

Received: 2011.08.12
Accepted: 2011.10.13
Published: 2011.12.01

Wpływ operacji bariatrycznych na ustępowanie cukrzycy typu 2

Influence of Bariatric Surgery on Remission of Type 2 Diabetes

Paweł Nalepa, Aleksandra Piechnik, Anna Kiersztan

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Streszczenie

Plaga otyłości dotyka coraz szerszą grupę ludzi. Wraz z otyłością, coraz powszechniejsza staje się cukrzyca typu drugiego, najpoważniejsza choroba towarzysząca nadmiernej masie ciała. Tradycyjne metody walki z otyłością, mimo iż teoretycznie tak proste (dieta i zwiększona aktywność fizyczna), zawodzą. Odnosi się to przede wszystkim do osób z otyłością III stopnia. Jedynym prawidłowym sposobem ich leczenia są operacje bariatryczne. Można je podzielić na restrykcyjne (zmniejszające objętość żołądka), ograniczające wchłanianie oraz skojarzone (łącznie w sobie obie z wymienionych cech). Mimo ryzyka związanego z operacją i towarzyszącymi jej powikłaniami, zabiegi bariatryczne są zalecane u osób z otyłością III stopnia lub II stopnia z towarzyszącym schorzeniem, które zwiększa ryzyko śmierci. Okazało się, że operacje te nie tylko likwidują otyłość, ale także bardzo często (nawet w około 90% przypadków) doprowadzają do remisji cukrzycy typu 2. Co więcej, remisja ta jest bardzo szybka – zachodzi na długo przed uzyskaniem przez pacjentów prawidłowej masy ciała – nawet w ciągu kilku dni. Szczegółowe badania wykazały, że ustąpienie cukrzycy spowodowane jest przede wszystkim zmianą profilu hormonów żołądkowo-jelitowych wywołaną operacją. Do hormonów tych zaliczyć należy GLP-1, GIP, polipeptyd YY, grelinę i oksyntomodulinę. Dodatkowo zmiana masy tkanki tłuszczowej po operacji wpływa na poziom adipokin, czyli hormonów tkanki tłuszczowej, wśród których najważniejszymi są leptyna, adiponektyna i rezystyna. Sam zabieg wiąże się zatem nie tylko ze zmianą kształtu układu pokarmowego, ale także moduluje aktywność hormonalną organizmu. Operacje bariatryczne zaczynają być rozważane jako terapia przyszłości nie tylko osób otyłych, ale także diabetyków.

Słowa kluczowe:

cukrzyca typu 2 • otyłość • chirurgia bariatryczna • diabetesy • adipokiny • hormony żołądkowo-jelitowe • RYGB • GLP-1 • GIP

Summary

The plague of obesity afflicts an increasing group of people. Moreover type 2 diabetes, which is the most serious illness accompanying excessive weight, is becoming more and more common. Traditional methods of obesity treatment, such as diet and physical exercise, fail. This applies especially to people with class III obesity. The only successful way of treating obesity in their case is bariatric surgery. There are three types of bariatric surgery: restrictive procedures (reducing stomach volume), malabsorptive procedures, and mixed procedures, which combine both methods. In spite of the risk connected with the surgery and complications after it, bariatric procedures are advised to patients with class III obesity and class II with an accompanying illness which increases the probability of death. It has been proved that bariatric surgery not only eliminates obesity but also very frequently (in 90% of cases) leads to the remission of type 2 diabetes.

Moreover, the remission occurs very fast – it takes place a long time before the patients reduce their weight, even within a few days after surgery. Detailed studies have shown that the remission of diabetes is caused mostly by the change of the gastro-intestinal hormones' profile, resulting from the surgery. These hormones include GLP-1, GIP, peptide YY, ghrelin and oxyntomodulin. Additionally, the change of the amount of adipose tissue after the surgery influences the level of adipokines, i.e. the hormones of the adipose tissue, among which the most important are leptin, adiponectin and resistin. Thus, bariatric surgery not only changes the shape of the gastrointestinal tract but it also modulates the hormonal activity. Bariatric surgery is considered as therapy not only for the obese but also for diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes • obesity • bariatric surgery • diabetes • adipokines • gastro-intestinal hormones • RYGB • GLP-1 • GIP

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=968212>

Word count: 7271

Tables: 2

Figures: 5

References: 79

Adres autorki: dr Anna Kiersztan, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: akiersztan@biol.uw.edu.pl

Wykaz skrótów: **11βHSD1** – dehydrogenaza 11β-hydroksysteroidów typu 1; **AgRP** – białko z rodziny Agouti; **AMPK** – kinaza aktywowana 5'AMP; **BMI** – wskaźnik masy ciała; **BPD** – wyłączenie żółciowo-trzustkowe; **BPD-DS** – wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastnicy; **CART** – peptyd CART; **DJB** – zespolenie omijające dwunastniczo-jelitowe; **LGB** – opaska żołądkowa; **GIP** – glukozależny peptyd insulinotropowy; **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd typu 1; **HDL** – lipoproteiny dużej gęstości; **JIB** – zespolenie omijające jelitowe; **NPY** – neuropeptyd Y; **OXM** – oksyntomodulina; **POMC** – proopiomelanokortyna; **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów; **PYY** – polipeptyd YY; **RYGB** – zespolenie omijające żołądkowo-jelitowe z pętlą Roux-en-Y; **SG** – rękawowe wycięcie żołądka; **VBG** – pionowa opaskowa plastyka żołądka; **WC** – obwód pasa; **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia; **WHR** – obwód talii w relacji do bioder; **WHtR** – stosunek obwodu talii do wysokości

WSTĘP

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2005 r. na świecie było 400 mln osób otyłych, a 1,6 mld osób miało nadwagę. Oznacza to, że prawie co trzeci mieszkaniec naszej planety posiadał nadmiernie zwiększoną masę ciała. Prognozy na 2015 rok przewidują, że liczba osób otyłych wzrośnie do około 700 mln, podczas gdy liczba osób z nadwagą do około 2,3 mld [16].

W latach 60 ub.w. pojawiła się nowa metoda leczenia choroby otyłości – operacje bariatryczne. Są to zabiegi polegające na chirurgicznym zmniejszeniu objętości żołądka lub skróceniu drogi przechodzenia pokarmu przez jelito. Ostatnio coraz częściej wykonuje się operacje łączące obie te funkcje. W rezultacie po zabiegu pacjent przyjmuje mniejsze porcje pokarmu (gdyż większe nie zmieściłyby się w znacznie pomniejszonym żołądku) lub nawet gdy nie zmienia nawyków żywieniowych – w rzeczywistości odżywia się mniej kalorycznie (nie ma możliwości strawienia i wchłonięcia całego pożywienia w skróconym jelicie). Wynikiem takich operacji jest zatem bardzo szybka redukcja masy ciała, a ponieważ nie jest ona uzależniona od silnej woli pacjenta (jak w przypadku diet, postanowień, etc.)

– bardzo rzadko jest tymczasowa – nawet po kilku latach zdecydowana większość osób poddanych operacji utrzymuje prawidłową masę ciała.

Już kilkanaście lat temu okazało się, że operacje bariatryczne, nie tylko pozwalają szybko i trwale schudnąć, ale również bardzo szybko poprawiają stan metaboliczny pacjentów, powodując ustąpienie wielu zaburzeń (w tym także cukrzycy typu 2). Poprawę tę obserwuje się zanim nastąpi spadek masy ciała, co nasuwa wniosek, że odbywa się to nie tylko poprzez zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w organizmie. To ciekawe zagadnienie jest obecnie bardzo intensywnie badane, a coraz częstsze operacje bariatryczne dostarczają nowych informacji na ten temat.

Otyłość

Otyłość definiowana jest jako nadmierne, patologiczne nagromadzenie się tkanki tłuszczowej w organizmie, które może być niebezpieczne dla zdrowia lub życia. Jest to stan, w którym tkanka tłuszczowa stanowi więcej niż 20% całkowitej masy ciała u mężczyzn oraz 25% u kobiet. Nie tylko ilość, ale również rozmieszczenie nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej ma znaczenie. Zgromadzenie tkanki

Tabela 1. Klasyfikacja nadwagi i otyłości u dorosłych, zgodnie z BMI

Klasyfikacja	BMI	Ryzyko wystąpienia chorób współistniejących
Niedowaga	<18,5	niskie
Wartość prawidłowa	18,5–24,9	średnie
Nadwaga	25,0–29,9	podwyższone
I stopień otyłości	30,0–34,9	umiarkowane
II stopień otyłości	35,0–39,9	poważne
III stopień otyłości (skrajna otyłość)	≥40	bardzo poważne

Według [16].

tłuszczowej w jamie brzusznej, nazywane otyłością brzuszną (otyłość androidalna), zwiększa ryzyko chorób związanych z otyłością, w przeciwieństwie do równomiernie rozłożonej lub podskórnie zgromadzonej tkanki tłuszczowej [74].

Główną przyczyną otyłości jest dodatni bilans energetyczny, czyli spożywanie zbyt dużej ilości pokarmów w stosunku do fizjologicznego zapotrzebowania organizmu. Zjawisku temu sprzyja niedostateczna aktywność fizyczna lub jej brak, a także zaburzenia hormonalne, nieprawidłowości metaboliczne oraz predyspozycje genetyczne [16].

Najpowszechniejszym wskaźnikiem wykorzystywanym do jakościowego szacowania stopnia zaawansowania otyłości jest wskaźnik masy ciała, określany angielskim akronimem BMI (body mass index). Wartość BMI oblicza się, dzieląc masę ciała wyrażoną w kilogramach przez podniesiony do kwadratu wzrost wyrażony w metrach (kg/m^2). W tabeli 1 zamieszczono powszechnie przyjętą klasyfikację nadwagi i otyłości ze względu na wartość BMI. Wskaźnik BMI jest jednak dość nieprecyzyjnym parametrem obrazującym nadwagę i otyłość, czy też ryzyko chorób od nich zależnych, m.in. ze względu na to, iż nie rozróżnia masy ciała związanej z tkanką tłuszczową od masy ciała związanej z mięśniami. Kulturyści mogą mieć BMI wskazujące na skrajną otyłość, posiadając jednocześnie bardzo mało tkanki tłuszczowej. BMI, mimo tych niedogodności, jest szeroko wykorzystywany głównie z powodu prostoty (możliwość wyznaczenia bez specjalistycznego sprzętu). Poza BMI istnieją jeszcze inne wskaźniki oceny otyłości, takie jak: obwód talii w relacji do bioder (WHR), obwód pasa (WC) oraz stosunek obwodu talii do wysokości (WHtR) [73].

Liczne badania porównują adekwatność różnych wskaźników antropometrycznych ocen otyłości i związanych z otyłością zagrożeń dla zdrowia. Związek między wielkością wskaźnika BMI lub WC, a ryzykiem chorób różni się między populacjami o różnych proporcjach ciała, tzn. proporcji tkanki tłuszczowej do tkanki mięśniowej. Uważa się, że populacja azjatycka jest bardziej podatna na rozwój otyłości i chorób z nią związanych niż rasa kaukaska. Analiza tkanki tłuszczowej w populacji azjatyckiej wykazała, że jej poziom był wyższy o 3–4% niż w populacji kaukaskiej przy takim samym poziomie BMI. Jednak mimo tych różnic, WHO uznaje BMI za międzynarodowy wskaźnik masy

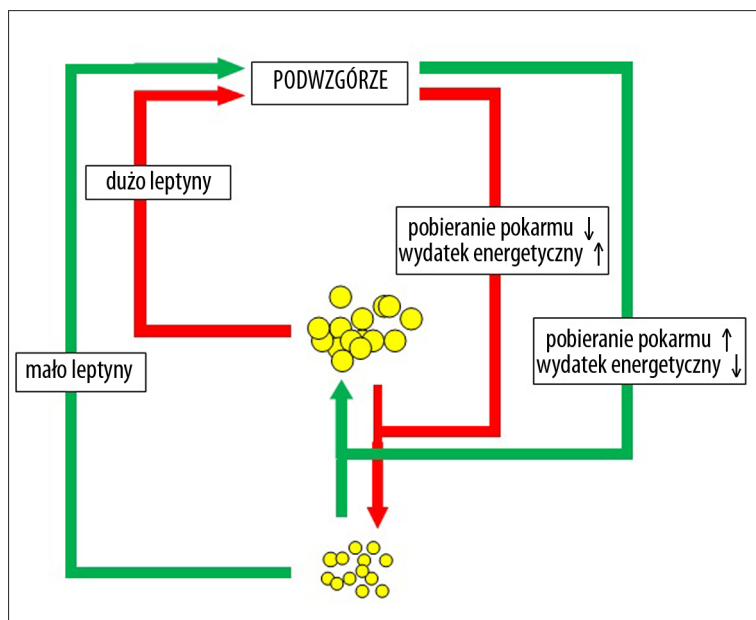
ciała mający znaczenie w ocenie otyłości oraz zagrożeń chorobami związanymi z nadwagą [75].

ZABURZENIA HORMONALNE TOWARZYSZĄCE OTYŁOŚCI

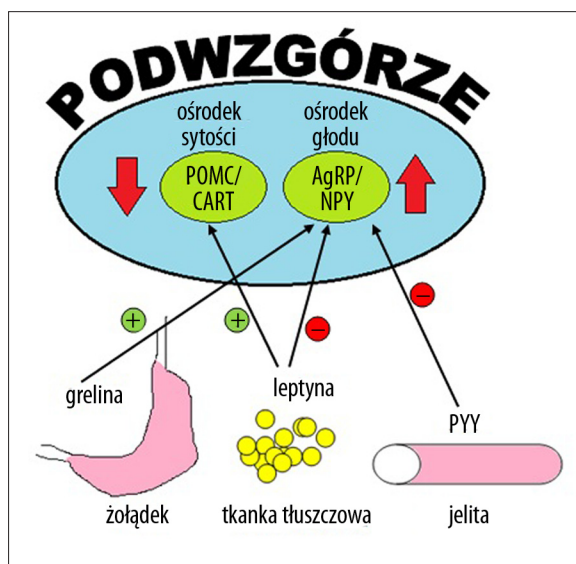
Tkanka tłuszczowa pełni w organizmie człowieka wiele ważnych funkcji. Oprócz tych znanych od bardzo dawna, takich jak: gromadzenie energii, osłona termiczna czy ochrona narządów wewnętrznych, jest również źródłem licznych substancji, zwanych adipokinami, które biorą udział w utrzymaniu homeostazy glukozy oraz regulują przemiany energetyczne, wrażliwość na insulinę, a także łaknienie. Tkanka tłuszczowa wydzielając m.in. adiponektynę, leptynę, rezystynę i wisfatynę pełni zatem w organizmie człowieka *de facto* również rolę narządu endokrynnego.

Adipokiny pełnią swoją rolę regulacyjną w dużej mierze poprzez oddziaływanie z ośrodkami głodu i sytości umiejscowionymi w mózgu. W podwzgórzu, konkretnie w jądrze łukowatym znajdują się dwie grupy neuronów. Pierwsza wydziela neuropeptyd Y (NPY) oraz białko z rodziny Agouti (AgRP – Agouti-related peptide) i jest nazywana neuronami AgRP/NPY. Druga grupa wytwarza dwa inne neuropeptydy: proopiomelanokortynę (POMC) oraz peptyd CART (cocaine and amphetamine related transcript) i w związku z tym nazywa się ją neuronami POMC/CART. Neurony AgRP/NPY przez uwalnianie wspomnianych wyżej związków stymulują organizm do pobierania pokarmu, pełnią więc funkcję ośrodka głodu (działanie oreksygenne). Z kolei neurony POMC/CART hamują pobieranie pokarmu, tworzą zatem ośrodek sytości (działanie anoreksygenne) (ryc. 2).

Leptyna jest hormonem białkowym wytwarzanym w tkance tłuszczowej, a w niewielkim stopniu także przez łożysko, żołądek i mięśnie szkieletowe [64]. U osób o prawidłowej masie ciała stężenie leptyny wydzielanej przez adipocyty do krwiobiegu zwiększa się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej, a maleje gwałtownie w czasie stosowania diety z ograniczeniem kalorii – wtedy, gdy maleje również ilość tkanki tłuszczowej. Hormon ten niejako informuje mózg o ilości tkanki tłuszczowej, a więc i o wielkości rezerw energetycznych. Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu – największe jest w środku nocy, prawdopodobnie wskutek zaprzestania spożywania pokarmu w czasie snu [63]. Hormon ten przechodzi przez barierę krew–mózg i w jądrze łukowatym podwzgórza łączy się ze swoim receptorem, hamując w ten sposób syntezę NPY i białka AgRP [44,64] (ryc. 2). Przez wygaszanie sygnału wytwarzanego przez ośrodek głodu leptyna, zwana hormonem sytości, hamuje przyjmowanie pokarmu oraz stymuluje wydatek energii [41]. Jednocześnie leptyna pobudza neurony POMC/CART, czyli ośrodek sytości (ryc. 2). Regulacja masy ciała przez leptynę jest wynikiem ujemnego sprzężenia zwrotnego – masa ciała utrzymuje się w skomplikowanej równowadze poprzez „system sygnalizacji leptyny” (ryc. 1). Gdy leptyny jest za mało (np. w czasie głodzenia, kiedy maleją zapasy tłuszczu), znika hamowanie ośrodka głodu, a zatem organizm przyjmuje więcej pokarmu. Natomiast gdy organizm ma dostatecznie dużo zgromadzonych zapasów tłuszczu, tak jak wspomniano wyżej, blokowany jest sygnał głodu i pobudzany ośrodek sytości. Wytwarzanie leptyny jest stymulowane przez insulinę i glikokortykoidy, hamowane zaś przez długotrwałą



Ryc. 1. Regulacja masy ciała przez leptynę; żółte kółka przedstawiają tkankę tłuszczową



Ryc. 2. Wpływ wybranych hormonów układu pokarmowego i leptyny na pobieranie pokarmu; czerwone strzałki oznaczają spadek lub wzrost pobierania pokarmu

stymulację tkanki tłuszczowej [27]. U osób otyłych synteza leptyny jest zaburzona, występuje jej mniej niż u osób o prawidłowej masie ciała. Powoduje to wzmożone łaknienie (jak w okresie głodu), a pobieranie pokarmu nie zmniejsza apetytu, prowadząc do ciężkiej otyłości [48]. Występuje również leptynooporność, w której stężenia leptyny w surowicy są wysokie, a podanie leptyny egzogennej nie powoduje zmniejszenia masy ciała.

Leptyna ponadto bierze udział w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów w różnych tkankach obwodowych: w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, a także w sercu i wątrobie [24].

Innym hormonem wydzielanym do krwi przez dojrzałe komórki tłuszczowe jest **adiponektyna**. Sekrecja tego związku maleje w otyłości, a rośnie wraz z obniżeniem

masy ciała. W tkance tłuszczowej podskórnej zaobserwowano wyższe stężenia adiponektyny niż w tkance tłuszczowej trzewnej [34,35]. Receptory tego hormonu znajdują się również w podwzgórzu, więc adiponektyna, tak jak i wyżej opisana leptyna, odgrywa ważną rolę w centralnej regulacji łaknienia. Stymulacja receptora adiponektyny w podwzgórzu powoduje wzmożony apetyt, a to może się przyczynić do wzrostu masy ciała. Jednak w jednym z badań wykazano, że dokomorowe podanie adiponektyny u myszy spowodowało spadek masy ciała głównie w wyniku zwiększonej termogenezy [56]. Adiponektyna aktywuje AMPK i receptory PPAR-alfa, co skutkuje zwiększonym utlenianiem kwasów tłuszczowych i tym samym korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową przez zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów we krwi. Hormon ten zwiększa także pobieranie glukozy przez komórki, co powoduje obniżenie jej stężenia we krwi (niezależnie od działania insuliny) oraz hamuje glukoneogenezę w wątrobie. Wszystko to przyczynia się do zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę. Adiponektyna ponadto wykazuje działanie przeciwzapalne, zmniejszając wytwarzanie licznych cytokin prozapalnych [52].

W wielu badaniach wykazano, że zmniejszone stężenie adiponektyny w surowicy bardzo często współwystępuje z podwyższonymi wartościami: BMI, wskaźnika insulinooporności (HOMA), ciśnienia tętniczego, a także stężenia triglicerydów. Z kolei zwiększone stężenie adiponektyny koreluje z wiekiem i stężeniem HDL. Zaobserwowano ponadto obniżone stężenie adiponektyny w surowicy w takich chorobach jak otyłość, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze czy choroba wieńcowa, natomiast wzrost stężenia tego hormonu zanotowano w chorobach związanych ze spadkiem masy ciała, u pacjentów z niewydolnością krążenia, a także u osób z niewydolnością nerek [5].

Kolejnym ważnym hormonem wydzielanym przez tkankę tłuszczową jest **rezystyna**. Hormon ten aktywuje enzymy glukoneogenezy i nasila glikogenezę, a także zwiększa wątrobową oporność na insulinę. Fizjologiczne działanie rezystyny ma na celu utrzymywanie prawidłowego

stężenia glukozy we krwi nawet w czasie długotrwałego głodu. Problem pojawia się u osób otyłych – w związku z powstawaniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, wytwarzana jest również nadmierna ilość rezystyny [34,64].

Innymi hormonami wytwarzanymi przez tkankę tłuszczową są m.in.: wisfatyna (naśladuje hipoglikemiczne działanie insuliny), apelina (hamuje wydzielanie insuliny, prawdopodobnie zmniejsza pobieranie pokarmu), adiposyna (hamuje lipolizę, stymuluje gromadzenie tłuszczów), waspina (zwiększa insulinowrażliwość, prawdopodobnie przez zmniejszanie syntezy rezystyny i TNF- α), lipokalina 2 (wykazuje różnorodne działanie) czy białko wiążące retinol 4 (RBP-4) (stymuluje insulinoporność i w ten sposób zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2) [4]. Hormony te zostały odkryte stosunkowo niedawno i nie do końca poznano ich funkcję. Być może w przyszłości okaże się, że odgrywają one zdecydowanie ważniejszą rolę w regulacji metabolizmu cukrów i lipidów.

Tkanka tłuszczowa odgrywa istotną rolę w układzie dokrewnym nie tylko jako źródło hormonów, ale także jako miejsce ich metabolizmu, co dotyczy głównie steroidów. U osób otyłych wykazano podwyższone stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), które miałyby wyjaśnić wzmożone wytwarzanie kortyzolu. W brzusznej tkance tłuszczowej zwiększonej ekspresji ulegają receptory glikokortykoidów oraz dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidów typu 1 (11 β HSD1) (przekształcająca nieaktywny kortyzon w kortyzol) [62], co prowadzi do lokalnego wzrostu aktywności glikokortykoidów i wywołuje insulinoporność. Zwiększona aktywność 11 β HSD1 w adipocytach promuje rozwój otyłości brzusznej i jej metabolicznych powikłań [11].

Insulina odgrywa również ważną rolę w rozwoju otyłości. Jest ważnym czynnikiem aktywującym lipogenezę w komórkach tłuszczowych, ponadto hamuje lipolizę i jest zaangażowana w różnicowanie komórek tłuszczowych [15,60].

Ważnym regulatorem masy ciała w ciągu całego życia jest też hormon wzrostu. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci z niedoborem tego hormonu dochodzi do zwiększenia ilości tłuszczu podskórnego [14].

Istnieje znacząca różnica między mężczyznami a kobietami dotycząca wpływu hormonów płciowych na czynność tkanki tłuszczowej. Otyłe kobiety charakteryzują się obniżonymi stężeniami krążącej globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG – sex hormone binding globulin) i w rezultacie zwiększoną frakcją krążącego estradiolu. Stężenia estronu i estradiolu korelują ze stopniem otyłości i masą tłuszczu. Bardziej centralne gromadzenie tłuszczu u kobiet po menopauzie może być spowodowane utratą ochronnego wpływu estrogenów przed działaniem androgenów. Interesujące jest to, że kobiety z hiperandrogenizmem charakteryzują się męskim typem rozmieszczenia tkanki tłuszczowej [4].

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE Z OTYŁOŚCIĄ

WHO uznała otyłość za chorobę przewlekłą, która nieleczona prowadzi do rozwoju innych chorób [16]. Wykazano, że otyłość przyczynia się do powstawania chorób naczyniowo-sercowych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i choroba niedokrwienności serca. Najnowszy raport

opracowany przez World Cancer Research oraz American Institute for Cancer Research sugeruje również, że nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko raka: przełyku, trzustki, jelita grubego, piersi (po menopauzie) i nerek [76]. Istnieje wiele dowodów na to, że nadmiar masy ciała jest istotnym czynnikiem ryzyka w rozwoju chorób układu oddechowego [46], przewlekłych chorób nerek [70], układu mięśniowo-szkieletowego [72], zaburzeń przewodu pokarmowego i wątroby [6] oraz problemów psychicznych [74]. Spośród wszystkich problemów ze zdrowiem najczęściej z otyłością wiąże się cukrzyca typu 2. Dlatego też intensywnie poszukuje się najefektywniejszej terapii zwalczającej zarówno otyłość jak i cukrzycę typu 2 [18].

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującą postacią cukrzycy, stanowi aż 90–95% przypadków tej choroby [54]. U chorych zaburzone jest działanie i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. U pacjentów występuje tzw. insulinoporność (obniżona wrażliwość komórek na działanie insuliny). Zwykle w początkowej fazie choroby insulina jest wydzielana w nadmiernej ilości, aby sprostać zwiększonym na skutek insulinoporności potrzebom organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie spada w wyniku zniszczenia mocno obciążonych komórek β wysepek Langerhansa [19]. Cukrzyca typu 2 niejednokrotnie pozostaje nierozpoznana przez wiele lat, ponieważ hiperglikemia często nie jest dostatecznie nasiloną, by wywołać zauważalne objawy choroby. Dopiero, gdy stężenie cukru waha się w granicach 240–350 mg/dl, pojawia się wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, chudnięcie, uczucie suchości w ustach, skurcze łydek i stóp oraz rzadziej bóle brzucha, nudności i wymioty [54].

Chorym na cukrzycę typu 2, mimo początkowego nieodczuwania dolegliwości związanych z hiperglikemią, grożą liczne następstwa tej choroby. Do powikłań ostrych należy śpiączka hiperosmolarna, wywołana wzrostem stężenia cukru we krwi do 1000 mg/dl. Towarzyszy jej wzrost ciśnienia krwi oraz zahamowanie mobilizacji tłuszczu. Śmiertelność w przypadku śpiączki hiperosmolarniej sięga aż 50%. Do późnych powikłań cukrzycy zalicza się mikroangiopatie (zmiany w naczyniach włosowatych), które prowadzą do retinopatii (choroby siatkówki), nefropatii (choroby nerek) i neuropatii (choroby układu nerwowego), a także makroangiopatie (zmiany w dużych naczyniach krwionośnych) powodujące miażdżycę tętnic wieńcowych, naczyń kończyn dolnych, tętnic nerkowych, naczyń mózgowych i tętnic jamistych (zaburzenia erekcji). Przeciwdziałanie powikłaniom typu makroangiopatii jest jednym z najważniejszych celów w leczeniu cukrzycy typu 2.

Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wzrasta wraz z wiekiem i brakiem aktywności fizycznej. Silnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest też otyłość. Przyczynia się ona do rozwoju choroby na skutek indukowania oporności na insulinę i stanu zapalnego, co z kolei prowadzi do zaburzenia regulacji metabolizmu glukozy [32]. Podwyższone prawdopodobieństwo zachorowania na cukrzycę typu 2 występuje też u osób z zespołem metabolicznym [79]. Gwałtowny wzrost współwystępowania cukrzycy typu 2 i otyłości spowodował powstanie nowego terminu „*diabesity*” (diabetes + obesity), który określa osoby otyłe, u których jednocześnie występuje cukrzyca

typu 2 [2]. Im czas trwania otyłości jest dłuższy, bądź też im stopień otyłości jest większy, tym większe jest także ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

Dowodzono, że utrata masy ciała poprawia wrażliwość tkanek na insulinę oraz funkcje komórek β trzustki. Według Diabetes Prevention Program nawet niewielkie zmniejszenie masy ciała (o 5–10%) poprzez dietę i aktywność fizyczną ogranicza częstość występowania cukrzycy typu 2 i poprawia homeostazę glukozy [69]. Obecne podejście medycyny do chorych na cukrzycę typu 2 obejmuje:

- wyjaśnienie pacjentom, w jaki sposób rozpocząć zdrowy styl życia i odżywiania oraz
- przepisywanie leków, które przywrócą kontrolę glikemii przez zmniejszenie oporności na insulinę lub zwiększenie wydzielania tego hormonu [47].

Jednak wiele czynników sprawia, że leczenie cukrzycy typu 2 u osób otyłych jest utrudnione. Pacjenci, którym udało się schudnąć dzięki zmianom w odżywianiu powracają do swojej poprzedniej masy w wyniku przyjmowania niektórych leków przeciw cukrzycowych. Ponadto niektóre z nich zwiększają ryzyko hipoglikemii. Mimo powstawania coraz to nowych klas leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, u większości chorych nie udaje się osiągnąć pełnej kontroli glikemii [65]. Co ważne, przyrost masy ciała jest frustrujący dla pacjentów i prowadzi do nieprzeżyczenia zasad leczenia.

Jest to jeden z powodów wzrostu popularności operacji bariatrycznych wśród otyłych osób, chorych na cukrzycę typu 2. Chirurgia bariatryczna powoduje bowiem większy spadek masy ciała (ponad 25%) niż w przypadku konwencjonalnych metod odchudzania. Co więcej, u średnio 77% pacjentów po zabiegu udaje się osiągnąć prawidłową glikemię, nie stosując terapii farmakologicznej, a u dalszych 9% polepsza się kontrola stężenia glukozy we krwi przy jednoczesnym stosowaniu mniejszej ilości leków przeciw cukrzycowych [12].

CHIRURGIA BARIATRYCZNA

Niechirurgiczne metody trwałej redukcji masy ciała (leki i/lub zmiana stylu życia) są mało skuteczne (zwłaszcza u osób z otyłością II lub III stopnia), dlatego już od lat 50 XX w. zaczęto przeprowadzać operacje zmniejszania pojemności żołądka, które dają o wiele lepszy efekt w porównaniu z tradycyjnymi metodami. Choć operacje bariatryczne od lat cieszą się dużą (i rosnącą) popularnością, przez wiele lat stosowano je w ostateczności, po nieskutecznym leczeniu za pomocą diety, ćwiczeń i farmakoterapii. Dopiero kilka lat temu zmieniły się zarówno amerykańskie, jak i europejskie wytyczne ich stosowania. Chirurgia bariatryczna jest obecnie wskazana osobom z BMI >40 kg/m², lub z BMI >35 kg/m², u których współwystępują inne choroby zagrażające życiu. Co ważne, operacje bariatryczne uznane zostały za główny sposób leczenia osób z otyłością III stopnia, a nie – jak wcześniej uważano – terapię alternatywną do leczenia zachowawczego (dieta, leki, zmiana stylu życia). U tych chorych (w okresie 7 lat) ryzyko pooperacyjnych powikłań i w rezultacie zgonu jest prawie o 40% niższe niż ryzyko śmierci wskutek chorób związanych z otyłością, w związku z czym poddanie się operacji wydłuża spodziewany czas życia tych osób, co wykazano w wielu badaniach [77]. Dlatego właśnie nieprzeprowadzenie u tych

chorych zabiegu bariatrycznego powinno się uznawać za odstępstwo od prawidłowego leczenia.

Operacje bariatryczne można podzielić na trzy kategorie: metody restrykcyjne, metody ograniczające wchłanianie i metody skojarzone (hybrydowe) (ryc. 3).

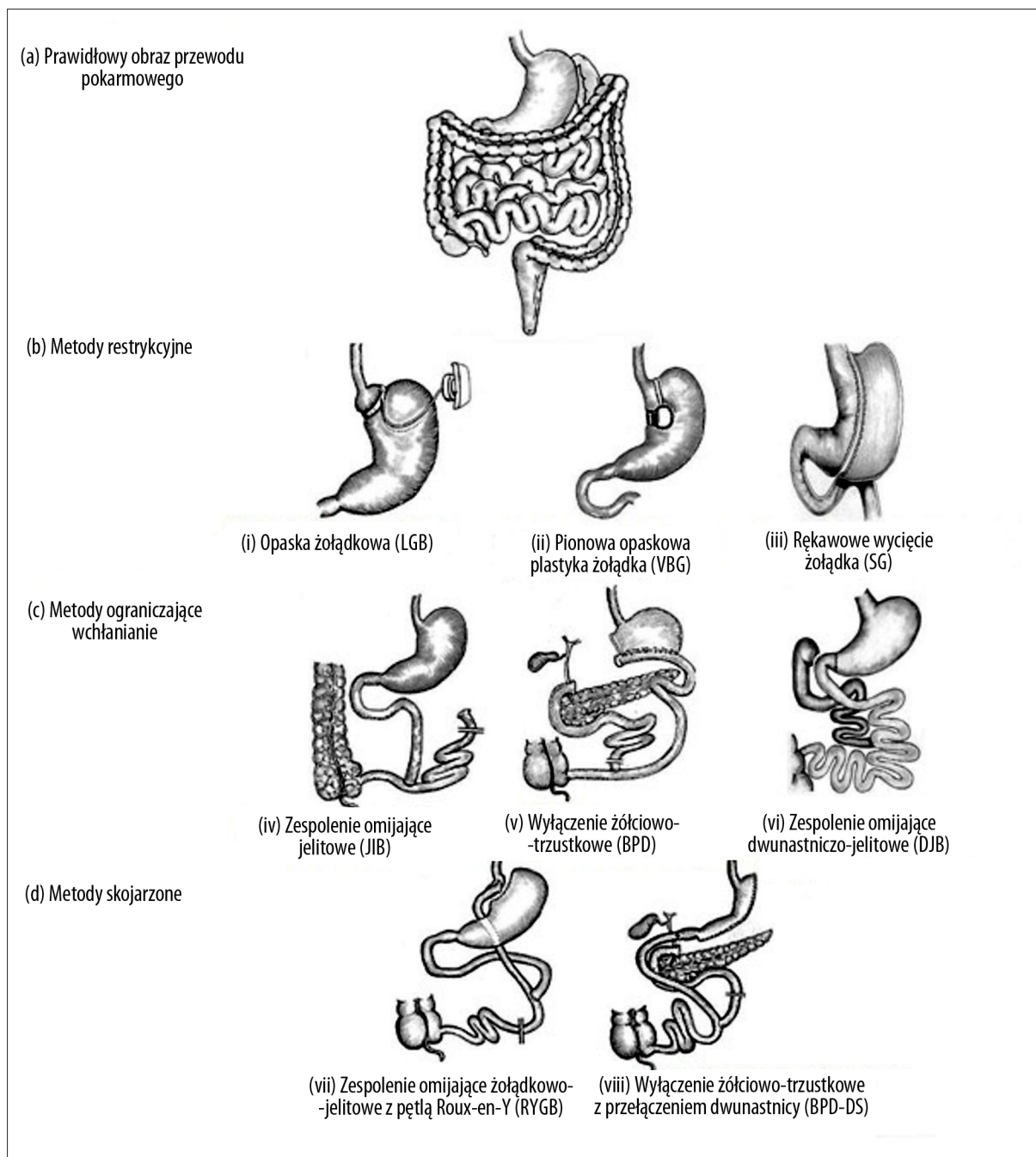
Metody restrykcyjne

Metody restrykcyjne polegają na zmniejszeniu pojemności żołądka i w ten sposób ograniczają ilość spożywanego pokarmu (ryc. 3b). Popularność tych procedur wynika z relatywnie prostych technik operacyjnych oraz z tego, że najczęściej są one odwracalne. Do metod restrykcyjnych należy: laparoskopowo zakładana opaska żołądkowa (LGB – laparoscopic gastric banding), pionowa opaskowa plastyka żołądka (VBG – vertical banded gastroplasty) oraz rękawowe wycięcie żołądka (SG – sleeve gastrectomy).

Najmniej inwazyjną metodą restrykcyjną jest **opaska żołądkowa (LGB)**, która nie wymaga nacinania żołądka ani wyłączenia części jelita. Opaska w górnej części żołądka tworzy niewielki zbiornik, który może pomieścić tylko małą ilość jedzenia, natomiast większa część znajduje się poniżej opaski. Mały otwór wewnątrz opaski łączy ze sobą oba zbiorniki. Zjadany pokarm wpada najpierw do mniejszej części żołądka i szybko go napełnia, dzięki czemu pacjent jest syty po zjedzeniu minimalnej ilości pokarmu. Wytworzony nowy mniejszy zbiornik żołądka ogranicza ilość jedzenia, która może zostać spożyta jednocześnie, a jednocześnie dzięki zwężonemu ujściu wydłuża się znacznie czas potrzebny na opróżnienie żołądka. Na wewnętrznej powierzchni opaski znajduje się regulowany zbiornik – „balon”, połączony z umieszczonym pod skórą portem, przez który podaje się (lub odciąga) płyn powodując zmniejszenie (lub zwiększenie) przejścia pomiędzy górnym i dolnym żołądkiem. Dzięki temu po operacji wielkość „górnego” żołądka może być dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta (ryc. 3b).

Zabieg jest stosunkowo prosty, całkowicie odwracalny, a ponieważ jest wykonywany laparoskopowo, wymaga bardzo krótkiej hospitalizacji i cechuje się najniższym odsetkiem śmiertelności (0,1%) oraz powikłań pooperacyjnych [12]. Do zalet tej metody należy dodać to, że ponieważ nie ingeruje we wchłanianie, nie jest konieczne po jego wykonaniu stosowanie suplementacji witamin i minerałów. Jest to obecnie jedyna metoda odwracalna, przywracająca w przypadku usunięcia opaski, anatomiczny kształt żołądka. Wadami tej metody są: konieczność zastosowania zewnętrznego portu, nieco wolniejsza niż w pozostałych metodach początkowa utrata masy ciała oraz konieczność powolnego jedzenia oraz bardzo dokładnego gryzienia pokarmu, w przeciwnym wypadku występuje duże ryzyko częstych wymiotów. Wymienione wyżej zalety oraz brak poważnych wad powodują, że ten typ operacji jest bardzo często wybierany przez pacjentów i lekarzy jako metoda leczenia otyłości. Według raportu Międzynarodowej Federacji Chirurgii Leczenia Otyłości i Zaburzeń Metabolicznych (IFSO) z 2003 r. LGB była drugą najczęściej wybieraną metodą operacyjną [50].

Pionowa opaskowa plastyka żołądka (VBG) zwana jest również pionowym przeszyciem żołądka sposobem Masona.



Ryc. 3. Rodzaje operacji bariatrycznych (na podstawie [31], za zgodą Wydawnictwa Elsevier)

Metoda polega na podzieleniu żołądka na dwie części za pomocą pionowego szwu i ograniczeniu przedostawania się pokarmu z mniejszej (pojemność ok. 30 ml) do większej części za pomocą poziomej, nieregulowanej opaski. Ponieważ w tak małym zbiorniku nie może się zmieścić zbyt dużo, zabieg trwale zmniejsza ilość przyjmowanego pokarmu. Operacja ta jest, podobnie jak LGB, metodą całkowicie odwracalną, ale usunięcie opasek i szwów jest o wiele bardziej skomplikowane niż w przypadku opaski LGB. Metoda ta pod względem prostoty ustępuje jedynie LGB, stąd rzadko występują pooperacyjne powikłania lub zgony. Wadami tej metody, oprócz trudności w jej odwróceniu i braku regulacji, jest ryzyko rozejścia się linii zszywania żołądka tuż po operacji lub wiele lat później. Wszystko

to powoduje, że zabieg jest wykonywany rzadko, zaledwie w kilku procentach przypadków [50].

Operacja rękawowego wycięcia (resekcji) żołądka (SG) polega na wycięciu około 4/5 żołądka od strony krzywizny większej, z zachowaniem unerwienia reszty. Pozostały fragment jest zszywany w postaci niejako „rękawa” (stąd nazwa metody). Nienaruszone pozostaje ujście u podstawy żołądka, regulujące opróżnianie treści żołądkowej do jelita, dzięki czemu zostaje zachowana prawidłowa funkcja żołądka. Mechanizm działania operacji jest dwutorowy. Podstawowy to ograniczenie ilości spożywanych posiłków („nowy” żołądek stanowi nie więcej, niż 1/4 „starego”), a drugi to zmniejszenie uczucia głodu poprzez spadek

wydzielania greliny w wyniku wycięcia znacznej części żołądka [38]. Rękawowa resekcja żołądka jest stosunkowo nową procedurą. Zabieg ten nie jest często zalecany i wykonywany. Wyjątkiem jest leczenie pacjentów z otyłością monstrialną (BMI >50 kg/m²), u których stanowi pierwszą część zalecanej dwuetapowej procedury chirurgicznego leczenia otyłości (ze względu na nieco niższe ryzyko powikłań w przypadku rozdzielenia operacji). U pacjentów poddających się dwuetapowej procedurze, druga operacja, którą zazwyczaj jest procedura wyłączenia żółciowo-trzustkowego (BPD-DS), następuje najczęściej około 12–18 miesięcy (w zależności od utraty masy ciała) po pierwszej operacji. Zdarza się jednak, że z powodu obiecującego szybkiego spadku masy ciała, odstępuje się od wykonania drugiej operacji. Wśród zalet tej metody wymienić można jedynie brak konieczności suplementacji witaminowo-mineralnej – potrzebne składniki zostaną przyswojone przez nienaruszone jelita. Chorzy po operacji powinni przyjmować witaminy z grupy B, a zwłaszcza B₁ i B₁₂. Operacja wiąże się z usunięciem większości żołądka, jest więc nieodwracalna.

Metody ograniczające wchłanianie

Jak wspomniano wcześniej drugą kategorię stanowią metody ograniczające wchłanianie (ryc. 3c), do których należą: zespolenie omijające jelitowe (JIB – jejunoileal bypass), zespolenie omijające dwunastniczo-jelitowe (DJB – duodenal-jejunal bypass) oraz wyłączenie żółciowo-trzustkowe (BPD – biliopancreatic diversion). Te procedury są bardziej skomplikowane chirurgicznie niż metody restrykcyjne i polegają na skróceniu procesu trawienia, w rezultacie czego mniej kalorii i składników odżywczych jest absorbowanych przez organizm.

W trakcie operacji **zespolenia omijającego jelitowego** (wyłączenia jelitowego, **JIB**) chirurg łączy około 30 cm początkowego jelita czczego i około 10 cm końcowego jelita krętego sposobem koniec do boku. W ten sposób pokarm omija większość jelita czczego i krętego. Tak radykalne skrócenie drogi trawienia (z ok. 5 m do ok. 40 cm) skutkuje znacznym zmniejszeniem wchłaniania substancji odżywczych i w rezultacie bardzo szybkim chudnięciem. Aż do połowy lat 70. XX w. była to najczęściej przeprowadzana operacja bariatryczna. Jej częstotliwość spowodowała wychwycenie różnych późnych powikłań, takich jak: kamica nerkowa, zapalenie stawów, neuropatie, stłuszczenie, a nawet marskość wątroby oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe. Zdarzały się nawet przypadki nagłego zgonu kilka lat po zabiegu. Wskutek tego operacje te zaczęto wykonywać coraz rzadziej, a w końcu zarzucono, zwłaszcza, że pojawiły się inne, bezpieczniejsze i lepsze metody [49].

Operacja **wyłączenia żółciowo-trzustkowego (BPD)** jest obecnie jedną z najbardziej skomplikowanych metod stosowanych w chirurgicznym leczeniu otyłości. W metodzie tej usuwa się część dystalną żołądka z odźwiernikiem (ok. 2/3 żołądka), a pozostały fragment żołądka (200–500 ml) łączy się z końcowym fragmentem jelita cienkiego. Pozostała część jelita cienkiego (pętla doprowadzająca/enzymatyczna) od strony dwunastnicy jest ślepo zszywana, a z drugiej strony łączona z przewodem biegnącym od żołądka (powstaje pętla Roux-en-Y). Miejsce połączenia pętli doprowadzającej z pętlą odżywczą, a więc tym samym

długość wspólnej drogi enzymatyczno-pokarmowej (tam, gdzie może się odbyć trawienie) jest kluczowa dla skuteczności zabiegu. Długość tę najczęściej lekarz dobiera indywidualnie dla każdego pacjenta i wynosi ona zazwyczaj ok. 50 cm [50,61]. Zaletami tej metody jest bardzo szybki początkowy spadek masy ciała oraz bardzo wysoka ogólna średnia utrata masy ciała (wyższa niż dla VBG, LGB, czy RYGB). Pacjenci po operacji mogą jeść posiłki normalnej wielkości, bowiem żołądek ma wystarczająco dużą pojemność. Z tego samego powodu praktyczne nie występują tu wymioty. Należy wspomnieć również o wadach. Jedną z nich jest wyższe ryzyko powikłań pooperacyjnych oraz pooperacyjnych zgonów niż w przypadku metod VBG i LGB. Nie ma również możliwości żadnej regulacji pooperacyjnej, a znaczne skrócenie odcinka wchłaniającego powoduje, że pacjent musi dożywno przyjmować witaminy i minerały, a czasem także suplementy białkowe. Metoda BPD jest stosowana rzadko, w większości przeprowadzana tradycyjnie, choć ostatnio coraz częściej metodami laparoskopowymi [50].

Metoda **zespolenia omijającego dwunastniczo-jelitowego (DJB)** to nowatorska i nadal eksperymentalna metoda opracowana przez F. Rubino. Zabieg polega na wyłączeniu dwunastnicy i początkowej części jelita czczego. Odźwiernik żołądka jest łączony z pozostałą częścią jelita czczego, natomiast wyłączonego fragmentu jelita jest od strony dwunastnicy ślepo zszywany, a z drugiej strony łączony z końcową częścią jelita cienkiego. Metoda ta jest wariantem RYGB (metoda skojarzona opisana niżej), w której nie dokonuje się operacyjnych zmian w obrębie żołądka. Badania nad DJB przeprowadzone na osobach otyłych lub z cukrzycą typu 2 wykazały poprawę kontroli glikemii w krótkim czasie po zabiegu, natomiast nie obserwowano znaczących zmian w masie ciała [31,67]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne, które będą oceniać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DJB w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób z BMI <35.

Metody skojarzone

Trzecią kategorią operacji bariatrycznych są metody skojarzone, które ograniczają ilość pokarmu, jaką może przyjąć żołądek oraz redukują liczbę absorbowanych kalorii w wyniku modyfikacji przewodu pokarmowego, łącząc w sobie dwie poprzednie metody (ryc. 3d). Do metod skojarzonych obecnie wykonywanych należy zespolenie omijające żołądkowo-jelitowe z pętlą Roux-en-Y (RYGB – Roux-en-Y gastric bypass) oraz wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastnicy (BPD-DS – biliopancreatic diversion with duodenal switch). Obie metody wykonywane są zarówno tradycyjnie, przez laparotomię, jak i laparoskopowo.

W metodzie **zespolenia omijającego żołądkowo-jelitowego z pętlą Roux-en-Y (RYGB)** (zwanej też wyłączeniem żołądkowo-jelitowym) w okolicy podwypustowej za pomocą zszywania żołądek dzielony jest poziomo na dwie części. Na górze wytwarzany jest mały zbiornik żołądkowy – element ograniczający (restrykcyjny). Zbiornik ten zostaje zespolony z pętlą jelitową typu Roux. Zostaje natomiast zachowane fizjologiczne połączenie większej części żołądka (wraz z odźwiernikiem) z dwunastnicą i początkowymi około 100 cm jelita czczego. Tym ramieniem spływają żółć i enzymy trawienne do wspólnego ramienia

zespolenia Roux-en-Y. Przez drugie ramię pętli połączone z „małym żołądkiem” przechodzi treść pokarmowa, ale brak tu enzymów trawiennych i żółci. Trawienie i wchłanianie są zatem ograniczone, ponieważ zachodzą na krótszym odcinku przewodu pokarmowego. Długość wspólnej drogi (która jest dłuższa niż dla BPD) oraz objętość „mniejszego żołądka” są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaletą tej metody jest większa niż dla metod restrykcyjnych średnia redukcja masy ciała, szybkie chudnięcie (element wyłączeniowy) oraz wyjątkowa dla metod ograniczających trawienie i skojarzeniowych – odwracalność. Jeśli zajdzie taka potrzeba lub wystąpią powikłania, istnieje możliwość przywrócenia naturalnej budowy układu pokarmowego. Wśród wad tej metody należy (podobnie jak w BPD) wymienić konieczność dożywotniej suplementacji witamin i minerałów oraz regularnej kontroli ich ilości w organizmie. Częstość powikłań pooperacyjnych jest stosunkowo wysoka (ryzyko zgonu w okresie krótszym niż 30 dni od zabiegu wynosi 0,5%), tzn. podobna jak w BPD i o wiele wyższa niż dla LGB czy VBG [12]. Dodatkowo jednak istnieje ryzyko rozejścia się szwów i powrót żołądka do pierwotnej wielkości. Ponieważ nowy żołądek jest bardzo mały (podobnie jak w LGB czy VBG ma zazwyczaj mniej niż 100 ml) istnieje duże ryzyko wymiotów jeżeli pokarm nie jest dokładnie żuty lub wcześniej rozdrobniony. W metodzie tej istnieje największe ryzyko wystąpienia zespołu poposiłkowego (dumping syndrome) objawiającego się gwałtownymi nudnościami i biegunką nieomal natychmiast po wypiciu słodkich napojów. Mimo tych wad jest to najczęściej wykonywana operacja bariatryczna – stanowi 70–75% wszystkich wykonywanych zabiegów [7].

Wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastnicy (nazywane również wyłączeniem dwunastnicy (**BPD-DS**) jest modyfikacją metody BPD, niejako jej połączeniem z rękawowym wycięciem żołądka (SG). W metodzie tej wycina się część żołądka od strony krzywizny większej, z reszty tworzy „rękaw” o objętości około ¼ pierwotnego żołądka. Z jelitem cienkim postępuje się tak, jak w „zwykłym” BPD. Jedynym co różni te dwie metody jest to, że zachowany żołądek jest mniejszy niż w BPD oraz że ma zachowany odźwiernik. Wspólna droga pokarmowo-enzymatyczna jest zazwyczaj dłuższa niż w BPD [61]. Metoda jest wykonywana bardzo rzadko.

WPŁYW OPERACJI BARIATRYCZNYCH NA POZIOM HORMONÓW ŻOŁĄDKOWO-JELITOWYCH

Jelito jest największym narządem endokrynnym w organizmie człowieka, wytwarzającym hormony, które odgrywają istotną rolę w regulacji apetytu i homeostazy energetycznej (ryc. 2). Zgodnie z wynikami najnowszych badań operacje bariatryczne powodują zmiany stężeń niektórych hormonów przewodu pokarmowego, w tym greliny, glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1), polipeptydu YY (PYY), oksyntomoduliny (OXM) i glukozależnego peptydu insulinotropowego (GIP) (ryc. 4) [17,68].

GLP-1 to peptyd wytwarzany przez komórki L dystalnej części jelita w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Stymuluje biosyntezę proinsuliny, a następnie sekrecję insuliny w czasie hiperglikemii, ponadto hamuje wydzielanie glukagonu i kwasów żołądkowych oraz spowalnia opróżnianie żołądka, zwiększając poczucie sytości [3,55]. W przebiegu

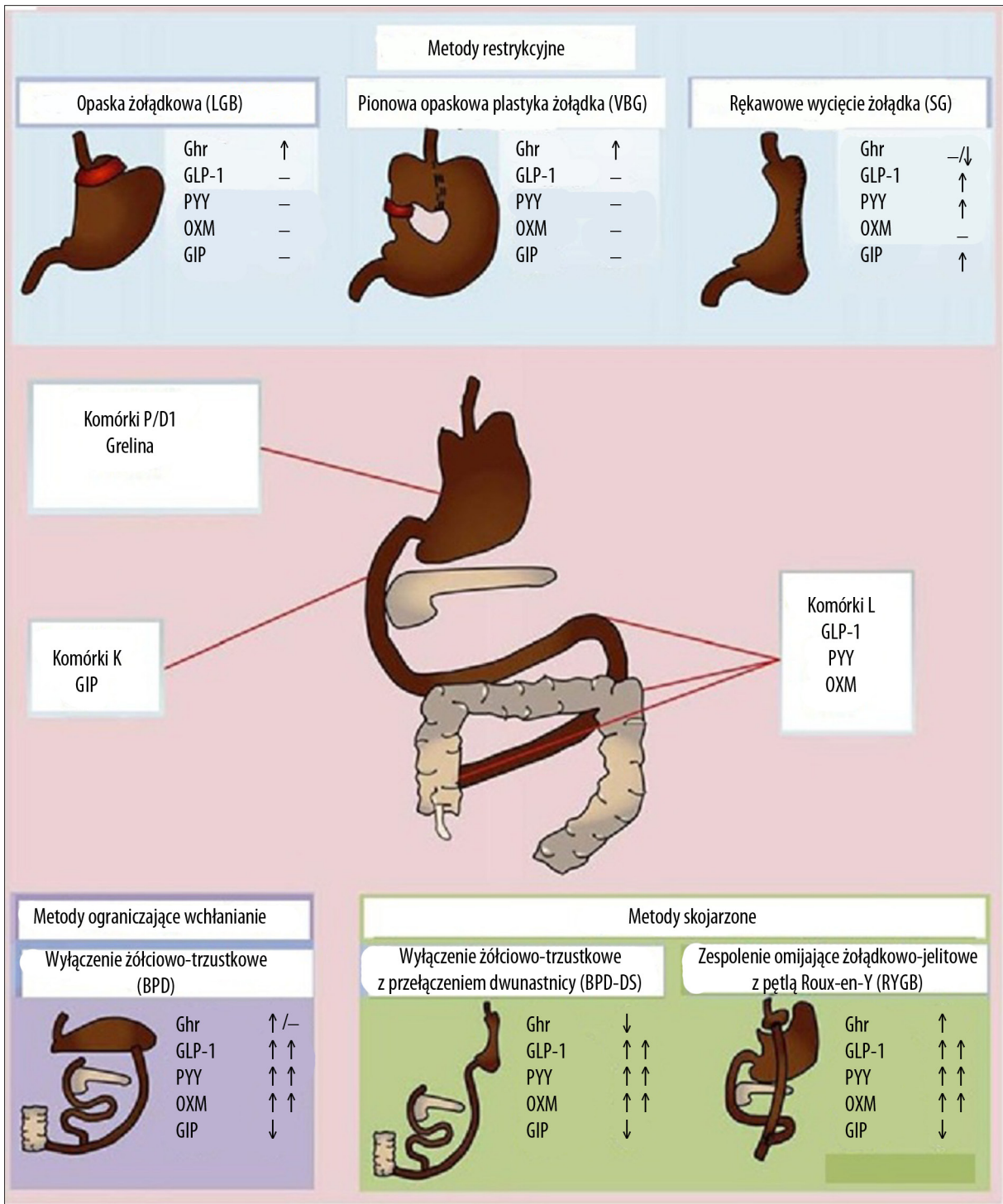
cukrzycy typu 2 obserwuje się upośledzenie efektu inkretynowego głównie ze względu na nieprawidłowe wydzielanie GLP-1. Podsumowując, GLP-1 wpływa na obniżenie stężenia glukozy we krwi i przyczynia się do spadku masy ciała (ryc. 5).

Wykazano, że operacje ograniczające wchłanianie (JIB, BPD) powodują znaczący wzrost stężenia tego hormonu. Metody skojarzone (RYGB) dają ten sam efekt [40]. Natomiast w przypadku metod restrykcyjnych nie ma jednoznacznych wyników. Wydaje się, że LGB i VBG nie wpływają na poziom GLP-1, jeśli chodzi natomiast o inny typ metod restrykcyjnych – SG, istnieją doniesienia mówiące o wzroście poziomu tego hormonu [51,68]. Wzrost poziomu tego hormonu po operacjach bariatrycznych nasila wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy, a także zwalnia motorykę żołądka wpływając na dłuższe uczucie sytości po jedzeniu [68].

Glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP) jest, podobnie jak GLP-1, hormonem inkretynowym. W odróżnieniu od GLP-1 wydzielany jest przez komórki K, znajdujące się w proksymalnej części jelita, tj. dwunastnicy, jelicie czczym i częściowo jelicie krętym. Wytwarzanie GIP rozpoczyna się po spożytym posiłku, a jego główną funkcją jest pobudzanie wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustkowych [28]. GIP wykazuje również bezpośrednio anaboliczne działanie na tkankę tłuszczową, gdyż zwiększa syntezę kwasów tłuszczowych i lipogenezę oraz hamuje lipolizę (ryc. 5) [71]. Jeśli chodzi o działanie GIP na komórki α wysp trzustkowych, to GIP (w odróżnieniu od GLP-1) w niewielkim stopniu zwiększa sekrecję glukagonu [26]. Operacje bariatryczne metodami skojarzonymi i ograniczającymi wchłanianie powodują spadek stężenia tego hormonu, natomiast metody restrykcyjne albo nie mają wpływu na jego poziom (LGB i VBG), albo zwiększają jego stężenie (SG) [68]. Interesującym jest, dlaczego poziom GIP po operacjach bariatrycznych najczęściej spada, podczas gdy poziom GLP-1, mającego podobne działanie, wzrasta.

Polipeptyd YY (PYY), podobnie jak GLP-1, jest hormonem syntetyzowanym przez komórki L dystalnego odcinka przewodu pokarmowego i wydzielany jest w odpowiedzi na spożycie pokarmu. PYY zmniejsza apetyt, wpływając tym samym na homeostazę glukozy i regulację masy ciała. Jak już wspomniano, GLP-1 oraz PYY są wydzielane przez komórki L dystalnej części jelita, więc po operacjach bariatrycznych wydzielanie tych peptydów zmienia się w podobnym stopniu [30]. U osób chorych na cukrzycę typu 2 zauważono obniżone stężenie tego hormonu, co może powodować u nich zwiększone łaknienie. Wzrost stężenia PYY po operacjach metodami skojarzonymi może się przyczyniać do zmniejszonego łaknienia, a w rezultacie do uzyskania prawidłowej glikemii [40]. Badając stężenie tego hormonu po operacjach metodami restrykcyjnymi (LGB, VGB i SG), zaobserwowano podwyższone stężenie PYY tylko w przypadku SG i brak zmian po LGB i VBG [68].

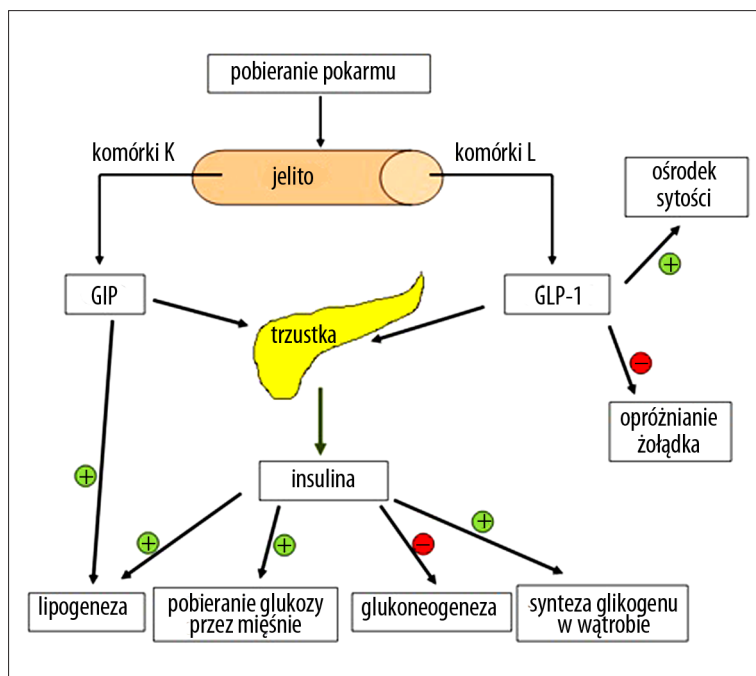
Grelin jest krótkim polipeptydem wydzielanym przez żołądek i w mniejszym stopniu przez jelito, trzustkę, nerki i łożysko. Sekrecja greliny wzrasta wraz z narastaniem ujemnego bilansu energetycznego i prowadzi do zwiększenia łaknienia oraz zmniejszenia wydatku energetycznego,



Ryc. 4. Wpływ najważniejszych operacji bariatrycznych na poziom hormonów żołądkowo-jelitowych (na podstawie [68], za zgodą Wydawnictwa Elsevier); Ghr – grelina; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd typu 1; PYY – polipeptyd YY; OXM – oksyntomodulina; GIP – glukozozależny peptyd insulinotropowy

zatem w czasie stosowania diety odchudzającej stężenie greliny wzrasta. Hormon ten, działając na ośrodek głodu, pobudza go. Ponadto grelina zwiększa syntezę hormonu wzrostu, stymuluje adipogenezę, wpływa na metabolizm glukozy i lipidów. Wykazano też immunomodulujące działanie greliny oraz jej korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [57]. Różne ośrodki prezentują często przeciwstawne wyniki jeśli chodzi o stężenie greliny po operacjach

bariatrycznych, toteż nie można mówić o jednej tendencji [31,68]. Istnieją doniesienia, że po operacjach metodą LGB stężenie tego hormonu wzrasta [22,66], pozostaje bez zmian [40] lub nawet nieznacznie maleje [39]. Jeśli chodzi o operacje SG, to obserwowano brak zmian lub spadek stężenia greliny [29,31,68]. Tak, jak w przypadku LGB, również dla operacji typu RYGB wykazano zwiększenie [25], zmniejszenie [37] lub brak zmian w stężeniu greliny



Ryc. 5. Biologiczna rola GLP-1 i GIP

[29,40]. Podobnie dla operacji BPD: istnieją doniesienia o zwiększeniu stężenia greliny, jak i braku wpływu tego zabiegu [31]. Jedyne co łączy te wyniki, to wniosek, że po operacjach typu LGB stężenie greliny jest wyższe niż po SG i RYGB [31]. Ze względu na właściwości fizjologiczne greliny jest prawdopodobne, że spadek stężenia tego hormonu po operacji może odgrywać ważną rolę w utracie masy ciała i korzystnie wpływać na przemianę materii. Z drugiej strony jednak podwyższone stężenie greliny może zapobiegać insulinooporności, gdyż znacząco poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [53].

Oksyntomodulina (OXM) to pochodna glukagonu uwalniania przez komórki L jelita po doustnym spożyciu glukozy, proporcjonalnie do spożytych kalorii. OXM łączy w sobie działanie GLP-1 i glukagonu, a jej podwyższone stężenie korzystnie wpływa na leczenie otyłości, ponieważ zwiększa uczucie sytości i wydatkowanie energii [21,78]. W badaniu polegającym na czterotygodniowej iniekcji OXM wykazano, że hormon ten spowodował zmniejszenie masy ciała o 0,5 kg/tydzień więcej niż w grupie placebo [55]. Po operacjach metodami restrykcyjnymi nie stwierdzono wzrostu stężenia tego hormonu, natomiast po operacjach metodami ograniczającymi wchłanianie i metodami skojarzonymi obserwowano znaczący wzrost OXM [68].

Biorąc pod uwagę często sprzeczne obserwacje dotyczące zmiany stężenia hormonów jelitowych, dąży się do przyjęcia protokołów, dotyczących standaryzacji i normalizacji metod pobierania krwi i oznaczania w niej zawartości hormonów. Ograniczyłyby to zapewne powyższe rozbieżności i przyczyniłyby się do dokładniejszego określenia wpływu operacji bariatrycznych na stężenie hormonów żołądkowo-jelitowych we krwi [17].

MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA REMISJĘ CUKRZYCY TYPU 2

Badania prowadzone w ostatnich latach wydają się sugerować, że najlepszym sposobem leczenia współwystępującej

otyłości i cukrzycy typu 2 są chirurgiczne metody redukcji masy ciała. Warto nadmienić, że przywrócenie prawidłowej glikemii występuje o wiele częściej u pacjentów, którzy przed operacją krócej chorowali na cukrzycę [33]. Dla operacji typu RYGB kształtuje się to następująco: dla cukrzycy trwającej 5 lub mniej lat remisja cukrzycy występuje w 95% przypadków, między 6 a 10 lat to 75%, natomiast gdy cukrzyca trwa powyżej 10 lat to remisja występuje tylko u 54% pacjentów. Jednak nie wszystkie metody operacji bariatrycznych dają ten sam efekt, jeśli chodzi o spadek masy ciała i remisję cukrzycy typu 2 [33]. Po zabiegach bariatrycznych większość chorych traci powyżej 25% masy ciała, natomiast po leczeniu metodami tradycyjnymi (leczenie farmakologiczne i/lub zmiana stylu życia) chorzy tracą tylko 5–10% masy ciała [12]. Oprócz znaczącego spadku masy ciała pacjenta zabiegi bariatryczne powodują zmiany w stężeniu hormonów jelitowych, które – jak ostatnio wykazano – przyczyniają się do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi [68]. Jak donoszą najnowsze badania, prawidłowe stężenie glukozy osiąga prawie 57% pacjentów po operacji bariatrycznej typu LGB, 80% po VBG, 80% po RYGB oraz aż 95% po BPD-DS [13]. Efektywniejsze zatem w walce ze współwystępującą otyłością i cukrzycą typu 2 są zabiegi wykonywane metodami skojarzonymi, ponieważ powodują one jednocześnie ograniczenie ilości przyjmowanego pokarmu oraz redukcję liczby wchłanianych kalorii [23]. Wśród osób, które zostały poddane operacji bariatrycznej, nastąpił 92% spadek umieralności z powodu powikłań cukrzycy typu 2 w porównaniu z grupą kontrolną [1]. W tabeli 2 przedstawiono wpływ operacji bariatrycznych na remisję cukrzycy typu 2. Mimo że już od kilku lat trwają badania nad wyjaśnieniem mechanizmu remisji cukrzycy typu 2 po zabiegach bariatrycznych, nadal dokładnie nie poznano przyczyn tego zjawiska. Zaproponowano trzy główne teorie mające wyjaśnić to zjawisko.

Pierwsza z nich zakłada, że na skutek spadku masy ciała po operacji bariatrycznej dochodzi do zwiększenia

Tabela 2. Przeciwcukrzycowe działanie operacji bariatrycznych

Wywołany skutek	Typ operacji		
	Restrykcyjna np. LGB	Skojarzona np. RYGB	Ograniczająca wchłanianie np. BPD
Tempo remisji cukrzycy	wolne (zazwyczaj dopiero po uzyskaniu prawidłowej masy ciała)	szybkie (kilka dni)	szybkie (kilka dni)
Wrażliwość na insulinę	poprawa	poprawa	powyżej normy
Sekrecja insuliny	↓	↑	↓
Poziom GLP – 1	–	↑	↑
Poziom PYY	–	↑	↑
Poziom GIP	–	↑/–/↓	↓
Częstość remisji cukrzycy	48–57%	80–84%	95–98%
Spadek nadmierowej* masy ciała	46%	60%	64%

↑ – wzrost; – bez zmian; ↓ – spadek; * nadmierowa masa ciała to masa, która przekłada się na BMI powyżej 25 kg/m² (norma). Według [33,45,68].

insulinowrażliwości, w wyniku czego komórki β trzustki nie muszą wytwarzać nadmiernych ilości insuliny. Poprawia się ich funkcjonowanie oraz przeżywalność. Efekt ten zaobserwowano głównie po zastosowaniu metod restrykcyjnych [33], a największa poprawa występowała u pacjentów, u których cukrzyca typu 2 ujawniła się na krótko przed operacją [20]. Jednak obserwacje, że redukcja stężenia insuliny i glukozy na czczo występuje już kilka dni po operacji, zanim dojdzie do redukcji masy ciała, sugerują, że nie jest to główny mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko.

Druga teoria mówi, że zmniejszona oporność na insulinę po operacji bariatrycznej jest spowodowana – po pierwsze niższym stężeniem kwasów tłuszczowych oraz produktów metabolizmu lipidów w tkankach (i wynikającą z tego zmniejszoną toksycznością lipidów), a po drugie zmianami stężeń adipokiny wywołanymi spadkiem masy ciała. Obie te zmiany mają pośredni lub bezpośredni wpływ na remisję cukrzycy typu 2 [33]. Wraz ze spadkiem masy ciała następuje spadek stężenia leptyny, co zapobiega insulinooporności, ponieważ leptyna powoduje zwiększenie wrażliwości hepatocytów na działanie insuliny [10]. Z kolei wzrost stężenia innego hormonu wydzielanego przez adipocyty, którego sekrecja wzrasta wraz ze spadkiem masy ciała – adiponektyny, przyczynia się do wzrostu wykorzystania glukozy przez mięśnie szkieletowe, zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę [59] oraz zmniejszenia ekspresji enzymów ze szlaku glukoneogenezy, co w konsekwencji powoduje zahamowanie wytwarzania glukozy [42]. Jeśli chodzi o spadek stężenia rezystyny, w wyniku znacznego obniżenia masy ciała, to korzystny wpływ na remisję cukrzycy typu 2 zanotowano tylko podczas doświadczeń na modelach zwierzęcych, w czasie których wykazano związek między hiperrezystynemią, a insulinoopornością. Jednak u ludzi te doniesienia jak dotąd nie potwierdziły się [36]. Po operacji metodą skojarzoną typu RYGB zauważono większy wzrost wrażliwości na insulinę, niż po utracie masy ciała metodami tradycyjnymi. Najnowsze badania wykazały, że u pacjentów po operacjach bariatrycznych, u których po roku od operacji indeks masy ciała pozostawał

nadal wysoki (BMI >30 kg/m²), wrażliwość na insulinę była taka sama jak u osób szczupłych (BMI <25 kg/m²), czyli znacznie się poprawiła, mimo braku spektakularnej redukcji masy ciała [9]. Dowodzi to, że redukcja tkanki tłuszczowej i zmiany w wydzielaniu adipokiny również do końca nie wyjaśniają obserwowanych zmian.

Trzecia teoria odnosi się do opisanych wcześniej hormonów żołądkowo-jelitowych, wydzielanych w odpowiedzi na przyjmowanie pokarmu. Największe zmiany stężenia tych hormonów zachodzą po operacjach metodami ograniczającymi wchłanianie i metodami skojarzonymi, ponieważ w wyniku tych operacji następuje zmiana długości drogi wchłaniania składników odżywczych. Istnieją dwie hipotezy wyjaśniające rolę hormonów jelitowych w remisji cukrzycy typu 2. Pierwsza nazywana jest teorią dalszego odcinka jelita (angielska nazwa „hindgut”) i dotyczy procesów zachodzących w tej części jelita [33]. Sugeruje ona, że przyspieszony transport składników odżywczych, a zwłaszcza glukozy, do dalszej części jelita (w wyniku wyłączenia dwunastnicy i jelita cienkiego) powoduje wzrost wydzielania substancji insulinotropowych (GIP i GLP-1). Anatomiczne zmiany i skrócenie układu pokarmowego powodują także zwiększone wydzielanie PYY. To wszystko przez zmniejszenie apetytu i poprawę wydzielania insuliny przyczynia się do odwrócenia stanu hiperglikemii i otyłości [31]. Anatomiczne zmiany i skrócenie układu pokarmowego powodują zwiększone dostawy składników odżywczych do komórek L jelita, które wydzielają GLP-1 i PYY. Hormony te stymulują wydzielanie insuliny w sposób zależny od glukozy, a dodatkowo hamują działanie glukagonu [3]. Druga hipoteza, odnosząca się do procesów zachodzących w początkowej części jelita, została nazwana teorią początkowego odcinka jelita (angielska nazwa „foregut”) [33]. W myśl tej hipotezy interakcje składników odżywczych w dwunastnicy są diabetogenne, czyli powodują rozwój cukrzycy typu 2, a więc jeśli w wyniku operacji bariatrycznych nastąpi pominięcie dwunastnicy, proces przyczyniający się do powstania cukrzycy typu 2 nie rozpocznie się [31,58].

U osób z cukrzycą typu 2 oraz u tych z tzw. stanem przedcukrzycowym zaobserwowano obniżone wydzielanie inkretyn i zaburzone ich działanie. Przyjmuje się, że jest to jeden z głównych czynników w rozwoju cukrzycy, dlatego przywrócenie fizjologicznych stężeń inkretyn może nie tylko zatrzymać rozwój cukrzycy, ale także w niektórych sytuacjach cofnąć ją. Już od wielu lat stosuje się w terapii cukrzycy analogi GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd) czy inhibitory enzymu rozkładającego GLP-1 enzymu (gliptyny). Opracowano także dłużej działające i odporne na peptydazy analogi OXM i PYY, które pozytywnie wpływają na leczenie otyłości i zapobiegają endogennemu wytwarzaniu glukozy [21]. Nie dziwi więc, że przywrócenie prawidłowego stężenia i działania inkretyn w inny sposób (wskutek operacji bariatrycznej) jest rozpatrywane jako nowe podejście w leczeniu cukrzycy typu 2.

Spośród wszystkich operacji bariatrycznych większość badań wskazuje na RYGB jako najefektywniejszy sposób leczenia współwystępującej cukrzycy typu 2 i otyłości [67]. Po operacjach RYGB obserwuje się wszystkie wcześniej opisane mechanizmy, wpływające na remisję cukrzycy typu 2, która następuje w ciągu kilku dni lub tygodni od operacji, czyli jeszcze przed spadkiem masy ciała. Z tego powodu RYGB jest wykonywana najczęściej i stanowi prawie 75% wszystkich wykonywanych zabiegów [7]. Przypuszcza się, że głównym powodem remisji cukrzycy jest szybka zmiana stężenia hormonów jelitowych, które wpływają na homeostazę glukozy. Według najnowszych badań zmiany stężeń greliny są widoczne już po dwóch tygodniach od operacji RYGB. Do remisji cukrzycy typu 2 przyczynia się również zmiana stężenia leptyny, która jest wydzielana nie tylko przez adipocyty, ale jest także wytwarzana w żołądku. Po operacji RYGB do większej części żołądka nie dociera pokarm, co powoduje zmianę stężenia leptyny już w dwa tygodnie po operacji (podobnie jak w przypadku greliny). Ponadto wykazano, że zmiany stężenia wyżej wymienionych hormonów, a także GLP-1 i PYY są długoterminowe i utrzymują się co najmniej rok po operacji [8], co w połączeniu ze zmniejszoną objętością żołądka i skróceniem drogi przechodzenia pokarmu przez jelito zmniejsza ryzyko ponownego wzrostu masy ciała.

UWAGI KOŃCOWE

Najskuteczniejszą jak dotąd wspólną metodą leczenia zarówno otyłości jak i cukrzycy typu 2 jest chirurgia bariatryczna. Metoda ta pozwala na szybki spadek masy ciała i całkowitą remisję cukrzycy typu 2, wydaje się więc idealnym lekarstwem na obydwa schorzenia. Jednak operacje bariatryczne zawsze niosą ze sobą ryzyko, w tym również ryzyko zgonu czy komplikacji pooperacyjnych. Po operacji może bowiem dojść do zatoru płucnego, niewydolności oddechowej, zakażenia ran, może wystąpić krwotok oraz nieszczelność zespolenia spowodowana m.in. błędem w trakcie operacji lub zaburzeniem ukrwienia w linii szwów. Co ważne, komplikacje związane z operacją mogą wystąpić nagle nawet wiele lat po zabiegu, w niektórych przypadkach zagrażając nawet życiu. Ryzyko zgonu w ciągu 1 miesiąca na skutek operacji bariatrycznej szacuje się na nie więcej niż 1,1% [33]. Skumulowane wieloletnie ryzyko obejmujące późne powikłania jest wyższe, ale i tak ryzyko śmierci w wyniku wywołanych otyłością

schorzeń (głównie cukrzycą) przewyższa je [77]. W badaniu, które objęło grupę prawie 20 tys. chorych, obserwowanych przez ponad 7 lat, wykazano, że w tym okresie śmiertelność w grupie osób poddanych RYGB była o 40% mniejsza niż w grupie osób niepoddanych operacji bariatrycznej. Podobne badania, choć na mniejszych próbach, były wykonywane już wcześniej i wynikały z nich zbliżone wnioski [43]. W badaniu prowadzonym w Polsce wykazano ustąpienie zespołu metabolicznego wśród 70,4% chorych poddanych operacji bariatrycznej [77].

Pacjenci po operacji muszą zupełnie zmienić swój styl życia, zażywać suplementy diety oraz stosować się do wskazań chirurgów. Operacje bariatryczne w znaczący sposób zmieniają funkcjonowanie całego układu pokarmowego, co może prowadzić do przewlekłej biegunki, zaburzenia wchłaniania i niedożywienia ze względu na zmniejszoną zdolność organizmu do przetwarzania i przyswajania substancji odżywczych. Po operacjach restrykcyjnych, ograniczających objętość żołądka, pacjenci muszą cały czas dokładnie gryźć pokarm i powoli go spożywać oraz nie popijać go zbyt dużą ilością płynów. Mimo to stosunkowo często dochodzi do wymiotów. Operacje ograniczające wchłanianie wiążą się z zaburzeniem wchłaniania witamin, makro- i mikroelementów, co może doprowadzić m.in. do niedokrwistości i osteoporozy. Dlatego po tego typu operacjach konieczne jest nie tylko przyjmowanie suplementów diety, ale i dokładne monitorowanie zawartości witamin i pierwiastków w swoim organizmie. Inną wadą występującą po operacjach bariatrycznych jest wspomniany już wcześniej „dumping”. Z powodu wyżej wymienionych zagrożeń i niedogodności, operacje bariatryczne stosuje się w grupie z otyłością mniejszą niż 40 kg/m² jak na razie tylko u osób spełniających ściśle kryteria (dodatkowa choroba zagrażająca życiu, brak sukcesu w „konwencjonalnej” walce z otyłością) [77].

Operacje bariatryczne, mimo tak świetnych efektów w leczeniu cukrzycy typu 2, nadal nie są standardową ani nawet zalecaną formą terapii tej choroby. Wiąże się to głównie z tym, że brak jeszcze szczegółowych badań i analiz porównujących leczenie operacyjne z leczeniem farmakologicznym. Choć operacje bariatryczne wykonuje się stosunkowo często u osób z otyłością II i III stopnia, to zabiegi takie u osób z nadwagą lub z otyłością I stopnia są rzadkie. Istnieją zatem analizy porównujące ryzyko leczenia chirurgicznego nie w odniesieniu do samej cukrzycy typu 2, a do otyłości II lub III stopnia, której często towarzyszy cukrzyca i inne choroby [33]. Warto również nadmienić, iż do danych dotyczących remisji cukrzycy, mimo iż tak optymistycznych, należy podejść z pewną dozą powściągliwości. Pacjenci poddający się leczeniu chirurgicznemu (i wykorzystywani w modelach badawczych) to z przyczyn społecznych, behawioralnych, etnicznych i gospodarczych głównie białe kobiety. Jak wspomniano wyżej osoby te cechują się najczęściej BMI >40 kg/m². Nie można zatem wyników uzyskanych dla tej grupy rozciągnąć na inne grupy lub całe społeczeństwo. Co więcej, nie wszyscy pacjenci poddający się operacjom bariatrycznym cierpią na cukrzycę lub mają insulinooporność, co znacznie zawęża przedmiot porównań [64].

Mimo licznych zagrożeń, wad i niedogodności (przedstawionych wyżej) chirurgiczne leczenie otyłości staje się

coraz bardziej popularne, ze względu na to, iż daje lepsze i szybsze efekty niż tradycyjne metody oparte przede wszystkim na przestrzeganiu diety i aktywności fizycznej. Dla wielu pacjentów jest to jedyny sposób na powrót do zdrowia i normalnego życia. Przy okazji operacji bariatrycznych zaobserwowano bardzo szybką i częstą remisję cukrzycy typu 2. Następuje ona często jeszcze przed odzyskaniem prawidłowej masy ciała i (co wykazano) wiąże się głównie ze zmianą stężenia hormonów żołądkowo-jelitowych. Należy podkreślić, że w odkryciu funkcji poszczególnych hormonów jelitowych ważną rolę odegrały operacje bariatryczne, które pozwoliły sprawdzić, w jaki

sposób stężenie danego hormonu wpływa na stan zdrowia pacjentów [68].

Ciągle jednak trwają badania nad ostatecznym ustaleniem roli przedstawionych hormonów układu pokarmowego w utrzymaniu prawidłowej glikemii. Wcześniej spadek lub wzrost stężenia tych substancji traktowany był jako skutek uboczny chirurgii bariatrycznej; dziś wiadomo, że zmiany te odgrywają główną rolę w remisji cukrzycy typu 2. Operacje bariatryczne zaczynają być rozważane jako terapia przyszłości nie tylko osób otyłych, ale także diabetyków.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C., Halverson R.C., Simper S.C., Rosamond W.D., LaMonte M.J., Stroup A.M., Hunt S.C.: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 753–761
- [2] Astrup A., Finer N.: Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? *Obes. Rev.*, 2000; 1: 57–59
- [3] Baggio L.L., Drucker D.J.: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2131–2157
- [4] Balistreri C.R., Caruso C., Candore G.: The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.*, 2010; 2010: 802078
- [5] Baranowska B., Bik W.: Fizjologiczna rola adiponektyny. *Postępy Nauk Med.*, 2010; 6: 503–508
- [6] Batty G.D., Shipley M.J., Kivimaki M., Barzi F., Smith G.D., Mitchell R., Marmot M.G., Huxley R.: Obesity and overweight in relation to liver disease mortality in men: 38 year follow-up of the original Whitehall study. *Int. J. Obes.*, 2008; 32: 1741–1744
- [7] Beckman L.M., Beckman T.R., Earthman C.P.: Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2010; 110: 571–584
- [8] Beckman L.M., Beckman T.R., Sibley S.D., Thomas W., Ikramuddin S., Kellogg T.A., Ghatei M.A., Bloom S.R., le Roux C.W., Earthman C.P.: Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2011; 35: 169–180
- [9] Bikman B.T., Zheng D., Pories W.J., Chapman W., Pender J.R., Bowden R.C., Reed M.A., Cortright R.N., Tapscott E.B., Houmard J.A., Tanner C.J., Lee J., Dohm G.L.: Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 4656–4663
- [10] Björbaek C., Kahn B.B.: Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog. Horm. Res.*, 2004; 59: 305–331
- [11] Bloomgarden Z.T.: Adiposity and diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 2342–2349
- [12] Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W., Fahrback K., Schoelles K.: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004; 292: 1724–1737
- [13] Buchwald H., Estok R., Fahrback K., Banel D., Jensen M.D., Pories W.J., Bantle J.P., Sledge I.: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.*, 2009; 122: 248–256.e5
- [14] Buksińska-Lisik M., Lisik W., Zaleska T.: Otyłość – choroba interdyscyplinarna. *Przew. Lek.*, 2006; 1: 72–77
- [15] Chakrabarti P., Kandror K.V.: Adipose triglyceride lipase: a new target in the regulation of lipolysis by insulin. *Curr. Diabetes Rev.*, 2011; 7: 270–277
- [16] Chan R.S., Woo J.: Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2010; 7: 765–783
- [17] Chandarana K., Drew M.E., Emmanuel J., Karra E., Gelegen C., Chan P., Cron N.J., Batterham R.L.: Subject standardization, acclimatization, and sample processing affect gut hormone levels and appetite in humans. *Gastroenterology*, 2009; 136: 2115–2126
- [18] Colagiuri S.: Diabesity: therapeutic options. *Diabetes Obes. Metab.*, 2010; 12: 463–473
- [19] DeFronzo R.A.: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin. North Am.*, 2004; 88: 787–835
- [20] Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J., Chapman L., Schachter L.M., Skinner S., Proietto J., Bailey M., Anderson M.: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 299: 316–323
- [21] Druce M.R., Minnion J.S., Field B.C., Patel S.R., Shillito J.C., Tilby M., Beale K.E., Murphy K.G., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Investigation of structure-activity relationships of Oxyntomodulin (Oxm) using Oxm analogs. *Endocrinology*, 2009; 150: 1712–1722
- [22] Frühbeck G., Caballero A.D., Gil M.J.: Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 308–309
- [23] Gill R.S., Sharma A.M., Gill S.S., Birch D.W., Karmali S.: The impact of obesity on diabetes mellitus and the role of bariatric surgery. *Maturitas*, 2011; 69: 137–140
- [24] Gogga P., Karbowska J., Meissner W., Kochan Z.: Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 255–262
- [25] Holdstock C., Engström B.E., Ohrvall M., Lind L., Sundbom M., Karlsson F.A.: Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 3177–3183
- [26] Holst J.J., Gromada J.: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 287: E199–E206
- [27] Hukshorn C.J., Saris W.H.: Leptin and energy expenditure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004; 7: 629–633
- [28] Irwin N., Flatt P.R.: Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 23: 499–512
- [29] Karamanakos S.N., Vagenas K., Kalfarentzos F., Alexandrides T.K.: Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann. Surg.*, 2008; 247: 401–407
- [30] Karra E., Batterham R.L.: The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 316: 120–128
- [31] Karra E., Youssef A., Batterham R.L.: Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2010; 21: 337–344
- [32] Kashyap S.R., DeFronzo R.A.: The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2007; 4: 13–19
- [33] Kashyap S.R., Gatmaitan P., Brethauer S., Schauer P.: Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2010; 77: 468–476
- [34] Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2548–2556
- [35] Kishida K., Kim K.K., Funahashi T., Matsuzawa Y., Kang H.C., Shimomura I.: Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2011; 18: 592–595
- [36] Kochan Z., Karbowska J.: Wydzielnicza funkcja tkanki tłuszczowej. *Postępy Biochem.*, 2004; 50: 256–271
- [37] Korner J., Bessler M., Cirilo L.J., Conwell I.M., Daud A., Restuccia N.L., Wardlaw S.L.: Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 359–365

- [38] Langer F.B., Reza Hoda M.A., Bohdjalian A., Felberbauer F.X., Zacherl J., Wenzl E., Schindler K., Luger A., Ludvik B., Prager G.: Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes. Surg.*, 2005; 15: 1024–1029
- [39] Leonetti F., Silecchia G., Iacobellis G., Ribaldo M.C., Zappaterreno A., Tiberti C., Iannucci C.V., Perrotta N., Bacci V., Basso M.S., Basso N., Di Mario U.: Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 4227–4231
- [40] le Roux C.W., Aylwin S.J., Batterham R.L., Borg C.M., Coyle F., Prasad V., Shurey S., Ghatei M.A., Patel A.G., Bloom S.R.: Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann. Surg.*, 2006; 243: 108–114
- [41] Li M.D.: Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J. Biol. Med.*, 2011; 84: 1–7
- [42] Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B.: Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes. Rev.*, 2005; 6: 13–21
- [43] MacDonald K.G.Jr., Long S.D., Swanson M.S., Brown B.M., Morris P., Dohm G.L., Pories W.J.: The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastrointest. Surg.*, 1997; 1: 213–220
- [44] Meier U., Gressner A.M.: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.*, 2004; 50: 1511–1525
- [45] Mingrone G.: Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008; 18: 574–579
- [46] Murugan A.T., Sharma G.: Obesity and respiratory diseases. *Chron. Respir. Dis.*, 2008; 5: 233–242
- [47] Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2008; 31: 173–175
- [48] Ozkan Y., Aydin S., Donder E., Koca S.S., Aydin S., Ozkan B., Sahin I.: Effect of orlistat on the total ghrelin and leptin levels in obese patients. *J. Physiol. Biochem.*, 2009; 65: 215–223
- [49] Paśnik K., Kostewicz W.: Laparoskopowe leczenie otyłości. W: *Chirurgia laparoskopowa*, red.: W. Kostewicz. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, 313–318
- [50] Paśnik K., Stanowski E.: Laparoskopowe leczenie otyłości. *Postępy Nauk Med.*, 2006; 18: 27–35
- [51] 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.*, 2009; 250: 234–241
- [52] Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B.: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 2004; 291: 1730–1737
- [53] Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemona H.: Rola greliny w organizmie. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 1–7
- [54] Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne – Oficjalny serwis. ABC cukrzycy. http://www.cukrzyca.info.pl/pacjent/abc_cukrzycy/article/339/chapter_2.html (26.07.2011)
- [55] Pourmaras D.J., le Roux C.W.: Obesity, gut hormones, and bariatric surgery. *World J. Surg.*, 2009; 33: 1983–1988
- [56] Qi Y., Takahashi N., Hileman S.M., Patel H.R., Berg A.H., Pajvani U.B., Scherer P.E., Ahima R.S.: Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 2004; 10: 524–529
- [57] Romero A., Kirchner H., Heppner K., Pfluger P.T., Tschöp M.H., Nogueiras R.: GOAT: the master switch for the ghrelin system? *Eur. J. Endocrinol.*, 2010; 163: 1–8
- [58] Rubino F., Forgione A., Cummings D.E., 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.*, 2006; 244: 741–749
- [59] Savino F., Petrucci E., Nanni G.: Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians. *Acta Paediatr.*, 2008; 97: 701–705
- [60] Scherer T., Buettner C.: Yin and Yang of hypothalamic insulin and leptin signaling in regulating white adipose tissue metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2011; 12: 235–243
- [61] Scopinaro N., Marinari G.M., Camerini G.B., Papadia F.S., Adami G.F.: Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome. A long-term follow-up study. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2406–2411
- [62] Seckl J.R., Walker B.R.: 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 – a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology*, 2001; 142: 1371–1376
- [63] Sinha M.K., Ohannesian J.P., Heiman M.L., Kriaiucinas A., Stephens T.W., Magosin S., Marco C., Caro J.F.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 1344–1347
- [64] Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2005; 1: 21–29
- [65] Spann S.J., Nutting P.A., Galliher J.M., Peterson K.A., Pavlik V.N., Dickinson L.M., Volk R.J.: Management of type 2 diabetes in the primary care setting: a practice-based research network study. *Ann. Fam. Med.*, 2006; 4: 23–31
- [66] Stoeckli R., Chanda R., Langer I., Keller U.: Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes. Res.*, 2004; 12: 346–350
- [67] Thaler J.P., Cummings D.E.: Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*, 2009; 150: 2518–2525
- [68] Tharakan G., Tan T., Bloom S.: Emerging therapies in the treatment of ‘diabesity’: beyond GLP-1. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2011; 32: 8–15
- [69] The Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X., Blackburn G., Brancati F.L., Bray G.A., Bright R., Clark J.M., Curtis J.M., Espeland M.A., Foreyt J.P., Graves K., Haffner S.M., Harrison B., Hill J.O., Horton E.S., Jakicic J., Jeffery R.W., Johnson K.C., Kahn S., Kelley D.E., Kitabchi A.E., Knowler W.C., Lewis C.E., Maschak-Carey B.J., Montgomery B., Nathan D.M., Patricio J., Peters A., Redmon J.B., Reeves R.S., Ryan D.H., Safford M., Van Dorsten B., Wadden T.A., Wagenknecht L., Wesche-Thobaben J., Wing R.R., Yanovski S.Z.: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes – one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1374–1383
- [70] Ting S.M., Nair H., Ching I., Taheri S., Dasgupta I.: Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.*, 2009; 112: c121–c127
- [71] Vella A., Rizza R.A.: Extrapancratic effects of GIP and GLP-1. *Horm. Metab. Res.*, 2004; 36: 830–836
- [72] Wearing S.C., Hennig E.M., Byrne N.M., Steele J.R., Hills A.P.: Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes. Rev.*, 2006; 7: 239–250
- [73] Welborn T.A., Dhaliwal S.S.: Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2007; 61: 1373–1379
- [74] WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series Number 894. World Health Organization, Genewa 2000
- [75] WHO expert consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 2004; 363: 157–163
- [76] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Waszyngton, D.C. 2007
- [77] Wylężoł M., Paśnik K., Dąbrowiecki S., Głuszek S., Michalik M., Strzelczyk J., Wierzbicki Z., Kwiatkowski A., Stanowski E.: Polskie rekomendacje w zakresie chirurgii bariatrycznej. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2009; 4(Suppl.1): S31–S34
- [78] Wynne K., Park A.J., Small C.J., Meeran K., Ghatei M.A., Frost G.S., Bloom S.R.: Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes.*, 2006; 30: 1729–1736
- [79] Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E., Biela U., Drygas W., Tykarski A., Tendera M., Broda G.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.*, 2005; 63(Suppl.4): S641–S644

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.