

ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

Klinichna khirurgiia. 2018 October;85(10):5-9.
DOI: 10.26779/2522-1396.2018.10.05

Модифіковане біліопанкреатичне шунтування в лікуванні метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з морбідним ожирінням

О. Ю. Усенко^{1,2}, О. А. Лаврик^{1,2}, А. Ю. Згонник¹, М. В. Манойло¹, А. С. Лаврик¹

¹Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Modified biliopancreatic shunting in the treatment of metabolic syndrome and diabetes mellitus type II in patients with morbid obesity

O. Yu. Usenko^{1,2}, O. A. Lavryk^{1,2}, A. Yu. Zgonnyk¹, M. V. Manoylo¹, A. S. Lavryk¹

¹Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Реферат

Мета. Вивчення впливу операції біліопанкреатичного шунтування (БПШ) на перебіг метаболічного синдрому (МС) у хворих з морбідним ожирінням (МО).

Матеріали і методи. Проаналізовано результати хірургічного лікування 76 хворих з МО, яким виконали операцію БПШ в Інституті. Вік хворих коливався від 23 до 65 років, середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 57 (44 – 87) кг/м². Артеріальну гіпертензію мали 49 (64%), дисліпідемію – 53 (70%), сонне апное – 13 (17%), астму – 14 (18%), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – 30 (39%) пацієнтів. Середній строк спостереження становив 36 міс. Визначали антропометричні та клінічні параметри, індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment – індекс інсулінорезистентності), рівні інсуліну, глюкози, С-пептиду та холестерину (ХС) через 1, 3, 6 та 12 міс після операції.

Результати. Через 3 міс після БПШ середній ІМТ становив 45,3 (34 – 59), через 6 міс – 36,1 (39 – 55), через 9 міс – 34,2 (33 – 42) кг/м². До операції індекс НОМА становив (7,6 ± 0,4) ум. од., середній рівень глікемії натще – (7,8 ± 0,4) ммоль/л, інсуліну натще – (21,2 ± 2,5) мкМО/мл, глікованого гемоглобіну (HbA1c) – (6,8 ± 0,3)%. Через 36 міс після операції індекс НОМА, рівні глікемії натще, інсуліну натще, С-пептиду та HbA1c нормалізувалися. Рівні загального ХС та атерогенних ліпідів поступово знижувалися до нормальних величин.

Висновки. БПШ забезпечує тривале та ефективне зменшення маси тіла (МТ) з корекцією компонентів МС.

Ключові слова: біліопанкреатичне шунтування; метаболічний синдром; ожиріння.

Abstract

Objective. Studying of the impact of the biliopancreatic shunting (BPSH) operation on the metabolic syndrome (MS) course in patients with morbid obesity (MO).

Materials and methods. The results of surgical treatment of 76 patients, suffering MO, to whom the BPSH operation was performed in the Institute, were analyzed. The patients, ageing 23 – 65 yrs old, have had the average body mass index (BMI) 57 (44 – 87) kg/m². Arterial hypertension have had 49 (64%), dyslipidemia – 53 (70%), the sleep apnea – 13 (17%), asthma – 14 (18%), diabetes mellitus (DM) type II – 30 (39%) patients. The average time of follow-up have constituted 36 mo. Anthropometric and clinical parameters, index of insulinresistance (НОМА – Homeostasis Model Assessment), levels of insulin, glucose, C-peptide and cholesterol in 1, 3, 6 and 12 mo postoperatively were determined.

Results. In 3 mo after BPSH the average BMI have constituted 45.3 (34 – 59), in 6 mo – 36.1 (39 – 55), in 9 mo – 34.2 (33 – 42) kg/m². Before the operation the НОМА index have constituted (7/6 ± 0/4) conventional units, the average level of a glycemia on an empty stomach – (7.8 ± 0.4) mmol/l, insulin – (21.2 ± 2.5) mIU/ml, glycated hemoglobin (HbA1c) – (6.8 ± 0.3)%. In 36 mo after the operation the НОМА index, levels of glycemia on an empty stomach, of insulin on an empty stomach, C-peptide and HbA1c have had normalized. The levels of a general cholesterol and atherogenic lipids have been reduced gradually to normal values.

Conclusion. BPSH provides a long-standing and effective lowering of the body mass with correction of the MS components.

Keywords: biliopancreatic shunting; metabolic syndrome; obesity.

Ключовими складовими МС [1], який виявляють у 25 – 30% населення США та у 20% населення Європи, є артеріальна гіпертензія, ЦД 2-го типу, гіперліпідемія та надлишкова МТ або ожиріння, які визначають як фактори ризику виникнен-

ня серцево-судинних захворювань, а саме атеросклерозу та серцево-судинної недостатності [2, 3]. Надмірну стимуляцію симпатичної нервової системи, ендотеліальну дисфункцію та субклінічний хронічний прозапальний стан, які

спостерігають у хворих з МС, вважають основними патофізіологічними механізмами його розвитку [4].

Доведено позитивний вплив бариатричних операцій на перебіг МС, пояснюють його покращенням метаболізму ліпідів та глюкози, корекцією ендотеліальної дисфункції та нормалізацією функції симпатичної нервової системи [3, 5 – 7]. Довготривала ремісія ЦД 2-го типу та корекція компонентів МС є головною метою виконання бариатричних операцій у пацієнтів з МО. Посилаючись на позитивний вплив бариатричних операцій на метаболічний дисбаланс, їх стали називати метаболічними.

Успішний результат виконаної бариатричної операції у вигляді клінічної ремісії ЦД 2-го типу залежить від її типу, МТ, ІМТ пацієнта, тривалості захворювання на ЦД [1, 8]. БПШ – найбільш ефективна бариатрична операція у лікуванні ЦД 2-го типу у хворих з МО [7, 9], оскільки приводить до найбільшого зменшення надлишкової МТ. За даними різних хірургічних шкіл, після БПШ настає ремісія ЦД 2-го типу [7, 10, 11]. Рівні глюкози нормалізуються через декілька днів після БПШ, тобто вже в ранньому післяопераційному періоді

відпадає потреба призначати пацієнтам цукрознижувальні препарати. Такий виражений вплив БПШ на МС не до кінця зрозумілий, але частково його пояснюють стабільним зменшенням надлишкової МТ та зниженням всмоктування ліпідів. У літературі є повідомлення про покращення чутливості до інсуліну до зменшення МТ після БПШ з підвищенням пікових його рівнів у разі стимуляції глюкозою, що підтверджує відновлення порушеної секреції інсуліну та покладено в основу метаболічного ефекту БПШ, незалежного від зменшення МТ. Покращення секреції інсуліну в ранні строки після операції гіпотетично пов'язують також з посиленням інкретинового ефекту, зниженого у пацієнтів з МС та ЦД 2-го типу [12].

Мета дослідження: вивчити динаміку зміни МТ після БПШ, вплив БПШ на перебіг МС у хворих з МО у віддалені строки та післяопераційні ускладнення.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 76 пацієнтів з МО (жінок – 43, чоловіків – 33), яким виконали в Інституті операцію БПШ за модифікованою методикою у 2007 – 2017 рр. Пацієнтів з ЦД 1-го типу, з тяжкими інфекційними, неврологічними та злякисними процесами не включали до цього дослідження. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік пацієнтів становив 42 (23 – 65) роки, середній ІМТ – 57 (44 – 87) кг/м². У 56 (74%) пацієнтів ІМТ був у межах 40 – 50 кг/м², у 20 (26%) перевищував 50 кг/м².

Артеріальну гіпертензію мали 49 (64%), дисліпідемію – 53 (70%), сонне апное – 13 (17%), астму – 14 (18%), ЦД 2-го типу – 30 (39%) пацієнтів (19 жінок і 11 чоловіків віком від 38 до 57 років). Інсулінзалежний ЦД 2-го типу був у 7 (23%) пацієнтів, 15 (50%) пацієнтів приймали пероральні цукрознижувальні препарати. Тривалість діабету у цих пацієнтів становила від 8 до 22 років. У решти 8 (27%) пацієнтів ЦД 2-го типу діагностували вперше. Всього у 58 (76%) пацієнтів діагностували МС до операції. Термін МС застосовували відповідно до всесвітньо прийнятого визначення Міжнародної федерації діабету (МФД), а саме наявність центрального ожиріння та двох із таких ознак: гіпертригліцеридемії вище 1,7 ммоль/л, рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) нижче 1,03 ммоль/л – у чоловіків та нижче 1,29 ммоль/л – у жінок; інсулінорезистентності або ЦД; артеріальної гіпертензії з систолічним артеріальним тиском (АТ) вище 17,3 кПа (130 мм рт. ст.), або з діастолічним АТ вище 11,3 кПа (85 мм рт. ст.), або попередньо встановленої артеріальної гіпертензії, корегованої медикаментозним лікуванням.

Технічні особливості операції. Класична методика БПШ за N. Scopinaro передбачає виконання субтотальної резекції шлунка з формуванням аліментарної петлі довжиною 200 см та загальної петлі довжиною 50 см (рис. 1). Модифікація класичної методики БПШ полягала у формуванні аліментарної петлі довжиною 165 – 170 см та загальної петлі довжиною 80 – 85 см з резекцією або збереженням антрального відділу шлунка (рис. 2).

Обстеження пацієнтів. Перед операцією та в післяопераційному періоді всім пацієнтам визначали МТ, ІМТ, аналізували наявні супутні метаболічні порушення: ар-

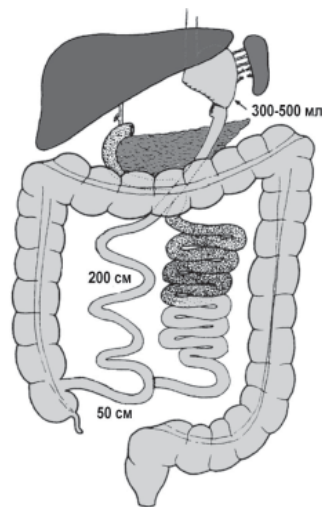


Рис. 1.
Схема операції БПШ за N. Scopinaro (1979).

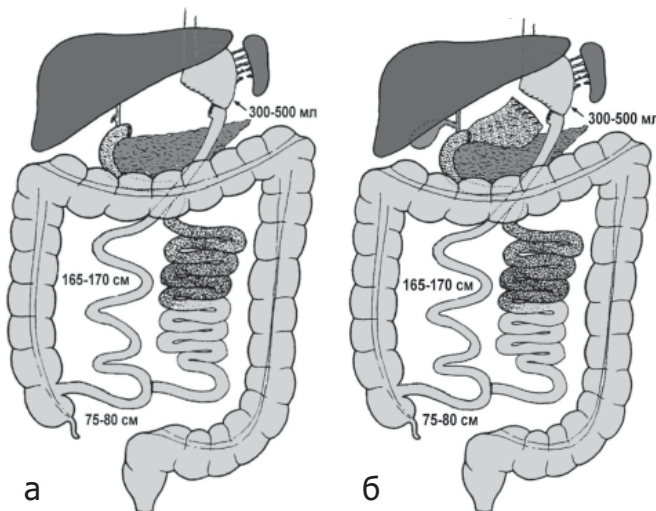


Рис. 2.
Схеми операції модифікованого БПШ з резекцією (а) і збереженням (б) антрального відділу шлунка.

теріальну гіпертензію, ЦД 2-го типу, дисліпідемію, сонне апное, астму.

З метою оцінки стану вуглеводного обміну застосовували глюкозотолерантний тест (ГТТ), визначали рівні HbA1c, C-пептиду, інсуліну та індекс НОМА. ГТТ проводили за стандартною методикою: визначення глікемії натще та після вживання 75 г глюкози.

Діагноз ЦД 2-го типу був встановлений або ендокринологом до звернення в хірургічну клініку, або під час доопераційного обстеження. У пацієнтів з попередньо встановленим діагнозом ЦД 2-го типу визначали тривалість захворювання, застосування пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну. Рівень глікемії натще більше 6,8 ммоль/л або більше 11,0 ммоль/л через 2 год після їди вважали критерієм встановлення діагнозу ЦД 2-го типу. У післяопераційному періоді для встановлення ремісії ЦД 2-го типу застосовували декілька критеріїв, а саме: рівень HbA1c менше 6,5% без застосування цукрознижувальних препаратів або глікемія натще у разі регулярного харчування не вище 5,5 ммоль/л без вживання цукрознижувальних препаратів.

Дисліпідемію констатували, якщо рівні тригліцеридів (ТГ), загального ХС перевищували 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ був нижче 1,03 ммоль/л – у чоловіків та нижче 1,29 ммоль/л – у жінок. Показники ліпідного спектру оцінювали в періопераційному періоді. З цією метою визначали концентрацію в сироватці крові загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Спостереження за пацієнтами. У післяопераційному періоді визначали антропометричні та клінічні параметри, рівні глюкози, інсуліну, ТГ, ХС через 1, 3, 6, 12 та 24 міс.

Статистичні методи. Дані, отримані у ході дослідження, опрацьовували статистично з використанням комп'ютерної програми «Статистика». Застосовували програму

MS EXCELL 7,0 з використанням функції описової статистики і вибіркового t-тесту з різними дисперсіями для обчислення середніх значень, середніх квадратичних відхилень, визначення достовірності відхилень р.

Результати

Через 3 міс після операції середній ІМТ становив 45,3 (34 – 59), через 6 міс – 36,1 (39 – 55), через 9 міс – 34,2 (33 – 42) кг/м². Через 3 міс надлишкова МТ зменшилась на 37%, через 6 міс – на 50%, через 12 міс – на 60%, через 2 роки – на 64,5%, через 5 років – на 65,5%.

У пацієнтів не спостерігали рецидиву збільшення МТ у віддалені строки. Всього у 2 пацієнтів після операції констатували недостатність протеїну, яку скорегували дієтичними добавками.

Зниження та нормалізацію рівнів глікемії натще, HbA1c, інсуліну, C-пептиду та індексу НОМА спостерігали через 3, 6, 12, 24 та 36 міс після БПШ у порівнянні з доопераційними показниками (табл. 1).

Після БПШ у 94% пацієнтів з ЦД 2-го типу відпала потреба приймати цукрознижувальні препарати, вони мали сталі нормоглікемію – нижче 5,7 ммоль/л та зниження рівня HbA1c – менше 6,5%. Решті 6% пацієнтів зменшили дозу цукрознижувальних препаратів. Перестали застосовувати інсулін 97% пацієнтів. Гіперінсулінемія знизилася на 46% через 3 – 6 міс і на 60% – через 12 міс. У 11% пацієнтів, котрі припинили приймати інсулін, виник рецидив, у зв'язку з чим вони відновили прийом інсуліну.

У післяопераційному періоді рівень загального ХС знизився на 45%, ХС ЛПНЩ – на 53% через 3 – 6 міс; рівень ХС ЛПВЩ поступово підвищувався та досяг меж норми; рівень ТГ знижувався найбільш виражено через 3 – 6 міс та залишався сталим у віддалені строки (табл. 2).

Концентрація аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ) підвищилася протягом пер-

Таблиця 1. Динаміка зміни рівнів глікемії натще, HbA1c, інсуліну, C-пептиду та індексу НОМА

Показник	Строки спостереження						p
	до операції	після операції, міс					
		3	6	12	24	36	
Глікемія натще, ммоль/л	7,8 ± 0,4	4,5 ± 0,3	4,4 ± 0,2	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,6 ± 0,3	< 0,0001*
C-пептид, пг/мл	7,0 ± 0,5	4,3 ± 0,4	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,4	2,4 ± 0,2	< 0,0001*
HbA1c, %	6,8 ± 0,3	4,7 ± 0,5	4,8 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,7	4,5 ± 0,2	< 0,0001*
Індекс НОМА, ум. од.	7,6 ± 0,4	5,2 ± 0,5	5,6 ± 0,2	5,0 ± 0,3	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,3	< 0,0001*
Інсулін, мкМО/мл	21,2 ± 2,5	18,3 ± 3,7	17,1 ± 3,2	12,5 ± 2,4	10,2 ± 3,4	14,3 ± 3,2	< 0,0001*

Примітка. * – статистично достовірна різниця післяопераційних показників у порівнянні з доопераційними. Те саме в табл. 2, 3, 4.

Таблиця 2. Динаміка зміни рівнів загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ

Показник	Строки спостереження					p
	до операції	після операції, міс				
		6	12	24	36	
Загальний ХС, ммоль/л	6,7 ± 1,1	5,0 ± 0,6	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,8	4,6 ± 0,9	< 0,0001*
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,3	< 0,0001*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	< 0,0001*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,7 ± 0,9	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5	2,4 ± 0,9	2,9 ± 0,9	< 0,0001*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,3	< 0,0001*

Таблиця 3. Динаміка зміни концентрації АЛТ та АСТ

Показник	Строки спостереження					p	
	до операції	після операції, міс					
		1	3	6	12		24
АСТ, У/І	25,9 ± 12,4	42,0 ± 17,6	31,2 ± 12,1	28,5 ± 14,2	28,3 ± 21,3	33,4 ± 40,1	< 0,0001*
АЛТ, У/І	34,5 ± 21,4	59,1 ± 47,8	38,4 ± 13,8	27,4 ± 15,4	28,3 ± 24,4	32,1 ± 31,4	< 0,0001*

Таблиця 4. Зміна компонентів МС до та через 36 міс після БПШ

Параметр	Строки спостереження				p
	до БПШ		після БПШ		
	абс.	%	абс.	%	
Гіпертригліцеридемія	17	22	8	10	< 0,0001*
Дисліпідемія	53	70	9	12	< 0,0001*
Артеріальна гіпертензія	49	64	15	20	< 0,0001*
Гіперглікемія	52	74	16	21	< 0,0001*
ЦД 2-го типу	30	39	8	11	< 0,0001*
Інсулінзалежний ЦД 2-го типу	7	9	2	3	-
Пероральний прийом цукрознижувальних препаратів	15	20	4	6	-

шого післяопераційного місяця, у подальшому рівні трансаміназ знижувались у всіх пацієнтів (табл. 3).

АТ нормалізувався у 75% пацієнтів, покращився у 20%, у решті залишився незмінним. Систолічний та діастолічний АТ суттєво знизився у порівнянні з доопераційними показниками. Важливо, що зниження АТ також спостерігали у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Періопераційної летальності у досліджуваних пацієнтів не спостерігали. Прояви стеатореї зменшилися через 6 міс після операції, випорожнення відбувалися 2 – 3 рази на добу. Жоден із пацієнтів не потребував зворотної операції через неконтрольовану діарею або ацидоз (гіпопротеїнемія, клінічно виражений дефіцит вітамінів). Всі пацієнти отримували замісну вітамінотерапію з мультивітамінним комплексом. Найбільш частими післяопераційними ускладненнями були гастростаз – у 17 (23%) пацієнтів та пептична виразка шлунка – у 9 (12%) пацієнтів.

Через 36 міс після БПШ МС констатували у 23 (30%) із 76 пацієнтів та спостерігали статистично достовірне покращення всіх його компонентів (табл. 4).

Обговорення

У цьому дослідженні продемонстровано, що БПШ є безпечною операцією, яка не супроводжується періопераційною летальністю, дає змогу покращити перебіг МС, у ряду хворих досягти ремісії ЦД 2-го типу з повною відміною застосування інсуліну та водночас скорегувати перебіг дисліпідемії та артеріальної гіпертензії. Загалом після бариатричних операцій, БПШ зокрема, подовжується тривалість життя хворих з ожирінням за рахунок позитивного впливу на перебіг супутніх захворювань, а саме ЦД 2-го типу, артеріальної гіпертензії, кардіоваскулярної патології та різних онкологічних захворювань [13 – 15]. Після БПШ прояви ЦД 2-го типу зникають у 90% пацієнтів протягом 10 років, рівні ліпідів нормалізуються у 80% пацієнтів, прояви артеріальної гіпертензії зменшуються

у 95% пацієнтів [7, 9, 16]. Позитивний вплив БПШ на перебіг МС є тривалим і сталим, що пов'язано з вираженим зниженням всмоктування ліпідів у порівнянні з операціями бандажування чи шунтування шлунка [7, 13, 17]. Після БПШ частота МС знижується з 80 до 35% [10, 12, 17].

Після БПШ відбувається тривале та стале зниження МТ з низькою частотою виникнення післяопераційних ускладнень. Після виконання БПШ за модифікованою методикою з довжиною загальної петлі 85 см знижується частота виникнення білкової недостатності. Н. Buchwald і співавтори в мета-аналізі показали, що втрата надлишкової МТ після БПШ становить 70 – 73% [14]. Ремісію ЦД 2-го типу спостерігали у 95% пацієнтів з повною відміною прийому цукрознижувальних препаратів, у решті пацієнтів покращився перебіг захворювання. ЦД 2-го типу залишався після операції, як правило, у пацієнтів, котрі хворіли на діабет понад 5 років, потребували більших доз інсуліну та цукрознижувальних препаратів.

Як відомо, у пацієнтів з ЦД 2-го типу апоптоз бета-клітин підвищується через хронічну резистентність до інсуліну та гіперглікемію, підвищення рівнів α-фактора некрозу пухлин (tumor necrosis factor – TNFα) та інших цитокінів, що призводить до погіршення перебігу ЦД 2-го типу, оскільки кількість клітин з ендокринною функцією постійно зменшується. У деяких пацієнтів навіть у разі відновлення нормальної чутливості до інсуліну після бариатричної операції метаболізм глюкози не відновлюється [18].

Механізми покращення перебігу МС після бариатричних операцій недостатньо зрозумілі. Очевидні механізми – це зменшення прийому загальної кількості калорій, МТ, маси жирової тканини, що підвищує чутливість бета-клітин до інсуліну. Після БПШ чутливість бета-клітин до інсуліну покращується вже протягом перших місяців до суттєвого зменшення надлишкової МТ, що пояснюють зменшенням вмісту ліпідів у скелетних м'язах за рахунок зниження всмоктування ліпідів. Також після БПШ відбуваються

гіпертрофія/гіперплазія бета-клітин, що може бути пов'язано з неогенезом бета-клітин через стимуляцію глюкагоноподібного пептиду-1 та інших трофічних факторів [19].

Покращенню АТ сприяють зниження МТ, дотримання сталої МТ у віддалені строки після операції, а також підвищення резистентності до інсуліну, якщо брати до уваги основну роль інсулінорезистентності в розвитку МС. БПШ забезпечує зниження всмоктування ХС та розрив ентеробілярної циркуляції зі зниженням всмоктування жовчних кислот, у результаті підвищуються синтез жовчних кислот та споживання ХС [20].

Особливістю дисліпідемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу та МС є високі рівні ТГ та понижені рівні ЛПВЩ. Резистентність до інсуліну в печінці призводить до підвищення рівнів ТГ та ЛПВЩ. Ці комплекси є субстратом для печінкової ліпази, концентрація котрої зазвичай значно підвищена при ЦД 2-го типу та МС. Внаслідок гідролізу ЛПНЩ та ЛПВЩ утворюються атерогенні ЛПДНЩ. Нормалізація чутливості до інсуліну після бариатричних операцій супроводжується зниженням рівнів ТГ та ЛПВЩ.

Збільшення довжини загальної петлі суттєво не впливає на метаболічний ефект операції, але забезпечує зниження частоти ускладнень.

Висновки

БПШ є ефективною бариатричною (метаболічною) операцією, оскільки після його виконання відбувається стале та тривале зменшення МТ у пацієнтів з МО з одночасною корекцією компонентів МС. Збільшення довжини загальної петлі запобігає розвитку незадовільних результатів, характерних для класичної методики. Довжину сегмента тонкої кишки слід визначати від ілеоцекального кута, що надає можливість визначити довжину аліментарної та загальної петель.

References

- de Barros F, Setubal S, Martinho JM, Leite NC, Guarana T, Monteiro AB, et al. The correlation between obesity-related diseases and non-alcoholic fatty liver disease in women in the pre-operative evaluation for bariatric surgery assessed by transient hepatic elastography. *Obes Surg*. 2016 Jan 23. doi: 10.1007/s11695-016-2054-y.
- Vaurs C, Brun JF, Berard E, Chalret du Rieu M, Hanaire H, Ritz P. S-Cell Pancreatic dysfunction plays a role in hyperglycemic peaks observed after gastric bypass surgery of obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 May;12(4):795-802. doi: 10.1016/j.soard.2015.10.073.
- Tanamas SK, Wong E, Backholer K, Abdullah A, Wolfe R, Barendregt J, et al. Duration of obesity and incident hypertension in adults from the Framingham Heart Study. *J Hypertens*. 2015 Mar;33(3):542-5; discussion 545. doi: 10.1097/HJH.0000000000000441.
- Rodriguez-Ortiz D, Reyes-Perez A, Leon P, Sanchez H, Mosti M, Aguilar-Salinas CA, et al. Assessment of two different diagnostic guidelines criteria (National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III [ATP III] and International Diabetes Federation [IDF]) for the evaluation of metabolic syndrome remission in a longitudinal cohort of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery*. 2016 Apr;159(4):1121-8. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.015.
- Kim J, Eisenberg D, Azagury D, Rogers A, Campos GM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on long-term survival benefit after metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Nov 27. doi: 10.1016/j.soard.2015.11.021.
- Schmid H, Goelzer Neto CF, Dias LS, Weston AC, Espindola MB, Pioner SR, et al. Metabolic syndrome resolution by Roux-en-Y gastric bypass in a real world: a case control study. *Rev Assoc Med Bras*. 2015 Mar-Apr;61(2):161-9. doi: 10.1590/1806-9282.61.02.161.
- Scopinaro N, Camerini G, Papadia F, Andraghetti G, Cordera R, Adami GF. Long-term clinical and functional impact of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in morbidly and non-morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Dec 10. doi: 10.1016/j.soard.2015.12.011.
- Vage V, Nilsen RM, Berstad A, Behme J, Sletteskog N, Gasdal R, et al. Predictors for remission of major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPDDS). *Obes Surg*. 2013 Jan;23(1):80-6. doi: 10.1007/s11695-012-0775-0.
- Neff KJ, le Roux CW. Bariatric surgery: traversing the CROSSROADS into mainstream diabetes care. *Diabetologia* 2016 May;59(5):942-4. doi: 10.1007/s00125-016-3928-1.
- Sethi M, Chau E, Youn A, Jiang Y, Fielding G, Ren-Fielding C. Long-term outcomes after biliopancreatic diversion with and without duodenal switch: 2-, 5-, and 10-year data. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Nov;12(9):1697-705. doi: 10.1016/j.soard.2016.03.006.
- Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjostrom L, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2016 Jan;39(1):166-74. doi: 10.2337/dc15-0575.
- Rizzello M, De Angelis F, Campanile FC, Silecchia G. Effect of gastrointestinal surgical manipulation on metabolic syndrome: a focus on metabolic surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:670418. doi: 10.1155/2012/670418.
- Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*. 1998 Sep;22(9):936-46.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am.J.Med*. 2009 Mar;122(3):248-56.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):641-51.
- Marceau P, Biron S, Marceau S, Hould FS, Lebel S, Lescelleur O, et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*. 2015 Sep;25(9):1584-93. doi:10.1007/s11695-015-1599-5.
- Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann.Surg*. 2011 Apr;253(4):699-703. doi:10.1097/SLA.0b013e318203ae44.
- Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia* 2004 Mar;47(3):581-9. doi:10.1007/s00125-004-1336-4.
- Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N.Engl.J.Med*. 2005 Jul 21;353(3):249-54. doi:10.1056/NEJMoa043690.
- Fuchs M. Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Regulation of bile acid synthesis: past progress and future challenges. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol*. 2003 Apr;284(4):G551-7. doi:10.1056/NEJMoa043690.