

# EFECTELE METABOLICE ALE BYPASS-ULUI GASTRIC

Academician **Gheorghe GHIDIRIM**

Doctor în medicină **Sergiu BALAN**

Doctor habilitat în medicină **Gheorghe ROJNOVEANU**

Doctor în medicină **Sergiu REVENCU**

Doctor în medicină **Ghenadie CONȚU**

Doctor în medicină **Igor MAHOVICI**

Doctor în medicină **Oleg CONȚU**

Rezident **Dan REVENCU**

Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”,

USMF „Nicolae Testemițanu”

## METABOLIC EFFECTS OF GASTRIC BYPASS

**Summary.** Type 1 and type 2 diabetes are characterized by progressive  $\beta$ -cell failure. Bariatric surgery, an effective treatment for morbid obesity, commonly leads to near complete resolution of type 2 diabetes (T2DM). The underlying mechanisms, however, remain unclear, most often being attributed to weight loss. Type 1 diabetes (T1D) is considered to be an autoimmune disease. The CD4 and CD8 cells play distinct and highly pathogenic roles mediating type 1 diabetes.

This prospective clinical trial includes 40 patients with T2DM from 122 patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) from 2009 to 2016. Duration of diabetes was  $3\pm 0,5$  years, and preoperative BMI of  $43,4\pm 1,7$  (range 28,7-62,1)  $\text{kg}/\text{m}^2$ . The blood glucose and glycosylated haemoglobin were  $9,1\pm 0,5$  mmol/l and  $7,1\pm 0,2$  %, respectively. A part of the small bowel was taken for the histochemical examination.

We report the preliminary postoperative follow-up data of  $16,9\pm 3,4$  months. BMI decreased to  $29,5\pm 1,1$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , blood glucose and glycosylated haemoglobin were  $5,8\pm 0,3$  mmol/l and  $5,9\pm 0,2$  %, respectively. The histochemical exam emphasized the presence of a chronic inflammatory infiltrate in the lamina propria mostly constituted of CD4 and CD8 T lymphocytes, the ratio of CD4/CD8 was 1/6-8.

In conclusion, inflammatory mechanisms play a key role in the pathogenesis of type 1 diabetes. Both type 1 diabetes and type 2 diabetes can have a common pathogenic mechanism.

**Keywords:** gastric bypass, diabetes mellitus, inflammatory infiltrate.

**Rezumat.** Diabetul zaharat tip 1 (DZ 1) și tip 2 se caracterizează prin insuficiența progresivă a celulelor  $-\beta$  pancreatice. Chirurgia bariatrică în tratamentul obezității morbide comportă o rată înaltă de remisie completă a diabetului zaharat tip 2. Totuși, mecanismele ce stau la baza acestui efect rămân neclare, cel mai des fiind atribuite pierderii ponderale. Diabetul zaharat tip 1 este considerată o patologie autoimună. CD4 și CD8 joacă un rol distinct și patogen în instalarea DZ 1.

Studiul prospectiv include 40 de pacienți cu DZ 2 din 122 de pacienți supuși Bypass-ului gastric pe perioada 2009–2016. Durata diabetului a fost de  $3\pm 0,5$  ani, Indicele de Masă Corporală preoperator fiind de  $43,4\pm 1,7$  (limite 28,7-62,1)  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Valorile medii ale glicemiei bazale și hemoglobinei glicolizate au constituit  $9,1\pm 0,5$  mmol/l și respectiv  $7,1\pm 0,2$  %. În toate cazurile s-a prelevat un segment de intestin subțire pentru examenul histochimic.

Sunt relatate rezultatele postoperatorii pe o perioadă de  $16,9\pm 3,4$  luni. Indicele de Masă Corporală (IMC) a constituit  $29,5\pm 1,1$   $\text{kg}/\text{m}^2$ , glicemia bazală și hemoglobina glicolizată au constituit  $5,8\pm 0,3$  mmol/l și respectiv  $5,9\pm 0,2$  %. Examenul histochimic a evidențiat un infiltrat inflamator cronic constituit din limfocite T, preponderent CD4 și CD8, cu un raport de 1/6-8.

Concluzionăm că mecanismele inflamatorii joacă un rol cheie în patogeneza diabetului zaharat tip 1. Diabetul zaharat tip 2 pare a fi inițiat de același lanț patogenetic ca și diabetul tip 1.

**Cuvinte-cheie:** bypass gastric, diabet zaharat, infiltrat inflamator.

## INTRODUCERE

Actualmente obezitatea reprezintă o problemă medicală și socială majoră, atingând proporții epidemice la nivel mondial, cu peste 300 de milioane de persoane obeze, costurile medicale reprezentând 2-7% din totalul cheltuielilor medicale în țările dezvoltate [4]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în prezent obezitatea se clasează pe locul secund al letalității, fiind precedată doar de tabagism [5]: anual decedează peste 220 000 persoane în Europa și peste 300 000 în SUA [2]. Pe perioada 1986-2000 prevalența IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> s-a dublat, IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> s-a majorat de patru ori, superobezitatea cu IMC ≥ 50 kg/m<sup>2</sup> a crescut de cinci ori [6]. IMC a fost stabilit ca factor de risc independent în mortalitatea prematură [7].

Pericolul obezității morbide depinde de comorbiditățile asociate ce duc la scăderea capacității de muncă, invaliditate și creșterea mortalității persoanelor de vârstă tânără [3]. Persoanele care suferă de obezitate morbidă poartă risc major pentru dezvoltarea multiplelor comorbidații, precum diabetul zaharat tip II, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, patologia arterelor coronariene, apnee obstructivă în somn, refluxul gastroesofagian și hernia hiatală [20].

Dereglările metabolice nu depind doar de prezența excesivă a țesutului adipos, dar și de repartiția sa, ponderea fiind crescută în repartiție androidă din cauza depunerii periviscerale [22]. Asocierea factorilor ca obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia, toleranța scăzută la glucoză sau diabetul zaharat tip II și hiperuricemia alcătuiesc sindromul metabolic sau „sindromul X”, care constituie factori de risc aterosclerotic ca urmare a creșterii rezistenței tisulare la insulină [2].

După cum au constatat multiple studii, gradul obezității sporește riscul apariției diabetului zaharat tip II, în special forma abdominală [8]. Acest risc depinde de mecanismele patofiziologice ce induc diminuarea sensibilității insulinice, micșorarea secundară a funcției b-celulelor, iar în consecință – instalarea hiperglicemiei (glucotoxice) [9].

Insulinorezistența este implicată în sindromul polichistic ovarian și steatoza hepatică nonalcoolică [9]. Studiile recente au evidențiat că obezitatea este asociată cu creșterea incidenței și mortalității prin diferite forme de cancer care corelează direct cu indicele masei corporale. Obezitatea nu doar corelează direct cu incidența cancerului, ci afectează supraviețuirea și recurența printre cei diagnosticați [25].

Depozitarea excesivă a țesutului adipos subcuta-

nat și visceral are impact negativ la stabilirea restricției pulmonare mecanice prin ascensiunea diafragmei și limitarea excursiei toracice, alterarea mecanismului compensator de ventilare-perfuzie, urmat de majorarea volumului sanguin pulmonar, creând premise pentru instalarea insuficienței cardiace congestive cu hipoxemie, hipercapnie și hiperglobulie compensatorie [10].

Nu mai puțin importante sunt repercusiunile psihologice provocate de discriminarea socială, familiară și conjugală, limitarea efortului fizic și deplasării [11]. Coabitarea cu stresul psiho-social și profesional este deficitară, motiv pentru care impactul acestuia asupra calității sănătății și vieții este deosebit [1]. Creșterea ratei morbidității și mortalității se atestă la persoanele social izolate, cu o morbiditate psihologică înaltă printre persoanele lipsite de suport social [12].

O mare incidență a comorbidităților și deceselor premature se determină adeseori, cel mai frecvent în grupul bolnavilor cu obezitate morbidă [11]. Ritmul mortalității pentru persoanele între 25-40 de ani, printre purtători ai obezității severe, este de 12 ori mai mare față de cei normoponderali [3].

Timp îndelungat s-a considerat că obezitatea este o stare inevitabilă ce nu afectează sănătatea și care se poate rezolva prin regim dietetic și disciplină [13]. Actualmente acest concept a fost infirmat, fiind stabilit faptul că obezitatea severă este o maladie fatală, care produce agravarea patologieilor existente și scurtează viața [11].

Majoritatea autorilor recunosc că diversitatea comportamentului alimentar al obezilor este cauza nemijlocită a recidivelor [14]. Chiar și un program intensiv de modificare a stilului de viață duce la o modestă scădere în greutate [15]. Programele care utilizează diete calorice foarte reduse duc la o pierdere de 15-25% din greutate după șase luni, cu toate acestea, la distanță rezultatele sunt modeste: 9% scădere în greutate după un an și 5% la patru ani [15]. Tratamentul dietetic, medicamentos, practicarea exercițiilor fizice, schimbarea comportamentului alimentar este inefficient în mai mult de 95%, impunând abordarea metodelor alternative de tratament [7].

Actualmente, chirurgia bariatrică este singura opțiune capabilă să inducă substanțial pierderea masei corporale și să reducă comorbiditățile [17]. Alternative de tratament sunt multiple, diversitatea de algoritmi crește în aprecierea medicilor generaliști, iar deciziile pacienților devin tot mai hazardate [16]. S-a stabilit unanim că tratamentul chirurgical este unica soluție terapeutică modernă în cazul pacienților supuși unei „intoxicații calorice cronice” [17].

## MATERIAL ȘI METODE

### Participanții

Studiul prospectiv cuprinde datele examinării clinice și paraclinice a 122 de pacienți cu obezitate morbidă și cu dereglări metabolice supuși intervenției chirurgicale etiopatogenetice Bypass gastric. Intervențiile s-au efectuat în Clinica Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza clinică nr. 2 „Sf. Arhanghel Mihail” și la CSF „Galaxia” în perioada anilor 2009–2016. Selectarea pacienților s-a făcut conform criteriilor *NIH Consensus Conference guidelines* (1991), prin prezența indicelui de masă corporală egal sau mai mare de 40 kg/m<sup>2</sup>, sau egal și mai mare de 35 kg/m<sup>2</sup> în prezența comorbidităților. Din lotul general, 15 pacienți cu IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> au suportat bypass gastric în prezența diabetului zaharat tip 2.

Pacienții au fost intervievați și investigați pe parcurs la distanță de 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36 și 60 de luni postoperator.

### Metode chirurgicale

Bypass-ul gastric a constat în formarea unei pungi de 20-30 ml, prin clamparea gastrică cu stapler linear TA-90-4,8, cu montarea anastomozei gastro-jejunale retrocolice-antegastrice pe ansa Roux, cu lungimea de 70-250 cm a ansei alimentare, ansa biliopancreatică fiind de 50-150 cm. Anastomoza gastro-jejunală a fost montată manual latero-lateral în două planuri cu suturi de Vycril (Ethicon) și Prolene. Entero-enteroanastomoza a fost realizată latero-lateral în două planuri.

Crearea anastomozei gastro-jejunale s-a finalizat prin testul la ermetism, folosirea soluției de albastru de metilen introdusă prin sonda nazo-gastrică, suturarea breșei mezocolice și mezenterice pentru profilaxia instalării herniei strangulate interne. Drenarea cavității abdominale și montarea sondei nazo-gastrice au fost obligatorii.

În cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2, în prezența IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> ansa biliopancreatică montată a fost în limitele 100-150 cm de la ligamentul Treitz.

### Metode de laborator

Investigațiile de laborator au inclus: analiza generală și biochimică a sângelui, grupa sangvină, analiza generală a urinei. Pentru evaluarea dereglărilor metabolice au fost prelevate: lipidograma, testele privind metabolismul glucidic, marcherii inflamației sistemice, statutul hormonal. În scopul evidențierii dereglărilor metabolismului glucidic s-a efectuat glicemia bazală, testul toleranței la glucoză, hemoglobina glicozilată, concentrația C-peptidei, insulina serică.

### Examenul histochimic

În 42 de cazuri (34,4%), din lotul general de studiu s-a prelevat un segment al intestinului subțire la nivelul tranșei rezecționale de separare a ansei biliopancreatice de ansa alimentară la distanță de 50-150 cm de la ligamentul Treitz pentru examinarea histologică, iar în 31 de cazuri (73,8%) s-a efectuat examenul histochimic.

### Date antropometrice

Au fost studiate pierderea ponderală, indicele masei corporale (IMC) procentajul masei excesive ponderale pierdute (%EWL), procentajul indicelui masei corporale pierdut (%EBMIL):

- $IMC = \text{masa}/\text{talie}^2$ ;
- $\%EWL$  (percentage of excess weight lost) =  $[(\text{masa inițială} - \text{masa actuală}) / (\text{masa inițială} - \text{masa ideală})] \times 100$ ;
- $\%EBMIL$  (percent of excess BMI loss) =  $100 - [(\text{IMC actual} - 25 / \text{IMC inițial} - 25) \times 100]$ .

### Evaluarea rezultatelor

Au fost evaluate incidența, remisia, ameliorarea diabetului zaharat tip 2, precum și evoluția parametrilor metabolismului lipidic.

Potrivit recomandărilor ADA (American Diabetes Association), criteriile aprecierii evoluției metabolismului glucidic la distanță sunt: remisie completă, glicemia bazală < 5,6 mmol/l (<100 mg/dl) și HbA1c < 6,0%; remisie incompletă, glicemia bazală  $\geq 5,7 \leq 6,9$  mmol/l (100-125 mg/dl) sau/și HbA1c  $\geq 6,0$ -6,4% pe parcursul unui an, în absența tratamentului antidiabetic oral sau insulină. Ameliorarea clinică a fost definită prin reducerea HbA1c (>1%) și glicemiei bazale (>25 mg/dl), sau prin scăderea dozei de medicament administrat. Aceste criterii au fost evaluate pe parcursul a 24 de luni postoperator.

Termenii de referință au fost pentru colesterol < 5,2 mmol/l (<200 mg/dl), trigliceride < 1,7 mmol/l (<150 mg/dl).

### Metode statistice

Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a efectuat cu ajutorul programului Microsoft® Excel. Pentru evaluarea veridicității diferenței între valorile comparate s-a utilizat testul t Student. În lucrare se discută datele cu veridicitatea nu mai puțin de 95% (p < 0,05).

Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul Chi-pătrat (X<sup>2</sup>). Valoarea p < 0,05 a fost considerată semnificativ statistică.

Tabelul 1  
Caracteristica loturilor

Variabile	IMC < 35 (n=15)	IMC ≥ 35 < 39,9 (n=30)	IMC 40 – 49,9 (n=48)	IMC ≥ 50 (n=29)
Vârsta (ani)	45,6 ± 2,6‡	38,4 ± 1,8‡	41,1 ± 1,6‡	40,3 ± 1,9
B/F	8/7	7/23	13/35	11/18
Masa (kg)	96,9 ± 2,4†	102,5 ± 2,1†	126 ± 2,1†	162,7 ± 5,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,2 ± 0,6†	37,3 ± 0,3†	44,8 ± 0,4†	57,7 ± 1,2
Colesterol (n=55) (mmol/l)	7 ± 0,6‡	6,0 ± 0,1‡	6,3 ± 0,1‡	6,3 ± 0,2
Trigliceride (n=44) (mmol/l)	4,6 ± 2,1‡	2,9 ± 0,4‡	2,4 ± 0,1‡	2,2 ± 0,1
Glicemia bazală (n=40) (mmol/l)	11,9 ± 1,4#	9,0 ± 2,3‡	8,3 ± 0,4‡	7,7 ± 0,5
HbA1c (%)	8,3 ± 0,5#	6,7 ± 0,4‡	6,5 ± 0,2‡	6,7 ± 0,2
C peptida (ng/mL)	2,8 ± 0,2‡	5 ± 1,5‡	4,1 ± 0,4‡	3,4 ± 0,2
Insulina serică (μIU/mL)	26,4 ± 11,3‡	13,1 ± 8,2‡	31 ± 6,4#	9,5 ± 4,9

Valorile comparative ale ultimei coloane cu cele precedente: \*p<0,01 †p<0,001 #p<0,05 ‡p>0,05

## REZULTATE

Din lotul total de studiu, bărbați au fost – 39 (31,9%), femei – 83 (68,1%). Raportul bărbați / femei a constituit 1:2. Limita vârstei a fost cuprinsă între 19-68 ani, cu media de 40,4±0,9 ani. Masa corporală a variat între 81 și 245 kg, media fiind de 124,9±2,6 kg. Indicele masei corporale a fost în limitele 28,7 și 75,6 kg/m<sup>2</sup>, cu o medie de 44,4±0,8 kg/m<sup>2</sup>. Conform indicelui masei corporale pacienții au fost repartizați în următoarele loturi: IMC<35 kg/m<sup>2</sup>, IMC-35-39,9, IMC-40-49,9 și IMC≥50 kg/m<sup>2</sup> (tabelul 1).

### Pierderea ponderală

Din lotul total de studiu, la distanță de 12 luni postoperator au fost monitorizați 86 de pacienți (70,4%), la 3 ani – 46 de pacienți (37,7%), la 5 ani – 13 pacienți (10,6%). Dinamica pierderii ponderale a fost superioară în primele trei luni de la intervenție, %EWL fiind de 37,6±1,2, ceea ce constituie peste 50% din pierderea ponderală înregistrată la un an postoperator. Masa corporală la 12 luni a fost 83,7±1,9 kg, %EWL – 64,4±1,7, %EBMIL – 82,4±3, iar IMC final stabilit a fost de 29,6±0,6 kg/m<sup>2</sup>. La trei ani %EWL și %EBMIL au constituit 64,3±2,4 și respectiv 82,5±3,6, cu un IMC de 29,1±0,7 kg/m<sup>2</sup>. La distanță de cinci ani %EWL, %EBMIL și IMC înregistrați au fost:

64,4±4,9; 78,3±5,7 și respectiv 29,8±1,4 kg/m<sup>2</sup>. La distanță de 12 luni postoperator %EWL a fost inferior în lotul pacienților cu superobezitate (IMC≥50 kg/m<sup>2</sup>) – 56±4,1 comparativ cu lotul cu obezitate morbidă (IMC- 40-49,9) – 63,2±2, însă fără o diferență semnificativă statistică (p>0,05). Pierderea ponderală a fost superioară în lotul pacienților cu obezitate gr. II (IMC-35-39,9 – 72±4,3 comparativ cu lotul cu superobezitate (p<0,05). În lotul pacienților cu IMC<35 kg/m<sup>2</sup>, %EWL a constituit 68,9±6,6, pierderea ponderală fiind similară cu lotul pacienților cu obezitate gr. II (p>0,05). În cazul pacienților cu IMC≥60 kg/m<sup>2</sup> (n=3) %EWL la 12 luni postoperator a constituit 45,3±14,1, în două cazuri fiind de 19,52 și respectiv 48,34, ceea ce presupune eficacitatea potențial redusă a acestui procedeu în acest caz (tabelul 2). Astfel, în cazurile similare ne-am propus montarea bypass-ului gastric pe ansă alimentară de 250 cm, dar rezultatele sunt precoce.

### Profilul lipidic

Din lotul total de studiu, cifre elevate ale colesterolului s-au evidențiat în 55 de cazuri (45,8%), media fiind de 6,3±0,1 mmol/l, hipertrigliceridemia în 44 de cazuri (36%), cu media de 2,7±0,3 mmol/l. Valorile preoperatorii ale colesterolului de densitate joasă (LDL) au constituit 4,5±0,1 mmol/l, iar parametrii colesterolului de densitate înaltă (HDL) au fost 0,86±0,04 mmol/l.

Tabelul 2  
Pierderea ponderală

Variabile	IMC < 35	IMC ≥ 35 < 39,9	IMC 40–49,9	IMC ≥ 50
Masa (kg)	72±2,6†	72,1±3,3†	83,9±1,9*	101,7±5,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8±0,8†	26,4±1,2†	29,7±0,5†	36,1±1,5
% EWL	68,9±6,6‡	72±4,3#	63,2±2‡	56±4,1
% EBML	109,3±15,7#	97,9±7,2†	76,6±2,5#	64,8±4,5

Valorile comparative ale ultimei coloane cu cele precedente: \*p<0,01 †p<0,001 #p<0,05 ‡p>0,05



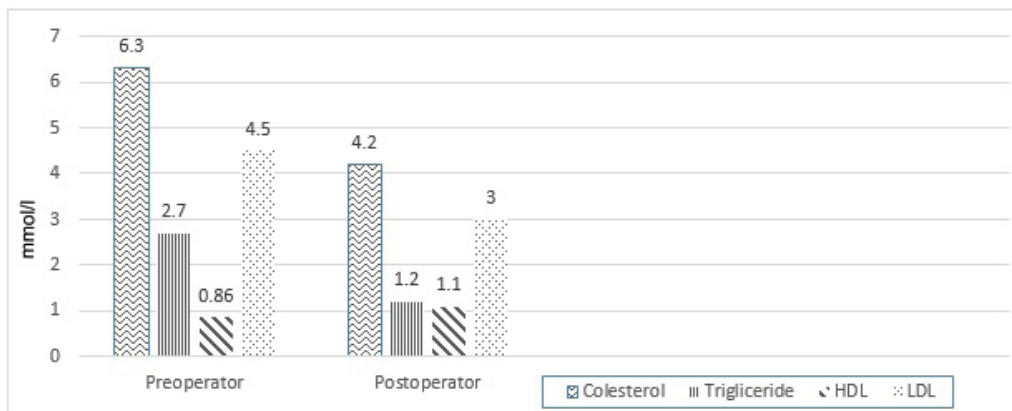


Figura 1. Evoluția parametrilor metabolismului lipidic

Postoperator valorile înregistrate ale colesterolului au fost  $4,2 \pm 0,1$  mmol/l ( $p < 0,001$ ), trigliceridele  $1,2 \pm 0,1$  mmol/l ( $p < 0,001$ ), iar parametrii înregistrați pentru LDL și HDL au fost  $3 \pm 0,3$  mmol/l ( $p < 0,001$ ) și respectiv  $1,1 \pm 0,5$  mmol/l ( $p < 0,01$ ), fapt care evidențiază o diferență semnificativ statistică comparativ cu indicii inițiali (figura 1).

### Homeostazia glucozei

În toate cazurile s-a evidențiat ameliorarea parametrilor de laborator cu o diferență semnificativă statistică a glicemiei bazale și HbA1c. Inițierea controlului glicemic a survenit în majoritatea cazurilor după trei luni de la intervenție. Datele înregistrate ale parametrilor metabolismului glucidic în lotul general au fost: 1 lună – glicemia  $6,7 \pm 0,3$  mmol/l, HbA1c –  $6,5 \pm 0,2\%$ ; 3 luni – glicemia  $6,4 \pm 0,3$  mmol/l, HbA1c –  $5,9 \pm 0,2\%$ ; 6 luni – glicemia  $6,0 \pm 0,3$  mmol/l, HbA1c –  $5,7 \pm 0,2\%$ ; 9 luni – glicemia  $5,9 \pm 0,3$  mmol/l, HbA1c –  $5,5 \pm 0,2\%$  și 12 luni – glicemia  $5,8 \pm 0,3$  mmol/l, HbA1c –  $5,9 \pm 0,2\%$ . La distanță de 24 de luni ( $n=2$ ) parametrii vizați au constituit: glicemia –  $5,6 \pm 0,03$  mmol/l, HbA1c –  $5,9 \pm 0,4\%$ . Din totalul de 40 (100%) de pacienți cu perturbări ale homeostaziei glucozei, în 39 (97,5%) de cazuri a survenit remisia și doar într-un caz s-a înregistrat ameliorarea metabolismului glucidic, fiind necesară administrarea antidiabeticelor orale. Remisia completă s-a înregistrat în 21 (52,5%) de cazuri, fiind evaluată la 12 luni postoperator.

Din totalul de 40 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, 15 (37,5%) pacienți au fost cu  $IMC < 35$  kg/m<sup>2</sup> (28,7-34,7), cu media de  $32,2 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>. Masa corporală a oscilat între 84-112 kg, media fiind de  $96,9 \pm 2,4$  kg. Durata diabetului în acest lot a fost între 1-12 ani, cu media de  $3 \pm 0,5$  ani. Toți pacienții urmau tratament hipoglicemiant, dintre care doi fiind insulinodependenți. Glicemia bazală preoperatorie a cuprins limitele între 6,4-21,37 mmol/l, cu media de  $11,9 \pm 1,4$  mmol/l, iar limitele HbA1c înregistrate au fost între 6,14-10,48%,

cu o medie de  $8,3 \pm 0,5\%$ . În toate cazurile s-a constatat funcția endocrină a b-pancreasului cu evaluarea C-peptidei și insulinei serice care au constituit  $2,8 \pm$  ng/mL și respectiv  $26,4 \pm 11,3$  μU/mL (tabelul 1).

Rezultatele postoperatorii au fost spectaculoase: la o lună, glicemia –  $7,3 \pm 0,5$  mmol/l, HbA1c –  $6,9 \pm 0,4\%$ ; la trei luni, glicemia –  $6,5 \pm 0,5$  mmol/l, HbA1c –  $6,2 \pm 0,3\%$ ; la șase luni, glicemia –  $6,9 \pm 0,7$  mmol/l, HbA1c –  $6 \pm 0,3\%$ ; la nouă luni, glicemia –  $6,5 \pm 0,3$  mmol/l, HbA1c –  $5,9 \pm 0,4\%$ ; la 12 luni, glicemia –  $5,9 \pm 0,4$  mmol/l, HbA1c –  $6 \pm 0,1\%$  (figura 2). Astfel, remisia a survenit în toate cazurile (100%), inclusiv la pacienții nonobezi ( $n=2$ ) ( $IMC < 30$  kg/m<sup>2</sup>), cu diferență semnificativă statistică ( $p < 0,001$ ), rezultatele fiind similare lotului pacienților cu obezitate morbidă ( $IMC \geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) în remisia postoperatorie a diabetului zaharat tip 2 ( $p > 0,05$ ). În toate cazurile a fost suspendat tratamentul medicamentos din primele zile postoperatorii.

### Rezultatele examenului histochimic

Analiza datelor examenului histologic a evidențiat intestinul subțire cu structură histologică conservată și prezența unui bogat infiltrat inflamator cronic în corion constituit predominant din elemente limfocitare de tip T, difuz și nodular preponderent la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Examenul histochimic a pus în

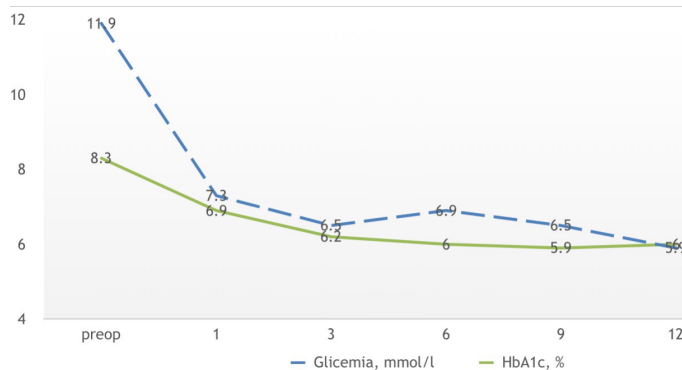


Figura 2. Evoluția parametrilor glicemici ( $IMC < 35$  kg/m<sup>2</sup>)

evidență prezența CD20: pozitiv în agregatele limfoide nodulare și în rare celule dispersate în infiltratul inflamator difuz. CD68: pozitiv în frecvențe macrofage din corion. Raportul CD4/CD8 a fost de 1/2-8. Din totalul de 31 de pacienți acest tablou a fost prezent în 11 cazuri din 14 pacienți cu diabet zaharat investigați, comparativ cu doi pacienți cu tabloul histochimic similar din restul grupului ( $X^2=14,072$ ,  $p<0,005$ ).

## DISCUȚII

Pacienții cu obezitate morbidă ( $IMC >35 \text{ kg/m}^2$ ) comportă riscul major de a dezvolta multiple comorbidități medicale, ce include diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, coronaropatiile, apnee în somn, refluxul gastroesofagian și hernia hiatală [20]. Rata obezității este în continuă creștere pe plan mondial, ca și numărul procedeelelor bariatrice. Aceste intervenții duc la scăderea considerabilă a masei corporale, dar și previn totodată comorbiditățile legate de obezitate, îmbunătățind calitatea vieții și diminuând riscul morții premature [21].

Printre multitudinea de procedee bariatrice, bypass-ul gastric s-a dovedit a fi cea mai des efectuată intervenție la pacienții ce suferă de obezitate morbidă [21]. Procentajul supraponderiei pierdute (%EWL) la cinci ani poate ajunge în limitele 60-70%, cu menținerea la distanță [20]. Aceste date coincid cu rezultatele din studiul nostru. Totuși se evidențiază o eficacitate redusă a acestui procedeu în cazul pacienților cu  $IMC >60 \text{ kg/m}^2$ , descrise și în literatura de specialitate [24], fapt ce poate necesita un procedeu cu component malabsorbiv sporit, cum este bypass-ul gastric pe ansă superlungă sau derivația biliopancreatică. Însă practicarea acestor intervenții se poate solda cu instalarea unor sechele metabolice potențial periculoase. În studiul nostru am implementat bypass-ul gastric pe ansă alimentară lungă (250 cm), dar rezultatele sunt precoce. Totuși, alegerea unui procedeu sigur și eficient în cazul unui pacient superobez rămâne dilema chirurgului operator cât și a echipei anesteziologice. Cercetătorii sunt în identificarea intervenției chirurgicale „ideale”, cu o rată minimă de complicații, care ar duce la o pierdere suficientă din greutate, astfel mărind speranța și îmbunătățirea calității vieții [23].

Studiile recente au dovedit impactul profund al chirurgiei bariatrice asupra ameliorării manifestărilor clinice ale diabetului zaharat tip 2 la pacienții obezi [27]. Două procedee, bypass-ul gastric și derivația biliopancreatică sunt cele mai eficiente în tratamentul diabetului zaharat, în comparație cu alte procedee, și determină concentrația normală a glucozei serice, insulinei și hemoglobinei glicolizate la 80-100%

din pacienții obezi [19]. Buchwald et al., pe un studiu sistematic și o analiză a intervențiilor bariatrice din publicația engleză efectuat între 1990 și 2006, au evidențiat ameliorarea sau remisia completă a diabetului în 87% pacienți, iar eșecul remisiei diabetului sau ameliorarea acestuia au fost justificate prin durata și gravitatea preoperatorie a bolii [21]. Acest efect remarcabil poate reduce instalarea unor posibile complicații, în special din partea sistemului cardiovascular [25].

Diminuarea rezistenței periferice la insulină și ameliorarea steatozei hepatice nonalcoolice asociată de pierderea masei corporale, probabil, induc remisia diabetului zaharat tip 2. Pe de altă parte, în pofida redobândirii masei corporale, prezența unei ameliorări considerabile sugerează că la baza controlului glicemic pe termen lung stau alte mecanisme, cum ar fi alterarea funcției hormonilor gastrointestinali și perturbările în axul intestin-creier induse de schimbarea anatomică a tractului digestiv după intervenție [26]. Totuși, în pofida evidențierii certe a rezultatelor de ameliorare a homeostaziei glucozei, la majoritatea pacienților cu diabet zaharat tip 2 după bypass-ul gastric mecanismele responsabile pentru ameliorarea acestuia rămân incerte [21].

O teorie acceptată a ameliorării rapide a homeostaziei glucozei după bypass gastric este degajarea exagerată a hormonilor insulinootropi, vizați fiind în primul rând gastric inhibitory polypeptide (GIP) și glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [21]. Îmbunătățirea funcției reziduale a celulelor beta poate fi observată într-o perioadă scurtă după intervenție și crește în timp, probabil, din cauza efectului incretin sporit și reducerii glucotoxicității. Potrivit unei ipoteze, bypassul proximal al intestinului subțire ar reduce producerea unor factori necunoscuți din segmentul intestinal ce au acțiuni inhibitoare asupra celulelor beta. Este sugerat faptul că excluderea contactului alimentelor cu duodenul poate fi cauza unui răspuns diminuat sau chiar absent al unuia sau mai mulți hormoni duodenali, care funcționează ca inhibitori ai agenților incretini insulinootropi, cunoscuți ca hormoni antiincretini [28].

Actualmente sunt două teorii concurente incriminate în remisia diabetului după intervențiile bariatrice: teoria jejunului proximal (foregut theory) și teoria ileonului terminal (hindgut theory) [18]. Prima prevede inhibiția semnalelor „putative” care sunt responsabile de inducerea insulinoresistenței sau controlului dificil al metabolismului glucidic, drept consecință fiind degajarea exagerată a hormonilor insulinootropi, vizat fiind în primul rând GIP. La baza ameliorării metabolismului glucidic în teoria ileonului terminal este tranzitul exagerat al bolului alimentar nedigerat ce induce stimularea celulelor „L” cu eliberarea activă de GLP-1.

Totuși, remisia diabetului zaharat tip 2 este comună și pentru intervențiile restrictive ce nu comportă excluderea din tranzit a duodenului și jejunului incipient.

Unele studii pe pancreas postmortem extras în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1 evidențiază același tablou histochimic prezent în studiul nostru [29]. Diabetul zaharat tip 1 este o boală mediată imun provenită din distrugerea selectivă a celulelor beta pancreatice ca urmare a infiltrării insulelor Langerhans de celule ale sistemului imun. Un infiltrat inflamator bogat în limfocite este observat în insulele pancreatice. Astfel, se estimează că la baza declanșării diabetului zaharat tip 1 este invazia insulelor pancreatice de către limfocite, predominant celule T CD8 citotoxice, cu declanșarea unui proces inflamator autoimun caracterizat prin inversarea raportului CD4/CD8. Infiltratul („insulitis”) consistă în principal din limfocite T CD8+, plus un număr variabil de celule T CD4+ și macrofage. Celulele CD4+ sunt prezente în insule la toți pacienții, dar mai puțin abundent decât CD8+ sau celulele CD68+. Celulele naturale killer au fost rar identificate în insule, chiar și în procese inflamatorii avansate. Aceasta semnifică faptul că atât celulele citotoxice CD8+ cât și macrofagele pot contribui la moartea celulelor beta în timpul inițierii procesului inflamator. Celulele CD20+ sunt prezente într-un număr mic în perioada precoce a inflamației, crescând pe parcursul avansării procesului.

Aceste date sunt similare cu examenul histochimic din studiul nostru. Astfel, atât diabetul tip 1 cât și tip 2 ar putea avea la origine același mecanism patogenetic, diferența fiind doar acțiunea asupra celulelor „țintă”. În viziunea noastră, procesul inflamator-autoimun la nivelul mucoasei jejunului ar putea fi factorul antiincretin necunoscut incriminat în blocajul zonei incretine cu perturbarea degajării hormonilor insulinootropi responsabili de homeostazia glucozei. Astfel, lansarea procesului inflamator-autoimun la nivelul intestinului subțire ar putea fi cauzat de o substanță alimentară ingerată cronic capabilă să inducă reacții inflamatorii-autoimune la unii indivizi susceptibili. Dacă am lua în considerare această teorie, atunci am putea explica mecanismul unic al remisiei diabetului zaharat pentru toate intervențiile bariatrice, atât restrictive, cât și derivative.

Remisia diabetului zaharat după intervențiile restrictive pare să se datoreze diminuării drastice a contactului intestinului subțire cu substanța alimentară „alergenă” vizată, iar în cazul intervențiilor derivative – excluderii contactului cu zona incretină. În același timp, remisia superioară a derivației biliopancreatice față de bypass-ul gastric ar putea fi cauzată nu de o malabsorbție mai pronunțată, ci mai

degrabă de excluderea din tranzit a unui segment important de intestin subțire. Aceste date sunt confirmate de rezultatele postoperatorii superioare în aspectul remisiei diabetului după intervenția de mini gastric bypass, care prevede excluderea din tranzit a peste 200 cm de intestin subțire.

Datorită implementării în studiul nostru a bypass-ului gastric pe ansă biliopancreatică de 100-150 cm, în cazul pacienților cu IMC<35 kg/m<sup>2</sup> în prezența diabetului zaharat tip 2 rata remisiei obținute a fost de 100%, inclusiv în cazul a doi pacienți insulinodependenți. Aceste date evidențiază eficacitatea intervenției date la pacienții cu obezitate redusă (30-35 kg/m<sup>2</sup>), cât și potențialul ei la pacienții nonobezi (n=2) (IMC<30 kg/m<sup>2</sup>) în remisia postoperatorie a diabetului zaharat tip 2.

## CONCLUZII

Intervenția de bypass gastric este eficientă în tratamentul obezității morbide și al sindromului metabolic. În cazurile de superobezitate, rezultatele sunt încurajatoare dar necesită în continuare optimizarea lungimii anselor biliopancreatice și alimentare. Rezultatele promițătoare, de durată, se obțin în tratamentul chirurgical al diabetului zaharat tip 2, indiferent de IMC.

## BIBLIOGRAFIE

1. Hâncu N. Obezitatea și dislipidemiile în practica medicală. Infomedica. București, 1998. 244 p.
2. Седлецкий Ю. И. Современные методы лечения ожирения. Спб.: „ЭЛБИ-СПб”, 2007, 416 с.: илл.
3. Яшков Ю. И. и др. Вертикальная гастропластика как метод лечения морбидного ожирения. In: Хирургия, 1998, № 6, стр. 72-76.
4. Larrad Jimenez A. et al. Derivacion biliopancreatica de Larrad. Descripcion de un modelo experimental en la rata. Cir Esp 2008, vol. 83 (2), p. 89-92.
5. Cordero R. A. et al. Tratamiento de la obesidad severa con banda gastrica ajustable. Analisis de 445 pacientes. Cirujano General 2003, vol. 25 (4), p. 295-300.
6. McTigue K. et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. JAMA 2006, vol. 296, p. 79-86.
7. Schernthaner G., Morton J. M. Bariatric surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. Diabetes Care 2008, vol. 31 (2), p. 297-302.
8. Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. Nutrition, 1997, vol. 13, p. 795-803.
9. Scott M. Grundy et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005, p. 2735-2753.



10. Julio Fernando Gonzalez P. et al. El aporte de la cirugía bariátrica en el tratamiento del síndrome de Pickwick. In: Rev Chil Cir 2003, vol. 55 (1), p. 9-13.
11. Corica F. et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: the QUOVADIS Study. In: International Journal of Obesity 2008, vol. 32, p. 185-191.
12. Larsen J. K. et al. Psychosocial functioning before and after laparoscopic adjustable gastric banding: a cross-sectional study. *Obes Surg* 2003, vol. 13, p. 629-636.
13. Castillo-Castellanos R. et al. Gastroplastia vertical con anillo en obesidad severa. Experiencia en 11 pacientes. *Salud en Tabasco* 2001, vol. 7 (1), p. 350-352.
14. Alastrue A. et al. Estado actual del tratamiento quirúrgico de la obesidad morbida. *Med Clin (Barc)* 2002, vol. 119, p. 140-144.
15. Marielle J. F. Bult, Thijs van Dalen, Muller Alex F. Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol* 2008, vol. 158, p. 135-145.
16. Houben J. J. et al. Aspects stratégiques et analyse critique de la chirurgie bariátrique. *Rev Med Brux* 2007, vol. 28, p. 257-264.
17. Baltasar A. et al. Mil operaciones bariátricas. *Cir Esp* 2006, vol. 79 (6), p. 349-355.
18. Rubino F., Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in non-obese animal model of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2004, vol. 239, p. 1-11.
19. Scopinaro N. et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg*, 2008, vol. 18, p. 1035-1038.
20. Umer I. Chaudhry et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for treatment of symptomatic paraesophageal hernia in the morbidly obese: medium-term results. *Surg Obes Relat Dis* 2014, vol. 10, p. 1063-1069.
21. Dariush E. et al. Mechanism of type 2 diabetes resolution after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2014, vol. 10, p. 1028-1040.
22. Dargent J., Pascal J. F. *L'obésité morbide. Stratégie thérapeutique*. Springer-Verlag France 2002, 215 p.
23. Abdelbaki T. N., et al. Laparoscopic gastric greater curvature plication versus laparoscopic sleeve gastrectomy: early outcome in 140 patients. *Surg Obes Relat Dis* 2014, vol. 10, p. 1141-1146.
24. Tanyi M. et al. Surgical treatment of morbid obesity. *Chirurgia* 2007, vol. 102 (2), p. 131-141.
25. Guo-Feng W. et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg*, 2015, vol. 25, p. 199-208.
26. Alline M. Rezendle Beleigoli et al. Outcomes in glycemic control in the intermediate follow-up of Roux-en-Y gastric bypass: a Brazilian cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2014, vol. 10, p. 1022-1027.
27. Thomas MacAndrew English et al. Predicting remission of diabetes after RYGB surgery following intensive management to optimize preoperative glucose control. *Obes Surg* 2015, vol. 25, p. 1-6.
28. Fellici A. C. et al. Surgical treatment of type 2 diabetes in subjects with mild obesity: mechanisms underlying metabolic improvements. *Obes Surg* 2015, vol. 25, p. 36-44.
29. Willcox A. et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2009, vol. 155(2), p. 173-181.



Eleonora Romanescu. *Iarna*, u.p. 100 × 157 cm, 1981