

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ternative antikoagulante behandling, f.eks. argatroban, indtil international normaliseret ratio er i terapeutisk niveau. Warfarin bør gives i 2-3 måneder med tanke på den store trombose-risiko inden for de første 30 dage [1].

Korrespondance: *Christina Christoffersen*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: christina.christoffersen@rh.regionh.dk

Antaget: 9. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S-37S.
2. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111:2671-83.
3. Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN et al. Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 1989;73:235-40.
4. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
5. Linkins LA, Warkentin TE. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:66-74.
6. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355:809-17.
7. Francis JL. A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:359-68.
8. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.
9. Lubenow N, Eichler P, Lietz T et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004;104:3072-7.
10. Farner B, Eichler P, Kroll H et al. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001;85:950-7.

Kirurgisk behandling af type 2-diabetes

Reservelæge Stine Chabert Olesen,
overlæge Dorte Lindqvist Hansen, overlæge Thomas Almdal,
professor Flemming Bendtsen, overlæge Inge Nordgaard,
overlæge Lisbeth Edvardsen Hvolris, professor Jens J. Holst,
overlæge Lars Naver & professor Sten Madsbad

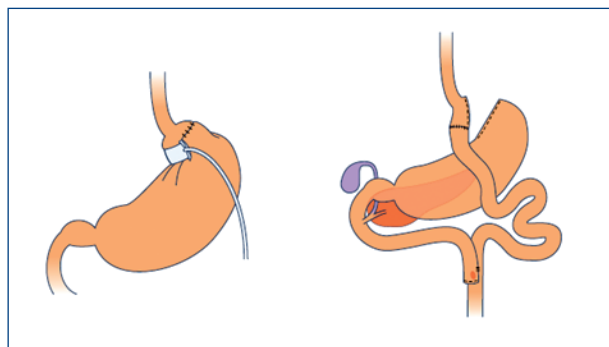
Hvidovre Hospital, Endokrinologisk, Gastromedicinsk og
Gastrokirurgisk Afdeling, og
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Biomedicinsk Institut

I de vestlige lande er antallet af fedmekirurgiske indgreb (bariatrisk kirurgi) hastigt stigende. Årsagerne hertil er flere. Således er forekomsten af svært overvægtige personer kraftigt stigende, større vægttab ved livsstilsintervention er ikke realistisk at gennemføre, og ingen af de registrerede lægemidler til behandling af fedme kan medføre et vægttab, som synes at kunne opretholdes på længere sigt. En anden væsentlig faktor er, at morbiditet og mortalitet synes at blive reduceret signifikant efter fedmekirurgi [1]. I *Swedish Obesity Study* (SOS) fandtes efter 15 års opfølgning 43% reduktion i antallet af akutte myokardieinfarkter og 31% reduktion i mortalitet i den opererede gruppe sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke blev opereret [1]. Reduktionen i kardiovaskulære hændelser og i mortalitet blev primært forklaret ved en reduktion hos deltagerne med type 2-diabetes, der ofte opnåede fuld remission af deres diabetes [1]. Også livskvaliteten blev forbedret sammenlignet med en relevant kontrolgruppe, der ikke blev opereret.

Fedmekirurgi har medført interessante observationer omkring patogenesen til type 2-diabetes. Dette aspekt vil blive diskuteret i aktuelle statusartikel.

Operationsmetoder

I Danmark anvendes to operationsmetoder laparoskopisk *Roux-en-y gastric bypass* (LRGB) og *gastric banding* (GB), se **Figur 1**. Ved GB placeres et justerbart bånd omkring den øvre del af ventriklen lige under cardia. Der tilstræbes en *pouch* på 15-20 ml, således at fødepassagen besværliggøres. Ved hjælp af et væskefyldt slangesystem og et kammer, der anbringes subkutant, kan man justere båndets volumen og dermed omfanget af restriktion af *pouch*'en til resten af ventriklen. Der foretages ved GB ikke ændringer i gastrointestinalkanalens anatomi. Ved LRGB deles toppen af mavesækken, således at



Figur 1. Til venstre ses den kirurgiske teknik ved *gastric banding*, og til højre er teknikken ved *gastrisk bypass* illustreret.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Faktaboks

Efter gastrisk bypass ved type 2-diabetes er glukosetolerancen ofte normaliseret dagen efter operationen.

Ændringerne i glukosestofskiftet kan til dels forklares ved en øget frisætning af de appetitregulerende tarmhormoner, hvoraf nogle også stimulerer insulinsekretionen.

Der findes måske ukendte hormoner eller molekyler, der medfører, at plasmaglukose bliver normaliseret efter gastrisk bypass.

Fedmekirurgi har potentialet til at bidrage til udviklingen af nye lægemidler til behandling af type 2-diabetes og fedme.

der dannes en *pouch* på 15-25 ml. Herefter anastomoseres tyndtarmsben og pouchen, og tarmsystemet deles således, at der er et 50-150 cm alimentært tarmben. Først herefter tilkobles det tarmben, der bærer galde- og pancreassekret, en såkaldt Roux-en-Y-anastomose. Operationen medfører, at føden ikke kommer i kontakt med den distale og største del af ventriklen, duodenum og de øverste ca. 75 cm af jejunum, mens Y-slyngen fortsat tillader føden kontakt med mave-, galde- og pancreassekret, og slyngen bringer samtidig hurtigt føden til den mere distale del af tyndtarmen.

Effekten af bariatrisk kirurgi på vægten og type 2-diabetes

Begge operationsmetoder medfører signifikante og varige vægttab [2]. SOS-studiet har vist, at vægttabet op til 15 år efter LRGB fortsat er omkring 30%, og efter GB er vægttabet på 14% efter ti år og 13% efter 15 år [1].

I flere studier er det desuden vist, at bariatrisk kirurgi kan medføre remission af type 2-diabetes hos op til 60-80% af patienterne [1, 2]. Remission blev opnået hos 45-50% efter GB og hos 80-90% efter LRGB [2]. Det er interessant, at flere studier tillige kan dokumentere, at denne remission efter LRGB hos hovedparten af patienterne ses allerede få dage postoperativt, og det på trods af, at diabetesen forud for indgrebet kan have krævet behandling med insulin for at regulere blodglukose. Remission opnås hyppigst hos type 2-diabetes-patienter med under ti års diabetesvarighed og en velbevaret betacellefunktion. Efter GB følger remission af diabetesen som forventet vægttabet og den reducerede kalorieindtagelse, og de fleste patienter vil først opleve remission af diabetes måneder efter indgrebet [3-5]. Remission af diabetes er således efter LRGB en direkte effekt af operationen, og kan ikke forklares ud fra den reducerede kalorieindtagelse og vægttabet. Årsagen til den markante effekt på glukosestofskiftet er aktuelt uafklaret. Ovennævnte observationer er interessante og inspirerer til at finde nye molekyler eller hormoner med henblik på udvikling af lægemidler til behandling af type 2-diabetes og fedme.

Nedenfor diskuteres forskellige hypoteser til at forklare fænomenet.

Patofysiologiske defekter ved type 2-diabetes

Type 2-diabetes er en livsstilssygdom, der opstår, når genetisk disponerede personer bliver overvægtige og fysisk inaktive. Den diabetiske tilstand er karakteriseret ved dysfunktion af den langerhanske ø i form af et for lille og forsinket insulinrespons under et måltid kombineret med manglende hæmning af glukagonsekretionen. Endvidere forekommer der nedsat insulinfølsomhed i leveren og i de perifere væv. Det gælder i særlig grad skeletmuskulaturen. Når de insulinproducerende celler ikke længere kan frisætte insulin nok til at kompensere for insulinresistensen, udvikles type 2-diabetes.

Hvordan helbreder gastrisk bypass type 2-diabetes?

Fasteinduceret forbedring

Under operationen er patienterne fastende, og de første dage postoperativt indtager de kun sparsom kost. Dette vil i sig selv have en markant effekt på glukosestofskiftet, men kan ikke forklare den akutte remission, som ses efter LRGB. Der er aktuelt to overordnede hypoteser, som anvendes til at forklare fænomenet.

Den øvre intestinale hypotese

Forsøg har vist, at hvis føden føres uden om duodenum, normaliseres blodglukose hos diabetiske forsøgsdyr og type 2-diabetespatienter [4, 6]. I en interessant undersøgelse fik 16 svært overvægtige type 2-diabetespatienter lagt et ca. 60 cm langt fluopolymerrør ned i duodenum, og derved blev det muligt at føre føden direkte fra ventriklen til den distale del af jejunum, uden at føden kom i kontakt med slimhinden i duodenum og det første stykke af jejunum [7]. En uge postoperativt var blodglukose faldet med ca. 3 mmol/l og efter 31 uger var HbA_{1c} reduceret med tre procentpoint fra 9,0% præoperativt, på trods af at hovedparten af patienterne var stoppet med deres antidiabetiske medicin. Deltagerne havde tabt sig 11,4 kg efter 20 uger. Hvordan eksklusionen af duodenum og et stykke af jejunum ændrer et signal, der må være med til at inducere manifest diabetes, er et medicinsk mysterium. I et nyligt publiceret arbejde viste man via en række meget elegante forsøg i mus, at eksklusion af duodenum og den første del af jejunum via en gastroenteroanastomose (GEA) medførte en øget glukoseproduktion via glukoneogenese fra tarmen distalt for anastomosen, hvorved glukosekoncentrationen i venae porta blev øget [8]. Dette blev registreret af glukosefølsomme afferente nerver i vena porta, der via centralnervesystemet og efferente autonome nerver reducerede leverens glukoseproduktion, hvorved glukosetolerancen blev forbedret, samtidig med at fødeindtagelsen blev reduceret [8]. I et andet studie i rotter medførte infusion af langkædede fedtsyrer intraduodent en reduktion i leverens glukoseproduktion og et fald i blodglukose, samtidig med at fødeindtagelsen blev reduceret

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

[9]. De langkædede fedtsyrer producerede lokalt i den øvre tarm et signal, der blev medieret via et tarm-hjerne-lever-neuralkredsløb til leveren, hvorved leverens glukoseproduktion blev hæmmet [9]. Vagotomi af enten de afferente nerver fra tarmen eller de efferente nerver fra hjernen til leveren eller blokering af nucleus tractus solitarius i hjernen medførte, at effekten udeblev [9]. De to arbejder er interessante, da de viser, hvordan fødeindtagelsen er med til at regulere kroppens glukosemetabolisme og appetit via neurale kredsløb, uden at de cirkulerende koncentrationer af glukose og fedtstoffer ændres [8, 9]. Den præcise betydning af de to arbejder, og hvordan de translateres til effekten af gastrisk bypass-kirurgi på glukosestofskiftet og vægtreguleringen hos mennesker, er uafklaret.

Den nedre intestinale hypotese

Denne hypotese bygger primært på, at føden hurtigere når den distale del af ileum, hvilket formodes at medføre ændret sekretion af flere tarmhormoner – bl.a. glukagonlignende-peptid-1 (GLP-1), peptid YY (PYY), neurotensin, oxytomodulin og enteroglukagon, som resulterer i ændring af insulin- og glukagonsekretionen, samt nedsat appetit og kalorieindtagelse [5-7]. Umiddelbart synes ingen af de nævnte ændringer i hormoner dog at kunne forklare den dramatiske, akutte remission af diabetes, der findes postoperativt ved LRGB [5-7]. Transplantation af et stykke af ileum til jejunum er også vist at have en gunstig effekt på glukosestofskiftet hos type 2-diabetespatienter [8]. Indgrebet medfører en øget sekretion af bl.a. GLP-1 og PYY, hvilket dog på ingen måde kan forklare diabetesremissionen [10].

Der må således findes en eller flere faktorer, som medfører, at plasmaglukose bliver normaliseret umiddelbart efter operationen. Disse faktorer må være relateret til den mekaniske ændring af mave-tarm-kanalens anatomi med udshuntning af den distale del af ventriklen og duodenum i kombination med Roux-en-Y-slyngen på ca. 1-2 meter. Faktorerne formodes at være af fysiologisk betydning allerede umiddelbart efter operationen. Den relative betydning for diabetesremission af udshuntning af den øvre del af tarmkanalen versus den hurtige transit af føden til den distale del af tarmen er uafklaret. Det er ligeledes uafklaret, om den markante ændring i glukosestofskiftet forklares ved en bedre regulering af insulin- og glukagonsekretionen, eller ved et ændret glukosestofskifte i lever og skeletmuskler.

Afsluttende kommentarer

LRGB medfører ofte en akut remission af type 2-diabetes de første postoperative dage forud for et egentligt vægttab [1, 2]. Derfor må den akutte forbedring af glukosemetabolismen efter LRGB være en direkte effekt af operationen og ikke kun en følge af det sekundære vægttab. Ved GB er det derimod vist, at remissionen, hvis den indtræffer, følger vægttabet. Vi ved, at tarmhormonerne spiller en vigtig rolle i reguleringen

af glukosestofskiftet, men de kan ikke alene forklare remissionen af type 2-diabetes allerede 1-2 dage efter LRGB. LRGB må således fjerne en tarmfaktor, der kan inducere et abnormt glukosestofskifte, eller inducere frisætning af molekyler eller hormoner, der har en markant effekt på glukosestofskiftet. Derfor skal forklaringen på den akutte remission af diabetes efter LRGB søges i forbindelse med de anatomiske ændringer af gastrointestinalkanalens og de metaboliske forandringer, der er et resultat heraf. Dette understøttes af, at ud over de kendte kirurgiske komplikationer ved LRGB, er der beskrevet svære recidiverende hypoglykæmitilfælde, der debuterer mere end 1,5 år efter operationen hos personer uden diabetes på operationstidspunktet.

LRGB repræsenterer et potentielt paradigmeskift i behandlingen af type 2-diabetes, altså at type 2-diabetes er en tarmsygdom, der kan kureres ved et kirurgisk indgreb. Belysning af hvilke mekanismer, der normaliserer glukosestofskiftet efter LRGB, er af stor interesse, da det vil bidrage til øget forståelse af patogenesen til type 2-diabetes. Denne viden vil kunne inspirere til udvikling af nye lægemidler til behandling af type 2-diabetes og fedme. »Diabeteskirurgi« bør blive et udviklingsområde med fokus på udvikling af nye kirurgiske teknikker, hvor effekten på glukosestofskiftet bevares, mens de potentielle ulemper ved LRGB undgås. »Diabeteskirurgi« kan bidrage med et nyt revolutionerende koncept til at helbrede type 2-diabetes.

Korrespondance: *Sten Madsbad*, Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: sten.madsbad@hvh.regionh.dk

Antaget: 12. januar 2009

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Sjöström L, Nabro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
3. Pories VJ, Albright RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001;25:527-31.
4. Rubino F, Forgione A, Cummings DE et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
5. Le Roux CV, Aylwin SJB, Batterham RL et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favour an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2004;243:108-14.
6. Cummings DE, Overduin J and Foster-Schubert KE. Gastric by-pass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2608-15.
7. Tarnoff m, Sorli C, Rodriguez L et al. Interim report on a prospective randomized sham controlled trial investigating a completely endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; suppl 1:A32.
8. Troy S, Soty M, Ribeiro L et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008;8:201-11.
9. Wang PYT, Caspi L, Lam CKL et al. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature* 2008;452:1012-6.
10. Laferrère 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.