

РОЛЬ ХІРУРГІЧНОГО МЕТОДУ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ АСОЦІЙОВАНОГО З ОЖИРІННЯМ

Усенко О.Ю.², Тодуров І.М.¹, Перехрестенко О.В.¹, Косюхно С.В.¹, Потапов О.А.¹, Калашніков О.О.¹, Жердьова Н.М.¹, Плегуца О.І.¹, Якімець В.М.¹

¹ ДНУ "Центр інноваційних медичних технологій НАН України", м. Київ (директор - проф. Тодуров І.М.)

Відділ ендокринної та метаболічної хірургії (зав. - проф. Тодуров І.М.)

Відділ малоінвазивної хірургії (зав. - Косюхно С.В.)

² ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова" НАМН України, м. Київ (директор - проф. Усенко О.Ю.)

Відділ хірургії шлунково-кишкового тракту (зав. - проф. Усенко О.Ю.)

Реферат

Мета. Покращення результатів лікування хворих на цукровий діабет 2 типу асоційованого з ожиріння шляхом вивчення результатів хірургічного методу лікування протягом перших 24 міс після операції.

Матеріал і методи. У дослідження включено 75 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу асоційованого з ожирінням. Біліопанкреатичне шунтування в модифікації за Hess-Margseau було виконано 32 (42,7%) хворим, рукавна резекція шлунку - 33 (44%) хворим та шунтування шлунку за Ру - 10 (13,3%) хворим. Середній вік хворих склав 47,6±8,9 роки - від 29 до 67 років (33 чоловіків та 42 жінок). Середня маса тіла до операції склала 149,1±30,5 кг (від 87 до 236 кг), середнє значення надлишку маси тіла - 90,1±24,9 кг (від 51 до 147 кг). Середнє значення індексу маси тіла до операції - 50,4±9,5 кг/м² (від 30,1 до 75,4 кг/м²). Для діагностики цукрового діабету 2 типу використовували критерії Американської діабетичної асоціації (1998). Для оцінки результатів хірургічного лікування цукрового діабету 2 типу асоційованого з ожирінням використано критерії рекомендовані Brethauer.

Результати й обговорення. Комбіновану пероральну гіпоглікемічну терапію до операції отримували 45 (60%) пацієнтів, інсулінотерапію в комбінації з пероральними гіпоглікемічними препаратами - 11 (14,7%) хворих. У 26 (34,7%) хворих на момент госпіталізації до клініки цукровий діабет 2 типу був у стані компенсації, у 9 (12%) хворих - субкомпенсації, у 40 (53,3%) хворих - декомпенсації. Біліопанкреатичне шунтування виконано у 32 хворих - у 18 жінок та 14 чоловік середній індекс маси тіла склав 53,6±8,3 кг/м² (від 40,5 до 75,4 кг/м²). Тривалість "діабетичного анамнезу" - від 2,3 до 12,6 міс, в середньому - 7,3±4,2 міс. Усім хворим біліопанкреатичне шунтування виконували із лапаротомного доступу. Рукавну резекцію шлунку виконано у 33 хворих (у всіх з лапароскопічного доступу) - 19 жінок та 14 чоловік, середній індекс маси тіла в цій групі склав 48,2±9,8 кг/м² (від 30 до 73,9 кг/м²). Шунтування шлунку за Ру виконано у 10 хворих - у 5 жінок та 5 чоловіків. У 6 хворих шунтування шлунку за Ру виконано із лапароскопічного доступу, у 4 - із лапаротомного доступу. Через 2 роки було відстежено 68 (90,7%) пацієнтів, які залишились у дослідженні. У пацієнтів, яким було виконано рукавну резекцію шлунку, лабораторні критерії свідчили про повну стійку ремісію цукрового діабету 2 зафіксовано у 22 (73,3%) із 30 хворих.

Виконання біліопанкреатичного шунтування призвело до повної стійкої ремісії цукрового діабету 2 типу у 27 (93,1%) хворих, виконання шунтування шлунку за Ру призвело до повної стійкої ремісії захворювання у 7 (77,8%) хворих. У жодного пацієнта не було зафіксовано клінічно та лабораторно значущої гіпоглікемії.

Висновки. Із огляду на отримані результати встановлено високу ефективність метаболічних операцій у лікуванні цукрового діабету 2 типу асоційованого з ожирінням, з більш високою результативністю комбінованих оперативних втручань у порівнянні з рукавною резекцією шлунку. Перспективи подальшого вивчення результатів метаболічної хірургії пов'язані із дослідженням стійкості антидіабетичного ефекту у співвідношенні з профілем безпеки різних методик оперативних втручань у віддаленому післяопераційному періоді (термін спостереження понад 5 років).

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, біліопанкреатичне шунтування в модифікації Hess - Margseau, рукавна резекція шлунку, шунтування шлунку за Ру.

Abstract

ROLE OF SURGICAL METHOD IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH OBESITY

USENKO O.Y.², TODUROV I.M.¹, PEREKHRESTENKO O.V.¹, KOSIUKHNO S.V.¹, POTAPOV O.A.¹, KALASHNIKOV O.O.¹, ZHERDOVA N.M.¹, PLEHUTSA O.I.¹, YAKIMETS V.M.¹

¹ State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kiev, Ukraine

² State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" National Academy of Medical Science of Ukraine

Aim. To improve treatment of type 2 diabetes mellitus associated with obesity by analyzing the results of surgical treatment during a 24 months follow-up.

Material and Methods. The study included 75 patients with type 2 diabetes and obesity. In the study, 32 patients of patients underwent biliopancreatic diversion with duodenal switch; sleeve gastrectomy was performed in 33 patients, and Roux-n-Y gastric bypass - in 10 patients. Mean age of the

patients was 47.6 ± 8.9 years - from 29 to 67 years (33 for men and 42 for women). Mean body weight before the procedure was 149.1 ± 30.5 kg (from 87 to 236 kg), the average of excess body weight - 90.1 ± 24.9 kg (51 to 147 kg). The average body mass index before intervention was 50.4 ± 9.5 kg/m² (from 30.1 to 75.4 kg/m²). The criteria of the American Diabetic Association (1998) were used to diagnose type 2 diabetes. The criteria recommended by Brethauer were used to evaluate the results of surgical treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity.

Results and Discussion. Combined oral hypoglycaemic therapy was given in 45 (60%) patients; insulin therapy in combination with oral hypoglycaemic drugs - in 11 (14.7%) patients. On admission, in 26 (34.7%) patients 2 type of diabetes mellitus was compensated; 9 (12%) patients had sub-compensation of diabetes; and 40 (53.3%) patients had decompensation. Biliopancreatic diversion with duodenal switch was performed in 32 patients - 18 women and 14 men. Mean body mass index was 53.6 ± 8.3 kg/m² (40.5 to 75.4 kg/m²). All patients were treated with open access. Sleeve gastrectomy was done in 33 patients - 19 women and 14 men. The average body mass index was 48.2 ± 9.8 kg/m² (from 30 to 73.9 kg/m²). All procedures were done laparoscopically. Roux-n-Y gastric bypass was performed in 10 patients - 5 women and 5 men. In 6 patients, laparoscopic access was used, and in 4 - open access was performed. In 2 years, 68 (90.7%) of the patients who remained in the study were asked for a follow-up visit. According to the laboratory tests, 22 (73.3%) patients after sleeve gastrectomy has complete stable remission. In the group of patients with biliopancreatic diversion, complete stable remission of type 2 diabetes was achieved in 27 (93.1%) patients, and in the gastric bypass group - in 7 (77.8%) patients. No clinically and laboratory significant hypoglycemia was diagnosed. The indicated results of surgical treatment were associated with a decrease in the level of insulin resistance markers (HOMA-IR, hyperinsulinemia) in all patient groups.

Conclusions. Taking into account the results obtained, the high efficiency of metabolic surgical procedures in the treatment of type 2 diabetes associated with obesity has been established, with higher efficacy of combined surgical interventions over restrictive ones in comparison with sleeve gastrectomy. Further studies of the results of metabolic surgery are related to exploration of the antidiabetic effect stability regarding the safety profile of various techniques of surgical interventions in prolonged follow-up (the desired observation period of over 5 years).

Key words: type 2 diabetes mellitus, biliopancreatic diversion with duodenal switch, sleeve gastrectomy, Roux-n-Y gastric bypass

Вступ

Ще донедавна цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) розглядався як прогресивне хронічне захворювання, яке вимагало невинної ескалації консервативного лікування із плином часу.

Низка операцій, що виконуються на шлунково-кишковому тракті (ШКТ), включаючи

субтотальну резекцію шлунку та бариатричні втручання [11], забезпечують ефективно та тривале клініко-лабораторне покращення перебігу ЦД 2 типу, та досить часто можуть приводити навіть до повної ремісії захворювання. Із огляду на значущість та швидкість досягнення означеного ефекту, підтверджену клінічними та експериментальними дослідженнями, що пояснюють вплив змін анатомічних ділянок ШКТ на гомеостаз глюкози, було розроблено рекомендації щодо використання бариатричної хірургії у боротьбі з епідемією ЦД 2 типу [10]. Впродовж останнього десятиліття з'явилась велика кількість доказів переваг бариатричної/метаболическої хірургії як складової мультимодальної системи лікування та профілактики ЦД 2 типу [3-5, 8, 9, 13, 14]. Також встановлено, що покращення вуглеводного обміну внаслідок бариатричних втручань відбувається не лише через втрату маси тіла, а і в зв'язку з механізмами, що прямо не пов'язані із регресією надлишку жирової тканини - змінами в секреції гормонів кишечника, метаболізму жовчних кислот, мікробіомі, кишково-метаболізму глюкози та "впізнаванні" поживних речовин [7, 12, 15]. Бариатрична/метаболическа операція забезпечує стійкий (до 20 років) сприятливий вплив на рівень глікемії, хоча даний ефект може знижуватися з часом паралельно з набором маси тіла або без нього [1, 14].

Дані значної кількості сучасних рандомізованих клінічних досліджень за участі пацієнтів з ЦД 2 типу [4, 8, 9], як осіб із середнім ІМТ ≥ 35 кг/м² (порогове значення, яке найбільш часто використовується при традиційних бариатричних втручаннях), так і пацієнтів з ІМТ < 35 кг/м² (діапазон 25-35 кг/м²) демонструють високу ефективність бариатричних/метаболических операцій у зниженні маси тіла та рівня глікемії у порівнянні з ізольованим використанням схем медикаментозної терапії та модифікацією способу життя. Незважаючи на зростаючу популярність даної проблеми в наукових колах та мас-медіа, більшість спеціалістів, що займаються лікуванням діабету, та пацієнтів, все ще недостатньо проінформовані щодо показань, переваг та потенційних ризиків хірургічного лікування ЦД 2 типу [6]. У зв'язку з цим, операції для хворих на ЦД 2 типу у жодних рекомендаціях з лікування не позиціонуються у якості пріоритету. Немає загаль-

но прийнятого алгоритму лікування ЦД 2 типу, який би враховував роль хірургічного втручання.

Тобто, незважаючи на зростаючу кількість доказів того, що бариатричні/метаболічні операції суттєво сприяють досягненню стійкої ремісії ЦД 2 типу, сучасні алгоритми лікування діабету не включають в себе хірургічні підходи, що в свою чергу диктує необхідність всебічного вивчення обґрунтованості, доцільності та результатів оперативних втручань.

Мета - покращення результатів лікування хворих на цукровий діабет 2 типу асоційованого з ожирінням шляхом вивчення результатів хірургічного методу лікування протягом перших 24 міс після операції.

Матеріал і методи

У дослідження включено 75 пацієнтів з ЦД 2 типу асоційованого з ожирінням, яким у період від 2011 до 2017 рік було виконано метаболічні операційні втручання у відділенні хірургії стравоходу, шлунку та кишечника Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова - біліопанкреатичне шунтування в модифікації за Hess-Margseau (БПШ) - 32 хворим (42,7%), рукавна резекція шлунку (РРШ) - 33 хворим (44%) та шунтування шлунку за Ру (ШШ за Ру) - 10 хворим (13,3%). Середній вік хворих склав $47,6 \pm 8,9$ роки - від 29 до 67 років (33 чоловіків та 42 жінок). Середня маса тіла до операції склала $149,1 \pm 30,5$ кг (від 87 до 236 кг), середнє значення надлишку маси тіла - $90,1 \pm 24,9$ кг (від 51 до 147 кг). Середнє значення індексу маси тіла до операції - $50,4 \pm 9,5$ кг/м² (від 30,1 до 75,4 кг/м²).

Для діагностики цукрового діабету 2 типу використовували критерії Американської діабетичної асоціації (1998), згідно з якими означений діагноз встановлювався хворим за наявності:

1. Більше, ніж одного епізоду глікемії в плазмі крові натще понад 7 ммоль/л чи/або 11,1 ммоль/л через 2 год після початку глюкозотолерантного тесту.
2. Нормального чи підвищеного рівня С-пептиду (понад 0,9 нг/мл).

У 2011 році ВООЗ схвалила можливість використання HbA1c для діагностики ЦД. В якості діагностичного критерію ЦД обрано рівень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль), що використано і у нашому дослідженні.

ЦД 2 типу вважали компенсованим при

значеннях HbA1c 6,1-7,0%, субкомпенсованим - за рівня означеного показника 7,1-7,5%, декомпенсованим - при перевищенні HbA1c значення 7,5%.

Для отримання стандартизованих показників, користувалися рекомендованими строками огляду пацієнтів в післяопераційному періоді - 3, 6, 12, 18, 24 місяців.

Із метою виявлення явної чи клінічно незначимої гіпоглікемії проводили безперервний моніторинг стану глікемії в періопераційному періоді за допомогою моніторингової системи iPro 2 фірми Medtronic.

Враховуючи той факт, що серед осіб із вперше діагностованим ЦД 2 типу, близько 10-15% осіб складають пацієнти з автоімунним діабетом дорослих (LADA - Latent Autoimmune Diabetes in Adults) метою диференціальної діагностики всім хворим в передопераційному періоді визначали маркери ураження острівків підшлункової залози - антитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти (anti-GAD), антитіла до острівків (ICA, islet cell antibodies), антитіла до інсуліну (IAA, insulin autoantibody) та антитіла до фосфатази тирозину (IA-2).

Для оцінки результатів хірургічного лікування ЦД 2 типу асоційованого з ожирінням використано критерії рекомендовані Brethauer et al. [2]:

Повну ремісію ЦД 2 типу діагностували за умови досягнення глікемії натще < 100 мг/дл (5,5 ммоль/л) та/або рівня HbA1c $< 6\%$ при відсутності прийому протидіабетичних препаратів.

Часткову ремісію ЦД 2 типу діагностували у випадку преддіабетичної гіперглікемії (рівень HbA1c 6%-6,4%, рівень глюкози натще 100-125 мг/дл (5,5-6,9 ммоль/л)) при відсутності прийому гіпоглікемічних препаратів.

Покращення ЦД 2 типу діагностували за умови статистично вірогідного зниження рівня HbA1c та рівня глікемії натще, що не відповідають критеріям ремісії або у випадку зменшення потреб в гіпоглікемічних препаратах (припинення прийому одного агенту - інсуліну або перорального препарату, або зменшення їх дози на 1/2).

Без змін фіксували при відсутності ремісії або покращення.

Рецидив констатували у випадку, коли рівень глікемії натще або HbA1c в діабетичному діапазоні (≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) і $\geq 6,5\%$, від-

повідно) або за умови потреби в прийомі гіпоглікемічних препаратів в будь-який період після повної або часткової ремісії.

Результати й обговорення

Комбіновану пероральну гіпоглікемічну терапію до операції отримували 45 (60%) пацієнтів, інсулінотерапію в комбінації з пероральними гіпоглікемічними препаратами - 11 (14,7%) хворих. При цьому добова доза інсуліну складала від 24 до 172 Од. 19 (25,3%) хворих із вперше встановленим діагнозом цукрового діабету не дотримувались дієти та не отримували гіпоглікемічної терапії через відсутність інформації щодо свого стану. Тривалість "діабетичного анамнезу" - від 2,3 до 12,6 міс, в середньому - 7,3±4,2 міс.

У 26 (34,7%) хворих на момент госпіталізації до клініки цукровий діабет 2 типу був у стані компенсації, у 9 (12%) хворих - субкомпенсації, у 40 (53,3%) хворих - декомпенсації.

У жодного з хворих, яким виконано операційне втручання з приводу ЦД 2 типу, підвищеного рівня маркерів LADA виявлено не було.

БПШ виконано у 32 хворих - у 18 жінок та 14 чоловік (співвідношення ж/ч - 1,2/1). Середній вік хворих в групі БПШ склав 47±7,7 років (від 35 до 63 років), середній ІМТ склав 53,6±8,3 кг/м² (від 40,5 до 75,4 кг/м²). Всім хворим БПШ виконували із лапаротомного доступу.

РРШ виконано у 33 хворих (у всіх з лапароскопічного доступу) - у 19 жінок та 14 чоловік (співвідношення ж/ч - 1,4/1). Середній вік в групі РРШ склав 48,1±9,7 років (від 30 до 67 років), середній ІМТ склав 48,2±9,8 кг/м² (від 30 до 73,9 кг/м²). ШШ за Ру виконано у 10 хворих - у 5 жінок та 5 чоловік (співвідношення ж/ч - 1/1). Середній вік в групі ШШ за Ру склав 43,4±10,2 років (від 29 до 55 років), середній ІМТ склав 42,4±7,7 кг/м² (від 36,4 до 55,2 кг/м²). У 6 хворих ШШ за Ру виконано із лапароскопічного доступу, у 4 - із лапаротомного доступу (при цьому 2 хворим виконано ревізійне ШШ за Ру у зв'язку

із рецидивом ЦД 2 після РРШ).

У лікуванні пацієнтів, у яких в передопераційному періоді визначався декомпенсований ЦД 2 типу, високий рівень маркерів інсулінорезистентності, діабетичний анамнез понад 5 років з неефективністю гіпоглікемічної терапії або гастрорестриктивних оперативних втручань в анамнезі (означені критерії виявлено у 42 (56%) хворих), перевага віддавалась комбінованим баріатричним втручанням - БПШ та ШШ за Ру. Через 2 роки було відстежено 68 (90,7%) пацієнтів, які залишились у дослідженні. Із них з РРШ - 30 (90,9%), з ШШ за Ру - 9 (90%), та 29 (90,6%) із БПШ. Через 24 місяці після РРШ лабораторні критерії, що свідчили про повну стійку ремісію ЦД 2 зафіксовано у 22 (73,3%) із 30 хворих. Показники часткової ремісії захворювання відмічено у 4 (13,3%) хворих. Покращення було відмічено у 2 (6,7%) пацієнтів. У жодного пацієнта не було фіксовано відсутності ремісії або покращення. Рецидив було констатовано у 2 (6,7%) хворих. Виконання БПШ призвело до повної стійкої ремісії ЦД 2 типу у 27 (93,1%) хворих, а часткову ремісію було відмічено у 2 (6,9%) пацієнтів. Потреби у призначенні чи продовженні гіпоглікемічної терапії в післяопераційному періоді у жодного з хворих не було. Виконання ШШ за Ру призвело до повної стійкої ремісії захворювання у 7 (77,8%) хворих, та до часткової ремісії у 1 (11,1%) хворого. Згідно із критеріями оцінювання, покращення було досягнуто у 1 (11,1%) хворого. Означені результати хірургічного лікування асоціювалися зі зниженням рівня маркерів інсулінорезистентності (НОМА-IR, гіперінсулінемії) у всіх групах хворих. Результати наведено у табл. 1.

У жодного пацієнта не було зафіксовано клінічно та лабораторно значущої гіпоглікемії. Летальних випадків не було.

Ранній ефект шунтуючих оперативних втручань щодо корекції гіперглікемії не можна вичерпно пояснити лише суттєвим зменшенням енергетичної цінності харчового раціону після

Таблиця 1

Глікемічні результати метаболічних операцій через 24 міс після операції (згідно класифікації Brethauer)

Операційні втручання	Ремісія (повна)	Ремісія (часткова)	Покращення	Без змін	Рецидив
БПШ (n=29)	27 (93,1%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
РРШ (n=30)	22 (73,3%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0 (0%)	2 (6,7%)
ШШ за Ру (n=9)	7 (77,8%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)

виконання означених хірургічних операцій. Варто зауважити, що і зниження маси тіла хворих в ранні терміни після операції для реалізації такого метаболічного ефекту було недостатнім.

Вже зазначене дозволяє припустити, що ключовим чинником у нормалізації рівня глікемії крові як після шунтуючих, так і після гастрорестриктивних операцій є, насамперед, докорінна зміна балансу та взаємодії ряду про- та контрінсулярних гормонів, зокрема, активація синтезу GLP-1 (glucagon-like peptide), PYY 3-36 (peptidetyrosinetyrosine) та пригнічення секреції глюкагону. Не менш важливим є і вимкнення із пасажу дванадцятипалої та проксимальних відділів тонкої кишки, що призводить до зниження рівнів інсуліну, лептину та глюкозо-залежного інсулінотропного пептиду (GIP) при виконанні шунтуючих операцій.

Висновок

Із огляду на отримані результати встановлено високу ефективність метаболічних операцій у лікуванні цукрового діабету 2 типу асоційованого з ожирінням, з більш високою результативністю комбінованих оперативних втручань у порівнянні з рукавною резекцією шлунку.

Перспективи подальшого вивчення результатів метаболічної хірургії пов'язані із дослідженням стійкості антидіабетичного ефекту у співвідношенні з профілем безпеки різних методик оперативних втручань у віддаленому післяопераційному періоді (термін спостереження понад 5 років).

Література

1. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE: A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013, 23, 93-102.
2. Brethauer SA, Kim J, El Chaar M, Papasavas P, Eisenberg D, Rogers A: Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015, 25(4), 587-606.

3. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH: Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015, 150, 931-940.
4. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK: Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014, 149, 707-715.
5. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO: Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2016, 59, 945-953.
6. Cummings DE, Cohen RV: Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2, 175-181.
7. Drucker DJ: The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2007, 117, 24-32.
8. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ: 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.
9. Halperin F, Ding SA, Simonson DC: 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.
10. 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.
11. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE: Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 2010, 61, 393-411.
12. Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA: Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring).* 2015, 23, 2046-2052.
13. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K: Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012, 366, 1567-76.
14. Sjoholm K, Pajunen P, Jacobson P: Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia.* 2015, 58, 1448-1453.
15. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M: Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab.* 2015, 22, 228-238.