

Fedmekirurgi er mere effektiv end medicinsk behandling til opnåelse af remission af type 2-diabetes

Mads Klein, Jacob Rosenberg & Ismail Gögenur

Fedme og følgesygdomme, der er relateret hertil, er et tiltagende problem i Danmark og den øvrige vestlige verden. I 2010 var der i OECD-landene gennemsnitligt 50% overvægtige (*body mass index* (BMI) 25-30 kg/m²), og en ud af seks led af fedme (BMI > 30 kg/m²) [1]. Overvægt og fedme kan føre til udvikling af blandt andet type 2-diabetes.

I Danmark har antallet af fedmekirurgiske indgreb været stigende i de senere år, dog med en opbremsning efter indførelse af de nye kriterier for fedmekirurgi [2]. I en række observationelle studier har man tidligere påvist en gavnlig effekt af fedmekirurgi på det metaboliske syndrom som helhed og type 2-diabetes i særdeleshed [3-6]. Der foreligger imidlertid nu randomiserede kliniske studier, hvor man har sammenlignet effekten af fedmekirurgi med optimeret medicinsk terapi til behandling af type 2-diabetes. Denne statusartikel har således til formål at give et overblik over disse randomiserede kliniske studier, deres resultater og mulige implikationer.

VIRKNINGSMEKANISMER VED KIRURGISK BEHANDLING AF FEDME

De fedmekirurgiske indgreb kan overordnet inddeles efter, om indgrebet er rent restriktivt, eller om der ved indgrebet opnås en kombination af restriktivt fødeindtag og en grad af malabsorption. Blandt de rent restriktive indgreb hører blandt andet gastrisk *banding*, *sleeve*-gastrektomi og anlæggelse af ventrikelballon, mens gastrisk bypass og biliopankreatisk diversion er de mest almindelige kombinerede indgreb. På grund af en øget tendens til massiv malabsorption og risiko for leverskade udføres biliopankreatisk diversion kun sjældent [7], hvorfor gastrisk bypass er det hyppigst udførte kombinerede indgreb. Gastrisk bypass er endvidere den eneste tilgængelige procedure med langtidsopfølgning [6]. Gastrisk *banding* er det mest almindelige rent restriktive indgreb, men det udføres på grund af mindre vægttab og flere komplikationer langt sjældnere end gastrisk bypass og kun hos udvalgte patienter. *Sleeve*-gastrektomi og anlæggelse af ventrikelballon udføres sjældent, og der findes ikke studier med langtidsopfølgning. I **Figur 1A** og **B** er de to hyppigst udførte indgreb, gastrisk *banding* og gastrisk bypass, skitseret.

Da de kirurgiske indgreb er forskellige, er virkingsmekanismerne i forhold til vægttab og remission af type 2-diabetes også forskellige (**Figur 2**). Ved gastrisk bypass passerer føden ikke igennem duodenum, og de første ca. 60 cm af jejunum ekskluderes også. Dette fører i sig selv til en grad af malabsorption. Herudover har de anatomiske ændringer vist sig at føre til ændringer i sekretionen af forskellige tarmderiverede hormoner. Blandt andet mindskes sekretionen af ghrelin fra celler i ventriklens fundusdel, hvilket reducerer appetitten [9, 10]. Endvidere influeres produktionen af de såkaldte inkretiner [11], hvoraf glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) synes at være den vigtigste. GLP-1 produceres i de intestinale L-celler [12] og medfører øget insulinproduktion samt nedsat glukagonproduktion [13]. Dette menes at reducere kalorieindtaget yderligere og kan derved forbedre den glykæmiske kontrol (dvs. kontrol med blodsukkerniveauet) direkte, med lavere niveau af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) til følge. Hvordan GLP-1-sekretionen påvirkes, vides endnu ikke med sikkerhed, og forskellige teorier undersøges i disse år. Ifølge fortarmsteorien produceres der i de proksimale tarmafsnit et endnu uidentificeret antiinkretin, hvis aktivitet bl.a. medfører øget insulinresistens. Bypass af de proksimale tarmafsnit mindsker ifølge teorien dette antiinkretins aktivitet [14]. Ifølge den alterna-

STATUSARTIKEL

Center for Perioperativ Optimering, Gastroenheden, Herlev Hospital

! FEDMEKIRURGI TIL BEHANDLING AF TYPE 2-DIABETES

I observationelle studier har man påvist mulighed for opnåelse af remission af type 2-diabetes ved fedmekirurgisk behandling. Der har manglet evidens fra randomiserede kliniske studier.

Der foreligger nu tre randomiserede studier, hvor optimal medicinsk behandling sammenlignes med fedmekirurgiske indgreb.

I disse studier opnåede man medicinfri remission af type 2-diabetes hos 4% af de medicinsk behandlede patienter og hos 61% af de patienter, der var opereret med et kombineret fedmekirurgisk indgreb (eksempelvis gastrisk bypass). Hos ca. 5% opstod der alvorlige kirurgiske komplikationer.

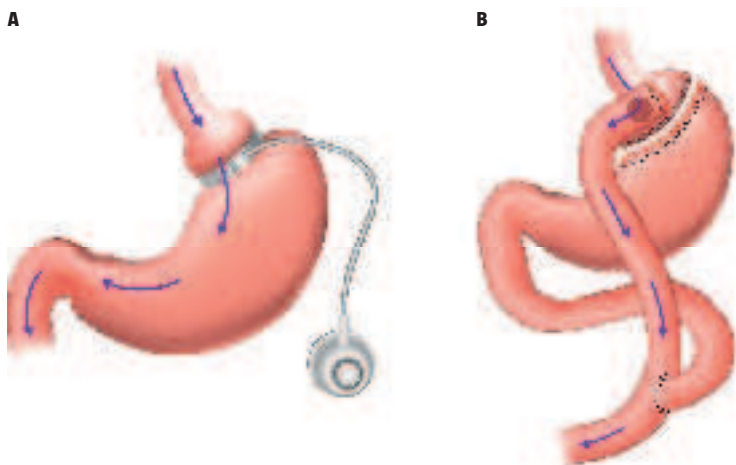
Gavnlig effekt af fedmekirurgi blev påvist hos patienter med *body mass index* både over og under 35 kg/m².

I litteraturen mangler der langtidsopfølgning og dermed viden om varigheden af remissionen, risikoen for kirurgiske komplikationer i det lange løb og viden om effekt på følgesygdomme til diabetes.

Fedmekirurgisk behandling bør overvejes hos patienter med type 2-diabetes og overvægt.

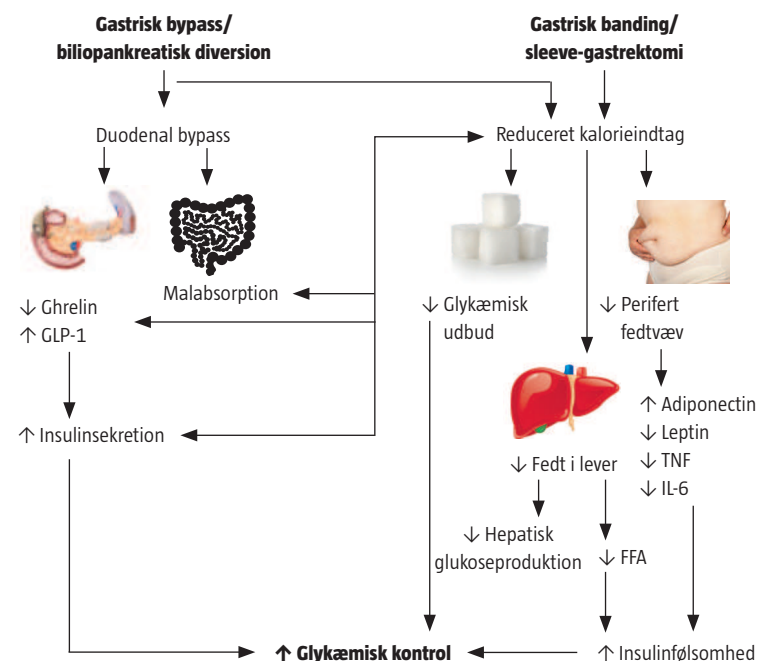
FIGUR 1

A. Ved justerbar gastrisk banding anlægges et bånd omkring mavesækkens øvre del, således at der dannes en lille mavelomme. Via en port, der placeres i under huden, kan der indsprøjtes (og udhentes) saltvand i ringen. Adgangen fra mavelommen til resten af mavesækken er snæver, hvorfor føde kun kan passere langsomt igennem. Herved opnås en hurtig og langvarig mæthedsfornemmelse ved fødeindtag. **B.** Ved Roux-en-Y gastrisk bypass overskæres mavesækkens øverste del, og der dannes en lille mavelomme. Herefter overskæres tyndtarmen ca. 60 cm nede i jejunum. Det anale (distale) ben anastomoseres til mavelommen, mens det orale (proximale) ben med fordøjelsesenzymer m.v. fra bugspytkirtlen, mavesækken og leveren anastomoseres til det anale (distale) ben ca. 150 cm fra mavelommen. Figuren er udarbejdet i samarbejde med Attention™ (attdesign.dk).



FIGUR 2

Illustration af de vigtigste kendte virkningsmekanismer til opnåelse af glykæmisk kontrol (kontrol med blodsukkerniveau) efter fedmekirurgiske indgreb [8]. GLP-1 = glukagonlignende peptid 1; TNF = tumornekrosefaktor; IL-6 = interleukin 6; FFA = frie fedtsyrer.



tive bagtarmsteori fører øget tilstedeværelse af næringsstoffer i den distale ileum til øget GLP-1-produktion [15]. For de rent restriktive procedurer er nedsat fødeindtag den primære mekanisme. Det reducerede fødeindtag resulterer i et nedsat kalorietilbud, og dette kan direkte forbedre den glykæmiske kontrol. Færre indtagne kalorier fører derudover til mindre fedt i leveren, hvilket igen nedsætter den hepatiske glukagonproduktion og reducerer mængden af frie fedtsyrer i blodet, hvilket igen øger insulinfølsomheden [16]. Endelig resulterer det nedsatte kalorietilbud i en reduktion af det perifere fedtvæv, hvilket igen øger det cirkulerende niveau af adiponectin, mens niveauerne af leptin, tumornekrosefaktor og interleukin 6 reduceres [17, 18]. En forskydning af disse niveauer øger insulinfølsomheden, hvilket igen forbedrer den glykæmiske kontrol.

KIRURGISK BEHANDLING AF TYPE 2-DIABETES: RANDOMISEREDE KLINISKE STUDIER

Schauer *et al* [19] randomiserede 150 patienter med type 2-diabetes til enten gastrisk bypass eller sleeve-gastrektomi og sammenlignede disse indgreb med intensiv medicinsk terapi (Tabel 1). Patienterne var 20-60 år, havde et BMI på 27-43 kg/m² og et HBA_{1c}-niveau over 7%. Primære effektparametre var remission af type 2-diabetes, defineret som et HBA_{1c}-niveau under 6%. Den medicinske behandling bestod af vejledning i livsstilsændringer og vægthåndtering, hyppige blodsuktermålinger og medicin. Patienterne blev kontrolleret hver tredje måned, og ved samme lejlighed blev de undervist af en specialist i diabetes. Efter et år var der opnået remission hos 12% (5/41) af de medicinske behandlede patienter, hos 37% (18/49) af de patienter, der var opereret med sleeve-gastrektomi ($p = 0,008$), og hos 42% (21/50) af de patienter, der var opereret med gastrisk bypass ($p = 0,002$). Alle de medicinske behandlede patienter, der havde remission, var fortsat i antidiabetisk behandling, og dette var også tilfældet for 28% i sleeve-gastrektomi-gruppen, mens alle de patienter, der fik foretaget gastrisk bypass, var i remission uden medicinsk behandling. Der var flest alvorlige komplikationer blandt de opererede, herunder fire reoperationer (tre i gastrisk bypass-gruppen og en i sleeve-gastrektomi-gruppen).

I et andet studie randomiserede Mingrone *et al* [20] 60 patienter til gastrisk bypass eller biliopancreatisk diversion, som blev sammenlignet med optimal konventionel medicinsk behandling. Patienterne var 30-60 år, havde alle et BMI over 35 kg/m², havde haft type 2-diabetes i mere end fem år og havde et HBA_{1c}-niveau over 7%. Den primære effektparameter i dette studie var remission af type 2-diabetes ved toårsop-



TABEL 1

Resultater fra randomiserede kliniske studier.

Reference	Patienter, n	Intervention	Andel med remission, % (n/N)	HBA _{1c} ved baseline/sidste kontrol, %, mean ± SD	Vægttab, kg mean ± SD	Alvorlige komplikationer, % (n/N)	Seneste kontrol
Schauer <i>et al</i> [19]	150	Medicin vs.	12 (5/41)	9,2 ± 1,5/7,5 ± 1,8	5,4 ± 8,0	0 (0/41)	1 år
		RYGB eller	37 (18/49)**b	9,2 ± 1,5/ 6,4 ± 0,9**	29,4 ± 9,0***	6 (3/50) ^a	
		SG	42 (21/50)**	9,2 ± 1,5/6,6 ± 1,0**	25,1 ± 8,5***	2 (1/50) ^a	
Mingrone <i>et al</i> [20]	60	Medicin vs.	0 (0/20)	8,7 ± 1,5/7,7 ± 0,6	6,4 ± 8,7	0 (0/20)	2 år
		RYGB eller	75 (15/20)***	8,7 ± 1,5/6,4 ± 1,4**	43,2 ± 10,3***	5 (1/20) ^c	
		BiD	95 (19/20)***	8,7 ± 1,5/4,9 ± 0,5***	46,6 ± 14,1***	5 (1/20) ^d	
Dixon <i>et al</i> [21]	60	Medicin vs.	13 (4/30)	7,6 ± 1,4/7,2 ± 1,4	1,5 ± 6,4	0 (0/30)	2 år
		AGB	73 (22/30)***	7,8 ± 1,2/6,0 ± 0,8***	21,1 ± 10,5***	3 (1/30) ^e	

AGB = justerbar gastrisk banding; BiD = biliopankreatisk diversion; RYGB = Roux-en-Y gastrisk bypass; SD = standarddeviation; SG = sleeve-gastrektomi. ***) p < 0,01; ***) p < 0,001.

a) Reoperationer af forskellige årsager; b) 5/18 patienter med remission fortsat i peroral antidiabetisk behandling; c) 1 mandlig patient opereret pga. tarmslyng; d) 1 mandlig patient opereret for arbrok; e) Bånd fjernet 15 dage postoperativt pga. besvær med fødeindtag.

følgning. Remission blev defineret som et HBA_{1c}-niveau mindre end 6,5%. Den medicinske behandling bestod i vurdering af et multidisciplinært team med diabetologer, diætister og sygeplejersker med besøg ved indgangen til studiet og efter en, tre, seks, ni, 12 og 24 måneder. Ved disse besøg blev orale antidiabetika og insulin doser optimeret, og der blev lagt individuelle programmer for livsstilsændringer, diæt og motion. Efter to år havde ingen af patienterne i medicingruppen opnået remission. Blandt de gastrisk bypass-opererede havde 75% (15/20) opnået remission, og blandt patienterne, der var opereret med biliopankreatisk diversion, havde 95% (19/20) opnået remission (p < 0,001 for begge sammenligninger). Samtlige opererede patienter ophørte med orale antidiabetika og/eller insulin inden for de første 15 dage efter operationen. 5% (2/40) af de opererede patienter oplevede komplikationer, der krævede reoperation. Der var ingen dødsfald.

I et studie fra 2008 randomiserede Dixon *et al* [21] 60 patienter til enten gastrisk banding (*adjustable gastric banding*) eller medicinsk behandling. Patienterne var 20-60 år, havde et BMI på 30-40 kg/m² og havde haft type 2-diabetes i mindre end to år. Den primære effektparameter var remission af type 2-diabetes, defineret som et HBA_{1c}-niveau < 6,2% uden antidiabetisk behandling. Den medicinske behandling bestod af fri adgang til en praktiserende læge, en diætist, en specialiseret sygeplejerske og en diabetesunderviser. I løbet af de to års studieperiode besøgte de medicinsk behandlede patienter en af disse behandlere minimum hver sjette uge. Ved toårs-kontrol var der opnået remission hos 73% (22/30) af de opererede og hos 13% (4/30) af de medicinsk behandlede patienter (p < 0,001). Sandsynligheden for

remission af type 2-diabetes var korreleret til størrelsen af vægttab. En enkelt opereret patient (3% (1/30)) måtte reopereres. Der var ikke andre alvorlige komplikationer og ingen dødsfald.

DISKUSSION

I randomiserede kliniske studier, hvor fedmekirurgisk behandling blev sammenlignet med optimal medicinsk behandling, var de fedmekirurgiske procedurer mere effektive mht. opnåelse af remission af type 2-diabetes. Samlet viste studierne, at der ved optimal medicinsk behandling kunne opnås medicinfri remission hos 4% (4/101), hos 32% (25/79) ved rent restriktiv fedmekirurgi (gastrisk banding og sleeve-gastrektomi) og hos 61% (55/90) ved kombinerede indgreb (gastrisk bypass og biliopankreatisk diversion). I studierne blev der ikke beskrevet dødsfald blandt de opererede patienter, mens der opstod kirurgiske komplikationer hos ca. 5%. De nævnte remissionsrater er en smule lavere end dem, som er beskrevet i tidligere observationelle studier. Således har man i en kombination af studier af gastrisk banding og gastrisk bypass fundet remission hos henholdsvis 62% og 83% [8]. I observationelle studier har man påvist, at sandsynligheden for remission efter kirurgi steg med graden af vægttab, og succesraterne var større blandt patienter, der havde haft type 2-diabetes i mindre end fem år, end blandt dem, som havde haft sygdommen i mere end fem år [4, 22].

Da de kombinerede indgreb har indflydelse på den glykæmiske kontrol på andre og flere måder, end de rent restriktive indgreb har, er det forventeligt, at disse indgreb også mere effektivt medfører remission af type 2-diabetes. Dette illustreres i studiet af Schauer *et al* [19] hvor henholdsvis 27% og 42% af

patienterne opnåede medicinfri remission et år efter *sleeve*-gastrektomi eller gastrisk bypass. Endvidere har man i et nyligt publiceret klinisk randomiseret studie påvist, at netop eksklusionen af duodenum øger chancerne for remission af type 2-diabetes [23]. I dette studie var der opnået remission hos 93% ved etårspfølgning. Endvidere førte gastrisk bypass til et større vægttab og lavere gennemsnitlig HBA_{1c}-niveau end *sleeve*-gastrektomi.

I de nævnte randomiserede kliniske studier fokuserede man ikke i nævneværdig grad på medicinske komplikationer i forbindelse med fedmekirurgi. Nærværende artikel har heller ikke til formål at levere en komplet gennemgang af disse komplikationer, men det kan kort nævnes, at malabsorption, osteoporose og dumpingsyndrom er blandt de vigtigste medicinske komplikationer efter fedmekirurgi [24, 25].

I litteraturen mangler der primært langtidsopfølgning i kontrollerede studier, hvorfor der savnes viden om varigheden af den opnåede reduktion, risiko for kirurgiske og medicinske komplikationer på længere sigt, effekt på livskvalitet og varigheden af denne samt ikke mindst effekt på de type 2-diabetesrelaterede langtidskomplikationer. I sidstnævnte sammenhæng vil det også være interessant at undersøge samfundsøkonomiske konsekvenser af en eventuelt mere aggressiv kirurgisk strategi. Endvidere er de randomiserede kliniske studier udført uden blinding af investigatorene, hvilket må optimeres i kommende studier.

Som anført er det nu i klinisk randomiserede studier påvist, at fedmekirurgiske indgreb generelt og kombinerede indgreb med eksklusion af duodenum i særdeleshed er mere effektive til behandling af type 2-diabetes end optimeret medicinsk behandling. Det synes derfor at være rationelt at lade disse procedurer indgå som en fast del af behandlingen af patienter med type 2-diabetes og overvægt. Dette gælder sandsynligvis for både patienter med et BMI på 25-35 kg/m² [19, 21, 23] og dem med et BMI > 35 kg/m² [20, 21].

Eventuelle gevinster ved de kirurgiske indgreb må naturligvis opvejes med risikoen for både kirurgiske og medicinske komplikationer, ligesom udviklingen i medicinsk antidiabetisk behandling, f.eks. med de nye GLP-1-receptor-analoger, må følges tæt [26]. Operationsbeslutningen bør derfor træffes i samråd med patienten og efter en individuel vurdering foretaget af et multidisciplinært team bestående af både diætister, diabetologer og specialiserede fedmekirurger. Udviklingen på området må følges tæt, bl.a. ved fokus på data fra fedmedatabasen, og af specialiserede fagpersoner må det afgøres, om strategien i Danmark skal ændres.

KORRESPONDANCE: Mads Klein, Virginiavej 4, 4. th., 2000 Frederiksberg.

E-mail: madsklein1@gmail.com

ANTAGET: 12. september 2012

FØRST PÅ NETTET: 3. december 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Forfatterne ønsker at takke Attention™ (attdesign.dk) for hjælp med at udarbejde figurer.

LITTERATUR

1. <http://www.hivehealthmedia.com/world-obesity-stats-2010/> (5. jun 2012).
2. http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Specialplanlaegning/Specialplan_2010/Kirurgi/Fedme_Kirurgi.aspx (5. jun 2012).
3. 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;122:248-56.
4. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-84.
5. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care* 2005;28:2406-11.
6. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *NEJM* 2004;351:2683-93.
7. Dixon JB. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:141-54.
8. Meijer RJ, van Wagenveld BA, Siebert CE et al. Bariatric surgery as a novel treatment for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Arch Surg* 2011;146:744-50.
9. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25:426-57.
10. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
11. Korner J, Inabnet W, Febres G et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:786-95.
12. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;138:159-66.
13. Bagger JJ, Christensen M, Knop FK et al. Therapy for obesity based on gastrointestinal hormones. *Rev Diabet Stud* 2011;8:339-47.
14. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE et al. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:109-15.
15. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care* 2008;31(suppl 2):S290-S296.
16. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008;51:1781-9.
17. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM et al. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation* 2007;14:389-402.
18. Trakhtenbroit MA, Leichman JG, Algahim MF et al. Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery. *Am J Med* 2009;122:435-42.