

비만대사 수술과 제2형 당뇨병

김진화

조선대학교병원 내분비대사내과

Bariatric/Metabolic Surgery and Type 2 Diabetes

Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

Abstract

When type 2 diabetes and obesity occur together, disease burden is increased and this is an important public health concern due to the deleterious effects. Despite continuing advances in pharmacological approaches to diabetes, diabetes still remains a chronic, progressive, and irreversible disease. Recently, bariatric surgery, initially developed to treat severe obesity, has attracted growing interest for its beneficial effects on improvement in glucose outcomes and type 2 diabetes remission. Several studies suggest considering this surgery as metabolic surgery because it leads to improvement in obesity-related metabolic comorbidities. The Diabetes Surgery Summit recently recommended inclusion of bariatric surgery among glucose-lowering interventions for type 2 diabetes and obesity. Bariatric surgery can be considered as one effective treatment option and may present an appropriate opportunity to improve prognosis in selected people with type 2 diabetes.

Keywords: Bariatric surgery, Diabetes mellitus, type 2

서론

비만인구가 전 세계적으로 증가하고 있고, 현 추세로 증가가 지속된다면 2025년에는 전 세계 인구의 5분의 1이 비

만할 것으로 예상된다[1]. 비만은 제2형 당뇨병의 주요 위험인자로, 비만인구의 증가는 당뇨병 인구의 증가와 동반될 수 있고, 2025년에는 전 세계 당뇨병 유병률이 약 12%에 이를 것으로 추산된다[2]. 당뇨병은 여러 급만성 합병증을

Corresponding author: Jin Hwa Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Chosun University Hospital, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea, E-mail: endocrine@chosun.ac.kr

Received: Jul. 31, 2019; Accepted: Aug. 2, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

초래하고 삶의 질 저하 및 사망률 증가와 연관되며, 비만이 동반된 경우 그 위험성은 증가한다. 비만한 당뇨병 환자에서 체중감량은 혈당개선에 긍정적 영향을 미친다[3]. 생활습관의 서구화와 더불어 비만인구가 증가하고 있는 현 우리 사회에서 비만한 당뇨병 인구의 증가는 풀어나가야 할 당면 과제이다.

제2형 당뇨병에 대한 일반적 인식은 나을 수 없고, 진행하며, 그리고 평생 관리가 필요한 만성질환이라는 것이다. 그런데, 최근 고도비만 환자에서 시행해 오던 비만수술 후, 혈당개선의 효과가 보고되고, 더 나아가 제2형 당뇨병의 관해(remission)가 보고되면서 제2형 당뇨병의 새로운 치료방법으로서 비만수술의 가능성에 대하여 주목하고 있다[4]. 또한, 비만수술 후 고혈압, 지방간 등 비만과 관련된 여러 대사성 질환의 개선이 보고되면서, 비만수술을 “비만대사수술(bariatric/metabolic surgery)”이라 부르기도 한다[5].

본 글에서는 제2형 당뇨병에서 비만대사 수술의 최근 연구 결과들을 바탕으로, 제2형 당뇨병에서 비만대사 수술의 역할 및 그 가능성에 대하여 정리하고자 한다.

본론

1. 비만대사 수술(bariatric/metabolic surgery)

여러 수술법 중 대표적인 수술법은 복강경 조절형 위밴드술(laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB), 루와이 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), 위 소매 절제술(sleeve gastrectomy, SG), 그리고 담도췌장 우회술(biliopancreatic diversion, BPD)이다.

LAGB는 위의 상부에 밴드를 감고, 밴드에 연결된 포트를 통해 생리식염수를 주입하여, 위상부를 조임으로써, 위 용적을 감소시켜 음식 섭취량을 제한하는 방법이다. 폐쇄, 밴드의 이동 등으로 재수술 가능성이 있고, 밴드 폐쇄 시 식도가 서서히 팽창될 수 있다. 우회술이 포함되지 않아 다른 수술법에 비하여 덜 침습적이고 가역적이며, 흡수장애가 발생될 가능성이 낮다는 장점이 있으나 체중감소 효과는 더

낮다[6].

RYGB는 음식 섭취뿐만 아니라 흡수도 제한하는 수술법으로 위의 용적을 15~30 mL 정도 남기고 분리시킨 후 소장을 연결하여 약 100~150 cm 소장을 우회시킨다. 소장 우회로 인하여 장기적으로는 비타민과 미네랄 등 흡수장애가 발생할 수 있고, 수술 후 남게 되는 위 부분에 대한 내시경적 접근이 어렵다는 단점이 있다. 또한 경계성 궤양, 소장 폐쇄, 그리고 내탈장(internal hernia)이 발생할 수 있다[6,7].

SG는 복강경하에 시행되며, 위를 세로로 소매 모양으로 절제하여 음식 섭취 시 위 팽창을 막아 음식 섭취를 제한하고, 음식의 이동속도를 증가시켜 흡수를 제한하는 수술법이다. 위 기저부(gastric fundus)를 통과하지 않아 그렐린(ghrelin)을 감소시키고 이로 인한 식욕감소가 나타날 수 있다. RYGB에 비하여 간단하고, 수술 합병증이 적다는 장점이 있는 반면 위식도 역류 및 누출의 가능성, 그리고 위 용적이 다시 늘어나면서 체중이 증가할 수 있다[7].

BPD는 음식 섭취 제한을 위한 위절제 및 우회술이 복합적으로 이루어지는 수술법으로 체중감량 효과는 가장 좋으나 수술법이 복잡하고 합병증 발생률이 높으며 흡수장애로 인한 심각한 영양 불균형을 초래할 수 있어, 일반적으로 시행되지는 않는다[8].

2. 제2형 당뇨병에서 비만대사 수술

병적비만을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 RYGB를 시행한 군과 대조군을 비교하였을 때, 대조군에서 사망률은 31.8% (추적기간 6.2년)인 반면, RYGB 시행군에서 사망률은 9% (추적기간 9년)였고, 연간 사망률은 4.5%에서 1%로 감소되었다[9]. 2003년 비만대사 수술 후 제2형 당뇨병의 관해를 보고하는 연구 결과들이 발표되었고[10-12], Schauer 등[12]은 공복혈당장애 또는 제2형 당뇨병 환자에서 RYGB 후 공복혈당 및 당화혈색소가 83%에서 정상범위로 호전되고, 80%에서 경구혈당 강하제 사용의 중단, 그리고 79%에서 인슐린 치료의 필요성 감소를 보고하였는데,

대상군의 당뇨병 유병기간은 5년 미만이었다. 대규모 전향적 연구인 Swedish Obese Subjects (SOS) 연구에서, 제2형 당뇨병을 동반한 인구에서 당뇨병의 관해율은 2년 시점에서 대조군 16.4%, 수술군 72.3%였고, 15년 시점에서 대조군 6.5%, 수술군 30.4%였다[13]. 메타분석 결과 비만대사 수술 후 제2형 당뇨병의 관해율은 생활습관 조절 등 약물치료에 비하여 유의하게 높았다(odds ratio [OR], 14.11; 95% confidence interval [CI], 6.67~29.86) [14]. 11개의 무작위 대조군 연구들을 메타분석한 결과 제2형 당뇨병 환자에서 비만대사 수술 후 당화혈색소는 유의하게 더 감소되었다[15]. 체질량 지수 35 kg/m^2 미만의 연구들을 메타분석한 결과에서도 제2형 당뇨병의 관해가 관찰되었고[14], 체질량 지수 30 kg/m^2 미만을 대상으로 한 메타분석에서 당화혈색소와 공복혈당의 저하가 관찰되었다[15].

비만대사 수술 후 제2형 당뇨병의 관해 및 혈당개선의 효과는 체중감량에 따른 효과일 수 있으나, 수술 후 체중감량이 발생하기도 전에 혈당의 개선이 보고되면서[16], 체중과 무관한 다른 기전의 가능성이 제기되고 있다. 비만대사 수술 후 제2형 당뇨병의 관해에 관한 메타분석에서 각각의 관해율은 LAGB 후 56.7%, RYGB 후 80.3%, 그리고 BPD 후 95.1%로 우회율이 포함된 수술법에서 그 관해율이 더 높았다[17]. 이를 설명하는 기전으로는 glucagon-like peptide 1, peptide YY, oxyntomodulin의 상승, 십이지장을 우회함으로써 혈당상승 신호로부터의 회피, 담즙 신호의 변화, 그리고 장내 세균총의 변화 등이 제안되고 있다[18].

비만대사 수술 후 제2형 당뇨병의 관해에 관한 예측인자에 대한 메타분석에서 아시아인에서는 기저 체질량 지수가 높을수록(OR, 2.09; 95% CI, 1.06~3.13), 그리고 젊고, 췌장의 베타세포 분비능이 유지되는 비교적 초기에 수술 시행 시 관해율이 증가되었다[19]. 수술 전 혈당개선을 예측할 수 있는 방법으로, 연령, 체질량 지수, C-peptide, 그리고 당뇨병 유병기간을 고려하여 점수를 계산하는 방법과 연령, 당화혈색소, 경구혈당 강하제 종류, 인슐린 투여 여부 등을 고려한 점수 계산법이 소개되었다[20].

3. 제2형 당뇨병의 만성 합병증에서 비만대사 수술의 효과

당뇨병성 미세혈관 합병증 발생에 관하여 비만대사 수술과 약물치료를 비교한 메타분석에서 비만대사 수술은 당뇨병성 미세혈관 합병증을 더 감소시켰다(OR, 0.26; 95% CI, 0.16~0.42). 각각의 미세혈관 합병증을 분석한 결과 당뇨병성 신장병증과 망막병증은 더 감소하였고, 당뇨병성 신경병증은 유의한 차이가 없었다[21].

체질량 지수 35 kg/m^2 이상의 제2형 당뇨병 인구를 대상으로 한 7년간의 후향적 관찰 코호트 연구에서, 비만대사 수술군은 비수술군에 비하여 전체 대혈관 합병증의 발생률 및 관상동맥 질환의 발생률이 유의하게 감소되었다[22].

4. 제2형 당뇨병에서 비만대사 수술의 적용

2016년 Diabetes Surgery Summit (DSS-II)에서는 제2형 당뇨병 환자에서 비만대사 수술의 적용에 대하여 다음과 같이 알고리즘을 발표하였다[23].

체질량 지수 30 kg/m^2 이상(아시아인 27.5 kg/m^2 이상)인 제2형 당뇨병 환자에서, 다음과 같이 비만대사 수술을 권유 및 고려하도록 하고 있다.

- 1) 체질량 지수 40 kg/m^2 이상(아시아인 37.5 kg/m^2 이상); 비만대사 수술 후 기대되는 이득을 평가 후 비만대사 수술 권유
- 2) 체질량 지수 $35 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ (아시아인 $32.5 \sim 37.4 \text{ kg/m}^2$); 생활습관 조절 및 약물치료 후, 혈당조절이 안될 시, 비만대사 수술 권유
- 3) 체질량 지수 $30.0 \sim 34.9 \text{ kg/m}^2$ (아시아인 $27.5 \sim 32.4 \text{ kg/m}^2$); 생활습관 조절 및 약물치료 후, 혈당조절이 안될 시, 비만대사 수술 고려

아시아인의 체질량 지수가 고려되기는 하였으나, 아시아인에서도 인종 간의 차이가 고려되어야 할 것으로 생각되며 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

5. 비만대사 수술의 안전성

최근 복강경하에 비만대사 수술이 진행되면서, 수술과 관련된 합병증 발생률은 감소되고 있다. 복강경하 RYGB의 수술관련 합병증은 3.4%로, 다른 수술들(관상동맥수술[46.6%], 복강경 대장절제술[12.0%], 복강경 맹장절제술[4.5%], 그리고 복강경 담낭절제술[3.7%])과 비교 시 더 낮다[24]. 그러나 주의할 점은, 비만대사 수술을 시행하는 의사의 숙련도 및 기관의 시행건수에 따라 합병증 발생률은 다를 수 있다는 점이다.

비만대사 수술 후 발생할 수 있는 합병증은 수술 부위의 협착, 누출, 누공, 궤양, 담석, 영양결핍, 소장 폐쇄, 그리고 위식도 역류 등이 있다. 덤핑증후군(dumping syndrome)에 의한 저혈당 또한 보고되며, 칼슘 및 비타민 D 흡수장애와 관련하여, 골다공증 및 골절 문제가 제기되고 있다.

최근 원인 및 그 기전은 명확하지 않으나 비만대사 수술 후 자살위험도 증가, 알콜중독, 관계변화, 그리고 우울증 등이 보고되고 있다[25].

6. 비만대사 수술 후 관리

비만대사 수술 후 체중감량 및 혈당의 개선, 더 나아가 제2형 당뇨병의 관해가 이루어졌다 하더라도, 체중증가 및 제2형 당뇨병의 재발이 나타날 수 있다. 따라서, 지속적인 생활습관 개선을 포함한 다각도의 관리가 요구된다. 우회술에 따른 흡수장애를 고려하여, 비타민 A, B1, B12, D3, E, K 등 멀티비타민, 엽산, 철분, 아연, 그리고 칼슘 등의 공급이 필요하다[26].

결론

비만인구 및 제2형 당뇨병 인구의 증가가 예상되는 현 시점에서, 예방 및 관리, 더 나아가서는 치료를 위한 우리의 노력은 지속되어야 한다. 비만대사 수술을 통해 이익을 얻을 수 있는 대상의 정확한 선별을 위한 노력이 지속되어야

하며, 환자 개개인의 특성에 따른 개별화된 접근이 요구된다. 또한 비만대사 수술의 혈당개선 효과의 원리 및 기전을 파악하여, 보다 비침습적인 방법으로서의 적용, 그리고 이를 목표로 한 약제 개발 등 여러 분야의 전문적 협력이 요구되는 시점이다.

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-96.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30.
3. Pappachan JM, Viswanath AK. Medical management of diabetes: do we have realistic targets? *Curr Diab Rep* 2017;17:4.
4. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia* 2018;61:257-64.
5. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic surgery: weight loss, diabetes, and beyond. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:670-87.
6. Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN; and the Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group. Standardization of bariatric metabolic procedures: world consensus meeting statement. *Obes Surg* 2019;29(Suppl 4):309-45.
7. Buchwald H, Buchwald JN. Metabolic (bariatric and nonbariatric) surgery for type 2 diabetes: a personal perspective review. *Diabetes Care* 2019;42:331-40.
8. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity

- and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:160-9.
9. MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, Pories WJ. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997;1:213-20; discussion 220.
 10. Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg* 2003;237:751-6; discussion 757-8.
 11. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003;52:1098-103.
 12. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-84; discussion 84-5.
 13. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, Karason K, Lönroth H, Näslund I, Sjöström E, Taube M, Wedel H, Svensson PA, Sjöholm K, Carlsson LM. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304.
 14. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with a BMI <35 kg/m². *Diabetes Care* 2016;39:924-33.
 15. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:902-11.
 16. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. 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; discussion 350-2.
 17. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.e5.
 18. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016;39:893-901.
 19. Wang GF, Yan YX, Xu N, Yin D, Hui Y, Zhang JP, Han GJ, Ma N, Wu Y, Xu JZ, Yang T. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg* 2015;25:199-208.
 20. Wood GC, Mirshahi T, Still CD, Hirsch AG. Association of DiaRem Score with cure of type 2 diabetes following bariatric surgery. *JAMA Surg* 2016;151:779-81.
 21. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, Eichel S, Nickel F, Kopf S, Fischer L, Diener MK, Nawroth PP, Müller-Stich BP. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg* 2018;105:168-81.
 22. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, O'Brien R, Bogart A, Theis MK, Anau J, Schroeder EB, Sidney S. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018;320:1570-82.
 23. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery

- Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-77.
24. Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab* 2015;17:198-201.
25. Schulman AR, Thompson CC. Complications of bariatric surgery: what you can expect to see in your GI practice. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1640-55.
26. Mingrone G, Bornstein S, Le Roux CW. Optimisation of follow-up after metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:487-99.