
Nataša Vidić¹, Aleksandar Đenić²

REMISIJA DIABETES MELLITUSA TIPA 2 KOD GOJAZNIH PACIJENATA

Sažetak: Šećerna bolest predstavlja poremećaj metabolizma ugljenih hidrata koji se u kasnijem toku karakteriše razvojem brojnih komplikacija i pogoršanjem kvaliteta života. Remisija šećerne bolesti tipa 2 (DM2) se definiše kao održavanje glikoregulacije ispod nivoa koji se koristi za postavljanje dijagnoze: glikozilirani hemoglobin (HbA1c) manji od 6% (<42 mmol/mol) i glikemija našte manja od 5.6 mmol/L, tokom godine dana, a bez korišćenja antidiabetesnih lekova. Ključ remisije šećerne bolesti tipa 2 (DM2) je redukcija telesne mase, što može biti rezultat pridržavanja hipokalorijskih dijeta i/ili rezultat hirurškog lečenja–barijatrijskom hirurgijom. Za postizanje remisije šećerne bolesti tipa 2 kod gojaznih pacijenata, koji čine većinu obolelih, savetuje se gubitak minimum 15 kg ili prosečno oko 15% telesne mase. Barijatrijska hirurgija dovodi do značajnog i održivog gubitka telesne mase i remisije šećerne bolesti i do 5 godina nakon intervencije. Faktori koji utiču na postizanje remisije nakon barijatrijske hirurgije su: preoperativna glikemijska kontrola, trajanje bolesti, komplijansa pacijenta, izgubljena telesna masa, tip šećerne bolesti i početne količine visceralnog masnog tkiva. SOS studija je pokazala da su operisani pacijenti imali značajno veći procenat remisije bolesti nego grupa pacijenata koja je tretirana klasičnom modifikacijom životnog stila. Za remisiju bolesti je bila značajnija redukcija težine nego početni BMI. Look AHEAD studija nije uspela da dokaže redukciju kardiovaskularnih događaja promenom životnih navika, ali je jasno pokazala da intenzivna modifikacija životnih navika dovodi do značajnije redukcije telesne mase i bolje kontrole DM2. DiRECT studija je pokazala da je 45,6% pacijenata koji su oboleli od šećerne bolesti tipa 2, a koji su bili na niskokalorijskoj dijeti, ušlo u remisiju DM2 nakon 12 meseci. Ova studija je pokazala da je 64% pacijenata koji su izgubili više od 10kg bila u remisiji DM2 i nakon dve godine. S obzirom na to da je barijatrijska hirurgija skupa metoda, povezana sa komplikacijama i rizicima, potrebno je usmeriti istraživanja na manje agresivne intervencije

¹ Nataša Vidić, Zdravstveni centar Užice, natasa.neskovic977@gmail.com

² Aleksandar Đenić, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, djenic.cigota@gmail.com

u cilju postizanja remisije ove bolesti, što bi imalo značajne benefite kako na same pacijente tako i na celokupan zdravstveni sistem.

Gljučne reči: diabetes mellitus tipa 2, remisija šećerne bolesti, hipokalorijska dijeta, barijatrijska hirurgija

Šećerna bolest tipa 2 (lat. *diabetes mellitus typ 2*, DM2) predstavlja poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, koji je od strane ADA (engl. *American Diabetes Association*, ADA) definisan kao kompleksno, hronično oboljenje koje zahteva kontinuiranu medicinsku negu i multifaktorijalnu strategiju za postizanje optimalne glikemijske kontrole. (1) Generalno, DM2 se smatra progresivnom, neizlečivom i doživotnom bolešću, a lečenje je tradicionalno do sada bilo usmereno na postizanje optimalne glikemijske kontrole i prevenciju komplikacija, koje su posledica hiperglikemije. (2)

Nakon porasta broja gojaznih osoba obolelih od DM2 koji su lečeni barijatrijskom hirurgijom zapažena je mogućnost postizanja remisije kod određenih pacijenata. ADA je definisala remisiju DM2 kao: „Postizanje glikemije ispod nivoa definisanog praga za dijagnozu dijabetesa u odsustvu aktivnog farmakološkog ili hirurškog tretmana”. Za sada ne postoji konsenzus za kriterijume remisije dijabetesa, ali se većina studija oslanja na preporuke Američkog udruženja dijabetologa (ADA), koja definiše remisiju bolesti, kao održavanje parametara glikoregulacije ispod nivoa koji se koristi za postavljanje dijagnoze: glikozilirani hemoglobin (HbA1c) manji od 6% (<42 mmol/mol) i glikemija našte manja od 5.6 mmol/L, tokom godine dana, a bez korišćenja antidijabetesnih lekova.

Ovo udruženje klasifikuje remisiju DM2 u tri entiteta:

- Parcijalna remisija se definiše kao održavanje glikoregulacije na suboptimalnom nivou, odnosno da je nivo glikoziliranog hemoglobina manji od 6,5%, a glikemija našte između 5,6-6,9 mmol/L, bez farmakološke terapije duže od jedne godine.
- Kompletna remisija se definiše kao održavanje parametara glikoregulacije u opsegu normalnih vrednosti, tj HbA1c manji od 5,7%, glikemija našte manja od 5,6 mmol/L, bez farmakološke terapije, a u trajanju od minimum jedne godine.
- Produžena remisija DM2 se odnosi na održavanje kompletne remisije duže od pet godina. (3)

Budući da je jedan od glavnih patofizioloških mehanizama u nastanku DM2 – gojaznost, koju prati insulinska rezistencija, smatra se da je ključ u postizanju remisije redukcija telesne mase, koja se može postići intenzivnom modifikacijom životnih navika i/ili hirurškim lečenjem gojaznosti. Za postizanje remisije šećerne bolesti tipa 2 kod gojaznih pacijenata, koji čine većinu obolelih, savetuje se gubitak minimum 15 kg ili prosečno oko 15% telesne mase.

BARIJATRIJSKA HIRURGIJA

Hirurško lečenje gojaznosti poznato je i kao metabolička ili barijatrijska hirurgija. Indikovana je kod gojaznih osoba sa BMI (engl. *body mass index*, BMI) većim od 40 kg/m², ili sa BMI većim od 35 kg/m² sa prisutnim komorbiditetima, kod osoba starijih od 18 g i mlađih od 60 godina. Kod pojedinih pacijenata koji imaju BMI 30–35 kg/m² može se razmotriti hirurgija, pre svega restriktivne metode. Barijatrijska hirurgija dovodi do značajnog i održivog gubitka telesne mase i remisije šećerne bolesti i do 5 godina nakon intervencije. (4, 5)

Ove hirurške intervencije se mogu podeliti na restriktivne procedure (procedure kojima se smanjuje zapremina želuca), malapsorpcione procedure (kojima se smanjuje apsorpcija hranljivih materija) i kombinovane procedure. (5, 6) U pogledu trajanja, ove operacije se dele na reverzibilne i ireverzibilne. (5) Reverzibilne se obično koriste u lečenju umerene gojaznosti ili kao priprema za izvođenje neke ireverzibilne barijatrijske procedure.

Restriktivne intervencije su:

- Podesiva želudačna traka je najmanje invazivna metoda koja je čisto restriktivna. Ona dovodi do redukcije unosa hrane postavljanjem trake na fundus želuca gde se formira mali džep (pouch) veličine palca, zapremine 10–15 cm³ u koji dospeva hrana.
- Želudačna „sleeve” resekcija ili leva vertikalna gastrektomija je metoda kojom se vertikalno odstranjuje deo želuca i redukuje se njegova zapremina na 20–25% prvobitne, a samim tim onemogućava prekomerni unos hrane. Pri intervenciji se ostavlja pilorična valvula, tako da je varenje nepromenjeno. Ovom intervencijom se odstranjuje fundus želuca čije ćelije luče grelin (hormon gladi) i na taj način se smanjuje apetit, a usled ubrzanog prolaska hrane kroz suženi želudac indukuje se lučenje GLP1 (engl. *glucagon like peptide1*, GLP1) i polipeptida YY (engl. *polypeptide YY*, PYY), koji stimulišu lučenje insulina i izazivaju osećaj sitosti. (7)
- „Želudačna imbrikacija”, odnosno naboranost, jeste relativno nova barijatrijska metoda kojom se vrši plikacija velike krivine želuca i on se sužava stvarajući tako oblik uske cevi, sličnog je izgleda kao “sleeve” resekcija, samo što se ne odstranjuje i ne seče organ.

Kombinovane metode barijatrijske hirurgije

Operacija čiji je cilj da se ograniči unos hrane i smanji njena resorpcija je gastrični bajpas (engl. *Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB). Ona se izvodi tako što se želudac

hirurški deli na dva dela, proksimalni – manji, tzv. gastrični rezervoar, i drugi – slepo zatvoreni ostatak želuca koji se nastavlja na duodenum i proksimalni jejunum. Ovom resekcijom postiže se restriktivni efekat. Malapsorpcija se obezbeđuje kreiranjem dugačke Roux vijuge koja spaja gastrični rezervoar sa ostatkom jejunuma.

Dominantno malapsorptivne metode barijatrijske hirurgije

“Biliopancreatic diversion” i duodenalni “switch” predstavljaju primarno malapsorptivne procedure koje podrazumevaju horizontalno uklanjanje želuca, pri čemu se stvara vreća koja se povezuje sa tankim crevom. Osnovni koncept malapsorptivnih operacija je u smanjenju apsorptivne površine, tj. dužine tankog creva, što dovodi do smanjenja telesne mase. Što je veći segment creva premošćen, odnosno što je veći deo želuca uklonjen, to je gubitak telesne mase izraženiji.

MEHANIZAM REMISIJE DM2 NAKON HIRURŠKOG LEČENJA GOJAZNOSTI

Metabolička hirurgija ima sposobnost da indukuje i održava značajan gubitak telesne mase različitim mehanizmima, koji uključuju: kalorijsku redukciju koja je rezultat anatomske remodelovanja gastrointestinalnog trakta, povećanjem termogeneze indukovane obrokom, modulacijom hipotalamičkih centara za regulaciju apetita i energetskog balansa, promenom navika u ishrani, kao i promenom crevo–mozak signalnih puteva. (9)

Poboljšanje glikemijske kontrole nastaje odmah, unutar par sati do sedam dana od hirurške intervencije i pre gubitka telesne mase, kao odgovor na enteroendokrine promene koji su rezultat promenjenog toka crevnog sadržaja. Kasnijem održavanju metaboličke ravnoteže doprinosi kalorijska restrikcija. (10, 11)

Glavni patofiziološki mehanizmi koji posreduju pozitivne efekte metaboličke hirurgije su: povećanje insulinske senzitivnosti (pre svega na nivou jetre i mišića), popravljavanje funkcije beta ćelija, promene u sekreciji žučnih kiselina (redukuju hepatičnu glukoneogenezu i povećavaju intestinalnu glukoneogenezu u delovima bez žučnih kiselina), promena sastava i modifikacija crevne mikroflore, povećavanje preuzimanja glukoze na nivou gastrointestinalnog trakta (što je bitno u postprandijalnoj kontroli glikemije) i povećanje količine mrkog masnog tkiva. (12)

Najznačajniji mehanizam remisije DM2 je smanjenje telesne mase nakon operacije (13). Rapidno poboljšanje hepatičke insulinske sezivnosti u kratkom roku nakon operacije rezultat je intenzivne redukcije kalorijskog unosa, dok je popravljavanje insulinske senzitivnosti posledica gubitka telesne mase. Prva faza insulinske sekrecije i inkretinski efekat se brzo oporavlja nakon metaboličke hirurgije, posebno nakon

gastročnog bajpasa (RYGB). Uspostavljanjem anastomoze i brza isporuka nesvarene hrane od želuca do tankog creva uslovljava brzo povećanje cirkulišućih nivoa inkretina: GLP-1 (engl. *glucagone like peptide 1*, GLP-1) i GDIP (engl. *glucose-dependent insulinotropic peptide*, GDIP), koji uslovljavaju oslobađanje insulina i poboljšanje funkcije beta ćelije. Povećana sekrecija GLP-1, PYY, GDIP i oksintomodulina menjaju energetske metabolizam, kao i posledično smanjenje grelina koji suprimuje signale gladi. (13, 14)

Faktori koji utiču na postizanje remisije nakon barijatrijske hirurgije su: preoperativna glikemijska kontrola, trajanje bolesti, komplikacija pacijenta, izgubljena telesna masa, tip šećerne bolesti i početne količine visceralnog masnog tkiva. *Wang* i saradnici su u skorašnjoj metaanalizi 15 studija ($n = 1,753$) pokazali da su starije životno doba, duže trajanje dijabetesa, upotreba insulina i lošija kontrola bolesti povezani sa manjom verovatnoćom remisije dijabetesa, a da pol i početni indeks telesne mase (BMI) nemaju značaja za postizanje remisije. (15) Koriste se i različiti modeli za predikciju remisije DM2 posto operativno: kao što su DiaRem score, ABCD score i dr. (16)

Jedna od najznačajnijih studija koja je ispitala uticaj metaboličke hirurgije na mortalitet bila je SOS studija (Swedish Obese Subjects study), koja je pratila 3.485 pacijenata. Ova studija je pokazala da je incidenca DM2 značajno niža u operisanoj nego u kontrolnoj grupi (na konvencionalnoj terapiji). Operisani pacijenti su imali značajno viši procenat remisije bolesti nego grupa pacijenata koja je tretirana klasičnom modifikacijom životnog stila. Za remisiju bolesti bila je značajnija redukcija težine nego početni BMI. (17) Nakon 2 godine praćenja, 72% pacijenata izlečenih hirurijom je bilo u remisiji. (18) Slične rezultate pokazale su i studije koje su se kasnije bavile sličnom tematikom. (19, 20) Najnoviji rezultati koje je objavio Madsen 2019. godine, koji je pratio uticaj gastročnog bajpasa (RYGB) hirurgije na remisiju DM2 na kohorti od 1.111 obolelih od DM2, ukazali su da se remisija DM2 postiže kod 3/4 operisanih, a da su negativni prediktori: trajanje DM2 duže od 2 godine, životno doba preko 50 godina, upotreba drugih lekova osim metformina i HbA1c veći od 7%. (21)

REMISIJA DM2 PROMENOM ŽIVOTNIH NAVIKA

Više studija je pratilo uticaj promena životnih navika (primena niskokalorijske ishrane i dozirane fizičke aktivnosti) gojaznih pacijenata na remisiju DM2.

Nekoliko studija je pokazalo poboljšanje metaboličke kontrole kod pacijenata sa DM2, restrikcijom unosa kalorija, upotrebom niskokalorijske-VLCD dijeta (engl. *very low calorie diet*, VLCD). (22, 23)

Kod gojaznih pacijenata poboljšanje insulinske senzitivnosti zapaža se već nakon sedam dana primene niskokalorijske dijeta (VLCD), dok se insulinska sekrecija oporavlja oko osme nedelje. (24) Stepem remisije je veći kod onih koji su izgubili više kilograma. (25)

Niskokalorijske dijetete su se kroz brojne studije pokazale kao efikasne u postizanju remisije DM2 koja se održava do dve godine. Dijete su efikasnije kod osoba kod kojih imamo kraće trajanje bolesti, a potrebno je da imamo značajnu redukciju kalorijskog unosa kako bi se postigla remisija.

Studije su pokazale da vremenom nastaje metabolička adaptacija na kalorijsku restrikciju, pa se energetske balans ponovo usmerava na vraćanje izgubljene telesne mase. (26)

Look AHEAD studija, koja je objavljena 2003. godine (engl. *action for HEAalth in diabetes*, Look AHEAD), nije uspela da dokaže redukciju kardiovaskularnih događaja promenom životnih navika (što je bio primarni cilj), ali je jasno pokazala da intenzivna modifikacija životnih navika dovodi do značajnije redukcije telesne mase i bolje kontrole DM2. Ova studija pokazala je da je vrlo teško kontrolisati telesnu masu samo modifikovanjem životnih navika. Prosečan gubitak telesne mase se smanjuje tokom vremena: sa 8,6% na kraju prve godine, na 4,7% na kraju četvrte godine, a vremenom se smanjuje i broj pacijenata koji su postigli remisiju DM2 sa 12% na 7%. (27)

Početak 2019. godine objavljeni su rezultati DiRECT studije (engl. *Diabetes Remission Clinical Trial*, DiRECT), koja je pratila 306 prekomerno uhranjenih ispitanika koji se leče od DM2 kraće od 6 godina. Ispitivana grupa je imala specijalan jelovnik koji se menjao kroz 3 faze, od kojih je uvodna bila na 850 kCal, a zatim su nastavili restrikcijom dijetom. Prvi rezultati nakon godinu dana pokazali su remisiju DM2 kod 45,6% pacijenata koji su učestvovali u studiji. Ova studija je pokazala da je 64% pacijenata koji su izgubili više od 10 kg bila u remisiji DM2 i nakon dve godine. (28)

Dijeta sa restrikcijom ugljenih hidrata (engl. *Carbohydrate-Restricted Diets*, LC) je vrsta dijetete koja se zasniva na promeni unosa makroelemenata – restrikcija ugljenih hidrata, a povećan unos proteina. Postoje dva osnovna tipa ove dijetete: jedna sa redukcijom ugljenih hidrata na manje od 130 g, a druga varijanta sa veoma niskim nivoom ugljenih hidrata – manje od 20 do 30 g dnevno. Proteini su zastupljeni sa oko 20% dnevnog kalorijskog unosa. Ove dijetete preporučene su za ishranu obolelih od DM2 na osnovu preporuka ADA (American Diabetes Association). (29)

ZAKLJUČAK

Intenzivnom modifikacijom životnih navika kod gojaznih pacijenata i hirurškim lečenjem gojaznosti moguće je postići remisiju šećerne bolesti, a trajanje remisije zavisi od stepena redukcije telesne mase i dužine održavanja težine na optimalnom nivou. Za uspostavljanje dobrog terapijskog odgovora neophodna je edukacija pacijenata o značaju redukcije telesne mase kao osnovnom mehanizmu za postizanje remisije i prihvatanja modifikacije životnih navika kao sastavnog dela lečenja. Budući

da je barijatrijska hirurgija skupa metoda, povezana sa komplikacijama i rizicima, potrebno je usmeriti istraživanja na manje agresivne intervencije u cilju postizanja remisije ove bolesti, što bi imalo značajne benefite kako na same pacijente tako i na celokupan zdravstveni sistem.

REFERENCE

1. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of diabetes*. 2017; 9(4): 320–24.
2. Tangelloju S, Little BB, Esterhay RJ, Brock G, LaJoie AS. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) “Remission” in Non-bariatric Patients 65 Years and Older. *Front Public Health*. 2019; 12(7): 82.
3. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes care*. 2009; 32(11): 2133–35.
4. Bjelovic M, Polovina S. Surgical treatment of obesity from bariatric to metabolic surgery. *CIBID* 2016; 41–54.
5. Larsen R, Kronenberg H. et al. *Williams textbook of endocrinology* 12th edition. Elsevier Saunders. 2011; 1650–52.
6. NHLBI Obesity Education Initiative. *The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. 2000; NIH Publication Number 00-4084.
7. Brethauer SA, Schauer P, Shirmer B. *Minimally Invasive Bariatric Surgery*. New York Springer. 2015; 232–44.
8. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 8: 1–125.
9. Koliaki C, Liatis S, Le Roux CW, Kokkinos, A. The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC endocrine disorders*. 2017; 17(1): 50.
10. Hallberg S, Gershuni V, Tamara L, Hazbun T, Athinarayanan S. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*. 2019; 11(4): 766.
11. Umphonsathien M, Prutanopajai P, Aiam-O-Ran J, Thararoop T, Karin A, Kanjanapha C et al. Immediate and long-term effects of a very-low-calorie diet on diabetes remission and glycemc control in obese Thai patients with type 2 diabetes mellitus. *Food Sci Nutr*. 2019; 7(3):1113–22.
12. Rachel L, Batterham, David E. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery Cummings. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 893–901.
13. Pappachan JM, Viswanath AK. Metabolic surgery: A paradigm shift in type 2 diabetes management. *World J Diabetes*. 2015; 6(8): 990–98.
14. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 346(21):1623–30.

15. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 861–77.
16. Park JY. Prediction of Type 2 Diabetes Remission after Bariatric or Metabolic Surgery. *J Obes Metab Syndr*. 2018; 27(4): 213–22.
17. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström C.D, Torgerson J. et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015; 58(7): 1448–53.
18. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351(26): 2683–93.
19. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier, CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366(17): 1567–76.
20. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L. et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366 (17): 1577–85.
21. Madsen LR, Baggesen LM, Richelsen, Thomsen, RW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia*. 2019; 62(4): 611–20.
22. Baker S, Jerums G, Proietto J. Effects and clinical potential of very-low-calorie diets (VLCDs) in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 85(3): 235–42.
23. Henry R, Gumbiner B. Benefits and limitations of very-low calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes Care*. 1991; 14(9): 802–23.
24. Lim EL, Hollingsworth K, Aribisala S, Chen J, Mathers C, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011; 54(10): 2506–14.
25. Steven S, Lim L, Taylor R. Population response to information on reversibility of Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013; 30(4): 135–38.
26. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R. et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after “The Biggest Loser” competition. *Obesity*. 2016; 24 (8): 1612–19.
27. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;308(23): 2489–96.
28. Lean M, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L. et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018; 391 (10120): 541–51.