

## • 国外医学动态 •

## 胃转流手术治疗 2 型糖尿病的可行性

Rubino Francesco Gagner Michel<sup>①</sup> 李金明<sup>②</sup> 朱江帆<sup>②</sup> 翻译

IRCAD—European Institute of Telesurgery, Strasbourg, France (Strasbourg, 67091)

**【摘要】** 目的 对病态肥胖症手术对 2 型糖尿病的影响及其作用机制做一综述, 同时探讨病态肥胖症手术是否也可用于治疗不伴有肥胖症的 2 型糖尿病病人。背景资料 全世界有超过 1.5 亿人罹患 2 型糖尿病, 虽然对高血糖的严格控制使得 2 型糖尿病并发症的发生率大大减少, 但目前的治疗方法还不能达到根治。某些用于治疗病态肥胖症的手术不仅导致显著而持久的体重下降, 而且使 2 型糖尿病得以缓解。方法 复习文献, 回顾分析肥胖症手术对继发的糖代谢和内分泌变化的影响。结果 胃转流和胆胰转流术后数天内, 80%~100% 严重肥胖的糖尿病病人血糖、血胰岛素和糖化血红蛋白达正常水平, 胃肠道激素分泌形式发生显著变化。病例报道也证实因其它因素施行胆胰转流的非病态肥胖患者避免罹患 2 型糖尿病。结论 胃转流和胆胰转流术似乎对控制 2 型糖尿病有原发的、独立的影响, 而不是继发于对肥胖症的治疗。虽然还需要对不伴肥胖患者进行对照研究, 但胃转流手术的确有可能改变当前对 2 型糖尿病病理生理的理解, 甚至改变该病的治疗方法。

**【关键词】** 糖尿病; 肥胖症; 胃转流; 胆胰转流中图分类号: R656.6<sup>+</sup>1

文献标识: C

文章编号: 1009-6604(2004)01-0008-04

**Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus** Rubino Francesco\*, Gagner Michel, \* IRCAD—European Institute of Telesurgery, Strasbourg 67091, France

**【Abstract】 Objective** To review the effect of morbid obesity surgery on type 2 diabetes mellitus, and to analyze data that might explain the mechanisms of action of these surgeries and that could answer the question of whether surgery for morbid obesity can represent a cure for type 2 diabetes in nonobese patients as well. **Background Data** Diabetes mellitus type 2 affects more than 150 million people worldwide. Although the incidence of complications of type 2 diabetes can be reduced with tight control of hyperglycemia, current therapies do not achieve a cure. Some operations for morbid obesity not only induce significant and lasting weight loss but also lead to improvements in or resolution of comorbid disease states, especially type 2 diabetes. **Methods** The authors reviewed data from the literature to address what is known about the effect of surgery for obesity on glucose metabolism and the endocrine changes that follow this surgery. **Results** Series with long-term follow-up show that gastric bypass and biliopancreatic diversion achieve durable normal levels of plasma glucose, plasma insulin, and glycosylated hemoglobin in 80% to 100% of severely obese diabetic patients, usually within days after surgery. Available data show a significant change in the pattern of secretion of gastrointestinal hormones. Case reports have also documented remission of type 2 diabetes in nonmorbidly obese individuals undergoing biliopancreatic diversion for other indications. **Conclusions** Gastric bypass and biliopancreatic diversion seem to achieve control of diabetes as a primary and independent effect, not secondary to the treatment of overweight. Although controlled trials are needed to verify the effectiveness on nonobese individuals, gastric bypass surgery has the potential to change the current concepts of the pathophysiology of type 2 diabetes and, possibly, the management of this disease.

**【Key Words】** Diabetes; Obesity; Gastric bypass; Biliopancreatic diversion

2 型糖尿病是一常见健康问题。全世界范围内 2 型糖尿病患者逾 1.5 亿, 估计达到战后前十年出生人口的两倍<sup>[1]</sup>。虽然近年来有报道<sup>[2]</sup>证明严格控制高血糖可以控制 2 型糖尿病的并发症, 但目前的治疗方法, 包括饮食控制、体育锻炼、改变不良生活习惯、口服降糖药或使用胰岛素等很少能使患者血糖完全恢复正常<sup>[3]</sup>。

病态肥胖症, 即患者超过其理想体重至少 100 磅或超过其理想体重的 200%, 常伴有高血压、糖尿病、高脂血症以及心功能衰竭、呼吸衰竭等严重并发症, 死亡率和并发症发生率均较高。手术不仅可以使病态肥胖症病人获得显著而持久的体重下降, 而且可以改善或解决其并发疾病, 因而是最

有效的治疗方法<sup>[4]</sup>。现阶段外科治疗病态肥胖症的适应证包括: 体重指数 (BMI) 超过 40; 或超过 35 且有并发症出现<sup>[5]</sup>。

治疗病态肥胖症有几种手术方式。Roux-en-Y 式胃转流术 (gastric bypass, GBP) 通常是用钉合器将胃分出一个袋状小胃, 同时在距离 Treitz 韧带 30~50 cm 处切断空肠, 然后将远端空肠与小胃吻合并且在距吻合口 50~150 cm 作近端空肠与空肠吻合。此术式可以丢掉 60%~70% 的多余体重<sup>[6,7]</sup>, 手术死亡率 0%~1.5%<sup>[8~10]</sup>。主要并发症: 吻合口漏、肺栓塞和肠梗阻, 发生率 0.6%<sup>[11]</sup>~6%<sup>[12]</sup>。

Scopinaro 等<sup>[13,14]</sup> 1978 年最早介绍胆胰转流术 (bilio-

<sup>①</sup> 纽约西奈山医院微创外科中心 (纽约, 10021)<sup>②</sup> 上海复旦大学附属金山医院普外一科 (上海, 200540)

pancreatic diversion, BPD), 包括胃切除和胆胰液向远端回肠的转流, 可以显著减少营养的吸收。BPD 术后平均可持久地减掉 75% 的多余体重, 手术死亡率仅 0.5%<sup>[15]</sup>。

胃成形术包括胃束缚和纵行胃束缚成形术。用胃束缚带和纵行钉合缩小胃的容积。文献报道<sup>[16]</sup> 术后 5 年可减去多达 65% 的多余体重。但不同作者资料有相当大的出入, 而且有相当数量的病人因体重下降不够而需再次手术<sup>[17]</sup>。

腹腔镜肥胖症手术与开腹手术可以取得相似的减肥效果<sup>[18,19]</sup>, 并可缩短术后恢复时间、降低围手术期并发症发生率<sup>[20]</sup>。

### 一、病态肥胖症手术对 2 型糖尿病的影响

GBP 和 BPD 手术不仅可以导致显著且持久的体重下降, 而且可以改善或者治愈其并发症, 尤其是 2 型糖尿病<sup>[21~23]</sup>。文献报道 GBP 或 BPD 术后 80%~100% 病态肥胖的糖尿病患者血糖、血胰岛素、糖化血红蛋白浓度持久地处于正常水平<sup>[14,15,20,24]</sup>。长达 14 年的系列随访证明高血糖得以持久控制, 糖化血红蛋白长期处于正常水平<sup>[24]</sup>。肥胖症手术后似乎还可以恢复胰岛素敏感性<sup>[15,25,26]</sup>, 阻止通向糖尿病的糖耐受损害进程<sup>[27]</sup>, 降低糖尿病死亡率<sup>[28]</sup>。Pories 等<sup>[29]</sup>胃转流术后长期随访资料表明, 肥胖症患者手术后糖尿病死亡率显著低于未手术对照组 (每年均随访, 1.0% vs. 4.5%,  $P < 0.0003$ )。因此, 有足够证据表明肥胖症手术是治疗 2 型糖尿病有效方法。

### 二、可能的作用机制

#### 1. 体重下降的作用

肥胖症术后数天、显著体重下降之前血糖和血浆胰岛素水平即可恢复正常<sup>[15,24,25]</sup>。1995 年, Pories 等<sup>[24]</sup>报道 608 例病态肥胖症 GBP 术后的结果: 术前 146 例患有糖尿病 (2 型), 152 例糖耐受能力下降; 接受 GBP 术后 4 个月内—远在体重下降之前, 83% 的糖尿病患者和 98.7% 的糖耐受受损的患者血糖和血清胰岛素、糖化血红蛋白水平恢复正常, 而不需要任何糖尿病药物或特殊饮食。Scopinaro 等<sup>[15]</sup>报道一组病态肥胖症病人 BPD 术后均不再需要服用降糖药物, 所有病人全部恢复正常血糖水平, 术后 1 个月即可完全恢复正常饮食, 而此时体重下降还远未达满意程度。Hickey 等<sup>[25]</sup>证实 GBP 术后保持稳定体重的病例空腹血糖、血胰岛素和血清瘦素 (leptins) 水平均显著低于对照组病例。Pories 等<sup>[29]</sup>予以细致描述的一个临床病例很有提示意义: 这位妇女术前每日需用 90 U 胰岛素, 空腹血糖仍高达 495 mg/dl, GBP 术后第 1 天, 其血糖已降为 281 mg/dl, 仅需 8 U 胰岛素, 第 6 天即不再需要胰岛素, 其后始终保持血糖正常, 不再需要胰岛素或饮食限制。以上资料表明, 肥胖症手术后血糖恢复正常似与体重下降并无明显关系。

#### 2. 饮食减少的作用

如果饮食减少可以解释 GBP 和 BPD 手术对糖尿病的控制, 那么胃成形术也应该有效, 因为这些手术通过缩小胃容积显著减少食物吸收。胃成形术确实提高葡萄糖代谢<sup>[30,31]</sup>, 但没有证据表明可以长期控制病态肥胖症患者的血糖水平。与 GBP 相比, 纵行胃束缚成形术对高血糖和高胰岛素血症的控制作用很差<sup>[32]</sup>。BPD 术后仅暂时表现为进食量下降, 一定时期后, 其进食量完全恢复甚至超过术前<sup>[15]</sup>, 但血糖水平却保持正常。

#### 3. 其它可能的机制

GBP 和 BPD 在残胃容积与暴露于食糜和胆汁、胰液的肠管长度方面并不相同, 但都使十二指肠和至少部分空肠无食物通过。这种转流有两个明显的后果: 未消化或未完全消化的食物较早被送至回肠; 十二指肠和空肠被排斥出肠—胰岛素轴。这两种机制都提示 GBP 和 BPD 对糖尿病的影响

是由胃肠道激素分泌的改变介导所致。

Pories 等<sup>[29]</sup>提出一种可能的解释: GBP (BPD 也包含在内) 排斥导致 2 型糖尿病激素的产生位点。在他们的模型中, 2 型糖尿病的高胰岛素血症是肠道释放一种反常的降血糖素的结果, 而胰岛素抵抗则是一种继发的保护现象。他们认为糖尿病患者近端空肠过量产生某种激素, 该激素可能并不直接增加胰岛素的分泌, 却会拮抗胰岛素的作用, 从而诱发胰岛素抵抗和继发高胰岛素血症。对于易感个体, 脂肪和碳水化合物对近端肠管的慢性过多刺激可诱导某种未知因子的过量产生, 该因子可以损害肠降血糖素的产生和 (或) 作用, 引起胰岛素分泌不足或过早, 从而导致逐渐发展的对葡萄糖的不耐受 (图 1~2)。十二指肠和空肠旁路避免这种现象, 未消化和未完全消化的食物过早到达回肠可能预先产生某种激素, 比如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1), 大大地增加胰岛素的作用 (图 3)。

### 三、病态肥胖症手术对胃肠激素的影响

GBP 和 BPD 手术对糖尿病的影响是胃肠激素分泌形式改变介导这一假说还有其它证据支持。对患有或不患有糖尿病的病态肥胖症患者, GBP 增强肠高血糖素<sup>[32,33]</sup>和抑胃肽<sup>[34]</sup>对口服葡萄糖的反应, 升高胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的水平<sup>[35]</sup>, 降低血清 Leptin 水平<sup>[25]</sup>。餐后胰多肽的分泌减少也得到证实<sup>[33]</sup>。胆胰转流术降低血清 Leptin 水平<sup>[36]</sup>, 加强肠高血糖素对葡萄糖试验的反应<sup>[37]</sup>。也有报道胆胰转流术后血脂水平降低<sup>[38]</sup>; 空回肠转流术后血清 GLP-1 水平升高<sup>[39]</sup>, 可能是肥胖症手术对糖尿病控制的重要机制<sup>[40]</sup>。当然, 导致糖尿病的确切病理生理机制知识的缺乏, 使我们无法确定究竟这些变化中的哪一种可以用于解释 GBP 和 BPD 的“抗糖尿病”作用。

### 四、当前关于 2 型糖尿病发病机制的理论

最新理论将 2 型糖尿病描述为一种多相的紊乱。除胰岛素抵抗以外, 对人和动物的临床研究证实  $\beta$ -细胞的多种功能缺陷<sup>[41]</sup>, 并且大多数研究者相信胰岛素分泌受损和胰岛素抵抗都对该病的形成发挥作用<sup>[42]</sup>。GBP 和 BPD 恢复胰岛素敏感性, 肠降血糖素介导的对胰岛素分泌的影响也不能排除。

虽然胰岛素是葡萄糖利用的主要的敏感生理刺激原, 但其它刺激原也可以活化葡萄糖利用、控制高血糖<sup>[43]</sup>。内服 IGF-1 可以有力地产生低血糖效应, 而且被证明可以有效地降低 1 型或 2 型糖尿病患者的血糖浓度<sup>[44,45]</sup>。2 型糖尿病患者 IGF-1 水平低下也已得到证实<sup>[46]</sup>。Poulos 等<sup>[35]</sup>认为 GBP 仅显著提高并发糖尿病的病态肥胖患者的 IGF-1 水平, 而不能提高无糖尿病肥胖症患者的血浆 IGF-1 浓度。

最近有资料表明 Leptin 可能直接影响糖和脂肪代谢<sup>[47]</sup>。正常的遗传性肥胖或患有糖尿病的啮齿类动物服用 Leptin, 可以在任何摄食和体重改变前提高胰岛素敏感性、降低高胰岛素血症<sup>[48,49]</sup>。Leptin 诱导的脂肪酸氧化增强可以间接通过脑和交感神经系统<sup>[49,51]</sup>或血清脂肪酸浓度和肝内葡萄糖流量的改变提高葡萄糖利用<sup>[50]</sup>, 影响胰岛素敏感性<sup>[51]</sup>。依据这些效应, GBP 和 BPD 术后 Leptin 水平与 BMI 无相关地很快降低是十分有益的<sup>[25,36]</sup>。这一发现提示身体的脂肪组成不是调节 Leptin 水平的唯一因素。也许可以推测: 食物刺激十二指肠和空肠产生某种未知因子, 该因子具有“Leptin 抵抗”作用, 从而代偿性增高血清 Leptin 水平<sup>[47]</sup>。因而, 当 GBP 和 BPD 术后十二指肠和空肠被旷置, Leptin 抵抗的根源被解除或大大减少, 导致血清 Leptin 水平也就下降。GBP 和 BPD 对 Leptin 的影响可以部分解释其治疗肥胖症和糖尿病的作用。

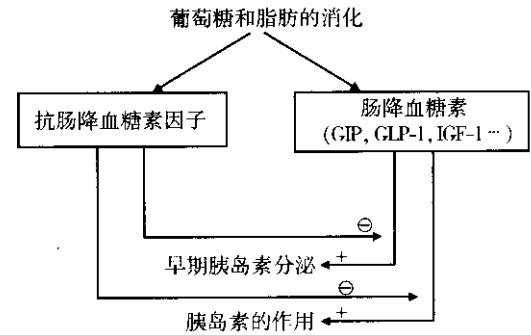


图 1 假设正常人的肠道对食物消化的复杂内分泌反应包括两类因子的产生:肠降血糖素(刺激胰岛素的分泌和作用);其他未知因子(负反馈抑制肠降血糖素作用)。

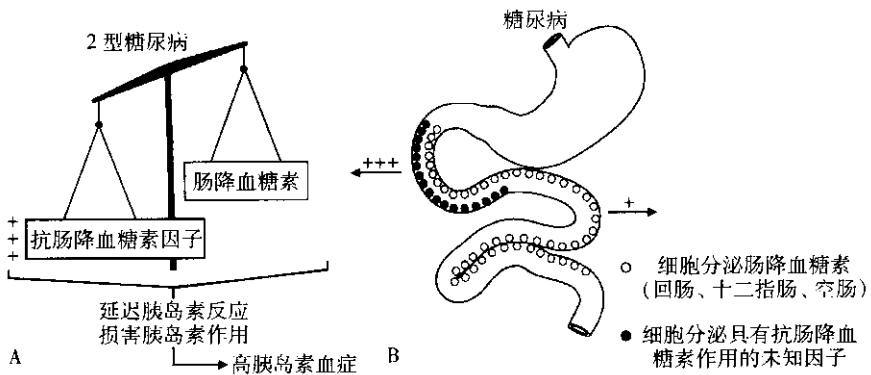


图 2 推测 2 型糖尿病可能是抗肠降血糖素因子和肠降血糖素之间失去平衡的结果,从而最终导致胰岛素反应延迟、作用受损(A);抗肠降血糖素因子最有可能在糖尿病患者的近端空肠过量产生。

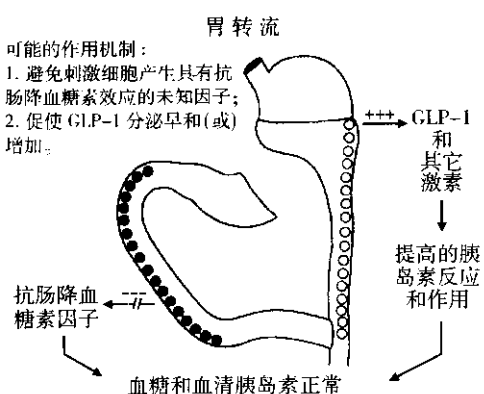


图 3 关于胃转流术对糖尿病控制机制的假说。

文献报道<sup>[57]</sup>仅在 BMI 超过大约 30 以后,胰岛素抵抗程度和肥胖程度相关。至少对于轻度肥胖(BMI>30)的患者,GBP 和 BPD 可以控制其血糖水平和胰岛素反常。由于超过 60% 的 2 型糖尿病患者 BMI 在 28 左右<sup>[58]</sup>,因而手术疗法的潜力是巨大的。

如果病态肥胖症手术能够成为治疗 2 型糖尿病的一种特殊方法,哪一种手术方法更好呢?我们相信 GBP 更适合于非病态肥胖的糖尿病患者,因为 GBP 并发症发生率较低,无重大代谢后遗症,故更多的医疗中心越来越多地运用腹腔镜进行 GBP 手术。

六、概要和结论

GBP 和 BPD 似乎是治疗 2 型糖尿病的一种有效方法—

五、手术可以作为治疗 2 型糖尿病的一种方法吗？

肥胖症手术可以特效地控制糖尿病这一事实引出另有趣的问题:既然 GBP 和 BPD 似乎可以原地、特效地、独立地控制糖尿病,而不是继发于对肥胖症的治疗,那么这些手术是否对于稍有肥胖或不肥胖的糖尿病患者也有效?

1997 年, Mingrone 等<sup>[52]</sup>报道 1 例体重正常的患有糖尿病的年轻妇女因乳糜血症而做了 BPD 手术。术后 3 月内这位病人饮食未受限制,摄入富含糖和脂肪的食物而使其体重增加,但血清胰岛素水平和血糖水平却保持正常。 Noya 等<sup>[53]</sup>报道 10 例稍有肥胖的(平均 BMI 33.2)2 型糖尿病行 BPD 手术,其中 9 例病情得到缓解。

尽管有人提出肥胖的糖尿病患者的胰岛素抵抗强于不肥胖的患者,因此肥胖病人罹患 2 型糖尿病的病因可能不同于不肥胖者<sup>[54]</sup>,但是大多数的研究并不支持这种看法<sup>[55,56]</sup>。

至少对于病态肥胖的患者。胃肠激素的显著变化已得到证实,但是这些手术的作用机制还没有得到清楚的解释。十二指肠和近端空肠旁路是 GBP 和 BPD 的共同特征,可能导致某种激素或神经信号在食物通过的刺激下从肠道发出,以致形成 2 型糖尿病特征性的胰岛素分泌和(或)作用受损。关于术后糖代谢恢复时间的病例报道和观察资料提示这些手术对糖尿病的控制是原发的、特异的、独立的,而不是继发于对肥胖症的治疗。

手术是否可以作为治疗 2 型糖尿病的一种特效疗法,需要拥有丰富 GBP 经验的中心通过对照实验去证明;然而,肥胖症手术似乎有可能改变当前对 2 型糖尿病病理生理的认识,甚至于改变该病的治疗方法。

参 考 文 献

- 1 Venkat Narayan KM, Gregg EW, Fagot—Campagna A, et al. Diabetes; a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 50 (2 Suppl): S77—S84.
- 2 UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood—glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPD 34). *Lancet*, 1998, 352: 854—865.
- 3 Detournay B, Cros S, Charbonnel B, et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab*, 2000, 26: 363—369.
- 4 Brolin RE. Update, NIH consensus conference, Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Nutrition*, 1996, 12: 403—404.
- 5 Gastrointestinal surgery for severe obesity. NIH consensus development conference, March 25—7, 1991. *Nutrition*, 1996, 12: 397—404.
- 6 Sugerman HJ, Kellum JM, Engle KM, et al. Gastric bypass for treating severe obesity. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55 (2 Suppl):

- S560—S566.
- 7 Benotti PN, Forse RA. The role of gastric surgery in the multidisciplinary management of severe obesity. *Am J Surg*, 1995, 169: 361—367.
  - 8 Smith SC, Goodman GN, Edwards CB. Roux—en—Y gastric bypass. A 7—year retrospective review of 3,855 patients. *Obes Surg*, 1995, 5: 314—318.
  - 9 Fobi MA, Lee H, Holness R, et al. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg*, 1998, 22: 925—935.
  - 10 MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, et al. Results of the surgical treatment of obesity. *Am J Surg*, 1993, 165: 155—160.
  - 11 Linner JH. Comparative effectiveness of gastric bypass and gastroplasty: a clinical study. *Arch Surg*, 1982, 117: 695—700.
  - 12 Griffen WO, Bivins BA, Bell RM, et al. Gastric bypass for morbid obesity. *World J Surg*, 1981, 5: 817—822.
  - 13 Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, et al. Bilio—pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg*, 1979, 66: 618—620.
  - 14 Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg*, 1998, 22: 947—954.
  - 15 Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*, 1998, 22: 936—946.
  - 16 Deitel M. Overview of operations for morbid obesity. *World J Surg*, 1998, 22: 913—918.
  - 17 Belachew M, Legrand M, Vincent V, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J Surg*, 1998, 22: 955—963.
  - 18 Nguyen NT, Ho HS, Palmer LS, et al. A comparison study of laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity. *J Am Coll Surg*, 2000, 191: 149—155.
  - 19 Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux—en—Y: 500 patients; technique and results, with 3—60 month follow—up. *Obes Surg*, 2000, 10: 233—239.
  - 20 Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux—en—Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*, 2000, 232: 515—529.
  - 21 Foley EF, Benotti PN, Borlase BC, et al. Impact of gastric restrictive surgery on hypertension in the morbidly obese. *Am J Surg*, 1992, 163: 294.
  - 22 Smith S, Edwards CB, Goodman GN. Changes in diabetic management after Roux—en—Y gastric bypass. *Obes Surg*, 1996, 6: 345—348.
  - 23 Cowan GS, Buffington CK. Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery. *World J Surg*, 1998, 22: 987—992.
  - 24 Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult—onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 1995, 222: 339—350.
  - 25 Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg*, 1998, 227: 637—644.
  - 26 Castagneto M, De Gaetano A, Mingrone G, et al. Normalization of insulin sensitivity in the obese patient after stable weight reduction with biliopancreatic diversion. *Obes Surg*, 1994, 4: 161—168.
  - 27 Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10—year follow—up. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55 (2 Suppl): S582—S585.
  - 28 MacDonald KG, Long SD, Swanson MS, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non—insulin—dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg*, 1997, 1: 213—220.
  - 29 Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg*, 2001, 25: 527—531.
  - 30 Bourdages H, Goldenberg F, Nguyen P, et al. Improvement in obesity—associated medical conditions following vertical banded gastroplasty and gastrointestinal bypass. *Obes Surg*, 1994, 4: 227—231.
  - 31 Neve HJ, Soulsby CT, Whitely GS, et al. Resolution of diabetes following vertical gastric gastroplasty in morbidly obese patients. *Obes Surg*, 1993, 3: 75—78.
  - 32 Kellum JM, Kuemmerle JF, O'Dorisio RM, et al. GI hormone response to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg*, 1990, 211: 763—771.
  - 33 Meryn S, Stein D, Straus EW. Pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon and enteroglucagon in morbid obesity and following gastric bypass operation. *Int J Obes*, 1986, 10: 37—42.
  - 34 Halverson D, Kuemmer J, Cave A, et al. Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery*, 1982, 92: 235—240.
  - 35 Poulos JE, Leggett—Frazier N, Khazanie P, et al. Circulating insulin—like growth factor I concentrations in clinically severe obese patients with and without NIDDM in response to weight loss. *Horm Metab Res*, 1994, 26: 478—480.
  - 36 de Marinis L, Mancini A, Valle D, et al. Plasma leptin levels after biliopancreatic diversion: dissociation with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 2386—2389.
  - 37 Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes*, 1981, 5: 471—480.
  - 38 Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients; role of plasma lipids. *Diabetologia*, 1997, 40: 599—605.
  - 39 Naslund E, Backman L, Holst JJ, et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg*, 1998, 8: 253—260.
  - 40 Mason EE. Ileal transposition and enteroglucagon/GLP—1 in obesity (and diabetic ? surgery. *Obes Surg*, 1999, 9: 223—228.
  - 41 Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest*, 2000, 106: 329—333.
  - 42 Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 1165—1171.
  - 43 Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, 341 (4): 248—257.
  - 44 Le Roith D. Insulin—like growth factors. *N Engl J Med*, 1997, 336 (9): 633—640.
  - 45 Simpson HL, Umpleby AM, Russell—Jones DL. Insulin—like growth factor—I and diabetes. A review. *Growth Horm IGF Res*, 1998, 8: 83—95.
  - 46 Yde H. The growth hormone dependent sulfation factor in serum from patients with various types of diabetes. *Acta Med Scand*, 1969, 186: 293—297.
  - 47 Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999, 20: 130: 671—680.
  - 48 Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, et al. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*, 1997, 138: 3395—3401.
  - 49 Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, et al. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 1997, 389: 374—377.
  - 50 Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT, et al. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*, 1997, 46: 1360—1363.
  - 51 Liu L, Karkanas GB, Morales JC, et al. Intracerebroventricular leptin regulates hepatic but not peripheral glucose fluxes. *J Biol Chem*, 1998, 273: 31160—31167.
  - 52 Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients; role of plasma lipids. *Diabetologia*, 1997, 40: 599—605.
  - 53 Noya G, Cossu ML, Coppola M, et al. Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases. *Obes Surg*, 1998, 8: 67—72.
  - 54 Arner P, Pollare T, Lithell H. Different aetiologies of type 2 (non—insulin—dependent) diabetes mellitus in obese and non—obese subjects. *Diabetologia*, 1991, 34: 483—487.
  - 55 Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and post—receptor defect tribute to the insuline resistance in non—insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1981, 68: 957—969.
  - 56 Bolinder J, Lithell H, Skarfors E, et al. Effects of obesity, hyperinsulinemia and glucose intolerance on insulin action in adipose tissue of sixty—year—old men. *Diabetes*, 1986, 35: 282—290.
  - 57 Elton CW, Tapscott EB, Pories WJ, et al. Effect of moderate obesity on glucose transport in human muscle. *Horm Metab Res*, 1994, 26: 181—183.
  - 58 Melton LJ III, Palumbo PJ, Dwyer MS, et al. Impact of changes in diagnostic criteria on the apparent history of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 1983, 117: 559—565.