

Bariatrische operatie als therapie voor type 2-diabetes

Ingrid M. Jazet, Ignace M.C. Janssen, Frits J. Berends, Hanno Pijl, Johannes A. Romijn en A.E. (Edo) Meinders

- Insulineresistentie bemoeilijkt vaak een adequate regulatie van bloedglucosewaarden bij obese patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2).
- Gewichtsverlies verbetert de glucoseregulatie en vermindert de insulineresistentie, maar is vaak moeilijk vol te houden met medicatie of dieet.
- Een bariatrische ingreep induceert een substantieel en blijvend gewichtsverlies, gemiddeld meer dan 50% van het surplusgewicht. Het verlaagt ook de bloedglucoseconcentraties.
- Het effect op de glucoseregulatie treedt op binnen een week na een ingreep waarbij de proximale dunne darm niet meer met voedsel in aanraking komt, zoals de maagomleiding of de biliopancreatische omleiding.
- Dit effect kan verklaard worden doordat het voedsel sneller het ileum bereikt, wat leidt tot een toegenomen secretie van glucagonachtig peptide-1 en andere darmhormonen die de insulinesecretie stimuleren. Het voorkómen dat het duodenum in contact komt met voedsel lijkt ook een rol te spelen.
- Een bariatrische operatie is een goede behandeloptie voor een geselecteerde en gemotiveerde groep obese patiënten met slecht gereguleerde DM2.

Bariatrische operaties aan maag en/of darmen zijn bedoeld om het lichaamsgewicht fors te reduceren. De internationaal vastgestelde indicaties hiervoor zijn een BMI ≥ 40 kg/m² of een BMI ≥ 35 kg/m² met belangrijke comorbiditeit, zoals diabetes mellitus, cardiovasculaire ziekte of slaapapneusyndroom.

Bariatrische operaties voorkomen niet alleen diabetes mellitus type 2 (DM2), maar blijken ook een gunstiger effect te hebben op manifeste DM2 dan verwacht.¹⁻³ De prevalentie van adipeuze personen met DM2 stijgt sterk. Bij hen verloopt de glucoseregulatie met de huidige bloedglucoseverlagende therapieën vaak moeizaam. Voor deze groep zou een bariatrische ingreep wel eens een belangrijke behandeloptie kunnen worden.

Achtereenvolgens bespreken wij de verschillende operatietechnieken, de effectiviteit op de glucoregulatie, mogelijke werkingsmechanismen van de bloedglucoseverlaging en de potentiële indicaties. De literatuur hierover vonden wij in PubMed met de zoektermen 'diabetes mellitus', 'bariatric surgery', 'gastric banding', 'gastric bypass', 'sleeve gastrectomie', 'duodenojejunal bypass', 'biliopancreatic diversion', 'ileal interposition' en 'mini gastric bypass'. We beperkten de literatuurstudie tot Engelstalige teksten, originele artikelen, een uitkomst op DM2 en een follow-up van tenminste 6 maanden.

BARIATRISCHE OPERATIE, DE PROCEDURES

Bij de verschillende chirurgische technieken en hun varianten gaat het om voedselrestrictie door verkleining of vernauwing van de maag (maagband, verticale gastro-

*Leids Universitair Medisch Centrum,
afd. Endocrinologie en Metabolisme/Algemene
Interne Geneeskunde, Leiden.*

*Dr. I.M. Jazet, prof.dr. H. Pijl, prof.dr. J.A. Romijn
en prof.dr. A.E. Meinders, internisten.*

Rijnstate Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Arnhem.

Drs. I.M.C. Janssen en dr. F.J. Berends, chirurgen.

Contactpersoon: dr. I.M. Jazet (i.m.jazet@lumc.nl).

TABEL 1 Overzicht van onderzoeken naar het effect van bariatrische operatie op type 2-diabetes mellitus bij patiënten met obesitas. Weergegeven zijn de BMI en de waarden van HbA_{1c} en nuchtere bloedglucose (NBG) vóór en na de ingreep*

eerste auteur	interventie	n	leeftijd (SD)	gemiddelde follow-up in maanden (SD)	verbetering diabetes	HbA _{1c} % (SD)		NBG mmol/l (SD)		BMI kg/m ² (SD)	
						voor	na	voor	na	voor	na
Pories ²	maag-omleiding	146	37,3	168	82,9% (normalisering NBG en HbA _{1c})	nb	nb	nb	nb	49,7	34,9
Scopinaro ³	BPD	312	43	120	97% (NBG < 6,1 mmol/l zonder medicatie)	nb	nb	9,9 (3,4)	4,9 (1,3)	50,1 (9,0)	32,0 (6,7)
DePaula ^{5†}	IL-SG	23	51,1 (7,9)	7	45,5% remissie; 45,5% controle‡	8,7 (1,7)	6,3 (0,9)	11,4 (3,8)	6,3 (2,1)	30,9 (3,4)	25,3
	IL-DSG	16	49,2 (4,3)	7	50% remissie; 31% controle‡	8,9 (1,7)	6,4 (1,0)	12,2 (3,6)	6,7 (1,3)	28,9 (3,4)	24,4
Lee ⁶	minibypass	44	39,0 (8,9)	12	89,5% (normoglykemisch, BMI < 35)	7,3 (2,2)	-1,7 (2,3)	9,4 (3,9)	-4,5 (3,1)	31,7 (2,7)	-8,5 (2,2)
	minibypass	114	34,8 (9,2)	12	98,5% (normoglykemisch, BMI > 35)	7,3 (1,9)	-1,6 (1,4)	8,7 (3,4)	-3,7 (4,1)	40,0 (2,8)	-12,4 (3,2)
Brancatisano ⁸	minibypass	43 [§]	28,2 (8,7)	12		6,6 (1,2)	-1,5 (1,7)	8,7 (3,7)	-5,2 (4,7)	51,4 (6,0)	-17,9 (5,8)
	LAGB	78	52 (8)	12,5	40% (HbA _{1c} < 6,1 %, deels met medicatie)	8,0 (1,7)	6,1 (1,0)	9,6 (3,4)	5,7 (1,5)	47 (8)	38 (6)
Cohen ⁹	LRYGB	37	34	20 (5,4)	97% (NBG < 6,7; HbA _{1c} < 6,0%; geen medicatie)	nb	nb	8,1	4,9	32,5 (0,9)	nb, 81% OL
DePaula ^{10†}	IL-DSG	69	51,0 (5,6)	21,7	65,2% remissie; 30,5% controle‡	8,7 (2,1)	5,9 (0,9)	12,1 (3,7)	5,7 (1,4)	25,7 (1,9)	21,8 (4,1)
DePaula ^{11†}	IL-SG	32	53,0 (6,8)	7,4	70% HbA _{1c} < 6%; 14% HbA _{1c} 6-7%					31,4 (3,6)	
	IL-DSG	28	49,6 (7,2)	7,4	68% HbA _{1c} < 6%; 21% HbA _{1c} 6-7%					28,4 (3,1)	
Dixon ¹²	LAGB	30	46,6 (7,4)	24	73%	9,0 (1,7)	5,8 (0,8)	11,7 (3,6)	5,9 (1,2)	30,1 (2,7)	23,8 (4,1)
	dieet [¶]	30	47,1 (8,7)	24	13%	7,8 (1,2)	6,0 (0,8)	8,7 (2,1)	5,9 (1,7)	37,0 (2,7)	29,5
Dixon ¹³	LAGB	50	nb	12	64% ^{**}	7,6 (1,4)	7,2 (1,4)	8,8 (2,7)	7,8 (2,1)	37,2 (2,5)	36,6
Gan ¹⁴	LAGB	12	nb	16,1	remissie bij 2 van 12 ^{††}	7,8 (3,2)	6,2 (1,5)	9,4 (3,3)	6,2 (2,7)	48,2 (8)	38,7 (6)
	'sleeve'-gastrectomie	21	nb	11,4	remissie bij 3 van 21 ^{††}	8,9 (2,2)	-1,7	10,5 (5,0)	-2,5	45,6 (6,7)	nb, 34,2% OL
Pinheiro ¹⁵	LRYGB	39	nb	13,6	remissie bij 23 van 39 ^{††}	8,0 (1,5)	-1,6	9,5 (3,7)	-2,5	43,5 (6,6)	nb, 66,2% OL
	LRYGB-SL	55	53	48	58% remissie ^{¶¶}	7,7	5,9	8,6	5,8	53,4	nb, 70% OL
Schauer ¹⁶	LRYGB-LL	45	56	48	93% remissie ^{¶¶}	8,3	5,9	9,7	5,5	54,7	nb, 74% OL
	LRYGB	191	48,0 (8,6)	19,7	83% (NBG < 6,1 mmol/l, HbA _{1c} < 6%, geen medicatie)	8,2	5,5	10,4	5,6	50,4 (8,5)	nb, 60% OL
Torquati ¹⁷	LRYGB	117	44,0 (8,3)	12	74% remissie; ^{**} 26% minder medicatie	7,7 (1,5)	6,0 (1,1)	9,1 (3,1)	5,6 (2,1)	49,3 (8,3)	nb

nb = niet bekend; NBG = nuchtere bloedglucosewaarde; BPD = biliopancreatische omleiding; IL-SG = ileuminterpositie met 'sleeve'-gastrectomie; IL-DSG = ileuminterpositie met 'diverted sleeve'-gastrectomie; LAGB = laparoscopische aanpasbare maagband; LRYGP = laparoscopische Roux-en-Y-gastroplastiek; OL = afname van surplusgewicht ('overweight loss').

*Waarden zijn gemiddelden; waar mogelijk is de SD weergegeven. In dit overzicht zijn alleen onderzoeken opgenomen waarvoor meer dan 20 patiënten waren geselecteerd, waarin een HbA_{1c}- en/of nuchtere bloedglucosewaarde als uitkomstmaat werd gegeven en waarin de follow-up tenminste 6 maanden was.

†Bij de onderzoeken van DePaula is onduidelijk of de geïncubeerde patiënten in meerdere studies zijn meegeteld.

‡Definitie 'remissie': NBG < 6,1 mmol/l en HbA_{1c} < 6% zonder medicatie; controle: HbA_{1c} < 7% zonder medicatie.

§Patiënten met BMI > 45; in de kolom 'verbetering diabetes' tellen deze patiënten mee met de groep 'BMI > 35'.

||Verbetering gedefinieerd als NBG < 7 mmol/l en HbA_{1c} < 6,2% zonder medicatie.

¶De interventie 'dieet' bestond uit een advies tot caloriebeperking, minder vet en meer bewegen. 11 patiënten gebruikten ergens in het traject een zeer laagcalorisch dieet.

**Geen diabetes meer volgens criteria van de American Diabetes Association: NBG < 7 mmol/l of 2 h na orale glucosetolerantietest < 11,1 mmol/l.

††Definitie 'remissie': geen medicatie, NBG < 7 mmol/l en HbA_{1c} < 6%.

¶¶Definitie 'remissie': geen medicatie, NBG < 6,7 mmol/l en HbA_{1c} < 7,5%.

plastiek), malabsorptie door een groter of langer stuk van de dunne darm uit te sluiten van voedselopname (maagomleiding) of combinaties daarvan (biliopancreatische omleiding). Deze procedures zijn recent in dit tijdschrift beschreven.⁴ Naast deze geaccepteerde standaardtechnieken worden momenteel ook enkele experimentele technieken bestudeerd. Hieronder vallen de 'sleeve'-gastreectomie, ileuminterpositie en minimaagomleiding. Bij de sleeve-gastreectomie wordt een groot deel van de maag in lengterichting geresecteerd, waardoor slechts een dunne buis ('sleeve') overblijft. Bij de ileuminterpositie wordt een stukje van het ileum proximaal in de dunne darm ingehecht.⁵ De minimaagomleiding is een combinatie van een sleeve met een gastrojejunostomie.⁶

EFFECTIVITEIT BIJ PATIËNTEN MET DIABETES MELLITUS TYPE 2

GEWICHTSVERLIES BIJ OBESITAS

Van de standaardtechnieken geeft de maagband het minste gewichtsverlies, gevolgd door de maagomleiding, de verticale gastroplastiek en vervolgens de biliopancreatische omleiding. Het gewichtsverlies wordt vaak aangegeven als percentage van het gewicht boven het ideale lichaamsgewicht. Wij noemen het gewicht boven het ideale lichaamsgewicht hier 'surplusgewicht'.

In een grote meta-analyse bleek in de subgroep van obese patiënten met DM2 (n = 1848) dat een maagband een gewichtsverlies gaf van 26,0 kg (41% van het surplusgewicht), een maagomleiding 50,5 kg gewichtsverlies (65,7% van het surplusgewicht) en een biliopancreatische omleiding 60,4 kg gewichtsverlies (geen vermelding van het percentage van verlies van surplusgewicht).¹ Een sleeve-gastreectomie geeft na 12 maanden een even grote gewichtsreductie en hetzelfde effect op de diabetes als een maagomleiding.⁷ Langetermijnresultaten van deze ingreep (≥ 10 jaar) zijn nog niet bekend.

VERLAGING VAN BLOEDGLUCOSEWAARDEN

Bariatrische operaties zijn zeer effectief voor het verlagen van de glucoseconcentratie in plasma (tabel 1).^{2-3,5,6,8-17} Net als voor het lichaamsgewicht is er een verband tussen de gebruikte techniek en het percentage verbetering van de glucoseregulatie: 47,9% voor de maagband, 83,7% voor de maagomleiding en 98,9% voor de biliopancreatische omleiding.¹ In de verschillende artikelen wordt zelfs gesproken over genezing van DM2, gedefinieerd als een normale nuchtere bloedglucosewaarde en/of een normale HbA_{1c}-waarde zonder gebruik van medicatie (zie tabel 1). Langere follow-up is noodzakelijk om vast te stellen of er inderdaad sprake is van genezing. Een korte duur van de DM2, behandeling met alleen dieet of orale medicatie, en groter gewichtsverlies verhogen de kans op verbetering van de glucoseregulatie.¹⁶

Er zijn 3 onderzoeken naar het effect van bariatrische operaties op DM2 op de lange termijn.^{2-3,18} Volgens de 'Swedisch obese subjects'-studie genas 36% van de geopereerde patiënten van hun diabetes, tegen 13% van de niet-geopereerde patiënten; het grootste deel van de geopereerde patiënten had een maagbandje gekregen.¹⁸ In een andere studie hadden 121 van de 146 patiënten met DM2 (82,9%) 10 jaar na een maagomleiding normale nuchtere bloedglucose- en HbA_{1c}-waarden zonder medicatie.²

In het derde onderzoek kregen 312 obese patiënten met DM2 een biliopancreatische omleiding.³ Bij deze patiënten was de nuchtere bloedglucosewaarde 1 jaar na de operatie gedaald van gemiddeld 9,9 (SD: 3,4) naar 4,7 mmol/l (SD: 0,8) en bedroeg deze na 10 jaar nog steeds 4,9 mmol/l (SD: 1,3) bij 243 patiënten; 42 patiënten werden niet meer gecontroleerd en 33 waren overleden. Van 6 patiënten was de nuchtere bloedglucosewaarde > 6,95 mmol/l. Geen van deze patiënten gebruikte bloedglucoseverlagende medicatie in deze 10 jaar.

EFFECTEN BIJ EEN BMI LAGER DAN 35 KG/M²

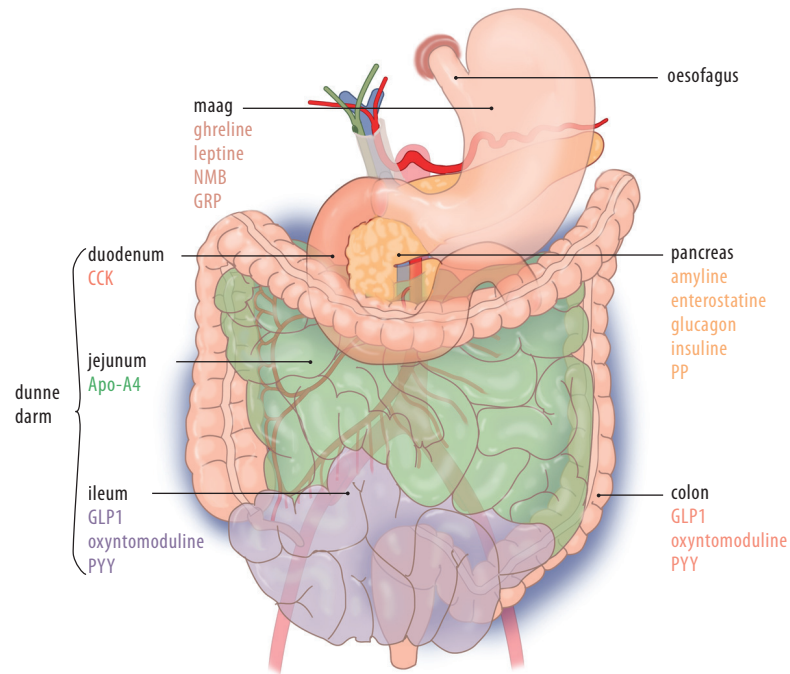
Recent zijn enkele onderzoeken over bariatrische operaties bij patiënten met DM2 en een BMI < 35 kg/m² gepubliceerd (zie tabel 1).^{5-6,9-11} Hierin pasten de onderzoekers experimentele operatietechnieken toe.

In één studie ondergingen 37 obese patiënten met DM2 (gemiddelde BMI: 32,5 kg/m²) een laparoscopische maagomleiding.⁹ Zij gebruikten tenminste 2 orale bloedglucoseverlagende middelen, geen van allen gebruikte insuline. Na een gemiddelde follow-up van 20 maanden (SD: 5,4) hadden zij gemiddeld 81% van het surplusgewicht verloren. De nuchtere bloedglucoseconcentratie daalde van 8,1 naar 4,9 mmol/l en geen van de patiënten gebruikte nog bloedglucoseverlagende medicatie.

In een tweede studie ondergingen 39 patiënten met DM2 en een BMI van 30,1 (SD: 3,5) kg/m² laparoscopisch een

LEERPUNTEN

- Bariatrische operaties leiden tot groot en blijvend gewichtsverlies.
- De huidige indicaties voor bariatrische operaties zijn een BMI ≥ 40 kg/m² of een BMI ≥ 35 met comorbiditeit zoals diabetes mellitus.
- Bariatrische behandeling blijkt zeer gunstige effecten te hebben op diabetes mellitus type 2.
- Operatieve ingrepen waarbij een groot stuk van de dunne darm wordt kortgesloten hebben het sterkste effect op de bloedglucosewaarden.
- Dit effect lijkt samen te hangen met een verandering van darmhormonen die het verzadigingsgevoel en de insulinesecretie beïnvloeden.



FIGUUR Overzicht van hormonen die door verschillende delen van de tractus digestivus worden gesecerneerd en die een rol hebben bij darmmotiliteit, gevoel van verzadiging en glucosehomeostase. GRP = gastrine-releasing peptide; NMB = neuromedine B; CCK = cholecystokinine; PP = pancreaspolypeptide; Apo-A4 = apolipoproteïne A4; GLP1 = glucagonachtig peptide-1; PYY = peptide YY.

sleeve-gastrectomie met ileuminterpositie dan wel een sleeve-gastrectomie met kortsluiting van een stuk dunne darm én een ileuminterpositie.⁵ Het idee achter deze ingrepen wordt verderop toegelicht. Deze patiënten hadden DM2 gedurende gemiddeld 9,3 jaar (SD: 4,7); 22 van hen gebruikten alleen orale medicatie, 3 alleen insuline, 14 beide. Zij werden gemiddeld 7 maanden gecontroleerd. Er was geen verschil tussen beide operatietechnieken in het eindresultaat, afgemeten aan BMI, HbA_{1c} of dyslipidemie. De gemiddelde postoperatieve BMI daalde naar 24,9 (SD: 3,7) kg/m². Bijna 87% van de patiënten kon met alle bloedglucoseverlagende medicatie inclusief insuline stoppen en slechts 5 patiënten (13,1%) hadden nog 1 oraal middel nodig. De HbA_{1c}-waarde daalde van 8,8 naar 6,3%; 86,9% van de patiënten bereikte een HbA_{1c} < 7% en 47,4% een HbA_{1c} < 6%.

In de derde studie vergeleek men patiënten met een BMI hoger of lager dan 35 kg/m² die laparoscopisch een minimaagomleiding ondergingen (n = 820).⁶ Van deze 820 patiënten had 24,1% (n = 201) een gestoorde glucosetolerantie of DM2. Van die 201 patiënten hadden er 44 een BMI < 35 kg/m²; 114 een BMI > 35 < 45 kg/m²; en 43 een BMI > 45 kg/m². In de totale groep was het absolute gewichtsverlies tot 5 jaar na de operatie 33%. Eén jaar na de operatie had 89,5% van de patiënten met een preopera-

tieve BMI < 35 kg/m² een normale nuchtere bloedglucosewaarde, tegen 98,5% van de patiënten met een preoperatieve BMI > 35 kg/m². Dit verschil was statistisch niet-significant.

De resultaten van deze 3 niet-Europese studies met experimentele operatietechnieken suggereren dat bariatrische operaties niet alleen effectief zijn voor de huidige operatie-indicaties, maar ook voor patiënten met DM2 en een BMI < 35 kg/m². Binnenkort zal in Europa een multicentrische studie beginnen waarin men de maagomleiding en biliopancreatische omleiding vergelijkt met niet-chirurgische behandeling van patiënten met DM2 en een BMI 30-35 kg/m².

WERKINGSMECHANISMEN VAN BARIATRISCHE OPERATIE BIJ DIABETES

CALORIEBEPERKING EN GEWICHTSREDUCTIE

De pathofysiologische mechanismen die het gunstige effect van bariatrische operaties op DM2 teweegbrengen, zijn slechts gedeeltelijk opgehelderd. Ongetwijfeld spelen de caloriebeperking en het uiteindelijke gewichtsverlies een rol. Dit is bekend uit studies waarin de caloriebeperking werd gegeven in de vorm van maaltijdvervangers. Bij proefpersonen werd binnen 5-10 dagen de helft van de

uiteindelijke daling in bloedglucosewaarden bereikt, ten gevolge van een daling van de glucoseproductie door de lever.¹⁹ In een andere studie ging het toenemende gewichtsverlies gedurende het onderzoek gepaard met een verbetering van de insulinegevoeligheid.²⁰

ROL VAN DARMHORMONEN: INCRETINEN

De diverse bariatrische operatietechnieken hebben elk een ander effect op de glucosewaarden. Zo geeft een maagbandje caloriebeperking, maar geen malabsorptie. Daardoor dalen de bloedglucosewaarden geleidelijker dan bij een maagomleiding of een biliopancreatische omleiding. Ook deze laatste twee ingrepen verschillen onderling in het effect op de glucosehomeostase.²¹ Zo normaliseert de insulinegevoeligheid al een week na een biliopancreatische omleiding, als er nog geen gewichtsverlies van betekenis is.²² Daarom moeten ook andere factoren dan caloriebeperking en gewichtsreductie een rol spelen bij het bloedglucoseverlagende effect van bariatrische operaties, bijvoorbeeld de darmhormonen. Zowel de maag, de darm als het pancreas secerneert verschillende hormonen die een rol spelen bij het verzadigingsgevoel en het glucosemetabolisme (tabel 2, figuur). Verhogingen van de concentraties van deze hormonen, uitgezonderd ghreline, houden verband met een afname van de voedselinname. Incretinen zijn hormonen die de insulineafgifte van het pancreas na een orale glucosebelasting versterken. Het 'incretine-effect' is het verschijnsel dat orale toediening van glucose leidt tot een grotere insulineafgifte dan intraveneuze toediening van glucose als beide dezelfde bloedglucoseconcentratie geven. Tot de incretinen behoren zowel het glucoseafhankelijk insulintropisch polypeptide (GIP) als het glucagonachtig peptide-1 (GLP-1), gesecerneerd door respectievelijk het duodenum en het ileum (zie tabel 2). De concentraties van deze hormonen stijgen snel na een maaltijd en stimu-

leren dan de insulinesecretie. GLP-1 remt daarnaast de maagontleding, de glucagonsecretie en de voedselinname, en induceert gewichtsreductie. Bij dieren stimuleert zowel GIP als GLP-1 de proliferatie en overleving van β -cellen. Beide hormonen worden snel geïnactiveerd door het alom aanwezige enzym dipeptidylpeptidase-IV. De concentratie GIP is normaal tot licht verhoogd bij DM2, maar de werking is verminderd. GLP-1 werkt normaal bij DM2, doch de concentratie is verlaagd.²³

EFFECTEN VAN HET OMLEIDEN VAN EEN STUK DUNNE DARM

De omleidingsoperaties, waarbij een korter of langer stuk proximale dunne darm wordt uitgesloten van voedselopname, en de experimentele ileuminterpositie hebben al in korte tijd een gunstig effect op DM2. Er zijn twee theorieën die dit verklaren: de bovenste-dunnedarm- en de onderste-dunnedarmhypothese. De onderste-dunnedarmhypothese suggereert dat sneller aanbieden van voedsel aan het ileum leidt tot een toegenomen secretie van GLP-1 en andere hormonen zoals peptide YY (PYY) en oxyntomoduline door L-cellen in de darm. De secretie van GLP-1 stimuleert onder andere de insulinesecretie en verbetert zo de glucosehomeostase. Een stijging van GLP-1 en PYY is inderdaad waargenomen na zowel maagomleiding als biliopancreatische omleiding en ileuminterpositie.^{21,24,25}

De onderste-dunnedarmhypothese kan de gunstige effecten van bariatrische operatie op de glucosehomeostase niet geheel verklaren. Immers, een maagomleiding, biliopancreatische omleiding en ileuminterpositie zijn wezenlijk verschillende operaties. Bij de maagomleiding wordt een veel korter stuk dunne darm uitgesloten van voedselopname. Het is dus de vraag of daarbij het onderste deel van de dunne darm en daarmee de GLP-1-secretie net zo sterk wordt gestimuleerd als bij de andere twee operaties, waarbij het ileum veel sneller in contact komt

TABEL 2 Overzicht van gastro-intestinale hormonen en hun effect op voedselinname, insulinesecretie en insulinegevoeligheid

hormoon	plaats van secretie	halfwaardetijd	effect op		
			voedselinname	insulinesecretie	insulinegevoeligheid
ghreline	X/A-cellen in maag	circa 30 min	↑	effect onduidelijk	↑
CCK	I-cellen in proximale dunne darm	circa 2,5 min	↓	↑	onbekend
GIP	K-cellen in duodenum en eerste deel jejunum	circa 20 min	↓	↑	↑
GLP1	L-cellen in distale dunne darm	1,5-5 min	↓	↑	↑
PYY	L-cellen in distale dunne darm	circa 3 h	↓	↓	↑
oxyntomoduline	L-cellen in distale dunne darm	6-8 min	↓	↑	onbekend*

CCK = cholecystokinine; GIP = 'glucoseafhankelijk insulintropisch polypeptide'; GLP1 = 'glucagonachtig peptide-1'; PYY = peptide YY.

*Mogelijk toename van glucoseopname uit de spier.

met de voeding. De onderzoeken waarbij hormoonspiegels zijn gemeten na maagomleiding of biliopancreatische omleiding laten geen harde conclusies toe over de mate van stijging van GLP-1, mogelijk door methodologische verschillen.

Volgens de bovenste-dunnedarmhypothese verhindert het uitsluiten van het duodenum en proximale jejunum van voedselopname de secretie van een tot nu toe onbekende 'anti-incretinefactor', die nodig zou zijn voor het voorkomen van hypoglykemie. Bij patiënten met DM2 zou dit anti-incretinesignaal, mogelijk een factor die glucagon stimuleert, te sterk zijn en leiden tot een verstoring van het hypothetische incretine- dan wel anti-incretine-systeem.²⁶

Deze theorie wordt ondersteund door proeven bij ratten waarin de bloedglucosewaarden wel verbeterden na een duodenojejunale bypass, maar niet na een gastrojejunostomie. Bij deze laatste ingreep werd eenzelfde lengte dunne darm omgeleid, maar kwam het voedsel wel in het duodenum.²⁶ De experimentele duodenale bypass is recent ook toegepast bij 20 patiënten met DM2 en een BMI < 35 kg/m².²⁷ Dit had een gunstig effect op de glucoseregulatie; het gewicht stabiliseerde na 3-6 maanden.

CONCLUSIE

De effecten van bariatrische operaties lijken veel gunstiger dan strategieën die tot nu gebruikelijk zijn, zoals dieet, gewichtsreducerende en bloedglucoseverlagende medicatie, en insulinetherapie bij DM2 die met obesitas samenhangt. Deze effecten houden lang aan, tot zeker 10 jaar na de ingreep.^{2-3,18} Tot op heden is er slechts één studie waarbij het effect van een maagband werd vergeleken met de standaardbehandeling van obese patiënten met

DM2, die bestaat uit medicatie, het advies meer te bewegen en het advies tot caloriebeperking.¹² Deze maagbandoperatie bleek effectiever voor gewichtsreductie en verbetering van de glucoregulatie dan de standaardbehandeling (zie tabel 1).

Er is grote behoefte aan onderzoek naar het effect van bariatrische behandeling, met name van omleidingsprocedures, op gewicht en diabetes in vergelijking met de effecten van een standaardbehandeling volgens de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen' van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en met de effecten van een fors, dieetgeïnduceerd gewichtsverlies. Het vele onderzoek dat momenteel wordt verricht naar het gunstige effect van bariatrische ingrepen op DM2 zal de onderliggende mechanismen hopelijk duidelijker maken. Dit brengt ons dichter bij het begrip van de pathofysiologische mechanismen van DM2 en leidt wellicht tot nieuwe, bij voorkeur non-invasieve therapieën. In ieder geval kan dan de beste operatietechniek ontwikkeld worden.

Een bariatrische operatie is een goede optie voor patiënten met slecht gereguleerde DM en een BMI > 35 kg/m², wellicht ook voor patiënten met een BMI < 35 kg/m². De patiënt dient dan wel goed geselecteerd te worden en op de hoogte te zijn van de voor- en nadelen, zoals eerder in dit tijdschrift beschreven.⁴

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 1 maart 2009

Citeer als Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B337

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339-50.
- Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a longterm follow-up study. *Diabetes Care*. 2005;28:2406-11.
- Greve JWM, Janssen IMC, van Ramshorst B. Maagverkleining bij volwassenen met morbide obesitas in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:1116-20.
- DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc*. 2008;22:706-16.
- Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI > 35 and < 35 kg/m². *J Gastrointest Surg*. 2008;12:945-52.
- Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblan D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2008;18:1077-82.
- Brancatisano A, Wahlroos S, Matthews S, Brancatisano R. Gastric banding for the treatment of type 2 diabetes mellitus in morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:423-9.
- Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m²: a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:401-4.

- 10 DePaula AL, Macedo AL, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29. *Surg Endosc*. [ter perse].
- 11 DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc*. 2008;22:2670-8.
- 12 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:316-23.
- 13 Dixon JB, O'Brien PE. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care*. 2002;25:358-63.
- 14 Gan SS, Talbot ML, Jorgensen JO. Efficacy of surgery in the management of obesity related type 2 diabetes mellitus. *ANZ J Surg*. 2007;77:958-62.
- 15 Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB, Correa JL, Noujaim P, Cohen R. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:521-5.
- 16 Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-84.
- 17 Torquati A, Lutfi R, Abumrad N, Richards WO. Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1112-6.
- 18 Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.
- 19 Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917-25.
- 20 Jazet IM, Schaart G, Gastaldelli A, Ferrannini E, Hesselink MK, Schrauwen P, et al. Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51:309-19.
- 21 Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med*. 2005;118:51-7.
- 22 Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025-31.
- 23 Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-57.
- 24 Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246:780-5.
- 25 DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg Endosc*. [ter perse].
- 26 Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of 13 the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
- 27 Ramos AC, Galvao Neto MP, de Souza YM, Galvao M, Murakami AH, Silva AC, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg*. 2009;19:307-12.