operácie. Je dobre dokumentovaný pokles glykémii a glykovaného hemoglobínu. Z našich pozorovaní vyplýva, že zmenšenie inzulínorezistencie je rýchlejšie po bypassových

operáciách. V dlhodobom sledovaní sú však výsledky bypassových operácií a napríklad ručkovej resekcii veľmi podobné ako v redukcii hmotnosti, tak aj v metabolickom efekte na DM2T bez štatisticky významných rozdielov (16). Najvýraznejší efekt má podľa metaanalýzy Buchwalda (6) najkomplexnejší výkon – biliopankreatická diverzia.

Efekt na dyslipidémie je menej výrazný ako efekt na DM2T. V štúdií Sjöströma porovnávaných operovaných pacientov s konzervatívne liečenými nebol efekt na hodnoty HDL-cholesterolu a hypertenziu významne lepšie (7).

Typickým efektom po tubulizácii žalúdka je pokles hodnoty grelínu (hormónu hladu). V resekovanej časti je totiž zhluk buniek produkujúcich tento hormón. Po resekcii dochádza k významnému poklesu jeho hladiny v krvi. Preukázali sme tiež nárast hodnôt HDL-cholesterolu, zníženie hladiny TAG, C-peptidu. Hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu sa významne nezmenili.

Po plikácii žalúdka sme naproti tomu preukázali nárast hodnoty grelínu, adiponektínu a LDL-cholesterolu. Hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu sa významne nezmenili (17, 18, 19). Pozitívny efekt na hladiny TAG preukázala už pilotná štúdia Buchwalda a Varca (7).

Veľmi zaujímavý efekt na kostnú densitu sme preukázali v štúdií vedenej Pluskiewiczovou (20). Spolu s poklesom hmotnosti dochádza k poklesu kostnej denzity. Výraznejšie zmeny sú na krčku femoru ako na stavcoch.

Potenciálnymi mechanizmami účinku bariatrickej/metabolickej chirurgie sa zaoberal Svačina (11). Za významné sa považujú hormóny tráviaceho traktu inkretíny, ktoré sú stimulované príjmom potravy a ovplyvňujú sekréciu beta a alfa buniek pankreasu. Medzi najznámejšie inkretíny patrí glukagon-like-peptid-1 (GLP-1) a glukózový inzulínotropný peptid (GIP). Svačina uvádza, že najväčší efekt majú malabsorpčné operácie, potom kombinované a nakoniec reštrikčné. Zároveň platí, že najväčší efekt operácií je na hmotnosť a diabetes, menší na lipidogram a najmenší na krvný tlak. To pripomína efekt inkretínovej liečby, ktorý je dobre dokumentovaný. Taktiež je dokumentovaný vzostup GLP-1 po operáciách, výsledky pri ďalších inkretínoch nie sú jednoznačné. Význam inkretínov podtrhujú aj štúdie Rubina (9).

Efekt bariatrických/metabolických operácií vysvetľujú aj ďalšie teórie. Jedna z nich je ovplyvnenie črevnej glukoneogenézy. V čreve je glukóza syntetizovaná po požití proteínovej stravy. Táto glukóza stimuluje periportálne nervy

a odovzdáva centrálnemu nervovému systému signál sýtosti.

Veľmi zaujímavá je teória o význame črevnej bakteriálnej flóry a jej zmenách po bariatrických/metabolických operáciách (11).

Okrem pozitívnych metabolických zmien je potrebné vedieť, že pooperačne dochádza aj k negatívnym metabolickým zmenám. Výkony s malnutričným komponentom sú sprevádzané deficitom iónov a vitamínov, predovšetkým vitamínov rozpustných v tukoch. Preto sa odporúča ich suplementácia (21). Pravidlá monitoringu a suplementácie uvádzajú aj „odporúčania“ Friedovej skupiny (13). V našom súbore sme mali pacientku, u ktorej nerešpektovanie odporúčanej suplementácie v kombinácii s príjmom alkoholu viedlo k Wernickeho encefalopatii s fatálnym koncom.

Záver

Bariatrická/metabolická chirurgia je integrálnou súčasťou komplexnej liečby závažnej obezity a s ňou spojených komorbidít. Jej poslanie sa mení s pribúdajúcimi poznatkami o pozitívnych účinkoch na komorbidity, predovšetkým na diabetes mellitus. Napriek významným objavom v posledných rokoch ostáva ešte veľa nejasného. Jasné však je, že bariatrická/metabolická chirurgia má najväčší efekt na DM2T a menší na iné komorbidity. Jasné je aj to, že bariatrická/metabolická chirurgia by sa mala koncentrovať do centier, ktoré poskytujú komplexnú starostlivosť.

Literatúra

1. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: „diabesity“ or „obesity dependent diabetes mellitus“? *Obes Rev.* 2000;1(2):57–9.
2. Deitel M. Bariatric surgery is a cost-saving for the health-care system. *Obes. Surg.* 2005;15(3):301–303.
3. Matoulek M, Svačina Š, Lajka J. Výskyt obezity a její komplikací v České republice. *Vnitřní lékařství.* 2010;56:1019–1027.
4. Alvarez-Cordero R. Will we still be cutting in the 21st century? *Obes. Surg.* 2005;15:1366–1374.
5. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683–2693.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724–1737.
7. Buchwald H, Varco RL. *Metabolic surgery.* New York: Grune & Stratton; 1978.
8. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339–350.
9. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. 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.* 2006;244:741–749.
10. Rubino F, Gagner M. Potential for Curing Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* 2002;236:554–559.
11. Svačina Š. Potenciální mechanismy účinků bariatrickej a metabolickej chirurgie na metabolickú nemocnosť. In:

Fried M, et al. *Bariatrická a metabolická chirurgie*. Praha: Mladá fronta; 2011: 221–229.

12. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724–1737.

13. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013;6:449–468.

14. Busetto L, Dixon J, De Luca M, et al. Bariatric surgery in class I obesity. *Obes Surg*. 2014;24:487–519.

15. Scinta W. Measuring Success: A Comparison of Weight Loss Calculations. *Bariatric Times*. 2012;9:18–20.

16. Boza C, Gamboa C, Salinas J, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study and 3 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8:243–249.

17. Bužga M, Zavadilová V, Holéczy P, et al. Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *Videosurgery Miniinv*. 2014;9:554–561.

18. Bužga M, Holéczy P, Švagera Z, et al. Effects of sleeve gastrectomy on parameters of lipid and glucose metabolism in obese women – 6 month after operation. *Videosurgery Miniinv*. 2013;8:22–28.

19. Bužga M, Holéczy P, Švagera Z. Laparoscopic gastric plication and its effect on saccharide and lipid metabolism: a 12-month prospective study. *Videosurgery Miniinv*. 2015;10:398–405.

20. Pluskiewicz W, Bužga M, Holéczy P, et al. Bone Mineral Changes in Spine and Proximal Femur in Individual Obese Women after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Short-Term Study. *Obes Surg*. 2012;22:1068–1076.

21. Fried M. Bariatrická chirurgie. In: Fried M, et al. *Bariatrická a metabolická chirurgie*. Praha: Mladá Fronta; 2011: 266.

MUDr. Pavol Holéczy, CSc.

Chirurgické oddělení Vítkovické
nemocnice, a. s.
Zalužanského 1192/15
703 84 Ostrava-Vítkovice
Česká republika
pavol.holeczy@vtn.agel.cz

