

Зміна концентрації греліну при цукровому діабеті 2-го типу, асоційованому з ожирінням, після лапароскопічної рукавної резекції шлунка

С.В. Косюхно¹, О.Ю. Усенко², І.М. Годуров¹, О.І. Плегуча¹

¹ Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ;

² ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, Київ; e-mail: s.kosiukhno@gmail.com; plehutsamd@gmail.com

Лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ) – ефективний метод лікування ожиріння, ускладненого цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Її виконання передбачає видалення dna шлунка, що в свою чергу впливає на харчову поведінку хворих у вигляді зниження апетиту та втрати надлишку маси тіла з паралельним впливом на компенсацію ЦД2 у післяопераційному періоді, незалежно від втрати маси тіла. Метою нашого дослідження було вивчити вплив ЛРРШ на зміни вмісту греліну плазми крові у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням. Вміст греліну 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, після операції на 4-ту добу та через 3 міс. У 7 пацієнтів ЦД2 діагностовано вперше, у 3 – діабетичний анамнез становив 2 роки, в одного пацієнта – 3,5 років та ще 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 греліну натще до виконання ЛРРШ становила $6,8 \pm 1,1$ нг/мл, на 4-ту післяопераційну добу – $4,6 \pm 0,7$ нг/мл, а через 3 міс після операції – $4,4 \pm 0,6$ нг/мл. Пік концентрації інсуліну відмічався через 30 хв після вуглеводного навантаження через 3 міс після операції та становив $175,1 \pm 9,9$ мкОд/мл, а концентрація його натще в післяопераційному періоді сягали статистично значимої різниці порівняно із доопераційними значеннями ($30 \pm 11,3$ мкОд/мл до операції та $25,3 \pm 10,9$ мкОд/мл через 3 міс після ЛРРШ). Таким чином, ЛРРШ призводить до раннього та значного пригнічення секреції греліну натще у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням та, ймовірно, до відновлення секреції інсуліну та/або зменшення інсулінорезистентності. Швидко післяопераційне поліпшення показників вуглеводного обміну вказує на важливість раннього зниження секреції греліну у поєднанні з інкретиновим ефектом ЛРРШ у реалізації механізмів ранньої компенсації ЦД2, пояснює метаболічну активність цієї операції та значну роль шлунка в регуляції метаболізму глюкози.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, асоційований з ожирінням; баріатрична/метаболічна хірургія; лапароскопічна рукавна резекція шлунка; грелін.

ВСТУП

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія на тлі ожиріння тісно пов'язані між собою і є найбільш поширеними метаболічними захворюваннями серед населення у всьому світі [1, 2].

Thrasher [3] описав вісім ключових факторів, що відіграють провідну роль у виникненні гіперглікемії при ЦД2, які відомі під © Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2023
© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2023

загальною назвою «зловісна вісімка» (рис. 1). На думку автора огляду, фармакологічні препарати, що застосовують для корекції гіперглікемії, повинні впливати на зазначені патофізіологічні дефекти, властиві ЦД2. Також при менеджменті пацієнта з ЦД2 слід враховувати додаткові фактори ризику, які включають наявність коморбідних захворювань, дотримання пацієнтом режиму лікування та прихильність до лікування.

Незважаючи на постійні наукові розробки в галузі ендокринології та розширення спектра антигіперглікемічних препаратів, включно з інгібіторами натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу та агоністами рецептора глюканоподібного пептиду 1, значна кількість пацієнтів із ЦД не досягають глікемічних цілей (рис. 2).

Протягом останнього десятиліття з'явилась і стала активно розвиватись, як бариатрична, так і метаболічна хірургія як більш ефективний метод лікування ЦД2 на тлі ожиріння [4]. За узагальненими даними міжнародної федерації хірургії ожиріння (IFSO), найпоширенішою бариатричною/метаболічною операцією нині є лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ), що демонструє високу ефективність у лікуванні, в тому числі ЦД2, яка не поступається навіть результатам шунтування шлунка за Ру [5].

Механізм регресування ЦД2 після ЛРРШ ще до кінця не з'ясований. ЛРРШ забезпечує компенсацію вуглеводного обміну при цій патології, незалежно від впливу на втрату маси тіла і зниження кількості калорій, а це дає змогу припустити, що гормональні механізми також можуть відігравати провідну роль у процесі компенсації. Було запропоновано теорію, що видалення дна шлунка та прискорена евакуація харчового хімуса зі шлунка зумовлена певними гормональними змінами,



Рис. 1. «Зловісна вісімка» при цукровому діабеті 2-го типу

що в свою чергу підкреслює його значення в регуляції метаболізму глюкози [6, 7].

Роль греліну в ефективності бариатричної/метаболічної хірургії ще недостатньо з'ясована. Різноманітні зміни гормонального фону шлунково-кишкового тракту, а також «інкретиновий» ефект вважаються ключовими в контролі не тільки апетиту, а й метаболізму глюкози [8–10]. Існує гіпотеза, що грелін може відігравати провідну роль у механізмі дії метаболічної хірургії. Ремісія ЦД2, а також зниження маси тіла, яке спостерігається після метаболічних операцій, більше не пояснюється виключно гастрорестрикцією або мальабсорбцією. Багато дослідників зосереджені на вивченні саме гормональних і метаболічних змін після метаболічних/бариатричних операцій, а також на механізмах їх дії [11].

З часу епохальної публікації Cummings і співавт. за 2002 р. [12], результати якої показали, що вміст циркулюючого греліну підвищуються при дієтах з обмеженням калорій, але помітно знижуються після ШШ за Ру, багато дослідників зосередили свою увагу на вивченні ролі кишкових гормонів, як посередників позитивних ефектів метаболічної хірургії. Хоча існують деякі розбіжності щодо вмісту циркулюючого греліну після ШШ за Ру, які швидше за все, відображають методологічну варіативність, терміни дослідження після операції і мето-

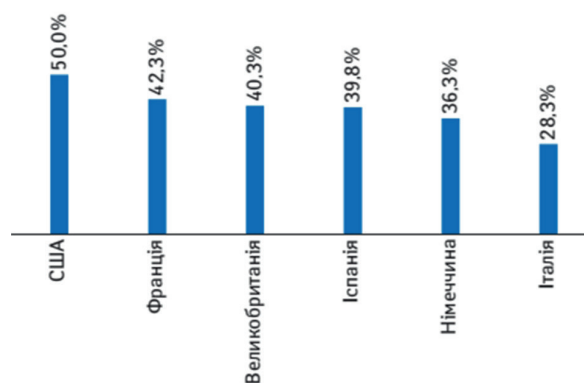


Рис. 2. Частка пацієнтів, які не досягають глікемічних рівнів при консервативній терапії цукрового діабету 2-го типу

ди обробки матеріалів. За деякими даними, ЛРРШ призводить до більш стійкого та більш вираженого зниження вмісту циркулюючого греліну, ніж ШШ за Ру, через видалення дна шлунку, де знаходиться велика частина Х/А клітин, що продукують грелін.

ЛРРШ – відносно «молода» та нова, самостійно виконувана, бариатрична/метаболическа операція, яка була розроблена, як суто «гастрорестриктивна» хірургічна процедура, котра доповнювала біліопанкреатичне шунтування. Дослідження, що проведені протягом останніх 20 років ставлять під сумнів цю класифікацію, оскільки після її виконання прискорюються як пасаж по шлунково-кишковому тракту, так і спорожнення шлунка [13].

Разом з цим активна наукова дискусія останніх років розгорнулася навколо механізмів ефективності вказаної операції. Адже одні дослідники акцентують увагу виключно на «гастрорестриктивному» ефекті ЛРРШ, ставлячи її в один ряд із класичними методами гастроплікації та бандажування шлунка. Інші – спростовують це доволі установлене переконання, підкреслюючи той факт, що далеко не всі метаболічні ефекти ЛРРШ можна пояснити виключно обмеженням об'єму та енергетичної цінності вживаної їжі та вказуючи на необхідність більш глибокого вивчення впливу означеного втручання на концентрацію циркулюючого греліну у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням, як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді [7, 14].

Мета нашої роботи – дослідити вплив ЛРРШ на секрецію греліну у хворих на ЦД2, що асоційований з ожирінням.

МЕТОДИКА

У це проспективне дослідження було включено 12 хворих з ЦД2, що асоційований з ожирінням, яким протягом 2018–2020 рр. було виконано ЛРРШ з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради

Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1994–2008). Всі обстежені підписали письмовий дозвіл на його проведення та наукове використання результатів.

Вміст греліну в 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. Порівняння динаміки вмісту греліну здійснювали напередодні оперативного втручання, на 4-ту добу, а також через 3 міс після операції. Використовували набір Human GHRL (Ghrelin) ELISA Kit і реанти виробника «Elabscience» (США). Цей набір застосовується *in vitro* для кількісного визначення концентрації греліну людини в сироватці або плазмі крові та інших біологічних рідин. Чутливість методу становила 0,10 нг/мл; діапазон виявлення – 0,16–10,0 нг/мл; коефіцієнт варіації <10%. Використовували метод конкурентного ІФА ELISA. У процесі проведення дослідження пацієнтам забороняли курити та фізичні навантаження.

Додатково визначали концентрації інсуліну, глюкози, глікованого гемоглобіну та С-пептиду, а також розраховували індекс 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 через 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 хемілюмінесцентному 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 $\geq 6,5\%$.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати передопераційного обстеження. У дослідження було включено по 6 жінок та чоловіків, середній вік яких становив $53,1 \pm 8,0$ років, зріст – $172,3 \pm 10,7$ см, маси тіла – $161,9 \pm 44,4$ кг, індекс маси тіла (ІМТ) – $54,6 \pm 14,6$ кг/м². Розраховане за формулою Devine середнє значення ідеальної маси тіла хворих та середній надлишок маси тіла становили $66,1 \pm 11,6$ та $95,8 \pm 43,4$ 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. Концентрація глюкози натще у хворих була 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%).

Вміст глікованого гемоглобіну становив $7,7 \pm 1,6\%$. При цьому у 6 пацієнтів (50%) ЦД2 був у стадії компенсації (вміст глікованого гемоглобіну <7,0%), у 4 (33,3%) – де-

компенсації (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, інсуліну – $26,3 \pm 14,3$ мкОд/мл, НОМА-IR – $10,0 \pm 6,7$.

Концентрація греліну натще до операції була зафіксована на рівні $6,8 \pm 1,1$ нг/мл, через 15 хв після вуглеводного навантаження – $6,1 \pm 1,2$ нг/мл, через 30 хв – $5,6 \pm 1,3$ нг/мл, через 60 хв – $5,7 \pm 1,3$ нг/мл, через 90 хв – $5,8 \pm 1,3$ нг/мл. Постпрандіальне інгібування греліну було незначним у всіх наших пацієнтів до операції.

Середній час виконання ЛРРШ становив 154 ± 53 хв. Крововтрата під час операції була мінімальна та в жодному з випадків не перевищувала 200 мл. Відстань від пілоруса до початку лінії резекції шлунка була $41,2 \pm 1,5$ мм. Об'єм видаленої частини шлунка, який було досліджено у 7 пацієнтів, становив 1692 ± 606 мл.

Післяопераційні результати. Фізіологічна концентрація греліну у пацієнтів без ожиріння характеризуються підвищенням під час періодів голодування та швидким зниженням після прийому їжі [15]. Варто зауважити, що до виконання оперативного втручання характерною лабораторною ознакою хворих на ЦД2, асоційованого з ожирінням, була суттєво більша концентрація греліну в плазмі натще, що сягала статистично значимої різниці порівняно із післяопераційним періодом після ЛРРШ. На 4-ту добу, післяопераційну добу та через 3 міс вміст греліну був нижчим, ніж до операції як натще, так і після прийому їжі (рис. 3; $P < 0,001$).

На 4-ту добу післяопераційного періоду зафіксовано суттєве (порівняно з передопераційними значеннями) зниження вмісту глюкози до $7,1 \pm 1,9$ ммоль/л у 7 (58,3%) пацієнтів, що засвідчило про істотне (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 па-

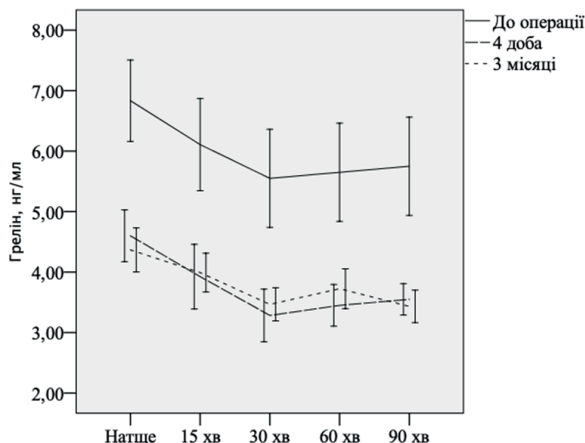


Рис. 3. Порівняння динаміки вмісту греліну у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, асоційованого з ожирінням, до та після лапароскопічної рукавної резекції шлунка; 1 – до операції, 2–4-та післяопераційна доба, 3 – 3 міс після операції

цієнтів нормалізувався до $5,8 \pm 0,4$ ммоль/л, що було достовірно нижчим, ніж до операції та у ранньому післяопераційному періоді. Вміст глікованого гемоглобіну становив $5,9 \pm 0,4$ %. Порівняно з передопераційними результатами ця різниця сягала статистично значущої різниці.

Вміст греліну натще на 4-ту добу та через 3 міс після операції, мав тенденцію до значного зниження у пацієнтів з досягненням рівня статистично значимої різниці між показниками порівняно з передопераційним періодом. Натомість дослідження постпрандіальних концентрацій греліну свідчило про суттєве їх зниження (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 (рис. 4). На 4-ту добу концентрація греліну через 30 хв після вуглеводного навантаження становила $3,3 \pm 0,7$ нг/мл, що статистично достовірно відрізнялося від значень цього показника в доопераційному періоді, а вже через 3 міс вміст греліну на 30-ту хвилину несуттєво підвищився до $3,5 \pm 0,4$ нг/мл. На 90-й хвилині

до операції він становив $5,8 \pm 1,3$ нг/мл, на 4-ту післяопераційну добу – $3,6 \pm 0,4$ нг/мл та через 3 міс після операції – $3,4 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,001$ порівняно з доопераційними значеннями). Вміст греліну на 90-й хвилині статистично не відрізнявся від показника натще до операції, а вже в післяопераційному періоді як на 4-ту добу, так і через 3 міс була зафіксована різниця порівняно із доопераційними показниками ($P = 0,001$). Це вказує на те, що основним джерелом секреції греліну в організмі людини є шлунок. Порівняння різниці концентрацій греліну натще та через 15, 30, 60 та 90 хв після прийому їжі дало змогу зафіксувати статистично значиму різницю показника тільки між до- та післяопераційним проміжком часу (див. рис. 3).

Динаміка вмісту інсуліну (див. рис. 4) чітко вказує на відновлення його секреції та/або зменшення інсулінорезистентності, що більш чітко можна спостерігати через 3 міс після ЛРРШ. Порівняння концентрації інсуліну натще та через 15, 30, 60 та 90 хв після прийому їжі дало змогу зафіксувати відсутність статистично значимої різниці натще та на 30 хв між доопераційними показниками та 4-ю післяопераційною добою. Пік відмічався через 30 хв після вуглеводного

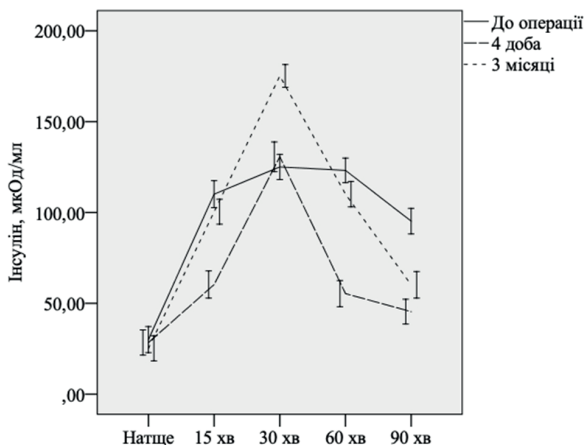


Рис. 4. Порівняння динаміки вмісту інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, асоційованого з ожирінням, до та після лапароскопічної рукавної резекції шлунка; 1 – до операції, 2 – 4-та післяопераційна доба, 3 – 3 міс після операції

навантаження через 3 міс після операції та становив $175,1 \pm 9,9$ мкОд/мл, а концентрація його натще в післяопераційному періоді сягла статистично значимої різниці порівняно із доопераційними значеннями ($30 \pm 11,3$ мкОд/мл до операції та $25,3 \pm 10,9$ мкОд/мл через 3 міс після ЛРРШ).

Той факт, що дно шлунка як основне місце локації грелінпродукуючих клітин видаляється під час виконання ЛРРШ призвело до припущення, що грелін може відігравати провідну роль у механізмах дії як компенсації вуглеводного обміну при ЦД2, асоційованого з ожирінням, так і опосередковано на зменшення маси тіла через зниження апетиту та зміну харчової поведінки. Є дослідження, які підтвердили зниження вмісту греліну натще-серце після ЛРРШ [16].

Беручи до уваги зростання кількості хворих на ЦД2, асоційованого з ожирінням, важливо визначити взаємозв'язок ЛРРШ і динамікою пригнічення постпрандіальної секреції греліну та вмісту його в післяопераційному періоді. ЛРРШ була запропонована як перший крок при двоетапному хірургічному лікуванні пацієнтів із ожирінням та ЦД2 для зменшення ризику у пацієнтів з ІМТ >55 кг/м², а згодом і як етап виконання багатьох лапароскопічних шунтуючих оперативних втручань [17]. Однак зараз така операція зайняла лідируючу позицію серед усіх бариатричних/метаболических втручань. Це пов'язано із низкою факторів, які забезпечують оптимальний баланс безпеки та ефективності.

Грелін – пептид, що складається із 28 амінокислот, вперше був виділений зі шлунка щура [18]. Це гормон, який синтезується Х/А-подібними клітинами шлунка у щурів та Р/D1-клітинами у людей. У щурів основним джерелом циркулюючого греліну є шлунок. Після видалення дна шлунка у щурів залишається 20% циркулюючого греліну [19], а після тотальної гастроектомії в людини – 35–45% [20]. Це дає змогу припустити, що, хоча шлунок і є основним джерелом продукції циркулюючого греліну, є ще й інші

його джерела, такі як підшлункова залоза та кишечник. За останні 20 років вдалося ідентифікувати клітини острівців тонкої кишки, що виробляють грелін, так звані «епсілон-клітини», як п'ятий тип острівцевих клітин людини [21]. Острівцеві клітини, що продукують грелін у мишей, були ідентифіковані трохи пізніше. У гризунів вони виявляються переважно під час внутрішньоутробного та раннього постнатального розвитку, тоді як у людини – залишаються у дорослому віці і становлять приблизно 1% усіх острівцевих клітин [22]. Ці видові відмінності ускладнюють екстраполяцію даних, що отримані на гризунах, на людину. Хоча грелін явно відіграє роль у регуляції гомеостазу глюкози [23], нині не відомо, чи уражаються клітини острівцевого греліну людини при ЦД2. Мало відомостей про наслідки тривалої гіперглікемії чи ЦД2 на вміст циркулюючого греліну. Низька концентрація греліну пов'язана з поширеністю ЦД2, а вагітні з ЦД2 або гестаційним діабетом мають нижчий вміст греліну, ніж жінки без діабету [24], але основні причини ще не з'ясовані.

Встановлено, що грелін є гормоном з інсулінсупресорними властивостями як *in vivo* у здорових людей, так і в ізольованих острівцях гризунів, поодиноких β-клітинах гризунів та β-клітинних лініях. Блокування передачі сигналів греліну може бути використане в терапевтичних цілях для лікування хворих на ЦД2. Це припущення підтверджується спостереженнями, що пероральне введення антагоніста рецептора греліну, покращує гомеостаз глюкози у гризунів. Острівці клітин, які продукують грелін людини експресують грелінові рецептори, а механістична основа інсулінопригнічувального ефекту була ретельно вивчена на моделях гризунів [25]. Однак ще треба довести, чи впливає грелін на секрецію інсуліну, а також чи чинить він пряму переражну дію на інсулін в острівцях людини.

Як відомо, грелін є одним із основних орексогенних гормонів шлунково-кишкового тракту, який стимулює апетит через гіпотала-

мус та пригнічує глюкозозалежне вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози, експресію гена преінсуліну, одночасно посилюючи секрецію глюкагону α -клітинами [26].

Незважаючи на дослідження фізіологічного значення греліну (ацилгрелін і дезацилгрелін) у метаболізмі глюкози, багато питань залишаються без відповіді. Хоча дослідження на гризунах припускають потенційну користь зниження активності ацилгреліну та/або його рецепторів щодо толерантності до глюкози та ожиріння, ми стикаємося з проблемою відсутності епсілон-клітин у цих моделях дорослих тварин. Тим часом дослідження були зосереджені на ефектах ацилгреліну саме у здорових людей. Таким чином, наше розуміння того, як грелін впливає на дію інсуліну у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням, дуже обмежені [27].

Крім того, підтримання постпрандіального гомеостазу глюкози потребує складних та скоординованих дій багатьох систем органів. Поза експериментальними моделями ефекти греліну виявляються не ізольовано, а в поєднанні з іншими шлунково-кишковими гормонами. Наприклад, нещодавно було продемонстровано, що грелін модулює постпрандіальну секрецію GLP-1 та PYY після прийому ГПП-1, може послаблювати свій негативний вплив на толерантність до глюкози [28]. Щоб повністю зрозуміти роль греліну у регуляції вмісту глюкози варто досліджувати грелін у контексті його взаємодії з іншими гормонально активними пептидами кишечника.

Важливо враховувати спосіб введення глюкози та метаболічний стан обстежуваного (натще або після прийому їжі). Інфузія греліну до та під час прийому їжі зі змішаною поживною рідиною призводила до посилення секреції інсуліну, незважаючи на погіршення толерантності до глюкози, що порушує важливе питання про те, чи залежить вплив греліну на функцію β -клітин від методу введення глюкози (внутрішньовенне або ентеральне). Грелін також може впливати на

метаболізм глюкози до- і після прийому їжі через взаємодію з іншими гормонами ШКТ. Це може мати вирішальне значення для розуміння того, як грелін впливає на метаболізм глюкози.

Якщо дуже коротко, то можна представити дію греліну на гомеостаз глюкози таким чином. У головному мозку грелін стимулює секрецію гормону росту та адренокортикотропного гормону, а також активацію симпатичної нервової системи та підсилює харчовий пошук (поведінку) та харчове задоволення. У наднирникових залозах він стимулює синтез адреналіну та кортизолу, а у жировій тканині – ліполіз, у шлунку – прискорює спорожнення. Грелін збільшує синтез глюкози (ендогенний) у печінці, а у м'язах – знижує її поглинання (утилізацію). У підшлунковій залозі орексогенний гормон стимулює секрецію соматостатину та глюкагону, але пригнічує секрецію інсуліну. Таким чином, грелін системно впливає на всі тканини, знижуючи функції β -клітин підшлункової залози, дію інсуліну та відновлюючи гіперглікемію [23, 29].

Гіпотеза щодо греліну. Взаємозв'язок бариатричної/метаболічної хірургії та вмісту греліну суперечливий. Ще в 2002 р., Cummings та співавт. [12] представили первинні докази зниження секреції орексогенного, продіабетичного гормону передньої кишки, греліну, що сприяє анорексичним та антидіабетичним ефектам після виконання ШШ за Ру. Інші вчені не змогли підтвердити ці дані. В нашому дослідженні ми представляємо постпрандіальні профілі греліну протягом перших місяців після виконання ЛРРШ. Першим цікавим спостереженням є відсутність постпрандіальної супресії вмісту греліну перед операцією. Це свідчить про те, що фізіологічна регуляція секреції греліну частково втрачена у пацієнтів з ЦД2, асоційованого з ожирінням. У наших пацієнтів, котрим виконана ЛРРШ, вміст греліну був помітно нижчим і залишався таким протягом 3 міс після операції. Ці результати здаються

очевидними, оскільки в шлунку виробляється більша частина греліну. Також як через 4 дні, так і через 3 міс після операції зафіксовано відсутність постпрандіальної супресії вмісту греліну у плазмі крові пацієнтів.

Зміни концентрації греліну можуть сприяти як зниженню маси тіла та апетиту, так і потреби в харчуванні після ЛРРШ. Це в свою чергу повинно сприяти поліпшенню гомеостазу глюкози, оскільки грелін може стимулювати гормони, протидіючи інсуліну, посилювати його сенсibiliзацію, адипокіну, адипонектину та інгібуванню секреції інсуліну [12, 30]. З цих результатів ми можемо зробити висновок, що контроль глікемічного статусу після ЛРРШ виникає внаслідок зниження секреції греліну.

Таким чином наше дослідження певною мірою пояснює вклад шлунка в гомеостаз глюкози, оскільки ні проксимальна (передня кишка), ні дистальна (задня кишка) «кишкови» гіпотези не можуть повністю пояснити поліпшення метаболізму глюкози. Всі ці результати швидше припускають, що баланс між гормонами передньої кишки (грелін, холецистокінін) і задньої кишки (ГПП-1, пептид тирозин-тирозин) є ключем до розуміння поліпшення гомеостазу глюкози.

ВИСНОВКИ

1. ЛРРШ призводить до раннього (з 4-ї після-операційної доби) та суттєвого пригнічення секреції греліну натще у хворих на ЦД2, асоційованого з ожирінням.

2. Швидке післяопераційне покращення показників вуглеводного обміну (поліпшення метаболізму глюкози, збільшення секреції інсуліну та/або зменшення його резистентності) засвідчує важливість зниження концентрації греліну у реалізації ранніх механізмів компенсації ЦД2 та пояснює метаболічну активність ЛРРШ.

Робота виконана в межах наукових тематик НДР: «Комплексна розробка інноваційних

малоінвазивних методик у хірургії з використанням у практичних та навчальних програмах» (державний реєстраційний номер: 0120U105160) та «Роль та місце лапароскопічної хірургії в лікуванні хворих з метаболічним синдромом у ERAS протоколах» (державний реєстраційний номер: 0120U105158) 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.

S.V. Kosiukhno¹, O.Yu. Usenko², I.M. Todurov¹, O.I. Plehutsa¹

CHANGE OF GHRELIN CONCENTRATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH OBESITY IN THE EARLY AND DELAYED PERIOD AFTER LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY

¹*State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv;*

²*Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv;*

e-mail: s.kosiukhno@gmail.com; plehutsamd@gmail.com

Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is an effective method of treating obesity complicated by type 2 diabetes mellitus (T2DM). The performance of this metabolic surgical intervention involves removal fundus of the stomach, which in turn leads to an effect on the eating behavior of patients in the form of a decrease in appetite and loss of excess body weight with a parallel effect on the compensation of T2DM in the postoperative period, regardless of the loss of body weight. At present, mechanisms of T2DM compensation after LSG have not yet been clearly defined. The aim of our study was to study the effect of LSG on the dynamics of changes in the blood plasma ghrelin levels in patients with T2DM associated with obesity. The plasma ghrelin levels were assessed in the fasted state, 15, 30, 60, and 90 min after a standard breakfast carbohydrate preload, which included 125 ml of Nutricia Nutridrink, a balanced high-energy protein. The examination was carried out before the operation, on

the 4th postoperative day and 3 months after the operation. 7 patients were diagnosed with T2DM for the first time, 3 had a history of diabetes for 2 years, one patient had a history of 3.5 years, and another had a history of 10 years. The average content of glycated hemoglobin before the operation was $7.7 \pm 1.6\%$, 3 months after LSG - $5.9 \pm 0.4\%$. The fasting ghrelin concentration before LSG performing was 6.8 ± 1.1 ng/ml, on the 4th postoperative day - 4.6 ± 0.7 ng/ml, and 3 months after the operation - 4.4 ± 0.6 ng/ml ($P = 0.001$ in comparison with preoperative indicators). The peak insulin concentration was noted 30 min after the carbohydrate preload 3 months after the operation and was 175.1 ± 9.9 μ U/ml, and its fasting levels in the postoperative period reached a statistically significant difference compared to the preoperative values (30 ± 11.3 μ U/ml before surgery and 25.3 ± 10.9 μ U/ml 3 months after LSG). Thus, LSG leads to an early and significant suppression of fasting ghrelin secretion in patients with obesity-associated T2DM and likely to restore insulin secretion and/or reduce insulin resistance. Rapid postoperative improvement of carbohydrate metabolism components indicates the importance of the early reduction of ghrelin secretion in combination with the incretin effect of LSG in the implementation of the mechanisms of early compensation of T2DM and explains the metabolic activity of this operation and the significant role of the stomach in the regulation of glucose metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus associated with obesity; bariatric/metabolic surgery; laparoscopic sleeve gastrectomy; ghrelin.

REFERENCES

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (blood glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metanalysis. *Am J Med* 2009;122(3):248-56.
- Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: Available therapies. *Am J Med*. 2017;130(6S):S4-S17.
- Cho JM, Kim HJ Menzo EI, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: systemic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Mar 5. pii: S1550-7289(15)00056-8.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018;28(12):3783-94.
- Blaire Anderson, Noah J. Switzer, Ahmad Almamar, Xinzhe Shi, Daniel W. Birch, Shahzeer Karmali. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on plasma ghrelin levels: A systematic review. *Obes Surg*. 2013;23(9):14760-80.
- Todurov IM, Kosiukhno SV, Perekhrestenko OV, Kalashnikov OO, Potapov OA, Plehutsa OI. Dynamics of glucagon-like peptide-1 after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes mellitus associations with obesity. *Fiziol Zh*. 2021; 67(4):44-51.
- Hutch CR, Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success of bariatric surgery. *Endocrinology*. 2017;158(12):4139-51.
- Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018;61(2):257-64.
- Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11804-14.
- Sanches E, Timmermans M, Topal B, et al. Cardiac remodeling in obesity and after bariatric and metabolic surgery; is there a role for gastro-intestinal hormones? *Expert Rev Cardiovascul Ther*. 2019;17(11):771-90.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623-30.
- Su DW, Wei WW, Yao RR, Yang CJ, Tian H. Research on sleeve gastrectomy for the treatment of rats with type 2 diabetes mellitus and the regulation of ghrelin and intestinal lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(20):10653-62.
- Casajoana A, Guerrero-Pérez F, García Ruiz de Gordejuela A, et al. Role of gastrointestinal hormones as a predictive factor for long-term diabetes remission: Randomized trial comparing metabolic gastric bypass, sleeve gastrectomy, and greater curvature plication. *Obes Surg*. 2021;31(4):1733-44.
- Andarini S, Kangsaputra FB, Handayani D. Pre- and postprandial acylated ghrelin in obese and normal weight men. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(Suppl 1):S85-S91.
- Cohen R, Uzzan B, Bihan H, Khohtali I, Reach G, and Catheline JM. Ghrelin levels and sleeve gastrectomy in super-super-obesity. *Obes Surg*. 2005;15(10):1501-2.
- 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.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402(6762):656-60.
- Dornonville de la Cour C, Björkqvist M, Sandvik AK, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept*. 2001;99(2-3):141-50.
- Popovic V, Miljic D, Pekic S, Pesko P, Djurovic M, Doknic M, et al. Low plasma ghrelin level in gastrectomized patients is accompanied by enhanced sensitivity to the ghrelin-induced growth hormone release. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2187-91.

21. Wierup N, Björkqvist M, Weström B, Pierzynowski S, Sundler F, Sjölund K. Ghrelin and motilin are cosecreted from a prominent endocrine cell population in the small intestine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3573-81.
22. Wierup N, Sundler F, Heller RS. The islet ghrelin cell. *J Mol Endocrinol.* 2013;52(1):R35-R49. Published 2013 Dec 19.
23. Gray SM, Page LC, Tong J. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2019;31(7):e12705.
24. Gómez-Díaz RA, Gómez-Medina MP, Ramírez-Soriano E, et al. Lower plasma ghrelin levels are found in women with diabetes-complicated pregnancies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(4):425-31.
25. Segerstolpe Å, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2016;24(4):593-607.
26. Yada T, Damdindorj B, Rita RS, et al. Ghrelin signalling in β -cells regulates insulin secretion and blood glucose. *Diabet Obes Metab.* 2014;16 Suppl 1:111-7.
27. Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The homeostatic force of ghrelin. *Cell Metab.* 2018;27(4):786-804.
28. Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, Brubaker PL. Ghrelin is a novel regulator of GLP-1 secretion. *Diabetes.* 2015; 64(5): 1513-21.
29. Andersen DB, Holst JJ. Peptides in the regulation of glucagon secretion. *Peptides.* 2022;148:170683.
30. Broglio F, Gottero C, Benso A, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4268-72.

*Матеріал надійшов
до редакції 21.03.2023*