

# Gastrisk bypass fyller 50 år

## FETMAOPERATIONEN SOM VISADE SIG FUNGERA MOT DIABETES

I år är det 50 år sedan den amerikanske kirurgen Edward Mason publicerade sin första artikel om gastrisk bypass för behandling av fetma [1]. Operationen kom att bli den första framgångsrika behandlingen mot fetma, och med tiden har den radikalt förändrat vetenskapens syn på både fetma och diabetes.

Mason fick idén till sin operation efter att ha observerat att personer som opererats för magsår gick ner kraftigt i vikt. Operationen har genom åren modifierats. I dag görs den med titthålsteknik, tar cirka en timme och patienten får vanligen gå hem dagen därpå eller samma dag [2]. Vid ingreppet görs en bypass enligt Roux-en-Y där tunntarmen kopplas till en hönsäggsstor magsäcksficka. För att förhindra gastroesofagal gallreflux till matstrupen, med esofagit som följd, leds gallan om så att den blandas med maten först en bit längre ner i tunntarmen [3]. Viktnedgången ligger på i genomsnitt 30 procent av patientens ursprungliga vikt [2] och med en kvarstående viktnedgång på 27 procent efter 16 år [4].

### Positiva metaboliska effekter

Ett BMI över 40 är förknippat med i genomsnitt 10 år kortare livslängd [5]. Fetmakirurgi förlänger överlevnaden [4], framför allt hos personer med diabetes, där femårsmortaliteten visats sjunka från 5,8 till 1,8 procent efter gastrisk bypass [6]. Av patienter med typ 2-diabetes som opereras kan två tredjedelar sluta med all sin medicinerings [2]. Att omkopplingar i mag-



**Per Videhult**, överläkare, sektionschef, överviktsenheten, kirurgkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås  
● [pervidehult@yahoo.se](mailto:pervidehult@yahoo.se)

tarmkanalen kan åstadkomma en nästan omedelbar normalisering av blodsockret hos patienter med typ 2-diabetes beskrevs första gången redan 1925, också då på en magsårsopererad patient [7]. Det skulle dock dröja ända tills fetmaepidemin tog fart i USA innan fenomenet uppmärksammades på allvar. Effekten är så kraftfull att vissa till och med utvecklar för lågt blodsocker [8]. Gastrisk bypass rekommenderas numera för behandling av typ 2-diabetes vid samtidig fetma [9,10].

Gastrisk bypass har positiva effekter på de flesta överviktsrelaterade sjukdomar, men återfall förekommer, varför fortsatta kontroller är viktigt. Högt blodtryck och höga blodfetter normaliseras hos hälften av patienterna, och sömnapné och reflux försvinner hos 75 procent [2]. Femårsuppföljning har visat att diabetesförekomsten reduceras från 15,5 procent före operation till 5,9 procent efter fem år, högt blodtryck från 29,7 till 19,5 procent, höga blodfetter från 14,0 till 6,8 procent och sömnapné från 9,6 till 2,6 procent [11].

### Mekanismer bakom viktnedgång

Initialt ansågs viktnedgången bero på den lilla magsäcksfickan och förbikopplad tarm. Forskning har dock visat att gastrisk bypass är ett metabolkirurgiskt ingrepp som höjer halterna av mättnadshormon i kroppen [12]. Redan på 1980-talet visades att det gick att få »normala« rätter att äta 30 procent mindre genom att transfundera dem med plasma från rätter som opererats med gastrisk bypass [13].

Viktnedgång och diabetesremission anses framför allt bero på en påskyndad födoämnespassage till slutet av tunntarmen där hormonproducerande L-celler stimuleras att snabbare frisätta mättnadshormoner i kontakt med mat [12]. L-cellerna har normalt funktionen av en måltidsbroms som förhindrar att vi äter mer än vad tarmarna kan ta emot [12]. De mest studerade av dessa mättnadshormoner är glukagonlik peptid (GLP-1) och polypeptid YY (PYY) [12]. Farmakologisk blockering av dessa får både bypass-opererade människor och djur att äta mer, medan tillförsel till icke opererade får dem att äta mindre [12]. De hormonella effekterna

av gastrisk bypass kan reverseras om föda tillförs den urkopplade magsäcken via kateter [14]. GLP-1 finns numera tillgängligt som liraglutid och har i randomiserade studier på människa gett en genomsnittlig viktnedgång på 7 kilo [15].

GLP-1-stegringen anses vara den viktigaste bidragande faktorn till diabetesremission [16]. Via GLP-1 kommunicerar tunntarmen med pankreas så att insulinproduktion anpassas efter socker- och kolhydratinnehållet i kosten. GLP-1 är, förutom ett mättnadshormon, också ett så kallat inkretin som ökar insulinfrisättning

»Traditionellt har typ 2-diabetes betraktats som en komplikation till fetma, men sambandet kan vara det omvända.«

från pankreas [16]. GLP-1 används numera för behandling av typ 2-diabetes.

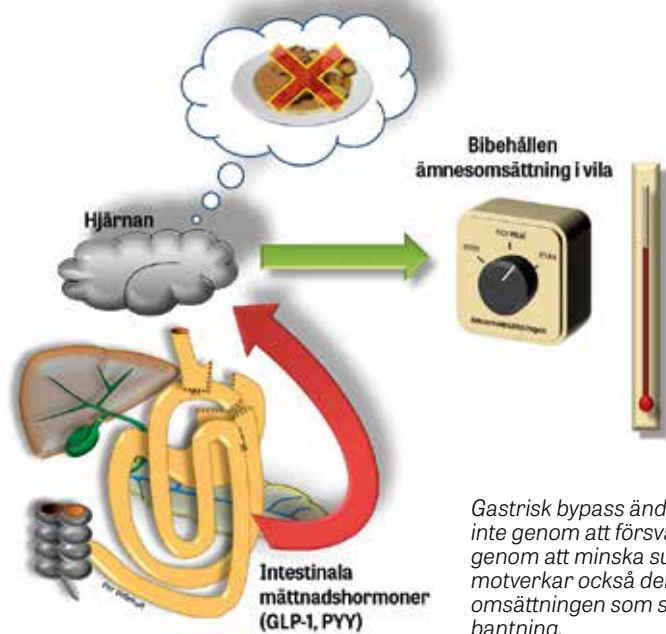
Gastrisk bypass ändrar ätbeteende hos de opererade, men inte genom att försvåra födointaget, utan genom att minska suget. Även rätter äter mindre och nyttigare efter ingreppet [17]. Gastrisk bypass motverkar också den sänkning av ämnesomsättningen som ses vid traditionell bantning [18-20]. Detta är en trolig förklaring till operationens goda långtidsresultat.

### Framtida behandlingsmöjligheter

Att behandla fetma innebär att försöka lura kroppens svältförsvar, något som visat sig vara svårt, såväl medicinskt som kirurgiskt. Att äta hör till våra mest basala behov. Under historiens lopp har perioder av svält fått oss att utveckla så effektiva mekanismer för energiupptag ur tarmen att det sällan går att kirurgiskt åstadkomma normalvikt utan att samtidigt förorsaka svår mineral-, vitamin- och proteinbrist. Kunskapen om hur gastrisk bypass fungerar har lett till en rad nya behandlingsförsök mot fetma.

### HUVUDBUDSKAP

- Gastrisk bypass har utförts sedan 1967.
- Operationen verkar genom att påskynda födoämnespassage till distala tunntarmen där maten stimulerar endokrina celler att frisätta mättnadshormoner som ger snabbare mättnad.
- Resultaten är 30 procents minskning av ursprungsvikten, samt medicinfrihet hos 2 av 3 patienter med typ 2-diabetes. Hypertoni och hyperlipidemi normaliseras hos hälften av patienterna.



*Gastrisk bypass ändrar ätbeteendet men inte genom att försvåra födointaget, utan genom att minska suget. Gastrisk bypass motverkar också den sänkning av ämnesomsättningen som ses vid traditionell bantning.*

Illustration: Per Videhult

**Endoskopisk duodeno-jejunal stentning.** Frånvaron av föda i duodenum efter gastrisk bypass anses ha betydelse för viktne­d­gång och diabetesremission. I duodenum tros mat stimulera till frisättning av ett ännu icke identifierat antiinkretin som höjer blodsockret. Genom att endoskopiskt placera en flexibel stent i duodenum som hindrar föda från att komma i kontakt med tarmväggen har man i både djurförsök och på människa lyckats åstadkomma viktne­d­gång och diabetesremission [21, 22]. Svårigheten har varit att få stenten att stanna kvar, och de test som gjorts på människa har hittills förorsakat en mängd komplikationer [21].

**Mättnadshormonbehandling.** Syntetiska mättnadshormoner har i flera studier testats för fetmabehandling [23]. Mest studerade är GLP-1-analoger eller läkemedel vilka hämmar enzymet dipeptidylpeptidas 4, som inaktiverar kroppseget GLP-1. Viktne­d­gången ligger i bästa fall kring 10 procent av ursprungsvikten, vilket är mindre än efter gastrisk bypass [23]. Flera tänkbara förklaringar finns: gastrisk bypass höjer inte bara halten av ett mättnadshormon utan flera. Vidare utsöndras kroppsegna mättnadshormoner till portakretsloppet, där halterna är mångdubbelt högre än i systemkretsloppet [16, 24]. Många mättnadshormoner passerar heller inte blodhjärnbarriären, utan signalerna överförs från portablotet till hjärnan via autonoma nerver, bland annat nervus vagus [16,

23, 25]. Genom att framställa mixturer av analoger till flera av de mättnadshormoner som bidrar till viktne­d­gång efter gastrisk bypass försöker man nu uppnå bättre viktne­d­gång [23, 25]. Om detta lyckas kan fetma bli en sjukdom som precis som diabetes är behandlingsbar med hormoner. Sjukdomarna är starkt korrelerade, och frågan är om inte framtiden kommer att utvisa att de i själva verket är två manifestationer av samma sjukdom. Traditionellt har typ 2-diabetes betraktats som en komplikation till fetma, men sambandet kan vara det omvända. Förhöjda halter av kroppseget insulin är vanligt vid fetma, och insulin är ett hormon som driver vikten uppåt.

**Vagusblockering.** Flera hunger- och mättnadshormoner verkar via nervus vagus. Elektrisk blockering av nerven har på människa i randomiserade studier åstadkommit 9 procents viktne­d­gång [26].

**Sleeve-gastrektomi.** Gastrisk bypass är den vanligaste fetmaoperationen i Sverige, men sleeve-gastrektomi ökar snabbt i popularitet och står nu för 33 procent av ingreppen [2]. Globalt sett är sleeve-gastrektomi den vanligaste fetmaoperationen [28]. Resultaten verkar ligga i nivå med vad som ses efter gastrisk bypass, möjligen med något sämre effekt på viktne­d­gång och diabetes, men med färre korttidskomplikationer [29, 30]. Långtidsresultaten återstår att se. En rad fetmaopera-

tioner har under årens lopp introducerats med stor entusiasm för att sedan snabbt försvinna när långtidsresultaten inte hållit måttet.

**Ileal transposition.** Genom att kirurgiskt låta den proximala delen av tunntarmen byta plats med den distala försöker man på många håll behandla typ 2-diabetes utan att bryta tarmkontinuiteten. I en studie på 131 patienter med svårinställd diabetes sänktes på ett år fastblodsockret från 12,4 till 7,3 mmol/l och HbA<sub>1c</sub> från 76 till 47 mmol/mol [27]. Endast 3 patienter behövde insulin (2 procent), mot 112 (85 procent) före operationen. Randomiserade studier saknas dock. Ingreppet kombineras dessutom ofta med sleeve-gastrektomi vilket gör det svårt att avgöra hur mycket det ingreppet bidrar till effekten.

## Framtidens gastriska bypass

Gastrisk bypass är inte en färdigutvecklad operation. Nyligen har man genom att modifiera operationen kraftigt kunnat minska risken för tarmvred [31]. Genom att förlänga den tarmslynga där maten först hamnar (alimentära benet) har försök gjorts att förbättra viktne­d­gången, dock utan att lyckas [32]. Nya studier tyder dock på att man genom att i stället förlänga den gallförande slyngan (biliära benet), och därmed isolera en större del av övre tunntarmen från födoämneskontakt, kan åstadkomma en bättre viktne­d­gång och effekt mot diabetes [33]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:EJWC

## REFERENSER

1. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am.* 1967;47(6):1345-51.
2. Scandinavian Obesity Surgery Registry (SOReg). Årsrapport 2016. [www.ucr.uu.se/soreg](http://www.ucr.uu.se/soreg)
3. Olbers T, Lönroth H, Fagevik-Olsén M, et al. Laparoscopic gastric bypass: development of technique, respiratory function, and long-term outcome. *Obes Surg.* 2003;13(3):364-70.
4. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
5. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
6. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):847-54.
7. 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;206:1162-3.
8. Abrahamsson N, Edén Engström B, Sundbom M, et al. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):91-100.
9. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by organizations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861-77.
10. Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. Artikelnr 2017-5-31.
11. Sundbom M, Hedberg J, Marsk R, et al; Scandinavian Obesity Surgery Registry Study Group. Substantial decrease in comorbidity 5 years after gastric bypass: a population-based study from the Scandinavian Obesity Surgery Registry. *Ann Surg.* 2017;265(6):1166-71.
12. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007;246(5):780-5.
13. Atkinson RL, Brent EL. Appetite suppressant activity in plasma of rats after intestinal bypass surgery. *Am J Physiol.* 1982;243(1):R60-4.
14. Lindqvist A, Spégel P, Ekelund M, et al. Effects of ingestion routes on hormonal and metabolic profiles in gastric-bypassed humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E856-61.
15. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374(9701):1606-16.
16. Holst JJ, Madsbad S. Mechanisms of surgical control of type 2 diabetes: GLP-1 is key factor. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(6):1236-42.
17. le Roux CW, Bueter M, Theis N, et al. Gastric bypass reduces fat intake and preference. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(4):R1057-66.
18. Bueter M, Löwenstein C, Olbers T, et al. Gastric bypass increases energy expenditure in rats. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1845-53.
19. Rabl C, Rao MN, Schwarz JM, et al. Thermogenic changes after gastric bypass, adjustable gastric banding or diet alone. *Surgery.* 2014;156(4):806-12.
20. Videhult P. Därför är det svårt att gå ner i vikt. Så gick det för deltagarna i »Biggest loser«. *Läkartidningen.* 2016;113:D7E4.
21. Quezada N, Muñoz R, Morelli et al. Safety and efficacy of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner prototype in severe or morbidly obese subjects implanted for up to 3 years. *Surg Endosc.* Epub 29 jun 2017. doi: 10.1007/s00464-017-5672-0.
22. Betzel B, Homan J, Aarts EO, et al. Weight reduction and improvement in diabetes by the duodenal-jejunal bypass liner: a 198-patient cohort study. *Surg Endosc.* 2017;31(7):2881-91.
23. Webb DL, Abrahamsson N, Sundbom M, et al. Bariatric surgery - time to replace with GLP-1? *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6-7):635-40.
24. Mithieux G. Metabolic effects of portal vein sensing. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(Suppl 1):56-60.
25. Valsamakis G, Konstantakou P, Mastorakos G. New targets for drug treatment of obesity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2017;57:585-605.
26. Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A, et al. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(9):915-22.
27. Celik A, Cagiltay E, Ugale S, et al. Diverted sleeve gastrectomy with ileal transposition in overweight, obese, and morbidly obese patients with type 2 diabetes: results of 1-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(3):541-9.
28. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822-32.
29. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Vetter D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-Y-gastric bypass for morbid obesity - 3-year outcomes of the prospective randomized Swiss multicenter bypass or sleeve study (SM-BOSS). *Ann Surg.* 2017;265(3):466-73.
30. Ignat M, Vix M, Imad I, et al. Randomized trial of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy in achieving excess weight loss. *Br J Surg.* 2017;104(3):248-56.
31. Stenberg E, Szabo E, Ågren G, et al. Closure of mesenteric defects in laparoscopic gastric bypass: a multicenter, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet.* 2016;387(10026):1397-404.
32. Svanevik M, Rissstad H, Karlsten TI, et al. Patient-reported outcome measures 2 years after standard and distal gastric bypass - a double-blind randomized controlled trial. *Obes Surg.* Epub 1 sep 2017. doi: 10.1007/s11695-017-2891-3.
33. Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, et al. Gastric bypass with long alimentary limb or long pancreato-biliary limb - long-term results on weight loss, resolution of co-morbidities and metabolic parameters. *Obes Surg.* 2014;24(10):1595-602.

## SUMMARY

Mason performed the first gastric bypass (GBP) for obesity in 1967 after having observed substantial weight loss in patients operated for gastric ulcer. The weight loss after GBP is 30 % and 2/3 of patients with type II diabetes can stop their medication. Half of the patients can stop medication for hypertension or hyperlipidemia, 75% are cured from reflux and obstructive sleep apnea. GBP prolongs survival especially among diabetics. Restriction and malabsorption is of minor importance for weight loss. The mechanisms underlying weight loss and diabetes remissions are endocrine. GBP enhances food passage to the distal small bowel where the food contact stimulates release of satiety hormones from endocrine cells. Elevated levels of these hormones cause weight loss, increases insulin secretion and counteracts weight induced decrease in resting metabolic rate, an important starving protection mechanism that activates when fasting and makes traditional weight loss difficult.