

Obesitaskirurgi eller sagan om den fula ankungen

Operationerna för fetma var länge sedda över axeln. Numera är gastrisk bypass den etablerade behandlingsmetoden vid svår fetma, och verkningsmekanismen är högtintressant i utvecklandet av icke-kirurgiska behandlingar.

TORSTEN OLBERS, consultant
surgeon, Imperial College, London; forskare, verksamhetsom-

råde kirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
torsten.olbers@gmail.com

Fetma är ett svårbehandlat tillstånd, och konservativa terapier resulterar i de flesta fall i viktuppgång senare, ofta då till en högre vikt än den ursprungliga [1]. Vi är utrustade med många system som skyddar oss mot viktnedgång, medan det är mycket färre eller inga mekanismer som skyddar oss mot viktuppgång. Utifrån denna insikt förefaller det logiskt att åtgärder mot fetma inriktas på att skydda mot viktuppgång snarare än på att uppnå viktnedgång.

Fördelarna med operation

Det intuitiva svaret på vad som ska vara effektmåttet vid fetmabehandling är naturligtvis viktminskning. Kanske skulle effektmåtten i stället vara minskad förekomst av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och minskat behandlingsbehov för sekundär sjuklighet (typ 2-diabetes, hyperlipidemi, hypertoni, förslitningssjukdomar, cancer etc). Ökad funktionell livskvalitet är också ett viktigt utfall, liksom hälsoekonomi. I slutändan är det att förhindra förtida död som är målet.

Kirurgi mot svår fetma ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) har använts under mer än fyra decennier och har under de senaste åren fått så starkt vetenskapligt stöd det går att få för kirurgiska terapier (dubbelblindade, randomiserade korsstudier är ju av praktiska skäl omöjliga att genomföra). Långtidsstudier har visat inte bara att man kan minska sjukligheten och de kardiovaskulära riskfaktorerna i gruppen som genomgår fetmakirurgi [2-4] utan också att opererade har en 30-40-procentig reduktion av risken för förtida död [5, 6].

Två oberoende studier har visat att kvinnor som genomgått obesitaskirurgi hade 40-50 procents minskad risk att insjukna i cancer [7, 8]. Kvinnor, men inte män, förefaller ha en överrisk för cancer som reduceras av obesitaskirurgi, men materialen är inte stora nog för att tillåta analys beträffande enskilda cancerformer, och mekanismen är oklar.

Typ 2-diabetes är den associerade sjuklighet där vi har bäst



Figur 1. Anatomiska slutresultat efter gastrisk Roux-en-Y-bypass. Den avstängda större delen av magsäcken är gömd (på bilden) men finns kvar i bukhålan och tömmer sig in i systemet tillsammans med galla och bukspott genom den nedre kopplingen.

evidens för positiva effekter av kirurgi. I studier har huvuddelen av dem som läkemedelsbehandlats mot typ 2-diabetes före operationen blivit helt medicin fria och resterande stabiliserade i sjukdomen [3, 4, 9]. Den skyddande effekten mot att utveckla typ 2-diabetes är stark [4]. Förutom de välkända effekter som vikt nedgång ger finns det också evidens för att det finns direkta fysiologiska effekter efter gastrisk bypass som leder till diabetesremission, som till stor del verkar vara inkretinbaserad [10]. I en nyligen utgiven skrift från International Diabetes Federation slår man fast att kirurgi ska övervägas för personer med $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ och att kirurgi kan vara ett alternativ för typ 2-diabetiker med $\text{BMI} 30-35 \text{ kg/m}^2$ som inte uppnår tillräcklig diabeteskontroll.

Med lägre evidensgrad har en positiv påverkan på ett stort antal sjukdomstillstånd påvisats: belastningsproblem från leder/artros och ryggproblem [11], sömnapné [12], hypertoni [4], gastroesofageal reflux [13], polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) [14], urininkontinens [15], astma [16], psoriasis [17], pseudotumör cerebri [18], icke-alkoholorsakad fettlever (NASH/NAFLD) [19] m fl.

Det vetenskapliga stödet för att obesitaskirurgi leder till

■ sammanfat tat

Obesitaskirurgi vid svår fetma leder till minskad dödlighet, lägre cancerincidens, positiv påverkan på ett stort antal sjukdomstillstånd och ökad livskvalitet

Gastrisk bypass är för närvarande etablerad standardbehandling i Skandinavien då den ger effektiv vikt nedgång och viktstabilitet samt god förmåga att äta normalt.

Den framtida utvecklingen går mot »metabol kirurgi« för typ 2-diabetiker och andra patientgrupper som har särskild nytta av operation, troligen även vid lägre grad av fetma.

Verkningsmekanismen vid gastrisk bypass är komplex och innefattar ökad mättnadsupplevelse, minskad hunger, ändrad födoämnespreferens och bevarad energiförbrukning.

Obesitaskirurgi leder till positiva effekter på den metabola kontrollen som förefaller vara delvis viktoberoende.

I brist på andra terapier är kirurgisk behandling av svår fetma hos ungdomar under 18 år ett prioriterat område för studier.

långsiktig viktreduktion, mindre sjuklighet, bättre livskvalitet och längre liv är således gott. Det bör poängteras att målsättningen för fetmabehandling inte ska fokusera på viktreduktion för att bli »smal, snygg och lycklig« (även om det är viktigt för särskilt ungdomar) utan i stället genomföras med sikte på att kunna bli »frisk och funktionell«, dvs skapa förutsättningar för ett normalt liv.

Operationsmetoder

Som framgår av artikeln på sidan 2574 i detta nummer har gastrisk bypass (Figur 1) etablerats som standardmetod i svensk fetmakirurgi i brist på evidensbaserade instrument för patientselektion. Med bättre förståelse av verkningsmekanismerna och därigenom bättre selektion av patienter som passar för olika operationsmetoder skulle sannolikt användningen av andra kirurgiska tekniker som reglerbart magsäcksband (gastric banding), sleeve-gastrektomi och duodenal omkoppling (duodenal switch) vara större.

Det finns en intressant utveckling av interventioner med endoskopiska tekniker. Vid endoskopiskt nedlagd sk Endobarrier får man en passage av maten från pylorus och genom 80 cm av duodenum/jejunum i en »innerstrumpa«. Man har visat att detta leder till såväl förbättrad diabeteskontroll som viktnedgång [20]. Denna effekt tros bero på att duodenum inte kan ta upp näring och/eller att gallan möter tarmvägen utan samtidig mat utanför »innerstrumpan«. Begränsningen är att man inte kan ha en Endobarrier på plats mer än högst ett år.

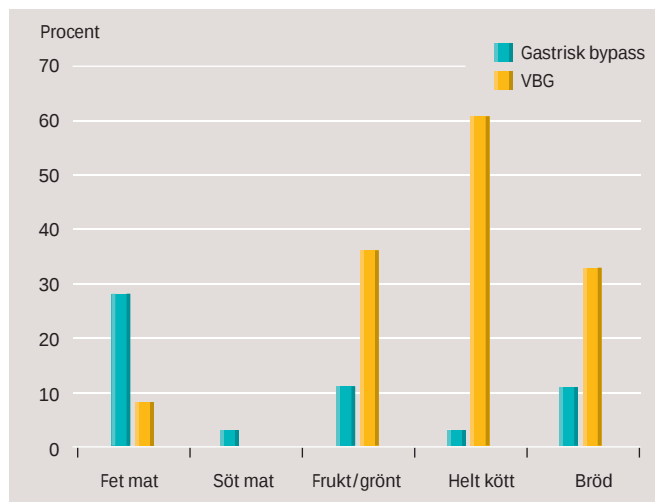
Med utgångspunkt i de fysiologiska effekterna av gastrisk bypass bedrivs för närvarande intensiva studier för att utveckla en »medicinsk« bypass, där kombinationer av mag-tarmpeptider testas. Det finns dock ännu inga långtidsdata på människor.

Gastrisk bypass leder för det stora flertalet till ett gott långsiktigt viktresultat och är därför för närvarande den mest använda operationsmetoden. Studier för att värdera om vi kan predicera utfallet av andra kirurgiska tekniker är önskvärda. Intressanta nya endoskopiska procedurer är under utveckling, liksom kombinationsbehandlingar med mag-tarmhormoner i läkemedelsform.

Komplex men oklar verkningsmekanism

Under flera decennier har verkningsmekanismen för gastrisk bypass ansetts vara en kombination av restriktivitet och malabsorption, även om Ingmar Näslund et al redan på 1980-talet föreslog att det rörde sig om fysiologiska mekanismer i en avhandling. Med restriktivitet avsågs fysiskt minskad förmåga att äta större mängder mat och med malabsorption minskat kaloriupptag från tarmen. Detta är också vad många patienter får höra inför operation. Sanningen är dock att vi än så länge bara har begränsad kunskap om verkningsmekanismen vid gastrisk bypass och att den med stor sannolikhet är mycket komplex och inte heller är densamma för olika individer.

Kostintaget förändras påtagligt efter en gastrisk bypass. Efter den initiala anpassningsperioden etableras hos de flesta ett ganska normalt ätmönster. De mest karakteristiska förändringarna är att de äter mindre portioner och oftare. Kostens energitäthet sjunker genom att det finns en tendens att



Figur 2. Livsmedelsgrupper som medvetet undviks (procent) ett år efter operation med gastrisk bypass eller vertikal bandad gastroplastik (VBG) i en randomiserad studie [21].

föredra frukt, grönsaker och kött framför energitäta feta och söta livsmedel [21] (Figur 2). Ett intressant forskningsområde är hur smak och preferens för olika makronutrienters styras från mag-tarmkanalen, kanske mer än vi tidigare trott.

Den fysiologiska mekanism som tydligast kommit att knytas till gastrisk bypass är ökad frisättning av mag-tarmpeptider från tunntarmens endokrina celler som respons på måltid. De tydligaste effekterna har påvisats för GLP-1 (glucagon-like peptide) och PYY (peptid YY) [22–24]. Ökad insöndring av dessa hormoner är associerad med tidigare mättnadskänsla och minskat kaloriintag. Blockering av dem ökar kaloriintaget [24]. Ett ändrat mönster för det hungerdrivande hormonet ghrelins insöndring och funktion har föreslagits i några studier, medan andra motsäger denna effekt [22, 25, 26]. Även andra hormoner (tex GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide, och glukagon) får ändrat frisättningsmönster [27], liksom ändras den vagala afferenta signaleringen [28]. En av de senaste föreslagna mekanismerna är gallsaltsmedierade effekter [29].

Gastrisk bypass-operation förefaller kunna lura kroppen att tro att den ska väga mindre, dvs inte motverka viktnedgången med kompensatoriska mekanismer. I studier på råttor har påvisats bevarad och till och med ökad energiförbrukning trots massiv viktnedgång efter gastrisk bypass [30]. Bevarad energiförbrukning skulle kunna vara en faktor som förklarar den långsiktigt bibehållna viktreduktionen efter en gastrisk bypass.

Efter en gastrisk bypass normaliseras ofta blodsockerkontrollen tidigt. I de flesta fall förbättras typ 2-diabetes redan dagarna efter operationen, dvs innan någon egentlig viktning uppnåtts [31]. Ökad insöndring av inkretiner, tex GLP-1, spelar sannolikt en central roll. En snabb minskning av leverns insulinresistens är en möjlig mekanism, som föreslagits kunna påverkas av leverns exponering för gallsaltsmetaboliter [32]. Studier av verkningsmekanismerna vid gastrisk bypass är högtintressanta eftersom de eventuellt skulle kunna efterliknas med icke-kirurgiska behandlingar.

Den komplexa verkningsmekanismen vid gastrisk bypass förefaller innebära att vi fundamentalt förändrar det sätt på vilket mag-tarmkanalen signalerar till hjärnan i den sk gut-brain axis. Flera neurala och hormonella system i mag-tarmkanalen bidrar till en ny fysiologisk jämvikt så att kroppen

»Ett intressant forskningsområde är hur smak och preferens för olika makronutrienters styras från mag-tarmkanalen ...«

uppfattar sig som svårt överviktig efter omkopplingen och under det första året anpassar sig till en ny vikt/jämviktsnivå (termostaten ställs ned). Positiva metabola effekter uppnås ofta redan dagarna efter operationen, vilket antyder att det i tillägg till de viktberoende effekterna finns en direkt koppling mellan mag-tarmkanalens funktion och metabol kontroll.

Medaljens baksida

Som vid alla större operationer finns det risk för komplikationer. Denna risk är 5–10 procent vid specialiserade centra, varav 3 procent allvarliga, vilket kan innebära behov av såväl omoperation som intensivvård. I svensk obesitaskirurgi har mortaliteten dock varit låg: 0,1–0,3 procent [4, 33].

Det är inte ovanligt att patienterna drabbas av buksmärta i efterförloppet till en gastrisk bypass. I de flesta av dessa fall finns det en mekanisk orsak. Risken att få ett inre bräck som orsakar tarmvred när mesenteriella luckor inte suturerats verkar vara minst 5 procent. Andra mekaniska orsaker är invagination, knickbildning och stenosis. Gallsten är ett överrepresenterat tillstånd postoperativt, och magsår/magkatarr kan uppstå och då kan omkopplingen vid gastrisk bypass innebära svårigheter för terapi och intervention. Därför bör patienter med svårare mag-tarmsymtom remitteras till specialiserad klinik för bedömning. Det är en viktig uppgift för akutsjukhus att ha kunskap om kirurgiska och medicinska tillstånd som kan uppstå efter gastrisk bypass för att kunna hantera dem korrekt.

Sen viktuppgång är mindre vanligt efter en gastrisk bypass än efter tidigare använda bandningsoperationer. I studien Swedish obese subjects (SOS) var medelviktreduktionen 33 procent efter ett år och ca 25 procent efter 10–15 år [6]. Dock har 5–10 procent av gastrisk bypass-opererade en tendens till viktuppgång långsiktigt, i enstaka fall upp till ursprungsvikten. I dessa fall är det svårt att erbjuda annan terapi än traditionella livsstilsråd. Det är alltså viktigt för den opererade att förstå att vi ger ett verktyg för en långsiktig livsstilsförändring och att operationen på så sätt inte är en »quick fix«.

För att undvika bristtillstånd ger vi allmänna rekommendationer om livslång substitution av framför allt vitamin B₁₂, kalk, vitamin D och järn efter gastrisk bypass. Rekommendationerna för substitution styrs av försiktighetsprincipen.

Många av dem som genomgått obesitaskirurgi upplever att de i större eller mindre utsträckning har överskottshud som kan ge medicinska besvär, som skav, svamp och eksem [34]. Det är av yttersta vikt att ge information före operationen om att detta är en förväntad biverkan/effekt och inte en komplikation. Det är också viktigt att det finns rimlig tillgång till plastikkirurgisk behandling för individer som har medicinska besvär.

Risken för åtstörning efter gastrisk bypass är liten. Vi har funnit att frekvensen av emotionellt och okontrollerat ätande sjunker efter gastrisk bypass [Laurenus et al, pers medd; 2011]. Därför bör man först utreda om det föreligger en mekaniskt kirurgiskt åtgärdbar komplikation hos personer som utvecklar åtstörning. Kognitiv beteendeterapi är förstahandsmetoden för dem som har svårt att anpassa sig till det nya ätmönstret. Hypoglykemiska symtom kan uppstå efter gastrisk

»Studier som klargör kirurgins eventuella roll för tonåringar med svår fetma är av högsta prioritet.«

bypass men är oftast behandlingsbara med kostrekommendationer, viss viktuppgång och i enstaka fall läkemedel [35].

I tioårsuppföljningen av SOS hade patienter som genomgått obesitaskirurgi förbättrad livskvalitet jämfört med icke-opererade kontroller [36], men upplevelsen av ångest och stämningsläget var lika hos opererade och icke-opererade. En proportionellt låg men ändå ökad suicidrisk bland opererade har visats [5, 37]. En hypotes är att man inte fångar dem vars motoriska hämning minskar under förbättringen av depressivitet i det postoperativa förloppet.

Alla som ska genomgå obesitaskirurgi ska vara medvetna och informerade om vilka riskerna för komplikationer och bieffekter är. Vi måste också ständigt utvärdera operationens långtidseffekter för att kunna identifiera hittills okända negativa sidoeffekter. Komplikationsrisken och sidoeffekterna vid obesitaskirurgi förefaller dock vara begränsade i förhållande till den nytta som kan åstadkommas.

Obesitaskirurgi för ungdomar

Även om ökningen av fetma bland ungdomar visar en tendens till att avta så är prevalensen alldeles för hög. Vi kan förvänta oss att en eller flera generationer kommer att belasta sjukvården hårt och även drabbas av stort individuellt lidande, ökad sjukfrånvaro och förkortad förväntad livslängd [38]. Sannolikheten för att en tonåring som har svår fetma fortsätter att ha det i vuxen ålder är stor.

Det finns för närvarande få eller inga konservativa behandlingar som visat långvarigt goda resultat ens i vikt-hänseende på svår fetma i tonåren. Än mindre finns det studier om konservativa behandlingar som visat långvarigt positiv påverkan på sjuklighet och riskfaktorer relaterade till fetma [39, 40]. O'Brien et al har presenterat en randomiserad studie där användning av reglerbart magsäcksband var överlägsen konservativ behandling hos tonåringar [41]. Det finns också flera fallserier i litteraturen där tonåringar opererats framgångsrikt med gastrisk bypass [42, 43].

Våra svenska erfarenheter av gastrisk bypass för tonåringar (i en kontrollerad studie, AMOS, Adolescent morbid obesity surgery study, 13–18 år, n=81) är så här långt försiktigt positiva. Tonåringar är en känslig grupp både psykiskt och fysiskt eftersom deras kroppar fortfarande växer och de ofta uppvisar dålig följsamhet till råd. Därför krävs lång uppföljning och analys av subgrupper och helst en randomiserad studie för att kunna ge generella rekommendationer. Vi anser därför att ungdomar under 18 år bör opereras endast inom ramen för kontrollerade studier på enheter med särskilda program för långtidsuppföljning.

I frånvaro av konservativa strategier som kan påvisa långsiktigt goda resultat beträffande vikt och hälsa hos tonåringar med svår fetma kan obesitaskirurgi vara ett behandlingsalternativ. Studier som klargör kirurgins eventuella roll för tonåringar med svår fetma är av högsta prioritet.

»Kognitiv beteendeterapi är förstahandsmetoden för dem som har svårt att anpassa sig till det nya ätmönstret.«

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren arbetar som konsult åt Carlanderska sjukhuset, Göteborg, och utför såväl privat som offentlig obesitaskirurgi. Som konsult åt Johnson & Johnson och Covidien har författaren anlitats som föreläsare och har därifrån erhållit resebidrag.

REFERENSER

2. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316-23.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
4. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.
6. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.
8. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):653-62.
9. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003;238(4):467-84; discussion 84-5.
20. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*. 2010;251(2):236-43.
21. Olbers T, Björkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lönn L, Sjöström L, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2006;244(5):715-22.
22. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. 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(1):359-65.
24. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenius A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246(5):780-5.
25. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623-30.
27. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(6):597-601.
28. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab*. 2008;8(3):201-11.
29. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1671-7.
30. Bueter M, Löwenstein C, Olbers T, Wang M, Cluny NL, Bloom SR, et al. Gastric bypass increases energy expenditure in rats. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1845-53.
31. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg*. 2010;252(6):966-71.
34. Björserud C, Olbers T, Fagevik Olsén M. Patients' experience of surplus skin after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2011;21(3):273-7.
36. Karlsson J, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(8):1248-61.
39. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-48.
41. O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, Brown WA, Skinner S, Veit F, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303(6):519-26.

Fortsätt diskutera!

Alla artiklar kan kommenteras på Lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen