

Динаміка секреції глюкагоноподібного пептиду-1 після лапароскопічної рукавної резекції шлунка у хворих на цукровий діабет 2-го типу, асоційованого з ожирінням

І.М. Тодуров, С.В. Косюхно, А.В. Перехрестенко, О.О. Калашніков, О.А. Потапов, О.І. Плегуца

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ;
e-mail: plehutsamd@gmail.com

Лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ) – ефективний метод лікування ожиріння, ускладненого цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Нині механізми компенсації ЦД2 після ЛРРШ ще чітко не визначені. Метою нашого дослідження було вивчити вплив ЛРРШ на секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням. Вміст ГПП-1 у плазмі оцінювали натщесерце, через 15, 30, 60 та 90 хв після стандартного попереднього вуглеводного навантаження на сніданок, яке включало 125 мл збалансованого високоенергетичного білка Nutricia Nutridrink. Обстеження проводили перед операцією, на 4-ту післяопераційну добу та через 3 міс після операції. У 7 пацієнтів ЦД2 діагностовано вперше, у 3 – діабетичний анамнез становив 2 роки, в одного пацієнта – 3,5 років та ще в одного – 10 років. Середній вміст глікованого гемоглобіну до операції сягав $7,7 \pm 1,6\%$, через 3 міс після ЛРРШ – $5,9 \pm 0,4\%$. Концентрація ГПП-1 через 30 хв після вуглеводного навантаження до операції становила $6,7 \pm 0,9$ нг/мл, на 4-ту добу після ЛРРШ вона сягала $9,6 \pm 0,2$ нг/мл, що статистично достовірно відрізнялося від значень у доопераційному періоді, а через 3 міс підвищилася до $13,7 \pm 0,3$ нг/мл. Таким чином, ЛРРШ призводить до раннього та значного збільшення постпрандіальної секреції ГПП-1 у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням. Швидке післяопераційне поліпшення показників вуглеводного обміну вказує на важливість інкретинового ефекту ЛРРШ у реалізації механізмів ранньої компенсації ЦД2 та пояснює метаболічну активність цієї операції.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, асоційований з ожирінням; бариатрична хірургія; лапароскопічна рукавна резекція шлунка; глюкагоноподібний пептид-1.

ВСТУП

Інкретини – гормони шлунково-кишкового тракту [1], що виділяються клітинами слизової оболонки кишечника у відповідь на пероральний прийом поживних речовин/вуглеводів, стимулюють глюкозозалежну секрецію інсуліну та пригнічують надлишкову продукцію глюкагону, а також сприяють (в експерименті на тваринних моделях) збільшенню маси β -клітин підшлункової залози [2–6]. Дослідження останніх років переконливо продемонстрували, що інкретини відіграють важливу роль у регуляції гомеостазу глюкози

та сприяють компенсації цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), асоційованого з ожирінням, після виконання метаболічних оперативних втручань вже в ранньому післяопераційному періоді, тобто задовго до потенційної реалізації масозалежних механізмів нормалізації вуглеводного обміну [7–11].

Нині найпоширенішою бариатричною/метаболічною операцією за узагальненими даними міжнародної федерації хірургії ожиріння (IFSO) [12], є лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ, РРШ) [13], що демонструє високу ефективність у лікуванні, в

© І.М. Тодуров, С.В. Косюхно, А.В. Перехрестенко, О.О. Калашніков, О.А. Потапов, О.І. Плегуца

тому числі ЦД2. Схема операції зображена на рис. 1. Разом з цим активна наукова дискусія останніх років розгорнулася навколо механізмів ефективності вказаної операції. Адже одні дослідники акцентують увагу виключно на гастрорестриктивному ефекті РРШ, ставлячи її в один ряд із класичними методиками бандажування шлунка та гастроплікації, інші – спростовують це доволі усталене переконання, підкреслюючи той факт, що далеко не всі метаболічні ефекти РРШ можна пояснити виключно обмеженням об'єму та енергетичної цінності вживаної їжі та вказуючи на необхідність більш глибокого вивчення впливу зазначеного втручання на «інкретиновий статус» пацієнтів [13].

Мета нашої роботи – дослідити вплив ЛРРШ на секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) у хворих на ЦД2, що асоційований з ожирінням.

МЕТОДИКА

У це проспективне дослідження було включено 12 хворих з ЦД2, що асоційований з

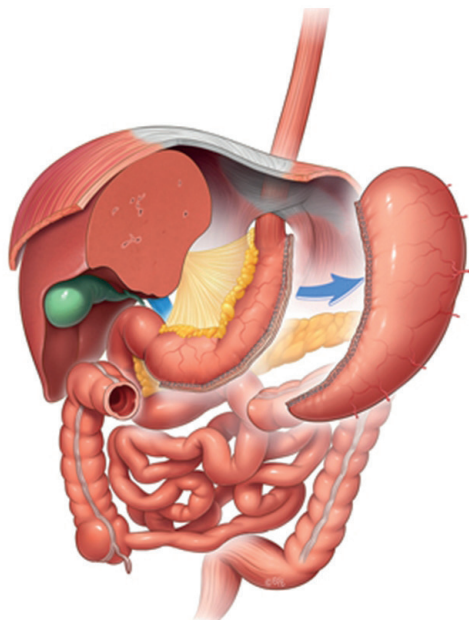


Рис. 1. Схематичне зображення лапароскопічної рукавної резекції шлунка (дані IFSO – <https://www.ifso.com/sleeve-gastrectomy/>)

ожирінням, яким протягом 2018–2020 рр. було виконано ЛРРШ. Обов'язковою умовою була добровільна письмова згода обстежених на участь у цих дослідженнях.

Вміст ГПП-1 у плазмі крові визначали натще (на тлі 12-годинного нічного голодування) та через 15, 30, 60 та 90 хв після стандартного вуглеводного навантаження на сніданок, який включав 125 мл збалансованої високоенергетичної (300 ккал/125 мл) готової суміші для ентерального харчування Nutricia Nutridrink Protein. Вищевказане визначення проводили напередодні оперативного втручання, на 4-ту добу, а також через 3 міс після операції. В процесі проведення дослідження пацієнтам забороняли курити та фізичні навантаження.

Дослідження проводили з використанням імуноферментної системи, яка складається із: рідера-зчитувача мікропланшета MR-96A («Mindray», Китай); термо-шейкера PST-60HL-4 («Biosan», Литва) та промивача мікропланшет MW-12A («Mindray», Китай). Кров забирали методом пункції із ліктьової вени за допомогою вакутайнерів з ефектом посиленого згортання крові («Vacutest KIMA», Італія). Не пізніше ніж через 2 год після забору крові зразки центрифугували протягом 15 хв при 8°C за допомогою центрифуги при 1000 об/хв («MPW-M-Universal», Польща). Отримані сироватки відбирали та зберігали до постановки реакції при –20°C. Визначали вміст ГПП-1 методом сендвіч-ELISA з використанням реагентів виробника «Elabscience» (США).

Додатково визначали концентрації інсуліну, глюкози, глікованого гемоглобіну та С-пептиду, а також розраховували НОМА-IR. Зразки крові відбирали як зазначено вище. Проби центрифугували протягом 10 хв при 22°C за допомогою центрифуги MPW-M-Universal при 2000 об/хв. Дослідження проводили не пізніше ніж 2 год з моменту забору крові на автоматичному біохімічному аналізаторі закритого типу BS-240 («Mindray», Китай) для глюкози (глюкозооксидазний

метод) та глікованого гемоглобіну (ферментативний хімічний аналіз) та на автоматичному хемілюмінісцентному аналізаторі закритого типу CL-1000i («Mindray», Китай) для С-пептиду та інсуліну (хемілюмінісцентний імуноаналіз).

Діапазон нормальних значень інсуліну у сироватці крові становив 2,2–25,0 мкМО/мл, С-пептиду натще 1,0–4,8 нг/л, глюкози натще 4,2–6,1 ммоль/л, глікованого гемоглобіну – <6,5%. Діагноз ЦД2 встановлювали при вмісті глікованого гемоглобіну $\geq 6,5\%$.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням методів варіаційної та описової статистики за допомогою пакета статистичного аналізу SPSS Statistics, версія 23. Застосували статистичні показники середніх величин (M) та середнє квадратичне відхилення (SD). Для оцінки статистично значимих відмінностей середніх значень кількісних ознак, що підлягають закону нормального розподілу, застосовували параметричні методи оцінки у залежних групах (критерій t Стьюдента). Розбіжності отриманих результатів вважали вірогідними при $P < 0,05$, що забезпечує 95%-й рівень імовірності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати передопераційного обстеження. У дослідження було включено по шість жінок та чоловіків, середній вік яких становив $53,1 \pm 8,0$ років (від 39 до 68 років). Середні значення зросту пацієнтів були $172,3 \pm 10,7$ см (від 156 до 188 см), маси тіла – $161,9 \pm 44,4$ кг (від 113 до 255 кг), індексу маси тіла (ІМТ) – $54,6 \pm 14,6$ кг/м² (від 37,8 до 82,3 кг/м²). Розраховане за формулою Devine середнє значення ідеальної маси тіла хворих та середній надлишок маси тіла становили $66,1 \pm 11,6$ кг (від 48,8 до 82,0 кг) та $95,8 \pm 43,4$ кг (від 43,4 до 188 кг) відповідно. У 7 хворих (58,4%) ЦД2 був діагностований вперше в хірургічному стаціонарі, у 3 (25%) – діабетичний анамнез сягав 2 років, в одного (8,3%) – 3,5 років та ще в одного (8,3%) – 10 років. Рівень

глікемії натще у включених в дослідження хворих зареєстровано в діапазоні від 5,9 до 13,0 ммоль/л із середнім значенням $8,5 \pm 2,5$ ммоль/л. При цьому нормоглікемію натще було зафіксовано тільки у 3 пацієнтів (25%).

Середні значення вмісту глікованого гемоглобіну становили $7,7 \pm 1,6$ % (від 6,5 до 11,37%). При цьому у 6 пацієнтів (50%) ЦД2 був у стадії компенсації (вміст глікованого гемоглобіну <7,0%), у 4 (33,3%) – декомпенсації (вміст глікованого гемоглобіну >7,5%), у 2 (16,7%) – субкомпенсації (вміст глікованого гемоглобіну 7,0 – <7,5%). Вміст С-пептиду у дослідженій популяції хворих становив $3,9 \pm 1,8$ нг/мл (від 1,2 до 7,5 нг/мл), інсуліну – $26,3 \pm 14,3$ мкОд/мл (від 7,1 до 49,1 мкОд/мл), НОМА-IR – $10,0 \pm 6,7$ (від 2,2 до 26,5). Концентрація ГПП-1 натще до операції сягла $6,3 \pm 0,9$ нг/мл.

Варто зауважити, що до виконання оперативного втручання характерною лабораторною ознакою хворих на ЦД2 було суттєве зниження «інкретинової відповіді» на вуглеводне навантаження, що відобразилось у незначному, недостовірному збільшенні постпрандіальних (через 15, 30, 60 та 90 хв після прийому сніданку) концентрацій ГПП-1 (рис. 2).

Середній час виконання ЛРРШ був 154 ± 53 хв (від 100 до 265 хв). Крововтрата під час виконання операції була мінімальна та в

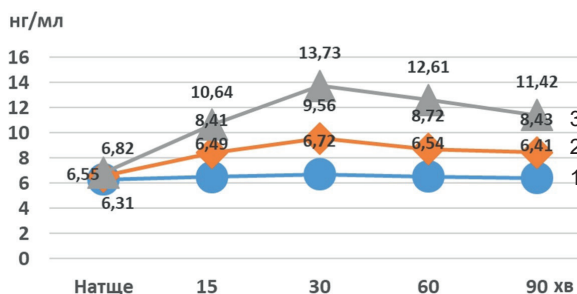


Рис. 2. Порівняння динаміки вмісту глюкагоноподібного пептиду-1 у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням до та після лапароскопічної рукавної резекції шлунка; 1 – до операції, 2 – 4-та післяопераційна доба, 3 – 3 міс після операції

жодному з випадків не перевищувала 200 мл. Відстань від пілоруса до початку лінії резекції шлунка була $41,2 \pm 1,5$ мм (від 38 до 43 мм). Об'єм видаленої частини шлунка, який було досліджено у 7 пацієнтів, у середньому сягав 1692 ± 606 мл (від 550 до 2200 мл).

Післяопераційні результати. На 4-ту добу післяопераційного періоду зафіксовано суттєве (порівняно з передопераційними значеннями) зниження середнього рівня глікемії до $7,1 \pm 1,9$ ммоль/л (від 4,8 до 10,5 ммоль/л) з нормальними (<6,6 ммоль/л) значеннями показника у 7 (58,3%) пацієнтів, що засвідчило суттєве (у 2,3 раза) зростання питомої ваги хворих з нормоглікемією натще порівняно з передопераційним періодом ($P = 0,013$). Через 3 міс після ЛРРШ вміст глюкози натще у всіх пацієнтів нормалізувався до $5,8 \pm 0,4$ ммоль/л (від 5,3 до 6,4 ммоль/л), що було достовірно нижчим, ніж до операції та у ранньому післяопераційному періоді ($P = 0,001$ та $P = 0,028$). Вміст глікованого гемоглобіну через 3 міс після ЛРРШ становив $5,9 \pm 0,4$ % (від 5,4 до 6,4 %) порівняно з передопераційними результатами ($P = 0,001$).

Динаміка вмісту ГПП-1 натще – середнє значення $6,6 \pm 0,2$ нг/мл на 4-ту добу та $6,8 \pm 0,2$ нг/мл через 3 міс після операції, засвідчила тенденцію до незначного підвищення секреції означеного інкретину у пацієнтів без досягнення рівня статистичної значимої різниці між показниками порівняно з передопераційним періодом ($P = 0,405$ та $P = 0,105$). Натомість постпрандіальні концентрації ГПП-1 суттєво підвищилися (порівняно з

передопераційними результатами) у відповідні часові проміжки після прийому їжі. При цьому вказаний ефект спостерігався вже з 4-ї доби післяопераційного періоду та стійко зберігався протягом 3 міс після ЛРРШ (див. рис. 2). На 4-ту добу після ЛРРШ концентрація ГПП-1 через 30 хв після вуглеводного навантаження становила $9,6 \pm 0,2$ нг/мл, ($P < 0,001$ щодо значень у доопераційному періоді), а вже через 3 міс на 30-ту хвилину вона підвищилася до $13,7 \pm 0,3$ нг/мл ($P = 0,001$).

Слід виміряти вірогідну різницю концентрацій ГПП-1, виміряну натще та через 15, 30, 60 і 90 хв після прийому їжі. Це дало змогу зафіксувати максимальний приріст (Δ) у часовому проміжку 0–30 хв (пік постпрандіальної секреції) як на 4-ту добу, так і через 3 міс після ЛРРШ (таблиця).

Як відомо, ГПП-1 є одним із основних постпрандіальних гормонів шлунково-кишкового тракту та відноситься до інкретинової системи, стимулюючи глюкозозалежне вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози, експресію гена преінсуліну, одночасно пригнічуючи секрецію глюкагону α -клітинами [15]. До позапанкреатичних його ефектів відносять зменшення секреції соляної кислоти у шлунку безпосередньо внаслідок інгібування парієтальних клітин та опосередковано через стимуляцію секреції соматостатину (SST) D-клітинами [16]. ГПП-1 може також затримати або навіть знижувати кількісні втрати клітин острівців Лангерганса через пригнічення апоптозу, стимуляції проліферації β -клітин та захищаючи від впливу оксидативного стресу [17].

Зміни вмісту глюкагоноподібного пептиду-1 (Δ ГПП-1) у хворих на цукровий діабет 2-го типу, асоційований з ожирінням, до операції, на 4-ту добу та через 3 міс після лапароскопічної рукавної резекції шлунка

Часові проміжки, хв	Δ ГПП-1, нг/мл		
	До операції	4-та доба після операції	3 міс після операції
0–15	$0,18 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,64^*$	$3,82 \pm 0,26^*$
0–30	$0,41 \pm 0,03$	$3,01 \pm 0,30^*$	$6,91 \pm 0,35^*$
0–60	$0,23 \pm 0,08$	$2,17 \pm 0,31^*$	$5,79 \pm 0,41^*$
0–90	$0,13 \pm 0,09$	$1,88 \pm 0,62^*$	$4,60 \pm 0,45^*$

* $P < 0,01$ відносно значень до операції

Вміст ГПП-1 значною мірою впливає на харчову поведінку за допомогою декількох встановлених механізмів, включаючи ЦНС. Частково це пов'язано з його впливом на перистальтику кишечника. Однак уже у дослідженнях van Dijk та співавт. [18] було встановлено безпосередній вплив на центри голоду у гіпоталамусі, та визначені рецептори ГПП-1 у специфічних ядрах гіпоталамуса. В експериментальних роботах гостре введення ГПП-1 людям та лабораторним гризунам спричиняє насичення та зменшує загальне споживання калорій, тоді як антагоніст ГПП-1, екзендин 9-39, пригнічував дію ГПП-1, викликаючи зворотний ефект [19].

Беручи до уваги зростання кількості хворих на ЦД2, асоційованого з ожирінням, що носить пандемічний характер, важливо визначити взаємозв'язок РРШ із динамікою постпрандіальної секреції ГПП-1. ЛРРШ була запропонована як перший крок при двоетапному хірургічному лікуванні ожиріння та ЦД, щоб мінімізувати ризики для пацієнтів з ІМТ > 55 кг/м², а згодом і як етап виконання лапароскопічних шунтуючих оперативних втручань [20]. Однак зараз така операція зайняла провідну позицію серед усіх бариатричних та метаболічних втручань, і це пов'язано із низкою факторів, що в свою чергу забезпечує оптимальний баланс безпеки та ефективності.

Важливо зауважити, що при виконанні РРШ пересічення великої кривини починається на рівні 4 см від пілоричного жома та продовжується на калібрувальному зонді діаметром 36 Fg у напрямку до кута Гіса, що унеможливорює денервацію шлункової трубки [19]. Основні стовбури та гілки nn. vagi не пересікаються, адже передній та задній блукаючі нерви йдуть по ходу малого чепця та малої кривини шлунка [21].

Під час виконання ЛРРШ окрім великої кривизни, видаляється все дно шлунка в якому містяться клітини APUD-системи, що відповідають за секрецію греліну (гормону голоду), який також впливає на рівень секреції ГПП-1 внаслідок як активації інкре-

тинової системи, так і прискорення пасажу по шлунково-кишковому тракту (ШКТ) після вказаної операції. Важливо зауважити, що після ЛРРШ, моторна функція ШКТ не страждає, адже мультифокальна локалізація водія ритму ШКТ забезпечує фізіологічну моторну функцію останнього, навіть після зазначеного оперативного втручання.

Бариатрична хірургія, зокрема РРШ, рекомендовані для пацієнтів молодшої вікової групи, оскільки їх виконання зменшує вірогідність розвитку макро- та мікрovasкулярних подій, все більше з'являється аргументів "за" для старшої вікової групи. Так, у працях Bartosiak [22] було встановлено, що ЛРРШ є безпечною та ефективною опцією навіть у пацієнтів старших за 60 років, із рівнем ускладнень не перевищуючи групу пацієнтів вікової категорії до 40 років. У таких пацієнтів було встановлено зменшення рівня прийому протидіабетичних препаратів та антигіпертензивних засобів. Однак запланована як ізольована гастрорестриктивна операція, РРШ виявилася досить ефективною у лікуванні ЦД2 [23].

Так, у систематичному огляді, проведеному Brethauer та співавт. [24] до якого було включено 10 досліджень із 754 пацієнтами після РРШ з фокусом на супутніх захворюваннях, було встановлено, що рівень ремісії ЦД2 становив 56%, а у 37% було констатовано покращення вуглеводного обміну. У систематичному огляді Gill та співавт. [25], що включав 27 досліджень (673 пацієнтів), рівень ремісії ЦД2 становив 66,2%, покращення показників вуглеводного обміну було у 26,9% пацієнтів.

На відміну від виключно гастрорестриктивних оперативних втручань, таких як вертикальна гастропластика або кероване бандажування шлунка, рукавна його резекція пришвидшує евакуацію їжі із шлункової трубки та пришвидшення пасажу по шлунково-кишковому тракту [13], доповнюючи механізми та промотуючи інкретиновий ефект. Однак цим механізми її ефективності

не обмежуються, значною мірою поєднуючись зі змінами гормонального профілю. Виконання РРШ призводить до підвищення рівня постпрандіальної секреції ГПП-1, що можна пояснити гіпотезою “задньої” кишки.

Загальновідомо, що ЦД2 характеризується дефектами як секреції інсуліну, так і периферичної чутливості до нього [26]. Дослідження *in vivo* та *in vitro* встановили, що ГПП-1 стимулює біосинтез інсуліну у β -клітинах підшлункової залози. Поєднуючись із інсулінотропними ефектами, підвищення його вмісту призводить до глюкозознижуючого ефекту через інгібування спорожнення шлунка, відновлення чутливості рецепторів інсуліну та інгібування секреції глюкагону, що в свою чергу знижує глюкозопродукуючу функцію печінки [27].

У сучасних дослідженнях “антидіабетичні” ефекти РРШ починають визначатися у ранньому післяопераційному періоді. Так, у нашому дослідженні на 4-ту добу після ЛРРШ концентрація ГПП-1 через 30 хв після вуглеводного навантаження становила $9,6 \pm 0,2$ нг/мл, що статистично достовірно відрізнялося від його значення в доопераційному періоді. Це підтверджує дані, отримані у дослідженні Peterli та співавт. [28]. Таким чином, думка про те, що протидіабетичний ефект РРШ, пов’язаний винятково з післяопераційною втратою маси, є хибною. Через 3 міс вміст ГПП-1 на 30-й хвилині підвищився до $13,7 \pm 0,3$ нг/мл ($P = 0,001$), що також корелює із раніше опублікованими даними [29].

Зіставлення вищевказаної динаміки секреції ГПП-1 із покращенням показників вуглеводного обміну засвідчує важливість інкретинового ефекту у реалізації механізмів «ранньої компенсації» ЦД2 (нормоглікемії), що не пов’язані зі зниженням маси хворих. Подальша позитивна динаміка перебігу ЦД2, імовірно, пояснюється комбінацією інкретинових та масозалежних проінсулярних ефектів внаслідок виконання.

Окрім встановленого швидкого впливу РРШ на показники ГПП-1 та ранньої ремісії

ЦД2, асоційованого із ожирінням, нині наявні дані щодо оптимального часу виконання баріатричної операції у протоколі лікування. Ефективність РРШ корелює з анамнезом діабету, Casella та співавт. [30] встановили, що у групі з 40 хворих, яким було виконано РРШ із анамнезом діабету менше ніж 10 років частота ремісії становила 100%, тоді як у групі з 16 хворих із анамнезом діабету понад 10 років рівень ремісії сягав лише 31%. Саме тому можна констатувати, що арсенал метаболічних ефектів РРШ слід активно реалізовувати у пацієнтів без довгострокового консервативного лікування, яке досить виявляється низькоефективним часто у довгостроковій перспективі.

ВИСНОВКИ

1. ЛРРШ призводить до раннього (з 4-ї післяопераційної доби) та суттєвого зростання постпрандіальної секреції ГПП-1 (з піком на 30-й хвилині після прийому їжі/вуглеводного навантаження) у хворих на ЦД 2, асоційованого з ожирінням.

2. Швидке післяопераційне покращення показників вуглеводного обміну засвідчує важливість вищевказаного інкретинового ефекту ЛРРШ у реалізації ранніх механізмів компенсації ЦД2 та пояснює метаболічну активність цієї операції.

Робота виконана в межах наукових тематик НДР: «Роль та місце лапароскопічної хірургії в лікуванні хворих з метаболічним синдромом у ERAS протоколах» (державний реєстраційний номер: 0120U105158) та «Комплексна розробка інноваційних малоінвазивних методик у хірургії з використанням у практичних та навчальних програмах» (державний реєстраційний номер: 0120U105160) відділу малоінвазивної хірургії та відділу ендокринної та метаболічної хірургії ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**И.М. Тодуров, С.В. Косюхно,
А.В. Перехрестенко, А.А. Калашников,
А.А. Потапов, А. И. Плегуца**

ДИНАМИКА СЕКРЕЦИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РУКАВНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ

Лапароскопическая рукавная резекция желудка (ЛРРЖ) – эффективный метод лечения ожирения, осложненного сахарным диабетом 2-го типа (СД2). На сегодняшний день механизмы компенсации СД2 после ЛРРЖ еще четко не определены. Целью данного исследования было изучить влияние ЛРРЖ на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) у пациентов с СД2, ассоциированного с ожирением. Содержание ГПП-1 в плазме оценивали натощак, через 15, 30, 60 и 90 мин после стандартной предварительной нагрузки углеводами на завтрак, которая включала 125 мл сбалансированного высокоэнергетического белка Nutricia Nutridrink. Обследование проводили перед операцией, на 4-е послеоперационные сутки и через 3 мес после операции. У 7 пациентов СД2 диагностирован впервые, у 3 – диабетический анамнез составил 2 года, у одного пациента – 3,5 года и еще одного – 10 лет. Среднее содержание гликированного гемоглобина до операции составило $7,7 \pm 1,6\%$, через 3 мес после ЛРРЖ – $5,9 \pm 0,4\%$. Концентрация ГПП-1 через 30 мин после углеводной нагрузки до операции была $6,7 \pm 0,9$ нг/мл, на 4-е сутки после ЛРРЖ – $9,6 \pm 0,2$ нг/мл, что статистически достоверно отличался от его содержания в дооперационном периоде, а через 3 мес этот показатель повысился до $13,7 \pm 0,3$ нг/мл. Таким образом, ЛРРЖ приводит к раннему и значительному увеличению постпрандиальной секреции ГПП-1 у пациентов с СД2, ассоциированного с ожирением. Быстрое послеоперационное улучшение показателей углеводного обмена указывает на важность инкретинового эффекта ЛРРЖ в реализации механизмов ранней компенсации СД2 и объясняет метаболическую активность этой операции. Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ассоциированный с ожирением; бариатрическая хирургия; лапароскопическая рукавная резекция желудка; глюкагоноподобный пептид-1.

**I.M. Todurov, S.V. Kosiukhno,
O.V. Perekhrestenko, O.O. Kalashnikov,
O.A. Potapov, O.I. Plehutsa**

DYNAMICS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 AFTER LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATIONS WITH OBESITY

State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, Kiev, Ukraine; e-mail: plehutsamd@gmail.com

Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) proved to be a valuable procedure for treating obesity complicated by type 2 diabetes mellitus (T2DM). The mechanism of T2DM resolution after LSG is not yet clearly defined. The objective of the study was to investigate the effect of LSG on the secretion of GLP-1 in patients with T2DM associated with obesity. Plasma GLP-1 levels were evaluated by starvation and 15, 30, 60 and 90 min after the standard carbohydrate preload for breakfast, which included 125 ml of balanced high energy Nutricia Nutridrink Protein. Evaluations were made on the eve of the procedure, for 4 days and 3 months after the operation. In 7 patients with T2DM were diagnosed for the first time, in 3 patients with diabetic history 2 years, in 1 patient – 3.5 years and in 1 patient – 10 years. Mean glycated hemoglobin before surgery was $7.7 \pm 1.6\%$, 3 months after LSG – $5.9 \pm 0.4\%$. The concentration of GLP-1 in 30 minutes before surgery was 6.7 ± 0.9 ng/ml. On the 4th day after LSG, the mean level of GLP-1 was 9.6 ± 0.2 ng/ml, which statistically differed from its level in the pre-operative period, and after 3 months the mean level of GLP-1 statistically increased to 13.7 ± 0.3 ng/ml. Thus LSG leads to an early and significant increase in post-prandial secretion GLP-1 in T2DM patients associated with obesity. The rapid postoperative improvement in signs of carbohydrate metabolism indicates the importance of the incretin effect LSG in the implementation of early compensation mechanisms for T2DM and explains the metabolic activity of this operation. Key words: type 2 diabetes mellitus associated with obesity; bariatric surgery; laparoscopic sleeve gastrectomy; glucagon-like peptide 1.

REFERENCES

1. Holst JJ. Glucagonlike peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology*. 1994 Dec;107(6):1848-55. PMID: 7958701.
2. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2316-24.
3. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Xenendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999 Dec;48(12):2270-6.

4. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, Egan JM. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*. 2000 May;49(5):741-8.
5. Li F, Peng Y, Zhang M, Yang P, Qu S. Sleeve gastrectomy activates the GLP-1 pathway in pancreatic β cells and promotes GLP-1-expressing cells differentiation in the intestinal tract. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Nov 15;436:33-40.
6. Seyfried F, Miras AD, Rotzinger L, Nordbeck A, Corteville C, Li JV, Schlegel N, Hankir M, Fenske W, Otto C, Jurowich C. Gastric bypass-related effects on glucose control, β cell function and morphology in the obese Zucker rat. *Obes Surg*. 2016 Jun;26(6):1228-36.
7. Dimitriadis GK, Randeve MS, Miras AD. Potential hormone mechanisms of bariatric surgery. *Current Obes Rep*. 2017 Sep;6(3):253-65.
8. Jiménez A, Mari A, Casamitjana R, Lacy A, Ferrannini E, Vidal J. GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 Oct;63(10):3372-7.
9. Hutch CR, Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success of bariatric surgery. *Endocrinology*. 2017 Dec 1;158(12):4139-51.
10. Madsbad S, Holst JJ. GLP-1 as a mediator in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass and sleeve gastrectomy surgery. *Diabetes*. 2014 Oct;63(10):3172-4.
11. Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes. *Current Diab Rep*. 2019 Dec 4;19(12):156.
12. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, Buchwald H, Scopinaro N. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018 Dec;28(12):3783-94.
13. Gumbs A, Gagner M, Dakin G, Pomp A. sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg*. 2007 Jul;17:962-9.
14. Todurov IM, Belyansky LS, Perekhrestenko AV, Razdobudko UM, Kalashnikov AA, Kosyukhno SV. Mechanisms of sleeve-gastrectomy effectiveness: only gastrorestriction? *Diabetes Obes Metabolic Syndr*. 2015; 1 (IV): 28-33. [Russian].
15. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006 Mar;3(3):153-65.
16. Wøjdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, and Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999;84, 2513-7.
17. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. *Ann Int Med*. 2018;169(5):300-10.
18. van Dijk G, Thiele TE. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide: a central regulator of satiety and interoceptive stress. *Neuropeptides*. 1999 Oct;33(5):406-14.
19. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, Abusnana S, Rossi M, Small CJ, Goldstone AP, Taylor GM, Sunter D, Steere J, Choi SJ, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology*. 1999 Jan;140(1):244-50.
20. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc*. 2006;20:859-63.
21. Parpex G, Demouron M, Arapis K, Chosidow D, Rebibo L, Msika S. The Distance between the pylorus and left vagus nerve during sleeve gastrectomy. *Clin Anat*. 2020;33(4):562-66.
22. Bartosiak K, Różańska-Wałędzia A, Wałędzia M, Kowalewski P, Paśnik K, Janik MR. The safety and benefits of laparoscopic sleeve gastrectomy in elderly patients: a case-control study. *Obes Surg*. 2019 Jul;29(7):2233-7.
23. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11804-14.
24. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009 Jul-Aug;5(4):469-75.
25. Gill RS, Sharma AM, Al-Adra DP, Birch DW, Karmali S. The impact of bariatric surgery in patients with type-2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Rev*. 2011 May;7(3):185-9.
26. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
27. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2719-25.
28. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):234-41.
29. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, Coccia F, Borgonuovo G, De Luca ML, Asprino R, Alessandri G, Casella G, Leonetti F. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc*. 2011 Nov;25(11):3540-50.
30. Casella G, Abbatini F, Cali B, Capoccia D, Leonetti F, Basso N. Ten-year duration of type 2 diabetes as prognostic factor for remission after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Nov-Dec;7(6):697-702.

*Матеріал надійшов
до редакції 16.07.2021*