

Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования

Е.В. Ершова^{1*}, Ю.И. Яшков²

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва
(директор – академик РАЕН А.С. Бронштейн)

Резюме. Обследовано 70 пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа до и на протяжении 5 лет после билиопанкреатического шунтирования: через 3 месяца после операции у больных отмечено существенное улучшение состояния углеводного и липидного обмена, которое наряду со сниженной массой тела сохранялось на протяжении всего срока наблюдения.

Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery

Ershova E.V.^{1*}, Yashkov Yu.I.²

¹Endocrinology research centre; 11 Dmitry Ulyanov st, Moscow, Russia, 117036

²Center of Endosurgery and Lithotripsy, Shosse Entuziastov, dom 62, Moscow, Russia

Abstract. We examined 70 patients with obesity and diabetes mellitus type 2 before and within 5 years after BPD: these patients showed a significant improvement in the status of carbohydrate and lipid metabolism within 3 months after surgery. This improvement has remained stable along with the reduced body weight during the whole observation period of up to 5 years.

*Автор для переписки/Correspondence author – yu99pol06@rambler.ru

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3862>

По данным Международной ассоциации по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity, IASO), в России в 2000 г. в возрастной группе 19–55 лет 27,4% женщин имели избыточный вес и 21,6% – ожирение, среди мужчин 30,7% имели избыточный вес и 10,3% – ожирение. Всего же в мире, по опубликованным в 2009 г. сведениям ВОЗ (International Obesity Task Force), около 2,1 млрд человек имели избыточную массу тела или ожирение. Согласно экспертам ВОЗ, на 2010 г. в России 51,7% женщин и 46,5% мужчин имели избыточную массу тела или ожирение, в том числе морбидное [27]. Высокие темпы роста числа больных ожирением привели к тому, что распространенность тесно ассоциированного с ним сахарного диабета 2 типа (СД2) приняла характер пандемии [11]. В настоящее время (по данным ВОЗ) в мире насчитывается 285 млн больных сахарным диабетом, в России на 01.01.2010 г. зарегистрировано 3 121 318 больных, из них 2 823 524 – больные СД2 [2]. Фактически ожирение и СД2 представляют собой глобальную медицинскую проблему, ассоциированную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности [28].

Изменение образа жизни в комплексе с фармакотерапией являются основой в лечении ожирения и СД2. Однако, по данным Национального инсти-

тута здоровья США, до 60% пациентов с ожирением не могут в течение 1 года удержать сниженную с помощью диеты и физической нагрузки массу тела, а через 5 лет сниженная масса тела возвращается к исходной практически у всех. При морбидном ожирении (МО) эффективность консервативной терапии составляет всего 5–10%.

Из клинической практики известно, что пациентам с ожирением и СД2 труднее снизить массу тела (МТ) и, несмотря на большой арсенал пероральных сахароснижающих препаратов, достичь удовлетворительного гликемического контроля ($HbA_{1c} < 7\%$) удается не более чем 40% больных [20, 21, 25]. Основной причиной этого является несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по питанию и нежелание коренным образом менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения.

Накопленный многолетний международный и российский опыт применения бариатрических операций у больных ожирением, а также многочисленные публикации [3, 6, 15, 26] о позитивном влиянии бариатрических операций на течение СД2 диктуют необходимость пристального изучения их воздействия на метаболизм глюкозы и липидов у больных ожирением и различными нарушениями углеводного обмена, в первую очередь СД2.

Материалы и методы

С 2003 г. по 2010 г. в Центре эндохирургии и литотрипсии (г. Москва) операция билиопанкреатического шунтирования (БПШ) в модификации Hess-Marceau была выполнена 292 пациентам по поводу морбидного ожирения (ИМТ $47,3 \pm 7,0$ кг/м²) и сопутствующих ему заболеваний. Из них 72 пациента (25%) исходно имели СД2. В ретроспективное наблюдение из 72 пациентов было включено 70 (один пациент умер от тромбоэмболии легочной артерии на 32-е сутки после операции, один — от рака легких спустя 4 года после БПШ). В раннем послеоперационном периоде, т.е. в первые 30 суток после операции, летальных исходов не было, летальность за 8 лет наблюдения составила 0,7%.

Из 70 пациентов, включенных в ретроспективное наблюдение, было 45 женщин (64%) и 25 мужчин (36%) в возрасте от 28 до 63 лет (медиана 46 [38,0; 51,0] лет) с выраженным ожирением (ИМТ от 35,0 до 68,0 кг/м², медиана 47,9 [43,9; 53,2] кг/м²) и СД2, которые наблюдались в Центре эндохирургии и литотрипсии до и после билиопанкреатического шунтирования (БПШ).

Из всей обследованной группы 22 пациента (31,4%) до операции были моложе 40 лет, 47 пациентов (67,2%) были в возрасте от 40 до 60 лет, 1 пациентка (1,4%) была старше 60 лет.

До оперативного лечения 58 пациентов (83%) имели МО (у 47% пациентов ИМТ составил 40,0–49,9 кг/м², у 30% — 50,0–59,9 кг/м², у 6% — более 60 кг/м²), остальные больные (12 человек, т.е. 17%) имели ожирение 2-й степени (рис. 1).

Продолжительность СД2 до операции была от впервые выявленного до 15 лет, в целом по группе медиана составила 2,0 [0; 6,0] лет. С длительностью заболевания до 1 года от постановки диагноза было 30 пациентов, с длительностью от 1 года до 10 лет — 27 пациентов, с длительностью более 10 лет — 13 пациентов.

До проведения БПШ только диетотерапия сахарного диабета проводилась 40% пациентов, ее дополняли пероральные сахароснижающие препараты — у 44% больных, инсулинотерапия — у 16%. До оперативного вмешательства медиана гликемии натощак в целом по группе составила 8,0 [7,1; 10,9] ммоль/л, только 24% больных достигли целевого [1] для данной категории пациентов уровня гликемии натощак — менее 7 ммоль/л. Исходно медиана HbA_{1c} составила 7,5% [6,6; 8,5], лишь 40% из всех обследованных больных достигли целевого уровня HbA_{1c} <7%.

В ходе исследования в состоянии натощак после 12-часового голодания проводили: антропометрические измерения (МТ, рост, индекс массы тела (ИМТ)); биохимический анализ крови (глюкоза, ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды) с использованием автоматического биохимического анализатора Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария; определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом ВЭЖХ (HPLC) на анализаторе Д-10 (Bio Rad); гормональный анализ крови (иммунореактивный инсулин (ИРИ) и С-пептид) на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys-2010 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. Инсу-

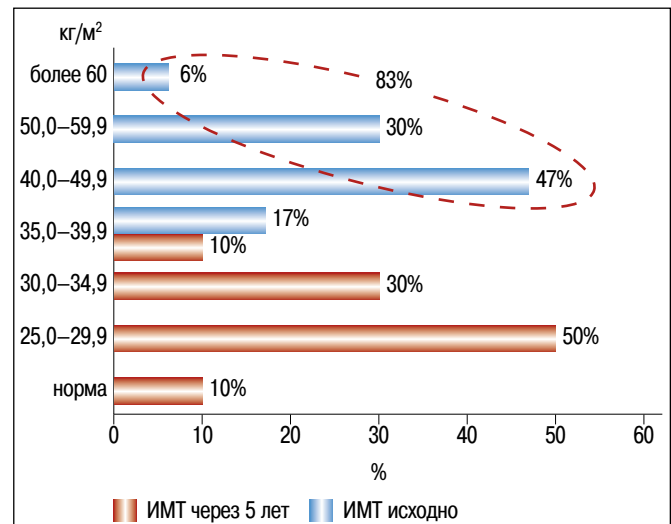


Рис. 1. Распределение пациентов по ИМТ до и после БПШ

линорезистентность (ИР) оценивалась по косвенному показателю — индексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance), который рассчитывался по формуле: инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

Кратность обследования: больные проходили обследование до оперативного вмешательства, далее на протяжении 1-го года после операции — 1 раз в 3 месяца, на протяжении 2-года — 1 раз в 6 месяцев, далее — ежегодно.

С учетом того, что медиана возраста в целом по группе составила 46 [38,0; 51,0] лет и больные не имели тяжелых осложнений сахарного диабета и/или риска тяжелой гипогликемии, за целевые уровни приняты: уровень HbA_{1c} <7%, гликемии натощак <7 ммоль/л, ОХС <4,5 ммоль/л, ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л. За нормальные значения были приняты показатели ИРИ натощак 2,3–26,4 мЕд/мл, С-пептида 1,1–4,4 нг/мл. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе HOMA-IR ≥ 2,77.

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc. США). В случае распределения, близкого к нормальному, количественные показатели представлялись в виде средних значений ($M \pm SD$), при ненормальном распределении — в виде медианы (Me [25; 75]). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сравнение зависимых групп (на разных сроках наблюдения) проводилось с использованием непараметрического теста Вилкоксона, сравнение независимых групп — с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков проводился непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену.

Всем пациентам было проведено оперативное вмешательство в объеме билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau в Центре эндохирургии и литотрипсии (с 2003 по 2010 гг.). Методика предусматривает продольную резекцию желудка с сохранением привратника, а также реконструкцию тонкой кишки, в результате которой последняя разделяется на 3 сегмента: алиментарный,

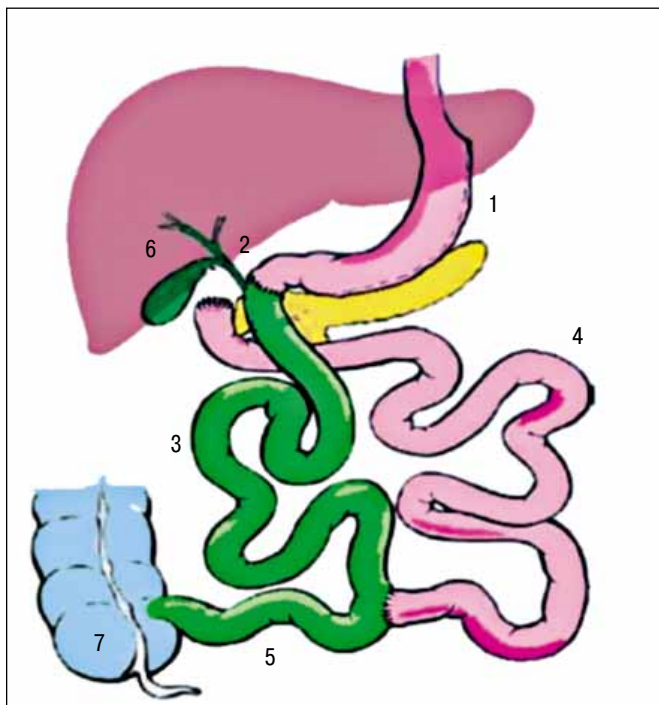


Рис. 2. Операция БПШ в модификации Hess–Marceau.

1 – продольная резекция желудка, 2 – дуоденоилеоанастомоз, 3 – алиментарная петля, 4 – билиопанкреатическая петля, 5 – общая петля, 6 – холецистэктомия, 7 – аппендэктомия

билиопанкреатический и общий. При этом подвздошная кишка анастомозируется с начальным отделом двенадцатиперстной кишки, пересекаемой на 2–4 см ниже привратника, а нижележащий участок двенадцатиперстной кишки, где расположены устья общего желчного и панкреатического протоков, а также практически вся тощая кишка фактически выключаются из пассажа пищи, по существу становясь своеобразным проводником для отведения желчи и панкреатического сока (рис. 2). Протяженность алиментарной петли составляет примерно 30–40% от измеренной длины тонкой кишки, но не должна быть менее 200 см. Билиопанкреатическая петля, т.е. практически вся тощая и некоторая часть подвздошной кишки, служит для отведения желчи и сока поджелудочной железы в терминальный отдел подвздошной кишки. Общую петлю составляет терминальный отрезок подвздошной кишки длиной от 50 до 100 см, где происходит

смешивание пищевого комка с основными пищеварительными соками, поступающими через билиопанкреатическую петлю. На этом небольшом участке подвздошной кишки происходит эмульгирование и абсорбция жиров и сложных углеводов (крахмалов) под воздействием желчи и панкреатической амилазы.

Результаты

Подавляющее большинство пациентов (61 человек) находились под наблюдением на протяжении 5 и более лет после операции, 5 пациентов наблюдались на протяжении 4 лет, 3 пациента – на протяжении 3 лет, 1 пациент – на протяжении 2 лет.

Основная потеря МТ после оперативного вмешательства происходила в течение первого года: за этот период в целом по группе МТ снизилась на 38,0% от исходной (ИМТ уменьшился с $48,3 \pm 7,3$ до $30,0 \pm 5,2$ кг/м² ($p < 0,001$)) и сохранялась практически стабильной на протяжении последующих 4 лет наблюдения с незначительным снижением в целом до 38,8% к концу 5-го года наблюдения (ИМТ $29,4 \pm 3,9$ кг/м², $p = 0,043$ при сравнении ИМТ на сроке 1 год и 5 лет после БПШ). Уже через 3 года после БПШ не было ни одного пациента с морбидным ожирением, к концу 5-го года наблюдения ожирение 2-й степени имели 7 больных (10%), ожирение 1-й степени – 21 (30%), избыточную массу тела – 35 (50%), а у 7 (10%) была зарегистрирована нормальная масса тела (рис. 1).

Уже через 3 месяца после операции в целом по группе была отмечена нормализация гликемии натощак – 5,6 [5,0; 6,0] ммоль/л ($p < 0,001$), через 6 месяцев – 5,1 [4,5; 5,7] ммоль/л ($p = 0,066$ при сравнении уровней гликемии на сроке 3 и 6 месяцев), далее к 5-му году наблюдения в целом по группе сохранялась нормогликемия натощак (рис. 3) – 4,5 [4,0; 4,8] ммоль/л ($p = 0,72$ при сравнении уровней гликемии на сроке 6 месяцев и 5 лет). Нормальной, согласно рекомендациям ВОЗ (1999, 2006 гг.), считалась концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак $< 6,1$ ммоль/л.

Аналогичные тенденции прослежены и в отношении HbA_{1c}: статистически значимое ($p < 0,001$) снижение HbA_{1c} с 7,5% [6,6; 8,5] до 5,7% [5,3; 5,9] наблюдалось уже через 3 месяца после БПШ, через год после операции – до 4,6% [4,3; 5,1]. И с этого периода на про-

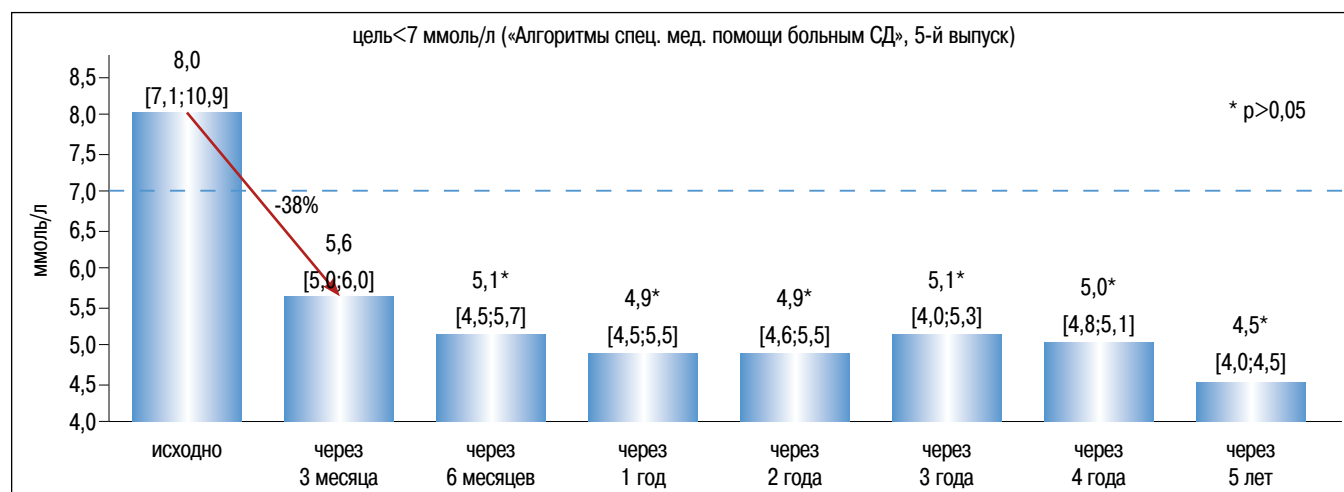
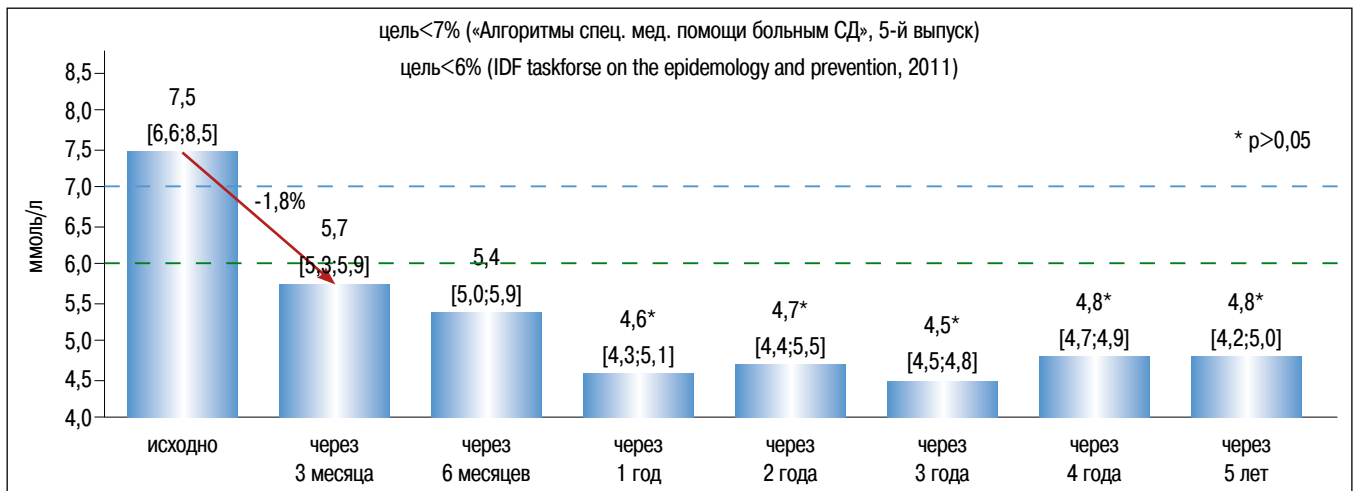
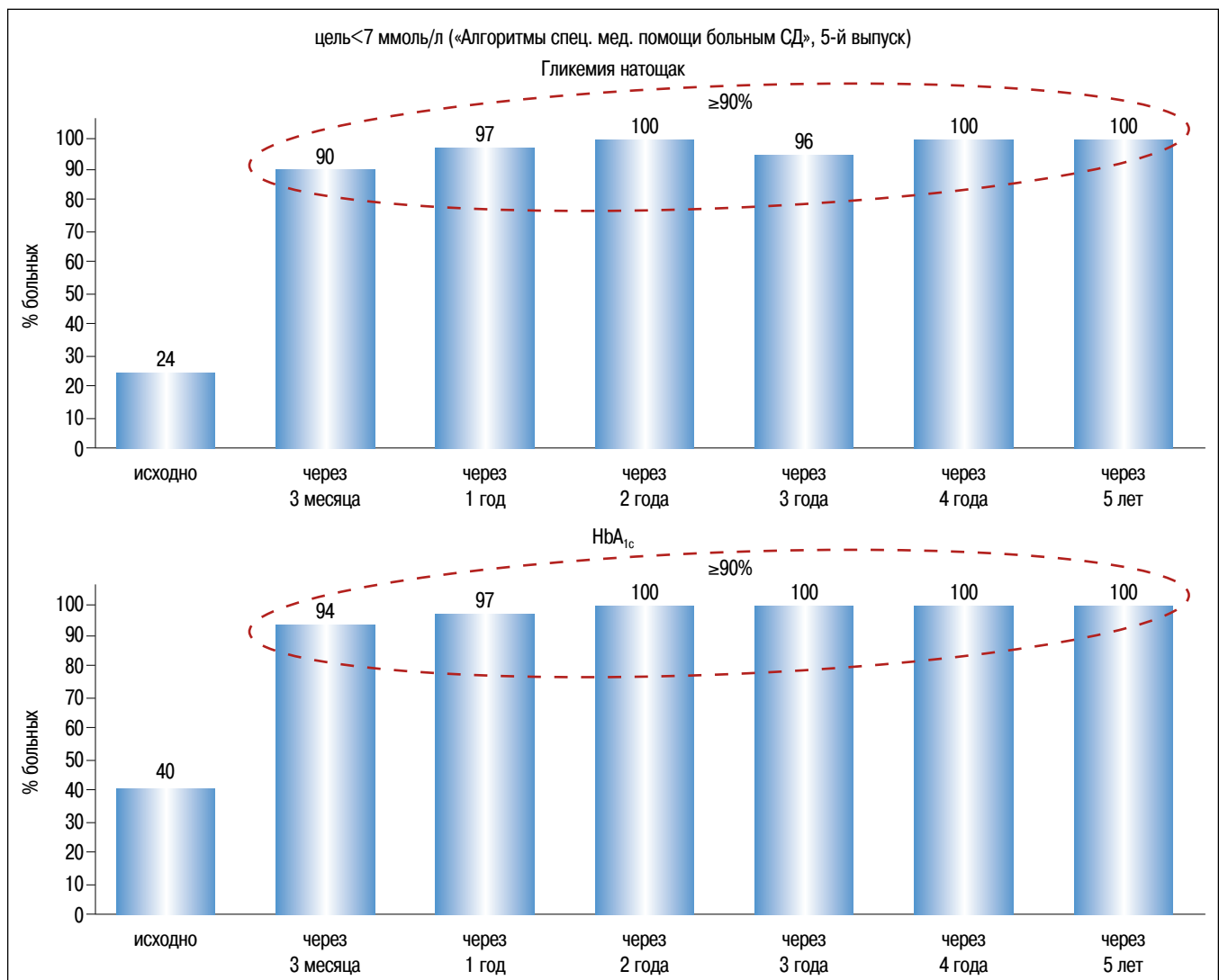


Рис. 3. Динамика уровня гликемии натощак

Рис. 4. Динамика уровня HbA_{1c}Рис. 5. Достижение целевых показателей гликемии натощак и HbA_{1c}

тяжении всего наблюдения (рис. 4) уровень HbA_{1c} сохранялся практически без изменений: через 5 лет после БПШ — 4,8% [4,2; 5,0] ($p=0,55$ при сравнении уровней HbA_{1c} на сроке 1 год и 5 лет).

Через 3 месяца количество больных, достигших после операции целевого уровня гликемии натощак [1], возросло до 90%, через 1 год и в дальнейшем — до 97–100%; количество больных, достигших целевого уровня HbA_{1c}, увеличилось через 3 месяца и далее

на протяжении всего срока наблюдения до 94–100% (рис. 5).

Согласно предложенным экспертами IDF [12] критериям оптимального метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД2 после бариатрических вмешательств выявлено, что целевых значений HbA_{1c} ≤6,0% через 3 месяца достигли 83% больных, через 6 месяцев — 91%, а через 2 года и далее в сроки до 5 лет после БПШ — все пациенты.

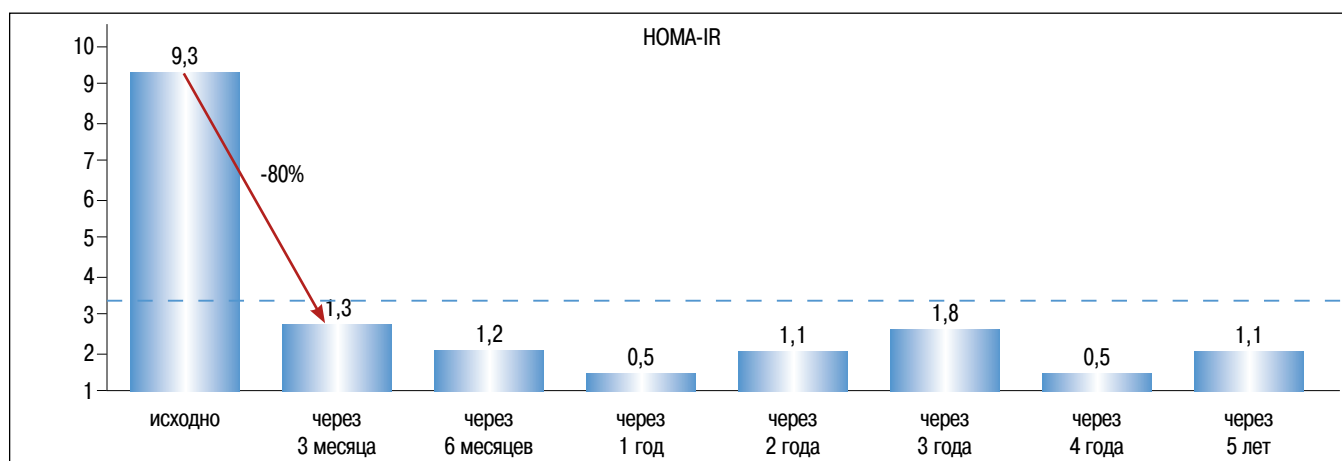


Рис. 6. Динамика уровня HOMA-IR

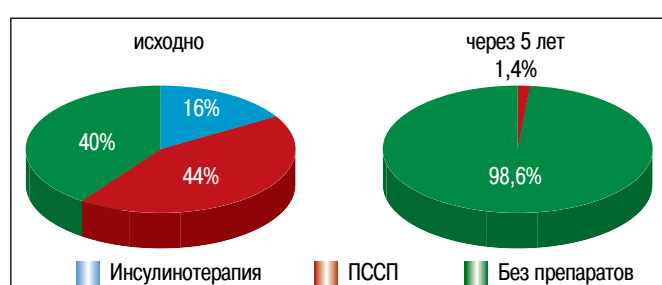


Рис. 7. Изменение сахароснижающей терапии

Если проводить оценку состояния углеводного обмена согласно Endocrine Society Clinical Practice Guideline [9], то спустя 3 месяца после БПШ целевых значений $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ достигли более 90% больных, а со 2-го года и далее достигли все пациенты.

Исходно у 39% больных была выявлена гиперинсулинемия натощак (медиана в целом по группе 22,0 [16,4; 38,6] Ед/л) и у всех обследованных больных – высокий индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (9,3 [6,2; 17,3]). Через 3 месяца после операции и на протяжении 5 лет наблюдения ни у одного пациента гиперинсулинемии натощак выявлено не было. После операции значительно уменьшилось количество больных с повышенным индексом HOMA-IR: через 3 месяца таких больных было 25% (медиана составила 1,9 [1,3; 2,8]), через 6 месяцев – 15,4% (медиана 1,2 [0,5; 1,5]), через год и далее в сроки до 5 лет после БПШ пациентов с повышением индекса HOMA-IR не было (рис. 6).

После оперативного вмешательства статистически значимо улучшились показатели липидного обмена (рис. 8): уже к 3 месяцу ОХС уменьшился с 5,1 [4,6; 6,6] до 3,5 [3,1; 4,7] ммоль/л ($p < 0,001$), ХС-ЛПНП с 3,3 [2,6; 4,1] до 1,8 [1,5; 2,1] ($p < 0,001$) и ТГ с 2,0 [1,4; 3,1] до 1,6 [1,0; 2,2] ($p = 0,02$). Достигнутые целевые значения сохранялись к концу 5-летнего периода наблюдения: в целом по группе ОХС составил 3,2 [2,7; 3,7] ммоль/л ($p = 0,58$), ХС-ЛПНП – 1,4 [1,2; 1,9] ммоль/л ($p = 0,5$) и ТГ – 1,0 [0,9; 1,5] ммоль/л ($p < 0,05$).

Через 3 месяца после БПШ зарегистрировано снижение уровня ХС-ЛПВП от исходно нормального уровня 1,1 [1,0; 1,4] до 0,9 [0,7; 1,1] ммоль/л ($p < 0,05$); однако, к концу 1-го года наблюдения и далее в целом по группе ХС-ЛПВП всегда был выше 1,0 ммоль/л.

До операции целевые значения [1] ОХС имели лишь 24% пациентов, ХС-ЛПНП – 31%, через 3 месяца таких больных было 70% и 83% соответственно, через 6 месяцев – 85% и 83%, через 1 и 2 года – более 90%, через 3 года и в дальнейшем пациентов, не достигших целевых значений ОХС и ХС-ЛПНП, не было (рис. 9). Целевой уровень ТГ до БПШ имели 32% больных, через 3 месяца – 57%, через 6 месяцев – 66%, в период от 1 года до 4 лет – более 80%, к окончанию 5-летнего срока наблюдения пациентов, не достигших целевых значений ТГ, не было (рис. 10).

В исследовании была выявлена сильная корреляционная зависимость между снижением ИМТ через 3 ме-

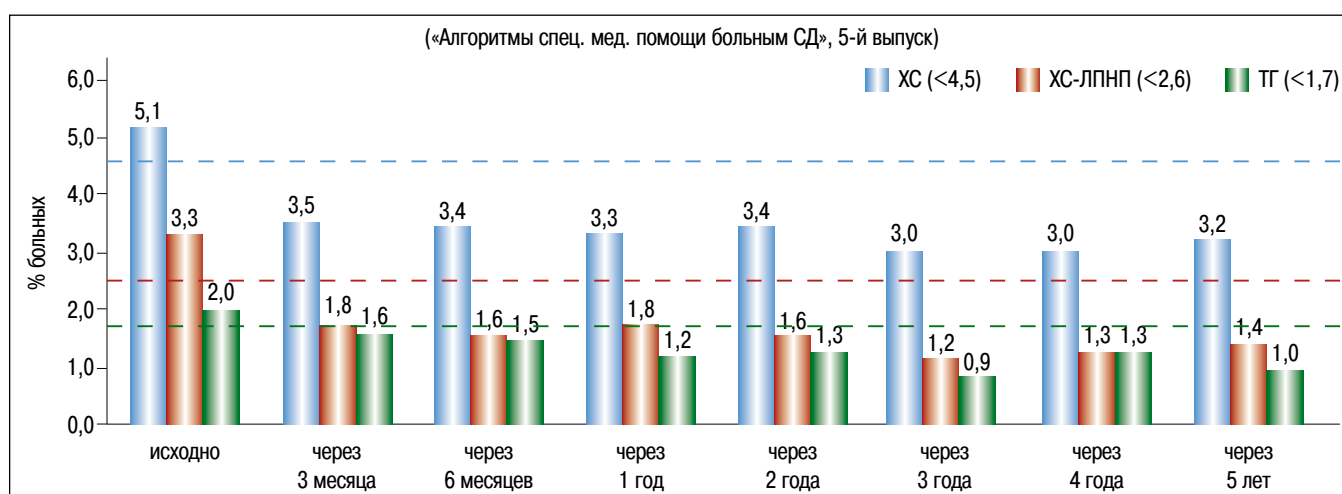


Рис. 8. Динамика показателей липидного обмена

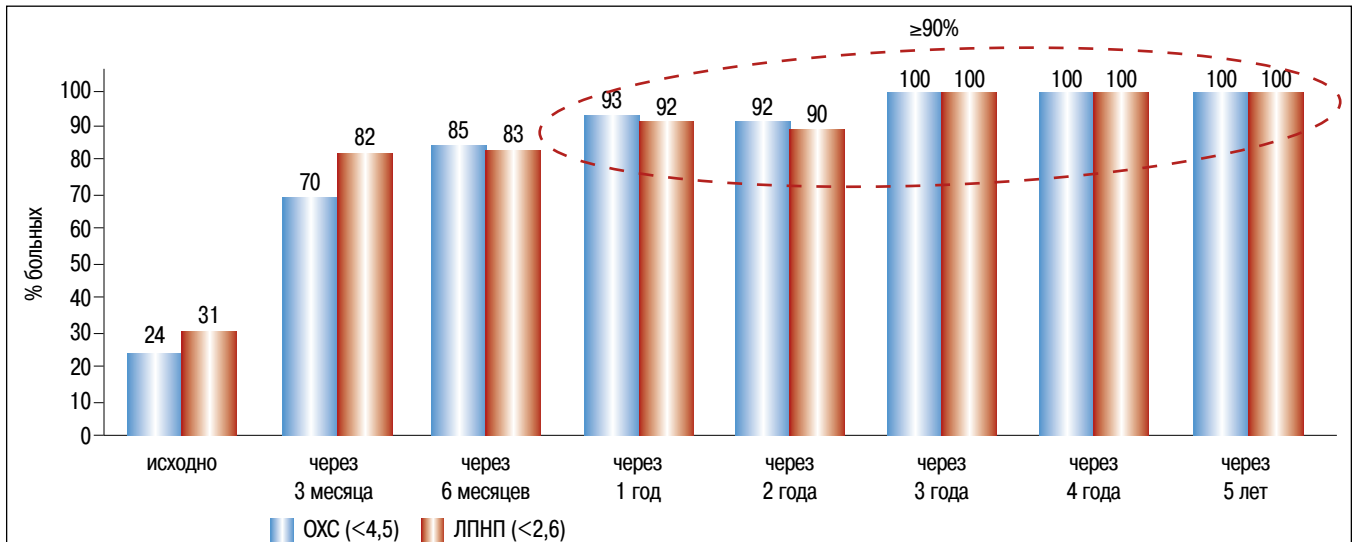


Рис. 9. Достижение целевых показателей ОХС и ХС-ЛПНП

сяца после БПШ и уменьшением индекса НОМА-IR ($r=0,7$, $p=0,038$), а также через 6 месяцев между снижением ИМТ и уменьшением индекса НОМА-IR ($r=0,8$, $p=0,001$) и уровня ИРИ ($r=0,7$, $p=0,019$). Через год после операции отмечена корреляционная зависимость между снижением ИМТ и уменьшением уровня базального С-пептида ($r=0,8$, $p=0,001$) и ОХС ($r=0,4$, $p=0,001$). Корреляционной зависимости между снижением ИМТ/ИМТ и снижением уровня гликемии натощак и уровня HbA_{1c} выявлено не было.

С целью выявления гормонально-метаболических предикторов послеоперационного прогноза улучшения компенсации углеводного и липидного обмена больные были разделены на подгруппы в зависимости от возраста, исходного ИМТ, стажа заболевания СД2 и достижения целевых показателей метаболизма глюкозы.

При сравнении подгрупп пациентов с различным исходным ИМТ (35–39,9 кг/м² и более 40) статистически значимых различий по показателям углеводного и липидного обмена на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было ($p>0,05$).

При сопоставлении пациентов разных возрастных групп лишь пациенты старше 50 лет по сравнению с более молодыми пациентами имели более низкий уровень гликемии натощак изначально – 7,8 [6,7; 9,8]

и 8,4 [7,6; 14,1] ммоль/л соответственно ($p=0,039$), через 3 месяца после операции – 5,5 [4,8; 5,8] и 6,0 [5,3; 6,4] ммоль/л соответственно ($p=0,005$) и через 6 месяцев после операции – 4,9 [4,3; 5,1] и 5,6 [5,1; 5,8] ммоль/л соответственно ($p=0,013$), а также более низкий дооперационный уровень ХС-ЛПНП – 3,0 [2,1; 3,7] и 3,6 [3,3; 4,4] ммоль/л соответственно ($p=0,019$). На других сроках послеоперационного наблюдения статистически значимых различий по показателям углеводного и липидного обмена выявлено не было.

При сопоставлении подгрупп пациентов с различной продолжительностью СД2 перед операцией было выявлено, что пациенты со стажем заболевания 10 и более лет имели изначально более высокий уровень гликемии натощак – 13,6 [7,6; 15,0] ммоль/л по сравнению с пациентами с впервые выявленным СД2 (7,3 [6,7; 8,2] ммоль/л, $p<0,001$) и пациентами с длительностью заболевания от 1 до 10 лет (8,1 [7,4; 9,5] ммоль/л, $p=0,02$). Однако статистически значимых различий по уровню гликемии натощак и HbA_{1c} через 3 месяца после операции и в дальнейшем на протяжении 5 лет наблюдения выявлено не было.

При сравнении подгрупп пациентов с различным исходным уровнем HbA_{1c} было выявлено, что пациенты с уровнем HbA_{1c} <7% ($n=28$, т.е. 40%) по сравнению с пациентами с уровнем HbA_{1c} ≥7% ($n=42$,

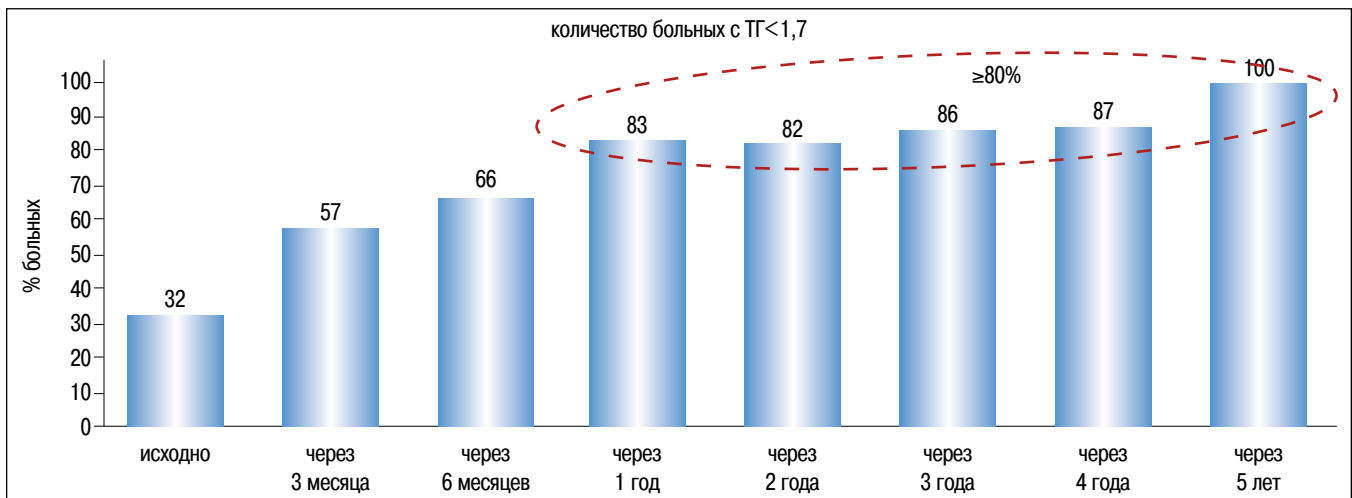


Рис. 10. Достижение целевых показателей ТГ

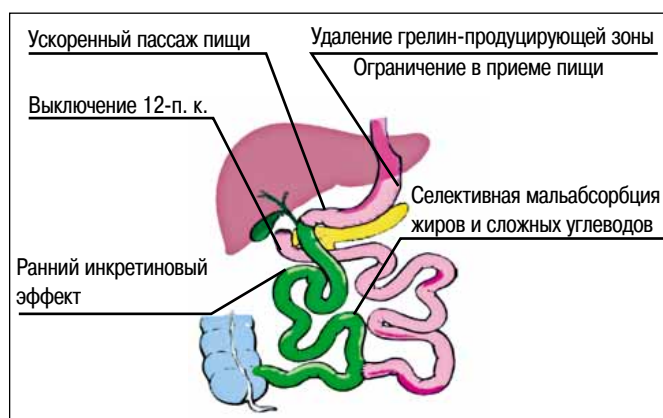


Рис. 11. Механизмы влияния БПШ на углеводный и липидный обмен

т.е. 60%) были моложе (42 [37; 48] и 47 [40; 53] лет соответственно, $p=0,035$) и имели меньший уровень ОХС (4,9 [4,0; 5,6] и 5,4 [4,9; 5,7] ммоль/л соответственно, $p=0,026$). Других различий между указанными категориями больных на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было. Пациенты с исходно выраженной декомпенсацией углеводного обмена ($HbA_{1c} \geq 10\%$, $n=8$, т.е. 11%) не имели статистически значимых различий по показателям углеводного и липидного обмена на протяжении 5 лет наблюдения по сравнению с остальными пациентами.

Значительное улучшение показателей углеводного обмена после операции привело к изменению сахароснижающей терапии (рис. 7), которая в соответствии с показателями гликемии и уровня HbA_{1c} была постепенно отменена у 69 человек (98,5%) в первые 3 месяца после операции. К концу 5-летнего срока наблюдения не было пациентов, нуждавшихся в назначении инсулинотерапии, уменьшилось количество больных, принимающих пероральные сахароснижающие препараты, с 44% до 1,4%.

Обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности операции БПШ в отношении снижения МТ у больных МО в сочетании с СД2 и ее стабильности на протяжении всего (в данном случае — 5-летнего) периода наблюдения. Полученные нами результаты динамики таких метаболических параметров, как гликемия натощак, HbA_{1c} , ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, индекс НОМА-IR, согласуются с мнением зарубежных исследователей [10, 14, 18, 19] о влиянии БПШ на компенсацию СД2 у пациентов с ожирением. Поэтому в настоящее время концепция применения бариатрических операций, в частности БПШ, у больных ожирением и различными нарушениями углеводного обмена, в первую очередь, СД2, находится в фокусе научно-исследовательского интереса.

Значительное улучшение показателей метаболизма глюкозы, проявившееся на ранних сроках (3 месяца) после операции БПШ, вплоть до нормализации гликемии натощак и уровня HbA_{1c} у подавляющего большинства больных ($\geq 90\%$), отсутствие корреляционной связи между снижением МТ/ИМТ и снижением уровня гликемии натощак и HbA_{1c} позволяют пересмотреть бытовавшее ранее представление о том, что определяющим фактором в улучшении гликемического контроля при

СД2 на фоне ожирения после бариатрических операций является значительное снижение МТ. С широким внедрением в практику сложных видов бариатрических операций (ГШ, БПШ) стало очевидным, что снижение МТ может являться лишь одним, но не единственным фактором, который определяет предсказуемое улучшение углеводного обмена у лиц с ожирением, страдающих СД2, поскольку эффект операций в отношении снижения гликемии наблюдается уже с первых недель после операций, т.е. задолго до клинически значимого снижения МТ.

Как известно, БПШ является комбинированной операцией, сочетающей в себе рестриктивный (продольную резекцию желудка) и шунтирующий компоненты, т.е. выключение из пассажа пищи практически всей тощей кишки с целью уменьшения абсорбции пищи. Более того, включение в процесс пищеварения желчи и панкреатического сока на уровне терминального отрезка подвздошной кишки обеспечивает селективную мальабсорбцию жиров и сложных углеводов. БПШ более эффективно, по сравнению с рестриктивными операциями, как в плане снижения МТ, так и в отношении компенсации углеводного обмена у больных ожирением и СД2 [23, 26]. Это, вероятно, происходит за счет следующих известных и предполагаемых механизмов [7, 13, 17, 22]:

- форсированного перехода на сверхнизкокалорийную диету;
- исключения двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой, что приводит к ингибированию гипотетического антиинкретина, который высвобождается в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи. Согласно этой гипотезе (теория «передней кишки»), в проксимальной части тонкой кишки высвобождаются диабетогенные субстанции, которые противодействуют продукции или действию инсулина; возможными кандидатами на их роль рассматриваются глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП, Gastric inhibitory polypeptide, GIP) и глюкагон;
- инкретинового эффекта; согласно этой гипотезе (теория «задней кишки»), ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки после шунтирующих операций способствует быстрому высвобождению инкретина, обладающего антидиабетогенными свойствами. Кандидатом на эту роль выступает глюкагонподобный пептид-1 (ГПП-1; Glucagon-like peptide-1, GLP-1);
- изменения взаимодействия кишечных пептидов (ГИП, глюкагон, ГПП-1);
- постепенного уменьшения висцеральной жировой массы;
- кроме того, при БПШ происходит селективная мальабсорбция жиров и сложных углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи и панкреатического сока. Это способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в системе воротной вены и, соответственно, уменьшению ИР, что является важнейшим фактором, способствующим компенсации СД2 (рис. 11).

Представляет интерес мета-анализ Н. Buchwald

с соавт. [5, 6], в котором были обобщены и проанализированы результаты всех опубликованных исследований по бариатрическим операциям с 1990 по 2006 гг. — 621 исследование с участием 135 246 пациентов. Эффективность в отношении их влияния на углеводный обмен у больных ожирением и СД2 оценивалась по доле пациентов, у которых нормализовались или улучшились клинические и лабораторные проявления СД2. У 78,1% прооперированных больных, исходно имевших ожирение и СД2, наблюдалось полное отсутствие клинических и лабораторных симптомов сахарного диабета, при этом значительное улучшение его течения на протяжении 2 лет наблюдения было у 86,6% пациентов. Операция БПШ в модификации как Scopinaro, так и Hess-Margseau способствовала нивелированию симптомов заболевания у 98,9% больных. W. Pories с соавт. [17] приводят данные о стойкой компенсации углеводного обмена у 83% (из 146) больных ожирением и СД2 в течение 14 лет после ГШ, N. Scopinaro с соавт. [26] — у 97% пациентов (из 312) в течение 10 лет после БПШ, D.S. Hess с соавт. и P. Margseau с соавт. [10, 14] — у 95% пациентов после БПШ. В нашем исследовании компенсация углеводного обмена при отсутствии сахароснижающей терапии наблюдалась у 98,6% больных.

Изучению динамики ИР после бариатрических операций, в основном с применением непрямых методов оценки (НОМА-IR), были посвящены исследования [8, 24], результаты которых свидетельствовали о достаточно быстром уменьшении ИР — основы развития СД2. При сохраненном пуле β -клеток, способных вырабатывать инсулин, уменьшение ИР после сложных видов бариатрических операций (ГШ, БПШ) может определять вполне благоприятный прогноз в отношении длительной компенсации СД2. Полученные в нашем исследовании данные о повышении индекса НОМА-IR абсолютно у всех обследованных до операции больных и исходной гиперинсулинемии у 39% больных свидетельствуют о наличии у них ИР и компенсаторной гиперинсулинемии. Значительное уменьшение ИР уже через 3 месяца после операции, отсутствие у всех больных косвенных признаков ИР (повышенного уровня НОМА-IR и ИРИ) через год после операции и на протяжении последующих 4 лет наблюдения демонстрируют положительное влияние бариатрических шунтирующих операций, в т.ч. БПШ, в отношении уменьшения ИР.

Таким образом, многочисленный зарубежный [4, 6, 15, 16, 26] и отечественный [3] опыт применения бариатрических шунтирующих операций, в т.ч. БПШ, свидетельствует об их эффективности в отношении длительной компенсации СД2 у больных ожирением

и нормализации ряда показателей липидного спектра крови.

В нашей работе не было выявлено каких-либо факторов, предопределяющих неблагоприятный прогноз в отношении достижения целевых показателей обмена глюкозы и липидов: пациенты разного возраста, с разным исходным уровнем компенсации углеводного обмена и разным дооперационным ИМТ не имели статистически значимых различий по достижению вышеперечисленных целевых параметров при динамическом наблюдении, в т.ч. в отдаленные сроки.

Вполне вероятно, что по мере понимания механизмов воздействия бариатрических операций на динамику сопутствующих ожирению метаболических нарушений они уже в ближайшее время могут обозначить новые перспективы в лечении ожирения и СД2, которые уже нашли отражение в рекомендациях Международной Федерации по изучению диабета [12], согласно которым:

- «бариатрические операции могут рассматриваться в качестве метода лечения соответствующих пациентов на более ранних сроках во избежание тяжелых осложнений СД2»;
- «состояние здоровья больных ожирением и СД2 ... может значительно улучшиться в результате бариатрических операций»;
- «бариатрические операции могут быть рекомендованы больным ожирением и СД2, у которых не достигаются рекомендованные цели терапии ..., особенно при серьезных сопутствующих заболеваниях».

Выводы

1. У больных ожирением и СД2 сниженная после БПШ масса тела сохраняется в сроки наблюдения до 5 лет.
2. У большинства больных уже через 3 месяца после БПШ наблюдается значительное улучшение гликемического контроля, которое не связано со снижением массы тела и сохраняется в сроки наблюдения до 5 лет.
3. У большинства больных уже через 3 месяца после БПШ наблюдается значительное улучшение состояния липидного обмена, которое сохраняется в сроки наблюдения до 5 лет.
4. ИМТ, возраст, продолжительность СД2 и степень компенсации углеводного обмена до операции не влияют на прогноз в отношении достижения целевых показателей углеводного и липидного обмена в послеоперационном периоде.
5. После БПШ у пациентов с ожирением и СД2 происходит снижение потребности в пероральных сахароснижающих препаратах и инсулине и даже их отмена.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под рук. Дедова И.И. и соавт., 5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011; (3 прил. 1): 4-72.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010; 3(48): 6-13.
3. Яшков Ю.И., Никольский А.В., Бекузаров Д.К., Ершова Е.В., Огнева Н.А. Семилетний опыт применения операции билиопанкреатического отведения в модификации Hess-Margseau в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 43-48.
4. Andreelli F., Amouyal C., Magnan C. et al. What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? Diabetes Metab. 2009; 35(6 Pt 2): 499-507.

5. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724–37.
6. Buchwald H., Estok R., Fahrbach K. et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122: 249–61.
7. Cummings D., Overduin J., Foster-Schubert K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2608–15.
8. Gumbs A., Modlin I., Ballantyne G. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg*. 2005; 15(4): 462–73.
9. Heber D., Greenway F., Kaplan L. et al. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(11): 4823–43.
10. Hess D.S., Hess D.W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg*. 1998; 8(3): 267–82.
11. Hill J., Wyatt H., Reed G. et al. Obesity and environment: where do we go from here? *Science*. 2003; 299: 853–55.
12. IDF taskforce on the epidemiology and prevention, 2011.
13. Laferrere B., Heshka S., Wang K. et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1709–16.
14. Marceau P., Biron S., Bourque R. et al. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg*. 1993; 3: 29–35.
15. Meneghini L. Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2007; 48: 97–102.
16. Mingrone G., Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2009; 35(6 Pt 2): 518–23.
17. Pories W., Dohm G. Full and Durable Remission of Type 2 Diabetes? Through Surgery? *Surg Obes Relat Dis*. 2009; 5(2): 285–88.
18. Pories W., MacDonald K., Flickinger E. et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg*. 1992; 215: 633–42.
19. Pories W., Swanson M., MacDonald K. 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: 339–52.
20. Powers P. Conservative treatment for morbid obesity. In: Deitel M. *Surgery for the morbidly obese patient*. Philadelphia – London 1989; 27–37.
21. Powers P. Treatment of obesity: drugs and surgery. In: Powers P.S. *Obesity: the regulation of weight*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980; 325–38.
22. le Roux C., Welbourn R., Werling M. et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of Surgery*. 2007; 246(5): 780–85.
23. Rubino F., Gagner M. Potencial of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2002; 236: 554–59.
24. Salinari S., Bertuzzi A., Asnaghi S. et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2009; 32: 375–80.
25. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291: 335–42.
26. Scopinaro N., Papadia F., Camerini G. et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg*. 2008; 18: 1035–38.
27. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks (2009). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html.
28. Zimmer P., Alberti K., Shaw G. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414: 782–87.

Ершова Е.В.

научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
E-mail: yu99pol06@rambler.ru

Яшков Ю.И.

д.м.н., профессор, хирург ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, Президент Европейской федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO-EU Chapter) в 2012–2014 гг.
E-mail: yashkov@celt.ru