https://doi.org/10.17116/endoskop201723354-64

Хирургическое лечение сахарного диабета: есть ли будущее? (Часть 3)

Д.м.н., проф. А.В. САЖИН, А.И. ХУСЯИНОВА*, д.м.н., проф. В.А. ПЕТУХОВ

ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хирургическое лечение, гомеостаз глюкозы, инсулинорезистентность, показания к метаболическим операциям при СД2.

Surgical management of diabetes mellitus: future outlook (part 3)

A.V. SAZHIN, A.I. KHUSYAINOVA, V.A. PETUKHOV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Keywords: diabetes mellitus type II, surgical treatment, glucose homeostasis, insulin resistance, indications to the surgeries for diabetes mellitus type II.

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что на сегодняшний день результаты бариатрической метаболической хирургии при ожирении и сахарном диабете 2-го типа (СД2) превосходят таковые при медикаментозном лечении и изменении образа жизни, что выражается стабильным гликемическим контролем и снижением сердечно-сосудистых факторов риска [1—6]. Кроме того, бариатрическая метаболическая хирургия экономически выгодна, особенно для больных с СД2 [7, 8]. В этой связи поступают предложения официально включить в список показаний к баро-метаболическим вмешательствам пациентов с неадекватно корригируемым СД2 и относительно низким ИМТ (30—39,0 кг/м^2) [9—11].

В резюме совместного заявления международных диабетических организаций (2016) отражено, что метаболические хирургические операции как вариант лечения СД2 показаны [12]: а) пациентам с 3-м классом ожирения (ИМТ >40 кг/м^2) независимо от уровня гликемического контроля и сложности сахароснижающего лечения и пациентам со 2-м классом ожирения (ИМТ 35—39,9 кг/м^2) с неадекватно контролируемой гипергликемией независимо от образа жизни и оптимальной лекарственной терапии; б) пациентам с 1-м классом ожирения (ИМТ >30—34,9 кг/м^2) и некорригируемой гликемией несмотря на оптимальное лечение оральными или инъекционными препаратами (включая инсулин).

Эти рекомендации согласованно были созданы на основании широкой доказательной базы, оценивающей эффективность хирургии и консервативных методов лечения СД2 [13, 14] по трем параметрам: 1) длительность эффекта достигнутого гликемического контроля; 2) безопасность хирургических вмешательств; 3) снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

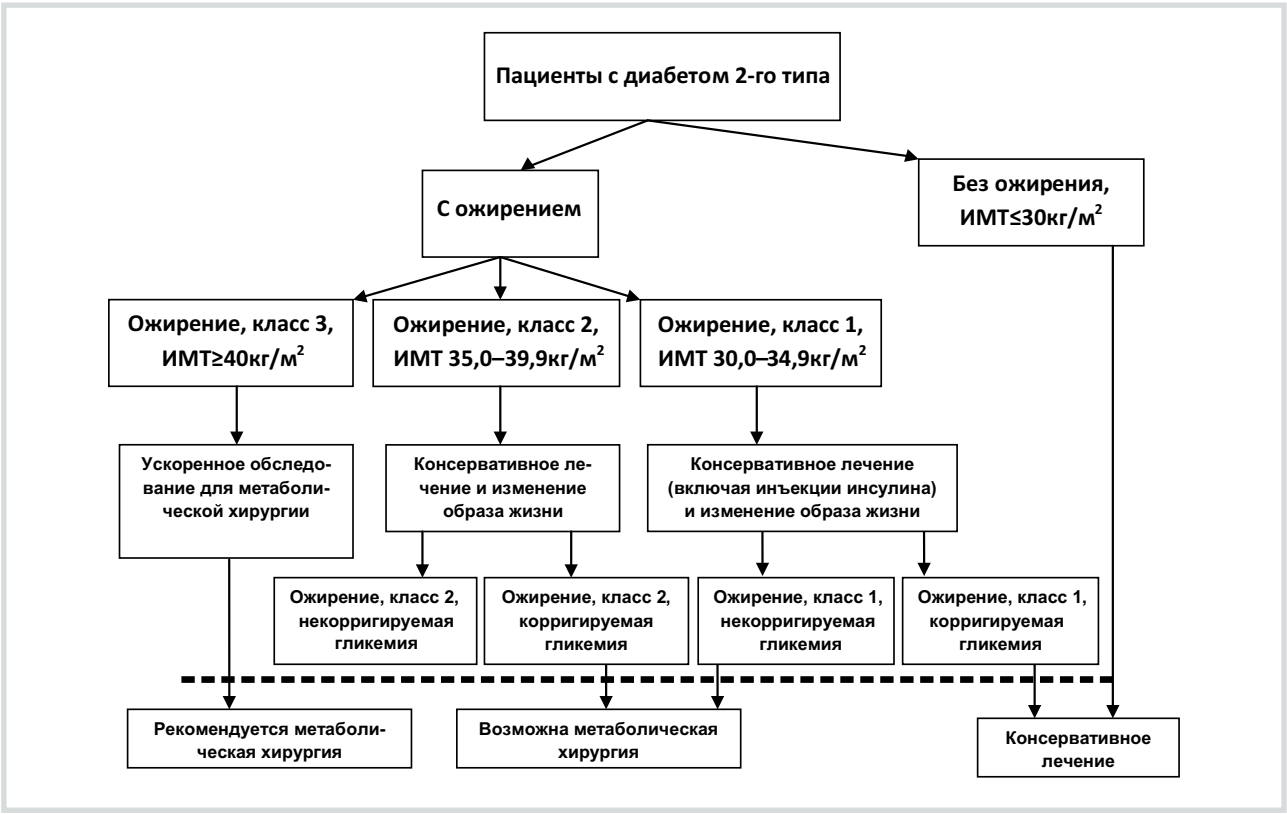
Данные этих исследований были приведены в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований самых авторитетных в мире клиник [12]. Низкая летальность при барометаболических вмешательствах (0,1—0,5%) сопоставима с таковой при лапароскопических холецистэктомиях (15), тяжелые осложнения отмечались у 2—6% оперированных, легкие — у 15%, что также сопоставимо с другими операциями, проводимыми на органах брюшной полости [16—20].

Отбор пациентов для хирургического лечения диабета должен быть основан на тщательном анамнезе и оценке баланса хирургических и других долгосрочных рисков. При этом нужно принимать во внимание степень риска ССЗ из-за метаболических нарушений и гипергликемии в случае неадекватной реакции пациента на барометаболические вмешательства, стандартные противопоказания к любой хирургической интервенции в виде возможности несостоятельности анастомоза, тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [12].

Согласительная комиссия международных диабетических организаций предложила свой алгоритм лечения пациентов с СД2 **(см. рисунок)**. В нем не

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: asija63@bk.ru



Алгоритм лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

рассматриваются пациенты с некорригируемой гликемией и нормальной массой тела [12].

Нужно отметить, что нет доказательств того, что базовый уровень ИМТ при СД2 может предопределить успех метаболического вмешательства. При этом много фактов свидетельствуют о том, что бариатрические вмешательства не отличаются преимуществом в отношении профилактики СД2 [21, 15], ремиссии [5, 22], рецидива после первоначальной ремиссии [23], снижения риска ССЗ и их осложнений [19, 20]. Полномасштабный метаанализ показал, что эффективность ремиссии СД2 при ожирении разной степени эквивалентна: при ИМТ >35кг/м^2 она составила 71%, при ИМТ <35кг/м^2 — 72% [5].

В связи с этим нельзя сбрасывать со счетов данные о том, что эффективность барометаболических операций в большей степени обусловлена не потерей веса, а нормализацией гомеостаза глюкозы [20, 24—28].

И, самое главное, опыт всех исследований, посвященных оценке эффективности хирургического лечения СД2, основывается, как правило, на пациентах с ИМТ >35кг/м^2 и выше, в том числе, со 2-м и 3-м классом ожирения, а больных с 1-м классом ожирения или с нормальной массой тела в них крайне мало либо они вообще отсутствуют.

В этой связи показания к хирургическому лечению СД2 у каждого конкретного пациента должны быть определены мультидисциплинарным консилиумом, в задачи которого должны входить: 1) точное установление типа диабета; 2) оценка осложнений диабета; 3) определение «инсулиновых резервов» диабета; 4) прогноз ремиссии диабета после вмешательства; 5) риск развития послеоперационного кетоацидоза при невыявленном диабете 1-го типа; 6) планирование послеоперационного мониторинга СД2 и осложнений; 7) оценка вероятности применения и вид медикаментозной терапии [12].

Выбор метода барометаболических вмешательств должен быть основан на сопоставлении соотношений «риск/польза» и «эффективность гликемического контроля/риск ССЗ», так как из-за малого числа подобных рандомизированных исследований нет оснований относить барометаболические вмешательства к золотому стандарту.

Предварительные сведения об эффективности вмешательств, проводимых на сегодняшний день, можно представить в виде следующей последовательности: билиопанкреатическое шунтирование > шунтирование желудка по РУ > вертикальная «рукавная» гастропластика > бандажирование желудка. С позиций осложнений и безопасности прослежива-

ется прямо противоположная последовательность: бандажирование желудка > вертикальная «рукавная» гастропластика > шунтирование желудка по РУ > билиопанкреатическое шунтирование [29—33].

Фундаментальный метаанализ результатов хирургического лечения 22 094 пациентов за 1990—2003 гг. показал следующие результаты. Среднее снижение массы тела при разных видах вмешательств у всех пациентов составило 61,2%: бандажирование желудка — 47,5%, шунтирование желудка — 61,6%, гастропластика — 68,2%, билиопанкреатические вмешательства — 70,1% [34]. Летальность составила 0,1% при бандажировании и других операциях, направленных на уменьшение объема желудка, 0,5% — при шунтировании желудка по Ру и 1,1% — при билиопанкреатическом шунтировании. Течение диабета было полностью «разрешено» у 77,8% или улучшено у 86% пациентов.

Известны и другие, более редко выполняемые виды хирургических вмешательств при ожирении, при которых также отмечается восстановление гликемического профиля [35—37]. При изложении возможных механизмов улучшения гомеостаза глюкозы авторы выступают с противоречивыми, а иногда противоположными объяснениями. Если в одних случаях позитивные результаты при бариатрических вмешательствах объясняются «хирургической мальабсорбцией» [24, 38], то как объяснить нормализацию обмена глюкозы при других, сохраняющих функционирование всей кишечной трубки, видах вмешательств [39, 40]. Обнадеживающей можно считать точку зрения, связанную с изменением синтеза инкретиновых гормонов [41] и метаболизма желчных кислот (ЖК) [42] после бариатрических вмешательств.

Скептицизм по поводу безопасности бариатрических вмешательств при ожирении усилили данные об отдаленных осложнениях, в частности показавших частое развитие цирроза печени после еюно-илеального шунтирования [43].

Разрешить эти многочисленные противоречия в будущем поможет изучение изменений взаимосвязи органов ЖКТ и нейроэндокринных гормонов при СД2 [44].

Все предположительные механизмы снижения уровня глюкозы в крови на сегодня достаточно полностью описаны, но они в большинстве своем бездоказательны [45—48].

Некоторые авторы объясняют эффект долгосрочной нормализации обмена глюкозы после бариатрических вмешательств восстановлением чувствительности рецепторов печени и других тканей к инсулину. Это происходит на фоне повышенной секреции ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид-1) [49], а также стимуляции генов, регулирующих клеточные механизмы секреции инсулина и стимуляции активности β-клеток поджелудочной железы, усиления дифференцировки новых β-клеток из панкреатоцитов-предшественников и уменьшения активности апоптоза β-клеток. При этом отдельно выделяются факты ингибирования синтеза панкреатического глюкагона, уменьшение аппетита и моторики желудка [50]. Но имеются указания на то, что простое ограничение количества калорий в диете не способно изменить инкретиновый эффект, который был в 5 раз меньше, чем после гастрошунтирования по РУ [51].

Иными словами, повышение уровня ГПП-1 после гастрошунтирования по Ру, стимулирующее секрецию инсулина, представляет собой наиболее важный механизм сахароснижающего эффекта этой операции [52]. Авторы доказали это простым и оригинальным экспериментом. При введении глюкозы в культю желудка был получен инкретиновый эффект — увеличение концентрации инсулина и ГПП-1, а при введении через гастростому в оставшуюся часть желудка, сообщавшуюся с кишкой, сохранялся дооперационный эффект постпрандиальной непереносимости глюкозы [52].

Контраргументы этой позиции обнаружили T. Vilsboll и соавт. (2012) в исследовании концентрации в плазме крови агонистов рецептора ГПП-1. Гастрошунтирование по Ру лишь незначительно увеличило гликемический контроль [51].

Определенные сомнения в глюкозостабилизирующем эффекте бариатрических вмешательств в 1995 г. высказал основатель бариатрической хирургии W. Pories и соавт. Во время планируемой операции гастрошунтирования по Ру они отказались от вмешательства на желудке у нескольких пациентов. У этих больных в первые дни после лапаротомии уровень глюкозы был таким же, как у пациентов после выполненной бариатрической операции. Авторы считают, что главный противодиабетический эффект бариатрических операций обусловлен снижением количества употребляемых калорий, а резистентность к инсулину является вторичным защитным эффектом, а не первичной причиной [52].

D. Cummiuys (2009), считает, что эффект бариатрических вмешательств основан на повышении индекса чувствительности к инсулину в 4—5 раз. Это связано, по его мнению, с увеличением синтеза инсулина и рецепторов в мышцах и печени и усилении катаболизма жиров. Уменьшение жировых отложений происходит сначала в печени, затем в мышцах. Одновременно с уменьшением содержания внутриклеточных липидов в этих органах повышается чувствительность к инсулину. Автор подчеркивает, что сахароснижающий эффект от гастрошунтирования по Ру значительно выше, чем просто от алиментарной потери веса или ограничивающих бариатрических вмешательств, объясняет это не только снижением массы тела, но и с модификацией транспорта химуса по кишечнику,

т.е., перераспределением роли различных его отделов в пищеварении [53].

Таким образом, на лицо не вполне объяснимые на сегодняшний день, но явные факты независимого сахароснижающего эффекта гастрошунтирования по Ру.

Существует еще несколько правдоподобных гипотез, объясняющих быстрый, не зависимый от снижения массы тела, гипогликемический эффект гастрошунтирования по Ру [12, 43, 54—60].

1. Эту гипотезу можно назвать как «голодание, потеря веса — гипогликемический эффект». Если эта теория была бы верна, то быстрая ремиссия СД2 происходила бы одинаково после всех бариатрических вмешательств. Например, бандажирование желудка также требует послеоперационного голодания, но гипогликемический эффект отмечается лишь у 48% пациентов против 84% после выполнения гастрошунтирования по Ру [34]. Да и нормализация гомеостаза глюкозы после бандажирования желудка происходит гораздо медленнее (до 6 мес) даже при легких формах СД2 [54].

2. Грелиновая гипотеза. Более 4% грелина вырабатывается клетками желудка и двенадцатиперстной кишки. После гастрошунтирования по Ру уровни этого гормона в плазме крови были аномально низкими [55]. Снижение аппетита и объема поступающей пищи при этом способствуют восстановлению гомеостаза глюкозы.

Кроме того, существуют иные механизмы действия грелина, подтверждающие гипогликемический эффект [55]:

а) подавление инсулиновой сенсибилизации гормона адинопектина;

б) блокирование сигнализации внутриклеточного инсулина в гепатоцитах;

в) подавление секреции инсулина.

Эти метаболические эффекты способствуют повышению уровня глюкозы в плазме крови, так же как и грелина, увеличивают аппетит, усиливают моторику ЖКТ и способствуют увеличению массы тела.

3. Гипотеза «дистальной кишки» состоит в том, что бариатрические операции так или иначе приводят к быстрой доставке пищи в дистальные отделы тонкой и в толстую кишку, где именно и вырабатывается основная часть ГПП-1. Именно химус-стимулированная деятельность L-клеток этих отделов ЖКТ, выработка ГПП-1, пептида-YY и оксинтомодуллина формируют анорексические реакции после бариатрических вмешательств [53, 61].

Экспериментальные операции по транспозиции сегмента подвздошной кишки к двенадцатиперстной кишке тотчас за связку Трейтца с целью более раннего поступление в нее пищевых нутриентов показало значительное постпрандиальное повышение ГПП-1 и пептида-YY. При этом не было установлено снижение массы тела животных и мальабсорбции [62—64]. Главные механизмы этой операции до сих пор не выяснены: что это — увеличения синтеза ГПП-1 или повышение чувствительности рецепторов к инсулину?

4. Гипотеза «проксимальной кишки» предполагает, что исключение из пищеварения проксимальных отделов тонкой кишки, в первую очередь двенадцатиперстной кишки, из контакта с химусом приводит к антидиабетическому эффекту, механизмы которого точно не определены [55, 57, 65].

При оценке влияния общей длины тонкой кишки при хирургическом лечении СД2 на фоне ожирения (ИМТ 43,46 кг/м^2) методом гастрошунтирования по Ру Gupta и соавт. (2016) установили, что наибольший глюкозонормализующий эффект наблюдается у пациентов с длиной кишечника менее 600 см. Также выраженный гипогликемический эффект установлен у пациентов с кишечником, длина которого превышала 600 см (средняя величина в исследованиях составила 470 см, наименьшая — 210 см, наибольшая — 740 см) [66]. Результаты этого исследования еще раз подчеркивают значение величины функционирующей тонкой кишки и необходимость ее измерения во время бариатрического вмешательства.

Но наибольшее количество вопросов, относительно гипогликемического эффекта шунтируюших бариатрических операций и роль в нем тонкой кишки вызывают факты нормализации гомеостаза глюкозы у 72,6% пациентов с ожирением после выполненного регулируемого бандажирования желудка (гастрорестриктивное вмешательство) в сравнении с 70% после еюношунтированиния (мальабсорбтивное вмешательство) [67].

Идею непосредственного участия проксимальных отделов тонкой кишки в гомеостазе глюкозы после бариатрических операций не поддерживают R. Peterli и соавт. [68]. Единственным автором, подвергнувшим сомнению исключительно инкретиновые механизмы барометаболических вмешательств при СД2, был F. Knop, высказавший предположение о непременном и обязательном участии ЖК в повышении уровня ГПП-1 после подобных вмешательств [26, 30].

Имеются данные о том, что бариатрические мальабсорбтивные вмешательства эффективны лишь у пациентов СД2 без ожирения [69]. В противоположность им Г. Бухвальд представил метаанализ 621 исследования у 135 246 пациентов, в котором показал высокую эффективность мальабсорбтивных хирургических вмешательств у всех без исключения пациентов с ожирением [70]. Аналогичные данные приводят W. Lee и соавт., отмечая при этом большую эффективность шунтирующих желудочных операций по сравнению с рестриктивными манипуляциями [71].

Подобные эффекты при СД2 и ожирении также были описаны при выполнении илеотрансплантации и рукавной гастропластики — эта сочетанная операция получила название «нейроэндокринного тормоза» и показана пациентам с высоким ИМТ и коротким диабетическим анамнезом [72]. Позже эта гипотеза «нейроэндокринного тормоза» получила и экспериментальное подтверждение [73].

Камнем преткновения в хирургии диабета является отсутствие доказанных механизмов положительного метаболического эффекта оперативных вмешательств [46]. Нет доказательств и не описаны механизмы, способные разрешить при СД2 всегда сопровождающие его изменения поджелудочной железы, печени, жировой ткани. Доминирующая на сегодняшний день так называемая «адипоцентрическая модель» является основным концептуальным препятствием для прогресса хирургического лечения СД2. Согласно этой модели избыток жира вызывает диабет либо нарушения метаболизма печени и последующую инсулинорезистентность [46]. Однако снижение массы тела после бариатрических операций — слишком простое для объяснения ремиссии СД2.

Исследования F. Rubino и соавт. и J. Dixon и соавт. создали перспективу для развития возможностей хирургического лечения СД2. Она основана на четком понимании того, что положительный эффект бариатрических операций на течение СД2 связан не только с уменьшением ИМТ. Изменение желудочно-кишечной анатомии главным и непосредственным образом влияет на гомеостаз глюкозы, кроме того, были определены и другие потенциальные с этой точки зрения механизмы [74, 75].

Интегральные результаты хирургического лечения ожирения свидетельствует о достижении гликемического контроля от 78,1 до 86,6% при средней потере в 55,9% избыточного веса [76]. Эффективность нормализации гомеостаза глюкозы часто связывают с длительностью течения диабета, т.е. чем короче анамнез, тем значительнее эффект [77, 78].

В 2016 г. были разработаны и представлены медицинской общественности показания к хирургическому лечению [12]. Эти рекомендации согласованно созданы на основании широкой доказательной базы, оценивающей сравнительный анализ эффективности хирургии и консервативных методов лечения СД2 [14, 70] по трем параметрам: 1) длительность эффекта достигнутого гликемического контроля; 2) безопасность хирургических вмешательств; 3) снижение риска ССЗ.

Но главный их недостаток состоит в том, что они основываются на превалировании в метаболическом тандеме ожирения над СД2. Это, на наш взгляд, ошибочно, так как априори предполагается выполнение бариатрической процедуры, что практически полностью исключает из обсуждения приоритетный вид вмешательства, тяжесть СД2, наличие сердечно-сосудистых осложнений и ангиопатии. И, самое важное, не учитывается необходимость выполнения принципиально «новых» хирургических вмешательств при СД2, имеющих доказанную эффективность. В первую очередь приоритет должен быть отдан первичной роли органов ЖКТ и нарушениям микробиоценоза в патогенезе метаболической эндотоксинемии, расстройств энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЭГЦЖК), инсулинорезистентности и ожирения.

Полномасштабные экспериментальные исследования показали, что новые хирургические подходы к лечению должны учитывать вышеуказанные факторы и способствовать восстановлению метаболических функций ЖКТ и купировать СНП (синдром нарушенного пищеварения) по всем направлениям. В первую очередь требуется восстановление ЭГЦЖК, так как только адекватное поступление ЖК в толстую кишку и их фекальная экскреция приводят к снижению уровня глюкозы в плазме крови при одновременном повышении ЛПВП, нормализации микробиоценоза, проницаемости и снижению эндотоксинемии [81, 82].

Поясним эти подходы. Всасываясь в дистальных отделах подвздошной кишки, ЖК потенцируют индукцию синтеза ГГП-1 через TXR-5-рецепторный механизм. При экспериментальном ожирении показано, что секвестрация (блокирование всасывания) ЖК в подвздошной кишке приводит к повышению активности рецептора TGR-5, так как именно дефицит этого фермента либо низкая активность являются краеугольным камнем инсулинорезистентности и СД2 [83].

Уже имеются доказательства того, что изменение ЭГЦЖК происходит, в частности, после проведения бариатрической операции — гастрошунтирования по РУ, при этом отмечается повышение концентрации ЖК в плазме крови и уменьшение синтеза ТГ (триглицерилдов) при активации рецепторов FXR [84].

Аналогичные результаты были отмечены в эксперименте при введении *per os* холевой кислоты (главного компонента ЖК), когда на фоне снижения уровня глюкозы в крови и повышения инсулинорезистентности предотвращалось ожирение [85, 86].

Повышенный синтез ЖК и увеличение их концентрации в плазме крови после гастрошунтирования по Ру при ожирении и СД2 сопровождаются изменением микробиоценоза и нормализацией соотношения ЛЖК (летучие жирные кислоты) и изокислот в толстой кишке, которые играют очень важную роль в метаболической эндотоксиновой агрессии, ликвидации синдрома «дырявой кишки» (повышенной проницаемости для ЭТ) и воспаления [87].

Противоположного мнения о роли подвздошной кишки в процессах всасывания и метаболизма

ЖК при диабете придерживаются H. Parker и соавт., считающие, что только в толстой кишке под влиянием ЖК происходит их микробная трансформация и синтез L-клетками ГПП-1 с участим рецепторов FXR и TGR-5 [83, 88].

Очень необычные и интересные результаты гастрошунтирования по Ру были представлены A. Jimenez и соавт., показавшими, что нормализация уровня глюкозы после операции связана не с повышением уровня ГГП-1, а с другими механизмами. Одним из них может быть повышение плазменных уровней аполипопротеида А4 (АпоА4) и ЛПВП, интенсивно связывающих ЭТ с образованием метаболически «безопасных» комплексов «ЭТ—ЛПВП» при ожирении и диабете. Именно АпоА4 может играть ключевую роль в снижении аппетита, так как обладает обратной корреляционной зависимостью с ИМТ [88, 89].

В бариатрической хирургии при оценке влияния вмешательств на течение СД2, как правило, используется термин «ремиссия», а не «выздоровление или излечение». Этим подчеркивается перевод СД2 в неактивную фазу и не исключается рецидив заболевания. Уточним, что ремиссия СД2 предполагает достижение уровня глюкозы натощак до 100 мг/дл при отсутствии медикаментозной поддержки [89].

При консервативном лечении ремиссия СД2 достигается у 16% пациентов, после гастрошунтрования по Ру — у 73%. Через 15 лет эти показатели составили 6,5 и 30% соответственно, а сосудистые осложнения СД2 через 18 лет наблюдения были достоверно ниже после бариатрического лечения по сравнению с консервативным [90]. При этом другие авторы подчеркивают, что вероятность ремиссии обратно пропорциональна тяжести диабета и длительности его течения [90], т.е. оперировать рефрактерных к консервативному лечению пациентов с СД2 нужно как можно раньше.

При сравнении результатов гастрошунтирования по Ру и бандажирования желудка при ожирении и СД2 было показано, что повышение уровня ГПП-1 и снижение инсулинорезистентности происходило еще до снижения массы тела, а установленное снижение на 11,8% от исходного уровня антагониста ГПП-1-фермента дипептилпептидазы (ДПП), не способно повлиять на синтез инкретиновых гормонов. При этом не исключается, что повышение уровня ГПП-1 обязано не тканевым, а плазменным формам фермента ДПП [91].

Важность доставки ЖК в толстую кишку доказана экспериментальными и клиническими исследованиями, оценивающими влияние ЖК на метаболизм глюкозы при введении *per rectum*. Было установлено, что данная процедура способствует повышению плазменных концентраций ГПП-1 и пептида-YY, стимулированию активности TGR-5 в печени [92—94].

При выполнении метаболических вмешательств при СД2 главной мишенью прежде всего надо считать микрофлору ЖКТ, о чем свидетельствует раскрытый совсем недавно механизм действия метморфина. Показано, что этот распространенный гипогликемический препарат стимулирует рост бактерий рода *Akkermansia*, стимулирующих рост бокаловидных клеток слизистых оболочек кишечника, восстанавливающих их гликокаликс и модулирующих многочисленные процессы в слизистых оболочках [95].

Таким образом, и хирургические [96] и консервативные [92, 95, 97] антидиабетические мероприятия достигают искомого терапевтического эффекта с помощью модификации внутрипросветной и пристеночной микрофлоры толстой кишки.

Этот тезис подтвержден результатами применения относительно нового метода лечения СД2 — трансплантации донорской микрофлоры. Авторы считают, что причиной СД2 является избыточный бактериальный рост в терминальном отделе подвздошной кишки [98]. Повышенные концентрации оксибутирата вследствие трансплантации блокируют ведущую причину инсулинорезистентности — повышенную проницаемость ЭТ грамнегативной микрофлоры и метаболическую эндотоксинемию [99, 100].

Важность сохранения терминальной части подвздошной кишки при бариатрических операциях доказывают эксперименты, проведенные E. Larsson и соавт. (2012). В них было установлено, что микроорганизмы в ЖКТ детектируются специализированными рецепторами «распознавания образов» и кодируются особыми генами *MyD88*. Эти рецепторы располагаются на протяжении всей кишечной трубки, но больше всего их в подвздошной кишке, меньше — в толстой [82]. По сути, с точки зрения метаболизма ЖК, имеющих кардинальное значение в патогенезе СД2, подвздошная кишка и толстая кишка — два важных и крайне необходимых отдела, и отдавать приоритет одной из них, по крайней мере, некорректно с научной точки зрения. А с практической точки зрения — надо сохранить их способность осуществлять свои физиологические функции в полном объеме.

В этой связи любые бариатрические и метаболические вмешательства при СД2 должны учитывать особенности метаболизма каждого отдела ЖКТ, их участие в микробиотоопосредованном метаболическом эффекте и микробной рекуперации энергии клеткам организма [101].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что перспектива хирургического лечения СД2 должна базироваться на следующих научных направлениях [102]:

1) исследование секреции кишечных гормонов, их влияние на синтез инсулина;

2) изучение метаболизма ЖК и их влияние на инсулинорезистентность;

3) исследование взаимосвязи нарушений внутрикишечного всасывания и метаболизма глюкозы и определение факторов, влияющих на эти процессы;

4) изучение микробиоценоза кишечника при СД2 и изменение состава микрофлоры при хирургических вмешательствах;

5) оценка функционирования оси «кишечник—мозг» при СД2 и возможность хирургического влияния на нее для восстановления деятельности специализированных центров головного мозга, участвующих в регуляции и синтезе гормонов, влияющих на метаболизм глюкозы.

При этом не исключается создание альтернативных методов лечения, имитирующих биохимические эффекты метаболической хирургии с использованием менее инвазивных [75] и даже консервативных методов [103] лечения СД2. Но главным направлением должно стать клиническое доказательство гипотезы о приоритетной роли изменений деятельности ЖКТ в развитии нарушений метаболизма при СД2 в целом [104]. Это потребует кардинального изменения менталитета всех исследований [102].

Какие же хирургические вмешательства наиболее этиопатогенетически обоснованы при СД2? Ответить на этот вопрос лучше всего цитатой из статьи F. Rubino: «Хирургия СД2 представляет собой радикальное отклонение от традиционных подходов к диабету. Новые принципы эффективно внедряются как концептуально, так и практически, это одно из самых больших изменений в лечении диабета в наше время. Это изменение подтверждается клиническими доказательствами важной роли кишечника в регуляции метаболизма, что делает его подходящей мишенью для вмешательств при диабете» [12].

Дополняют это мнение исследования J. Chiang (2013), согласно которым основная роль принадлежит восстановлению энтерогепатической циркуляции ЖК и их роли в активизации ядерных и мембранных рецепторов [105], и исследование S. Baar и соавт., считающих, что только изменение микробного метаболизма может повлиять на рецептор-опосредованные механизмы восстановления тканевых и органных рецепторов чувствительности к инсулину [106].

Таким образом, метаболические вмешательства при СД2 в первую очередь должны быть направлены на восстановление ЭГЦЖК, нормализацию микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (и особенно толстой кишки), купирование метаболической эндотоксинемии, нормализацию проницаемости кишечника, увеличение рецептор-опосредованного синтеза ЖК в печени, устранение вторичного панкреатического ферментативного дефицита.

Иными словами, хирургическое лечение СД2 в идеальном варианте должно способствовать устранению полиорганного синдрома нарушенного пищеварения, вследствие чего будут созданы все условия для восстановления гомеостаза глюкозы и инсулинорезистентности.

Всем этим требованиям в наибольшей степени удовлетворяет операция ПИШ (парциальное илеошунтирование), имеющая полувековую историю и великолепную клиническую репутацию [107]. Через 52 года после выполнения первой операции, Г. Бухвальд проанализировал результаты ПИШ у больных, входивших в Программу хирургического контроля гиперлипидемии [71]. Автору удалось обследовать 838 пациентов (17,4% всех оперированных). За 30-летний период наблюдения (группы рандомозированы по всем параметрам) только у 12,5% пациентов после ПИШ был выявлен СД2, в контрольной группе (консервативное лечение) — у 33,3%. Автор считает, что в основе протективного антидиабетического действия лежит установленный им факт пятикратного увеличения ГГП-1 после ПИШ [71, 107].

Таким образом, при СД2 с нормальным ИМТ методом выбора может стать мальабсорбтивное вмешательство — лапароскопическое парциальное илеошунтирование. При СД2 и повышенном ИМТ (или при ожирении) лапароскопическое ПИШ должно дополняться рестриктивным лапароскопическим вмешательством — гастрошунтированием по Ру, «рукавной» резекцией желудка либо минирезекцией желудка.

Применение при СД2 и ожирении других, метаболически «агрессивных» хирургических вмешательств (билиопанкреатическое шунтирование, частичное илеошунтирование, транспозиция подвздошной кишки и пр.), чревато усугублением СНП и развитием тяжелых недиабетических осложнений вследствие некорригируемой прогрессирующей мальдигестии (мальабсорбции и мальассимиляции).

Перспективы и возможные недостатки и осложнения комбинации ПИШ с тем или иным способом рестриктивного вмешательства будут определены только по мере накопления опыта лечения СД2.

В качестве заключения к трем частям обзора в целом подчеркнем следующее.

У хирургического лечения СД2 несомненно есть будущее. Однако оно зависит не столько от желания хирурга выполнить хирургическую коррекцию инсулинорезистентности и гипергликемии, сколько от ряда объективных условий, наиболее важными из которых считаем следующие: 1) строгие критерии отбора пациентов, основанные не только на определении ИМТ; 2) оценка и прогнозирование долгосрочного эффекта вмешательств относительно диабетических микроваскулярных осложнений и ССЗ; 3) показания к метаболическим операциям с учетом терапевтического алгоритма лечения СД2; 4) опти-

мальное соотношение «метод хирургического вмешательства/пациент»; 5) алгоритм комплексного лечения пациентов с СД2, включающего хирургические, медикаментозные и специальные послеоперационные методы; 6) выделение особой группы пациентов, требующих раннего метаболического вмешательства; 7) оптимальные критерии эффективности лечения, применимые для консервативного и хирургического лечения СД2.

И наконец, отметим, что многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, завершенные к сегодняшнему дню, оценивают влияние бариатрических вмешательств только на гомеостаз глюкозы. Исследования микро- и макрососудистых осложнений СД2 в этом аспекте были единичными, необъективными, а их трактовка разноречива и малоавторитетна. Нужны долгосрочные исследования результатов хирургического лечения СД2 с реальной и объективной оценкой не только по лабораторным характеристикам диабета, но и по всем полиорганным осложнениям.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dixon J, O'Brien P, Playfair J. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-323.
2. Courcoulas A, Goodpaster B, Eagleton J. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014;149:707-715.
3. Halperin F, Ding S, Simonson D. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014;149:716-726.
4. Ikramuddin S, Korner J, Lee W. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2240-2249.
5. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1577-1585.
6. Schauer P, Kashyap S, Wolski K. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1567-1576.
7. Keating C, Neovius M, Sjöholm K. Health-care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:855-865.
8. Picot J, Jones J, Colquitt J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-190, 215-357.
9. Cummings D, Cohen R. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:175-181. https://doi.org/10.3390/microorganisms3040641
10. Kasama K, Mui W, Lee W. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg.* 2012;22:677-684.
11. Young M, Gebhart A, Phelan M, Nguyen N. Use and outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass: analysis of the American college of surgeons NSQIP. *J Am Coll Surg.* 2015;220:880-885.
12. Rubino F, David M, Robert H, Philip R, George M, Paul Z, Del Prato S, Linong J, Shaukat M, William H, Stephanie A, Lee M, Taroncher-Oldenburg G, David E. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6): 861-877. https://doi.org/10.2337/dc16-0236
13. Burns P, Rohrich R, Chung K. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128: 305-310.
14. Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999;170:348-351.
15. Carlsson L, Peltonen M, Ahlin S. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012; 367:695-704.
16. Aminian A, Brethauer S, Kirwan J, Kashyap S, Burguera B, Schauer P. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:198-201.
17. Arterburn D, Courcoulas A. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ.* 2014;349:3961.
18. Courcoulas A, Christian N, Belle S. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 2013;310:2416-2425.
19. Flum D, Belle S, King W. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:445-454.
20. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012;307:56-65.
21. Adams T, Davidson L, Litwin S. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA.* 2012;308:1122-1131.
22. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A. Determinants of diabetes remission and glycemic control after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2016;39:166-174.
23. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:964-973.
24. Clements R, Gonzalez Q, Long C, Wittert G, Laws H. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg.* 2004;70:1-4; discussion 5.
25. Cohen R, Pinheiro J, Schiavon C, Salles J, Wajchenberg B, Cummings D. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*. 2012;35:1420-1428.
26. Leyton O. Diabetes and operation: a note on the effect of gastrojejunostomy upon a case of mild diabetes mellitus with a low renal threshold. *Lancet.* 1925;206:1162-1163.
27. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015;58:1448-1453.
28. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273:219-234.

29. Boutagy N, McMillan R, Frisard M, Hulver M. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11-20. Epub 2015 Jun 29. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020
30. Knop F, Taylor R. Mechanism of Metabolic Advantages After Bariatric Surgery. *Diabetes Care*. 2013; 36(suppl 2):287-291. https://doi.org/10.2337/dcS13-2032
31. Krasner N, Ido Y, Ruderman N, Cacicedo J. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analog Liraglutide Inhibits Endothelial Cell Inflammation through a Calcium and AMPK Dependent Mechanism. *PLoS One*. 2014;9(5):97554. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097554
32. Papasavas P, Stone A, Ajayi O, Muddasani K, Tishler D. Gastric bypass surgery as treatment of recalcitrant gastroparesis. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(5):795-799. https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.01.013
33. Shehab M, Al-Dahr M. Weight loss improves biomarkers endothelial function and systemic inflammation in obese postmenopausal Saudi women. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):533-541. https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.22
34. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 200413;292(14):1724-1737.
35. Baltasar A, Serra C, Perez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg*. 2005;15:1124-1128.
36. Santoro S, Malzoni C, Velhote M, Milleo F, Santo M, Klajner S, Damiani D, Maksoud J. Digestive Adaptation with Intestinal Reserve: a neuroendocrine-based operation for morbid obesity. *Obes Surg*. 2006;16:1371-1379.
37. Santoro S, Velhote M, Malzoni C, Milleo F, Klajner S, Campos F. Preliminary results from digestive adaptation: a new surgical proposal for treating obesity, based on physiology and evolution. *Sao Paulo Med J*. 2006;124:192-197.
38. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004;240:236-242.
39. Schauer P, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid G, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao R, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003;238:467-484; discussion 484-485.
40. Stearns A, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297:950-957.
41. Chandarana K, Drew M, Emmanuel J, Karra E, Gelegen C, Chan P, Cron N, Batterham R. Subject standardization, acclimatization, and sample processing affect gut hormone levels and appetite in humans. *Gastroenterology*. 2009;136:2115-2126.
42. Patti M, Houten S, Bianco A, Bernier R, Larsen P, Holst J, Badman M, Maratos-Flier E, Mun E, Pihlajamaki J, Auwerx J, Goldfine A. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1671-1677.
43. Cummings D, Overduin J, Foster-Schubert K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2608-2615.
44. Nandagopal R, Brown R, Rother K. Resolution of Type 2 Diabetes Following Bariatric Surgery: Implications for Adults and Adolescents. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(8): 671-677. https://doi.org/10.1089/dia.2010.0037
45. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:497-507;pmid:16778583.
46. Rubino F, Forgione A, Cummings D. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006;244:741-749;pmid:17060767.
47. Rubino F, Kaplan L, Schauer P, Cummings D. Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010;251:399-405;pmid:19934752.
48. Rubino F, Schauer P, Kaplan L, Cummings D. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010;61:393-411;pmid:20059345.
49. Dirksen C, Jørgensen N, Bojsen-Møller K. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012;55:1890-1901;pmid:22538359.
50. Holst J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87:1409-1439;pmid:17928588.
51. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2479-2485;pmid:18430778.
52. Dirksen C, Hansen D, Madsbad S. Postprandial diabetic glucose tolerance is normalized by gastric bypass feeding as opposed to gastric feeding and is associated with exaggerated GLP-1 secretion: a case report. *Diabetes Care*. 2010;33:375-377;pmid:19918005.
53. Cummings D. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *International Journal of Obesity*. 2009;33:33-40. https://doi.org/10.1038/ijo.2009.15
54. Cummings D, Flum D. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes. *JAMA*. 2008;299:341-343.
55. Cummings D, Foster-Schubert K, Carlson M, Shannon M, Overduin J. Possible hormonal mechanisms mediating the effects of bariatric surgery. In: Pitombo C (ed). *Obesity Surgery: Principle and Practice*. New York: McGraw-Hill; 2007
56. Cummings D. Gastric bypass and nesidioblastosis — too much of a good thing for islets? *N Engl J Med*. 2005;353:300.
57. Cummings D, Overduin J, Foster-Schubert K, Carlson M. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:109-115.
58. Cummings D, Overduin J, Shannon M, Foster-Schubert K. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. S*urg Obes Relat Dis. 2*005;1:358-368:302.
59. Cummings D, Shannon M. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2999-3002.
60. Cummings D, Weigle D, Frayo R, Breen P, Dellinger E. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623-1630.
61. Goldfine A, Mun E, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones D. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Meta*. 2007;92:4678-4685.
62. De Paula A, Macedo A, Prudente A, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition ('neuroendocrine brake')—pilot study of a new operation. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:464-467.
63. Patriti A, Aisa M, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto — kakizaki rats through an enhanced proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery. 2*007;142:74-85.
64. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa M, Galli J, Fanelli C. Early improvement of glucose tolerance after ileal transpositition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg*. 2005;15:1258-1264.
65. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal — jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*. 2004;239:1-11.

66. Gupta R, Chamany T, Makam R. Does length of common limb influence remission of diabetes? Short-term results. *J Minim Access Surg.* 2016;12(1):54-57. https://doi.org/10.4103/0972-9941.152104

67. Fishman M. *Justification and assessment of the effectiveness of surgical treatment of patients with obesity, metabolic syndrome and its complications:* Dis. ... doctor med. science. Saint-Petersburg. 2008.

68. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009; 250(2):234-241. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ae32e3

69. Lee W, Wang W, Lee Y, Huang M, Ser K, Chen J. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m^2. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(5):945-952.

70. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Michael D, Walter J, Bantle J, Sledge I. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. 2009;122(3):248-256. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x

71. Lee W, Chong K, Ser K, Lee Y, Chen S, Chen J, Tsai M, Chuang L. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2011;146(2):143-148. https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.326

72. Goel R, Pravin A, Madhu G, Sanjeet M. Early remission of type 2 diabetes mellitus by laparoscopic ileal transposition with sleeve gastrectomy surgery in 23-35 BMI patients. *International Journal of Diabetes in Developing Countries.* 2011;31:2:91-96.

73. Strader A, Torsten P, Ronald J, Stephen C, D'Alessio D, Randy J. Seeley Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *American Journal of Physiology —Endocrinology and Metabolism Published.* 2005;288:2:447-453. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00153.2004

74. Dixon J, Lambert E, Lambert G. Neuroendocrine adaptations to bariatric surgery. *Mol Cell Endocrinol. 2*015;418:2:143-152. Epub 2015 Jun 1. https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.05.033

75. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:248-256;e5pmid: 19272486.

76. Schauer P, Ikramuddin S. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467-484; discussion 84-85;pmid:14530719.

77. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-2693; pmid:15616203.

78. Young M, Gebhart A, Phelan M, Nguyen N. Use and outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass: analysis of the American college of surgeons NSQIP. *J Am Coll Surg.* 2015;220:880-885.

79. Bays H, Cohen D. Rationale and design of a prospective clinical trial program to evaluate the glucose-lowering effects of colesevelam HCl in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1673-1684.

80. Larsson E, Tremaroli V, Lee Y, Koren O, Nookaew I, Fricker A, Nielsen J, Ley R, Bäckhed F. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut.* 2012;61(8):1124-1131. Epub 2011 Nov 23. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301104

81. Parker H, Wallis K, Roux C, Wong K, Reimann F, Gribble F. Molecular mechanism underlying bile acid stimulated glucagon-like peptide-1 secretion. *Br J Pharmacol.* 2011. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x

82. Watanabe M, Houten S, Wang L. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest.* 2004;113:1408-1418.

83. Watanabe M, Houten S, Mataki C. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006;439:484-489.

84. Werling M, Vincent R, Cross G, Hanns-Ulrich M, Fändriks L, Lönroth H, Taylor D, Alaghband-Zadeh J, Olbers T, Le Roux C. Enhanced fasting and post-prandial plasma bile acid responses after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2013;48(11):1257-1264. https://doi.org/10.3109/00365521.2013.833647

85. Vinolo M, Rodrigues H, Nachbar R, Curi R. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. *Nutrients.* 2011;3:858-876. https://doi.org/10.3390/nu3100858

86. Jiménez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J, Lacy A, Vidal J. GLP-1 action and glucose tolerance in subjects with remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2062-2069. https://doi.org/10.2337/dc12-1535

87. Raffaelli M, Guidone C, Callari C, Amerigo I, Rocco B, Geltrude M. Effect of Gastric Bypass Versus Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Annals of Surgery.* 2014;259:4:694-699. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31829d6989

88. Joshua B, Laferrère B, Cummings B. Tri-Point Series: A Road to Remission: Multiple Perspectives of Bariatric Surgery and Its Effects on Metabolic Disease. *Clinical Endocrinology Update APR.* 2015;21-26.

89. Alam M, Van der Schueren B, Ahren B, Wang G, Swerdlow N, Arias S, Bose M, Gorroochurn P, Teixeira J, McGinty J, Laferrère B. Gastric bypass surgery, but not caloric restriction, decreases dipeptidyl peptidase-4 activity in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(4):378-381. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01358.x

90. Adrian T, Ballantyne G, Longo W, Bilchik A, Graham S, Basson M, Tierney R, Modlin I. Deoxycholate is an important releaser of peptide YY and enteroglucagon from the human colon. *Gut.* 1993;34:1219-1224. https://doi.org/10.1136/gut.34.9.1219

91. Adrian T, Gariballa S, Parekh K, Thomas S, Saadi H, Kaabi J, Nagelkerke N, Gedulin B, Young A. *Rectal taurocholate increases L cell and insulin secretion, and decreases blood glucose and food intake in obese type 2 diabetic volunteers.* 2012;55(9):2343-2347. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2593-2

92. Wu T, Bound M, Standfield S, Gedulin B, Jones K, Horowitz M, Rayner C. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(5):474-477. https://doi.org/10.1111/dom.12043

93. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, Prifti E, Vieira-Silva S, Gudmundsdottir V, Krogh P, Arumugam M, Kristiansen K, Voigt A, Vestergaard H, Hercog R, Igor C, Kultima J, Li J, Jorgensen T, Levenez F, Dore J, Nielsen H, Brunak S, Raes J, Hansen T, Wang J, Ehrlich S, Bork P, Pedersen O. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262-266. https://doi.org/10.1038/nature15766

94. Jia V, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, le Roux C, Bloom S, Darzi A, Athanasiou T, Marchesi J, Nicholson J, Holmes E. Metabolic Surgery Profoundly Influences Gut Microbial-Host Metabolic Crosstalk. *Gut.* 2011;60(9):1214-1223. https://doi.org/10.1136/gut.2010.234708

95. Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(1):386-390.

96. Kootte R, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie G, Zoetendal E, de Vos W, Groen A, Hoekstra J, Stroes E, Nieuwdorp M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity

and type 2 diabetes mellitus. D*iabetes Obes Metab*. 2012;14(2):112-120. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01483.x

97. Cani P, Amar J, Iglesias M, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck A, Fava F, Tuohy K, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti J, Gibson G, Casteilla L, Delzenne N, Alessi M, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-172. Epub 2007 Apr 24.
98. Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, Söderholm J, Sherman P, McKay D. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(7):1138-1148. https://doi.org/10.1002/ibd.21177
99. Torsten P, Dallinga-Thie G, de Vos W, Nieuwdorp M, van Raalte D. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metab*. 20165(9):759-770. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.002
100. Rubino F. Medical research: Time to think differently about diabetes. New guidelines for the surgical treatment of type 2 diabetes bolster hopes of finding a cure, writes Francesco Rubino, but long-standing preconceptions must be put aside. *Nature Comment*. 2016;533:459-461. https://doi.org/10.1038/539029
101. Savelyev V, Petukhov V. A new method for the treatment of disorders of the liver function in type 2 diabetes and diabetic angiopathy. *Difficult patient*. 2004;2:5:24-30.
102. John Y. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1191-1212. https://doi.org/10.1002/cphy.c120023
103. Baars A, Oosting A, Knol J, Garssen J, van Bergenhenegouwen J. The Gut Microbiota as a Therapeutic Target in IBD and Metabolic Disease: A Role for the Bile Acid Receptors FXR and TGR5. *Microorganisms*. 2015;3(4):641-666. https://doi.org/10.3390/microorganisms3040641
104. Buchwald H, Varco R, Matts J, Long J, EdD, Fitch L, Campbell G, Pearce M, Yellin A, Edmiston W, Smink R, Sawin H, Campos C, Hansen B, Tuna N, Karnegis J, Sanmarco M, Amplatz K, Castaneda-Zuniga W, Hunter D, Bissett J, Weber F, Stevenson J, Leon A, Chalmers T. Effect of Partial Ileal Bypass Surgery on Mortality and Morbidity from Coronary Heart Disease in Patients with Hypercholesterolemia — Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990;323:946-955. October 4, 1990. https://doi.org/10.1056/NEJM199010043231404