

바리아트릭수술 후 대사 이상 호전의 기전

인하대학교 의학전문대학원 내과학교실
김소현

Mechanism of Metabolic Improvement After Bariatric Surgery

So Hun Kim

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Seoul

Abstract

Recent studies have shown that bariatric surgery can lead to the remission of diabetes in a large portion of patients with type 2 diabetes and morbid obesity. The effect of bariatric surgery, especially Roux-en-Y gastric bypass, is thought to be caused by mechanisms other than weight loss that contribute to the metabolic improvement. Improvement in hepatic insulin resistance which is thought to be linked to caloric restriction in the initial period after surgery and improved peripheral insulin resistance seen with weight loss are one of the mechanisms leading to improved metabolism. Insulin secretion and altered gut hormone secretion also seem to play a role in this improvement. The mechanisms underlying the beneficial effect of bariatric surgery need to be further studied and this increased understanding will aid in the understanding of the pathophysiology of type 2 diabetes, and may lead to the development of novel therapies. [J Korean Diabetes 2013;14:79-82]

Keywords: Bariatric surgery, Diabetes mellitus, Type 2, Gastric bypass

서론

고도 비만 환자에서 시행되는 바리아트릭수술은 여러 연구에서 당뇨병에 대한 예방과 치료 효과가 있음이 보고되었다[1,2]. 또한 최근 당뇨병이 있는 비만 환자에서 시행된 무작위배정 대조군 연구들에서 바리아트릭수술을 시행하는 경우 내과적 치료만 한 경우보다 월등한 당대사의 호전 효과가 있음이 보고되었다[3-5]. 수술을 시행한 환자들의 대다수는 약제 없이 혈당이 조절되는 소견을 보였다. 현재 가장 많이 시행되고 있는 바리아트릭수술은 루와이 위우회술(RYGB: Roux-en-Y gastric bypass)과 복강경 조절형 위밴드 삽입술(LAGB: laparoscopic adjustable gastric banding)이고 안전성과 효과에 긍정적인 보고가 많아 시행이 많아지고 있는 방법이 위소매절제술(VSG: vertical sleeve gastrectomy)이다. 각 수술은 정도의 차이는 있지만 모두 유의한 체중감소와 함께 당뇨병에 긍정적인 효과가 있다[6]. 이들 수술 중 당대사에 가장

긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있는 수술은 RYGB이다. LAGB 수술의 경우 체중 감소의 정도와 당대사의 호전이 비례하는 경향을 보여 당대사가 호전되는 속도가 늦은 것에 비하여 RYGB의 경우 수일 내 당대사가 호전되는 것을 볼 수 있다[7]. VSG 수술의 경우 처음에는 단순한 제한적(restrictive) 기전만 가진 수술로만 생각되었으나 많은 연구를 통해서 RYGB와 유사한 당대사와 관련된 변화가 있음이 알려지고 있다[6].

바리아트릭수술이 당대사를 호전 시키는 기전을 이해하는 것은 제2형 당뇨병의 병인을 이해하고 향후 더 안전한 다른 치료의 개발에 중요한 지식이 될 것이다. 바리아트릭수술의 당뇨병 개선의 기전에 대한 연구는 활발하게 진행되고 있으나 아직 밝혀져야 할 부분이 많은 실정이다[6,8]. 현재까지 연구된 결과를 중심으로 RYGB 수술이 당대사를 호전 시키는 기전에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

처음 바리아트릭수술이 개발되는 단계에서는 수술이 갖는 주된 두 가지 기전이 위의 용적을 작게 하여 음식의 섭취를 제한하는 제한적 기전과 장의 일부를 우회함으로써 음식이 흡수되는 것을 막는 흡수장애 기전인 것으로 알려졌다. 그러나, 이후 많은 연구를 통해서 이러한 기전들이 체중이 감소되고 제2형 당뇨병이 호전되는 주된 이유가 아님을 알게 되었다 [8,9]. RYGB 수술에 의한 체중감소가 일반적인 식사와 운동요법을 통한 체중감소와 가장 다른 점은 체중감소와 칼로리 섭취에 따른 식욕의 증가와 에너지 소비의 감소가 현저하지 않아 감소된 체중이 더 쉽게 유지될 수 있다는 데 있다. 또한, 빠른 혈당 감소와 간의 인슐린 저항성의 개선, 인슐린 분비의 개선과 선호음식의 변화도 볼 수 있다[9]. 체중 감소만으로도 혈당의 개선은 이루어질 수 있지만 체중감소와 독립적인 기전으로 RYGB 수술이 혈당 개선에 미치는 영향이 있는 것으로 생각되고 있다[7,10].

1. 전장이론(forgut hypothesis)과 후장이론(hindgut hypothesis)

RYGB가 체중과 독립적으로 혈당을 호전시키는 기전으로 두 가지 이론이 제시되었는데 한 가지는 전장이론이고 다른 하나는 후장이론이다. 전장이론은 섭취된 영양소가 십이지장을 포함하는 상부 소장을 거치지 않고 우회함으로써 항당뇨 효과를 나타낸다는 이론이다[7]. Rubino 등이 십이지장공장 우회술(DJB: duodenal jejunal bypass)을 이용한 동물실험을 통하여 이 부위를 영양소가 통과하는지 여부가 항당뇨 효과에 중요함을 보여주었다[11]. 또한 십이지장과 상부 공장의 점막이 음식물과 접촉되지 않도록 하는 기구(duodenal-jejunal bypass sleeve)를 제2형 당뇨병 환자에서 적용하는 경우 혈당의 호전이 조기부터 나타남을 볼 수 있어 이 이론을 뒷받침하고 있다[12]. 그러나 이러한 기전이 나타나는 데 관여하는 당뇨병 조장 인자는 밝혀지지 않았고 이 이론에 반하는 근거들도 제시되고 있어 논란이 있다[8].

후장이론은 후장으로 완전히 소화되지 않은 많은 양의 영양소가 전달되면서 장내분비세포인 L-cell이 과도하게 자극되어 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)과 Peptide YY3-36 (PYY) 등과 같은 호르몬의 분비를 증가시킴으로써 긍정적인 효과를 나타낸다는 이론이다. GLP-1과 PYY 모두 식욕억제 기능을 가지며 혈당에도 긍정적인 효과를 나타낼 수 있다[8]. 이 이론을 가장 잘 뒷받침해

주는 근거는 회장전위수술(Ileal transposition)을 이용한 연구 결과이다. 이 수술은 회장을 상부 장관으로 옮겨서 끼워 넣어 흡수되지 않은 음식물이 회장에 더 노출되도록 한 수술인데 수술 후 혈당이 호전되고 GLP-1이 증가됨이 보고되었다[13].

2. 인슐린 저항성의 호전

체중감소는 인슐린 감수성을 향상시킬 수 있다. 유의한 체중감소를 유발하고 유지시킬 수 있는 RYGB 수술 후 인슐린 저항성은 현저하게 호전된다[2]. 많은 연구들의 결과를 종합해 보면 수술 초기에 간의 인슐린 감수성이 호전되고 체중 감소가 진행됨에 따라 말초의 인슐린 저항성은 후반에 좋아지는 것으로 나타난다[10]. 빠른 시간 내 발생하는 간의 인슐린 감수성 증가는 수술 직후 칼로리 섭취의 감소에 기인할 가능성이 높다. 현저한 칼로리 섭취의 감소 시 당뇨병이 없는 사람에서는 간의 인슐린 감수성이 증가하고 말초의 인슐린 저항성에는 변화가 없었고 11주 이후에는 간의 인슐린 감수성에는 추가적인 변화가 없으면서 말초의 인슐린 저항성이 유의하게 감소함을 볼 수 있었다[14]. 또한 제2형 당뇨병 환자에서 섭취 열량을 감소시키는 경우 1주째부터 간의 인슐린 저항성과 지방축적이 감소됨이 보고되었다[15]. RYGB 초기의 간의 인슐린 감수성 증가가 칼로리 섭취량의 감소 때문만인지 다른 추가적인 기전에 의한인지에 대해서는 상반되는 결과가 있어 아직 논란이 있다[10]. 체중 감소에도 불구하고 식욕이 촉진되지 않는 것도 지속적인 체중감소와 체중 유지에 중요한 인자로 장기적인 근육의 인슐린 저항성 개선에 중요한 역할을 한다[9].

3. 인슐린 분비에 대한 효과

바리아트릭수술 후 지방과 고혈당에 의한 손상의 감소와 염증의 감소는 베타세포의 기능에 긍정적인 영향을 줄 수 있다[9]. RYGB 후 식후 인슐린 농도는 더 빠르고 높게 상승한다[16]. Insulinogenic index (IGI)으로 측정된 인슐린의 분비는 제2형 당뇨병 환자에서 4주 뒤 유의하게 증가되었고[16] 다른 연구에서도 제2형 당뇨병 환자에서 RYGB 수술 후 7일 후에는 변화되지 않았으나 30일과 90일 뒤 유의하게 증가됨이 보고되었다 [17]. 베타세포의 포도당 감수성도 제2형 당뇨병 환자에서 RYGB 수술을 하는 경우 유의하게 호전됨이 보고되었다[18]. 이러한 인슐린 분비의 증가나 베타세포의 기능 호전은 GLP-1의 분비 증가와 관련이 있을 것으로 생각된다[8,10].

4. 장호르몬(Gut hormone)에 대한 효과

RYGB 수술 후 대사 호전의 주된 기전 중 하나는 장내분비 세포에서 장호르몬의 분비를 증가시키는 것으로 생각된다. RYGB 수술 후 GLP-1의 공복 농도는 변화가 없으나 식후 분비는 수 배 증가한다[7,17]. Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)의 경우 RYGB 수술 후 공복 혈중 농도에는 변화가 없으나 식후 농도는 증가한다는 보고들도 있으나[19] 변하지 않거나 감소한다는 보고들도 있다[10]. RYGB 수술 후 인크레틴 효과는 유의하게 증가하는데[19,20] 식사요법에 의한 체중 감소 시에는 이러한 변화가 관찰되지 않았다[20]. 이러한 소견은 RYGB 수술 후 증가된 식후 GLP-1이 인슐린 분비의 증가에 영향을 미침을 보여주는 소견이다[10]. 장호르몬은 식욕에 영향을 미치는 데 GLP-1, PYY, oxyntomodulin, cholecystokinin과 같은 식욕억제 호르몬과 ghrelin과 같은 식욕촉진 호르몬이 있다. PYY도 GLP-1와 같이 L-cell에서 분비가 되고 RYGB 수술 후 식후 PYY 농도가 증가된다[8,21]. 식욕을 촉진하고 체중증가를 조장하는 ghrelin은 일부 연구에서 RYGB 수술 후 감소됨이 보고되었으나[22] 변화가 없거나 증가되었다는 보고도 있어 이의 역할에 대해서는 정확하게 규명되지 않았다[8].

결 론

바리아트릭수술 후 일부 당뇨병 환자에서 당뇨병이 치료되는 것을 볼 수가 있다. RYGB 수술의 경우 단순한 체중감소 외의 다른 기전에 의한 당대사의 호전 가능성이 있다. RYGB 수술의 효과는 인슐린 저항성이 초기에는 간에서 그 이후에는 근육에서 호전되면서 전반적인 인슐린 감수성의 증가가 있고 GLP-1의 식후 증가와 관련된 인슐린 분비의 증가가 관여할 것으로 생각된다. 특히 위장관에서 분비되는 호르몬의 변화가 중요한 역할을 할 것으로 생각되는데 GLP-1, PYY는 식욕억제와 당대사의 호전에 관여하는 것으로 보인다. 현재까지 기전을 밝히고자 활발한 연구가 진행되었지만 밝혀지지 않은 부분이 많다. 향후 바리아트릭수술의 당대사 호전의 기전에 대한 추가적인 기전을 밝힘으로써 제2형 당뇨병에 대한 이해를 높이고 더 좋은 치료제를 개발하는 데 도움이 될 것이다.

참고문헌

1. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B,

- Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
2. Buchwald H, Estok R, Fahrbach 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.
3. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
4. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
5. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-23.
6. Stefater MA, Wilson-Perez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Seeley RJ. All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. *Endocr Rev* 2012;33:595-622.
7. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes* 2009;33 Suppl 1:S33-40.
8. Karra E, Youssef A, Batterham RL. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:337-44.
9. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet* 2012;379:2300-11.
10. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, Holst JJ, Madsbad S. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;55:1890-901.
11. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. 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;244:741-9.
12. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:55-9.
13. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donni A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005;15:1258-64.
14. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates

- differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552-60.
15. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506-14.
 16. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, Gastaldelli A, Win H, Brethauer S, Kirwan JP, Schauer PR. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes* 2010;34:462-71.
 17. Umeda LM, Silva EA, Carneiro G, Arasaki CH, Geloneze B, Zanella MT. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg* 2011;21:896-901.
 18. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, Camastra S, Bellini R, Berta RD, Ferrannini E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1372-9.
 19. Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart AB, Olivan B. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
 20. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, Yapp K, Olivan B. 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;93:2479-85.
 21. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, Wardlaw SL. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:359-65.
 22. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.