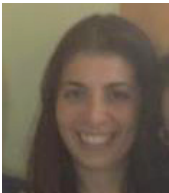


Modifiche a breve e a medio termine degli ormoni gastrointestinali dopo bypass gastrico o gastrectomia verticale in pazienti con diabete mellito tipo 2 ed obesità severa



G. Nosso¹, R. Lupoli¹, M. Cotugno¹, E. Griffo¹, G. Saldalamacchia¹, P.P. Cutolo², L. Angrisani², B. Capaldo¹
gabrinosso@alice.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II Napoli; ² Dipartimento di Chirurgia, Ospedale S. Giovanni Bosco Napoli

Parole chiave: Diabete tipo 2, Chirurgia bariatrica, Obesità, Incretine, Ghrelina

Key words: Type 2 diabetes, Bariatric surgery, Obesity, Incretin, Ghrelin

Il Giornale di AMD, 2013; 16:310-314

Riassunto

Premesse. La chirurgia bariatrica migliora l'omeostasi glicemica in pazienti con diabete tipo 2 (DM2) ed obesità.

Scopo. Valutare il decremento ponderale, la remissione del DM2 e il profilo degli ormoni gastrointestinali in pazienti con DM2 ed obesità severa sottoposti a bypass gastrico (BPG) o gastrectomia verticale (GV).

Materiali e metodi. In 24 pazienti DM2 obesi [11 sottoposti a BPG (5 M; 49±8 anni; 42±6 kg/m², M±SD) e 13 a GV (6 M; 47±9 anni; 42±6 kg/m²)] abbiamo valutato la risposta di GLP-1, GIP e grelina al pasto misto prima, 2 settimane ed un anno dopo l'intervento.

Risultati. Il decremento ponderale era simile (EBWL ~20% e 60% rispettivamente a 2 settimane e 1 anno) con i due interventi e la remissione del DM2 (glicemia a digiuno <100 mg/dl e HbA1c <6% in assenza di terapia ipoglicemizzante) ad un anno si verificava nel ~65% dei pazienti con entrambe le procedure. La risposta del GLP-1 al pasto, piuttosto piatta prima dell'intervento in tutti i pazienti, raddoppiava dopo GV (p=0.007) mentre incrementava di circa 4 volte 2 settimane dopo BPG (p=0.005); ad un anno tale incremento persisteva solo dopo BPG (p=0.001). A due settimane dall'intervento, i livelli di GIP si riducevano solo dopo BPG (p=0.001) mentre, ad un anno, una soppressione di circa il 50% rispetto ai livelli pre-intervento era evidente sia in BPG che GV. I livelli di grelina sia a digiuno che post-pasto si riducevano marcatamente sia 2 settimane che 1 anno dopo GV rimanendo pressoché invariati dopo BPG.

Conclusioni. GV e BPG sono parimenti efficaci nell'indurre una stabile perdita di peso e nel migliorare l'omeostasi glicemica in pazienti con DM2 ed obesità, a fronte di un diverso profilo entero-ormonale. Dal momento che GV è un intervento tecnicamente più semplice e non determina malas-

sorbimento, esso potrebbe rappresentare la procedura di scelta per i pazienti diabetici obesi.

Summary

Background. Bariatric surgery improves glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity.

Aim. To evaluate weight loss, remission of DM2 and gastrointestinal hormone profile in patients with DM2 and severe obesity who had undergone laparoscopic gastric bypass (BPG) or sleeve gastrectomy (GV).

Materials and methods. In 24 DM2 obese patients [11 subjected to BPG (5 M; 49±8 years; 42±6 kg/m², M±SD) and 13 of GV (6 M; 47±9 years; 42±6 kg/m²)] we evaluated incretin and ghrelin response to a mixed meal before, 2 weeks and 1 year after surgery.

Results. Weight loss was similar (EBWL ~20% and 60% at 2 weeks and 1 year, respectively) with the two interventions. At 1 year, DM2 remitted in ~65% of patients after either BPG and SG. after Meal response GLP-1, rather flat in all patients preoperatively, doubled 2-weeks after GV (p=0.007) and increased 4-fold after BPG (p=0.005); at 1 year, such improvement persisted only after BPG (p=0.001). GIP significantly reduced at 2 weeks after BPG (p=0.001) while at 1-year a ~50% suppression of GIP levels was evident with both procedures. Post-meal ghrelin significantly decreased 2 weeks after GV (p=0.004) with a further reduction after one year; in contrast no change was observed in ghrelin profile after BPG both at 2 weeks and at 1 year.

Conclusion. BPG and GV are able to induce similar weight loss and DM2 remission while the pattern of GI hormones is different between the two interventions. Since SG is a technically simpler operation and is not associated with

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

malabsorption, it may represent the operation of choice for obese DM2 patients.

Introduzione

Negli ultimi anni, la chirurgia bariatrica si è affermata come valido strumento per indurre una significativa e stabile perdita di peso con miglioramento o scomparsa delle co-morbidità associate all'obesità. Sia negli USA che in Europa lo sviluppo e la diffusione di tali interventi chirurgici ha raggiunto proporzioni notevoli⁽¹⁾. In una interessante metanalisi sull'efficacia delle procedure bariatriche sulla perdita di peso, Buchwald et al.⁽²⁾ hanno riportato una perdita di peso totale, ovvero senza distinzione tra le varie procedure, di 36,6 kg corrispondenti ad un *Excess Body Weight Loss* (EBWL) di 53,8% a 2 anni dall'intervento chirurgico. In particolare, la diversione bilio-pancreatica (DBP) si associava al più alto e duraturo calo ponderale (EBWL ~74%); l'effetto sul peso diminuiva nel bypass gastrico (BPG) aggirandosi intorno al 63%, fino a raggiungere ~ 50% nel bendaggio gastrico che, tuttavia, ha il vantaggio di essere totalmente reversibile. Parimenti all'effetto sul peso, anche le percentuali di miglioramento/risoluzione del DM2 variavano a seconda della tecnica chirurgica, passando dal 94% in pazienti sottoposti a DBP, allo 81,6% dopo BPG, al 81,4% con la GPV e al 55% con il bendaggio gastrico⁽²⁾. Più recentemente, l'applicazione di criteri più stringenti per la definizione di remissione del diabete dopo chirurgia ha dimostrato percentuali di successo decisamente più basse⁽³⁾. È da notare che nei vari studi esaminati, i pazienti che non andavano incontro a remissione avevano una durata di malattia più lunga, suggerendo un maggior grado di esaurimento funzionale della β -cellula, probabilmente non più reversibile. Negli ultimi anni numerosi autori⁽⁴⁻⁷⁾ hanno rilevato come la remissione del DM2 dopo interventi di chirurgia bariatrica, soprattutto malassorbitivi o misti, sia un evento estremamente precoce che si realizza ancor prima di un significativo calo ponderale.

È verosimile, dunque, che il precoce miglioramento dell'omeostasi glicemica dopo chirurgia bariatrica non sia del tutto spiegato dal calo ponderale ma sia la risultante, piuttosto, di altri meccanismi "intervento-specifici" ed indipendenti dal decremento ponderale. Uno dei meccanismi ipotizzati risiederebbe nell'accelerazione del transito dei nutrienti, conseguente al riarrangiamento dell'anatomia intestinale, che comporta il contatto dell'intestino distale con materiale alimentare parzialmente indigerito con conseguente ripristino di una più fisiologica risposta incretinica che nel DM2 e nell'obesità risulta essere fortemente ridotta⁽⁸⁻¹⁰⁾. Le conseguenze del riarrangiamento anatomico dopo interventi malassorbitivi o restrittivi-malassorbitivi (DBP e BPG) sono state ampiamente esplorate, mentre minori informazioni sono disponibili

riguardo alle tecniche restrittive di più recente ideazione come la *sleeve gastrectomy*. In aggiunta, pochi studi hanno confrontato gli effetti di differenti tecniche bariatriche sul pattern di secrezione degli ormoni gastrointestinali nel follow-up post-chirurgico in pazienti affetti da DM2 ed obesità.

Scopo

Il nostro studio ha lo scopo di valutare in pazienti con diabete tipo 2 (DM2) ed obesità di alto grado gli effetti di due interventi bariatrici, uno restrittivo, la *gastrectomia verticale* (GV), l'altro restrittivo/malassorbitivo, il *by-pass gastrico* (BPG) sul peso corporeo, sulla remissione del diabete e sul pattern di secrezione degli ormoni gastrointestinali sia a breve (2 settimane) che a più lungo termine (12 mesi).

Materiali e metodi

Soggetti. Lo studio è stato condotto su 24 pazienti obesi con diagnosi di DM2 secondo i criteri WHO, età compresa tra 30-65 anni ed IMC ≥ 35 kg/m². I criteri di esclusione erano costituiti da: storia clinica positiva per alcolismo, evidenza di cardiopatia ischemica (sia clinica che silente), patologie renali e patologie psichiatriche. Dei 24 soggetti arruolati, 11 sono stati sottoposti ad intervento di BPG e 13 ad intervento di GV.

Disegno dello studio. In tutti i soggetti prima, 2 settimane e 12 mesi dopo l'intervento chirurgico abbiamo effettuato le seguenti valutazioni:

- Compenso glicemico (glicemia a digiuno, profili glicemici giornalieri, emoglobina glicata);
- Profilo lipidico;
- Risposta ormonale ad un pasto misto liquido standard di 175 ml (Resource Energy 1.7, Novartis) (304 Kcal, L 36%, CHO 52%, P 12%) con misurazione dei livelli circolanti di incretine (GLP-1, GIP) e ghrelina.

I prelievi sono stati effettuati ai tempi -10, 10, 0', 30, 60, 90, 120, 150, 180 minuti.

La remissione del DM2 a 2 settimane è stata definita come glicemia a digiuno <100 mg/dl in assenza di terapia ipoglicemizzante mentre a 12 mesi la remissione del DM2 è stata considerata come A1C <6% e glicemia a digiuno <100 mg/dl in assenza di terapia ipoglicemizzante.

I pazienti sono stati sottoposti all'intervento chirurgico dalla stessa *équipe* chirurgica presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale ed Endoscopica, Ospedale "San Giovanni Bosco", ASL NA1.

Metodi di laboratorio. Le concentrazioni plasmatiche di glucosio, colesterolo, trigliceridi e HDL-colesterolo sono state determinate mediante metodo enzimatico. L'emoglobina glicosilata è stata misurata mediante HPLC. Il dosaggio degli ormoni gastrointestinali GLP-1,

GIP e ghrelina è stato effettuato mediante metodica Elisa.

Analisi dei dati. I risultati sono stati analizzati ed espressi come media \pm deviazione standard (DS). L'area totale sotto la curva degli ormoni è stata calcolata mediante la regola dei trapezi. Le variazioni dei diversi parametri esaminati sono state analizzate mediante ANOVA e analisi post-hoc. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il programma SPSS (statistical software package) versione 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Risultati

Nella tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti studiati. Il gruppo BPG (M/F: 5/6) presentava un'età media di 49 ± 8 anni (range: 36-62) ed un IMC pari a 42 ± 6 kg/m² (M \pm DS), mentre nei 13 soggetti del gruppo GV (M/F: 6/7) l'età media era di 47 ± 9 anni (range: 31-65) e l'IMC di 43 ± 8 kg/m² (M \pm DS). La durata del diabete era di circa 4 anni ed il compenso glicemico era insoddisfacente in entrambi i gruppi (HbA1c: $8.3 \pm 2\%$ in BPG e $7.4 \pm 1\%$ in GV) nonostante la terapia ipoglicemizzante (92 e 72% dei soggetti in terapia con ipoglicemizzanti orali in GV e BPG, rispettivamente; 2 pazienti in terapia combinata ipoglicemizzanti orali + insulina in BPG). La maggior parte dei pazienti (77% nel gruppo GV e 64% nel gruppo BPG) era affetta da ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico mentre la dislipidemia era presente in circa il 90% dei partecipanti.

Decremento ponderale e remissione del diabete.

Dopo 2 settimane dall'intervento chirurgico, si riscontrava un decremento ponderale medio rispetto al basale di 10 ± 3 Kg nei pazienti sottoposti a BPG e 17 ± 10 Kg in quelli sottoposti a GV, corrispondente ad una riduzione percentuale dell'eccesso ponderale (EBWL) del $20 \pm 8\%$ nel gruppo BPG e del $19 \pm 6\%$ nel gruppo GV (Tabella 1). Tutti i pazienti nel gruppo BPG ed il 69% de gruppo GV raggiungevano a 12 mesi un buon risultato definito, secondo la classificazione di Macelean, dal raggiungimento di un IMC ≤ 35 kg/m².

La remissione del diabete dopo 2 settimane dall'intervento si verificava in 7/11 pazienti (64%) sottoposti a BPG ed in 9/13 pazienti (77%) nel gruppo GV. Dopo 12 mesi, la remissione del diabete era evidente in ~ l'80% dei pazienti in entrambi i gruppi. La glicemia a digiuno, dai valori pre-intervento di 125 ± 32 e 159 ± 68 mg/dl diminuiva dopo due settimane a valori di 89 ± 21 ($p=0.004$) e 116 ± 31 mg/dl ($p=0.033$) in GV e BPG, rispettivamente. Tale miglioramento si confermava a 12 mesi ($p=0.01$ per entrambi gli interventi) L'emoglobina glicata si riduceva significativamente dopo 12 mesi sia in BPG ($5.5 \pm 0.5\%$, $p=0.015$) che in GV ($5.6 \pm 0.5\%$, $p=0.005$).

Risposta entero-ormonale al pasto misto. La risposta del GLP-1 al pasto misto era sostanzialmente piatta in fase pre-operatoria in entrambi i gruppi (AUC_{GLP-1} 4.7 ± 3 in BPG e 3.4 ± 1 pmol/l*180' in GV). Dopo 2 settimane dall'intervento, essa aumentava di circa quattro volte dopo BPG e di due volte dopo GV. A 12 mesi la risposta del GLP-1 si manteneva sostanzialmente elevata rispetto al pre-intervento solo nel

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti prima e dopo chirurgia bariatrica espresse come M \pm DS. Nessuna significativa statistica è stata differenza è stata osservata tra i parametri dei due gruppi al basale.

	BPG (n=11)			GV (n=13)		
	basale	2-settimane	1-anno	basale	2-settimane	1-anno
M/F	5/6	-	-	6/7	-	-
Età (anni)	49 \pm 8	-	-	47 \pm 9	-	-
IMC (kg/m ²)	42 \pm 6	38 \pm 5 ^a	29 \pm 2 ^b	43 \pm 8	37 \pm 7 ^a	31 \pm 5 ^b
Durata DM2 (anni)	5 \pm 5	-	-	4 \pm 4	-	-
EBWL (%)	-	20 \pm 8	65 \pm 15	-	19 \pm 6	58 \pm 18
Glicemia digiuno (mg/dl)	159 \pm 68	116 \pm 31 ^a	70 \pm 11 ^b	125 \pm 32	89 \pm 21 ^a	83 \pm 18 ^b
HbA1c (%)	8.3 \pm 2	-	5.6 \pm 0.5 ^b	7.4 \pm 1	-	5.6 \pm 0.5 ^b
Colesterolo Tot (mg/dl)	203 \pm 31	176 \pm 17 ^a	179 \pm 31 ^b	201 \pm 57	185 \pm 48	213 \pm 55
Trigliceridi (mg/dl)	203 \pm 83	157 \pm 64	130 \pm 89 ^b	195 \pm 88	162 \pm 51 ^a	101 \pm 29 ^b
HDL-colesterolo (mg/dl)	45 \pm 8	40 \pm 7	54 \pm 11 ^a	42 \pm 11	38 \pm 12	60 \pm 18 ^b
LDL-colesterolo (mg/dl)	125 \pm 35	104 \pm 12	99 \pm 36 ^a	135 \pm 45	118 \pm 51 ^a	139 \pm 42
Pazienti trattati con IO (%)	72	20	9	92	23	15
Pazienti trattati con I.O.+ins (%)	18	0	0	0	0	0

^a = $P < 0.05$ 2-settimane vs. baseline; ^b = $P < 0.05$ 1-anno vs. baseline

IMC= indice di massa corporea, T2DM= diabete mellito tipo 2, EBWL= percentuale di eccesso di peso perso, I.O.= ipoglicemizzanti orali.

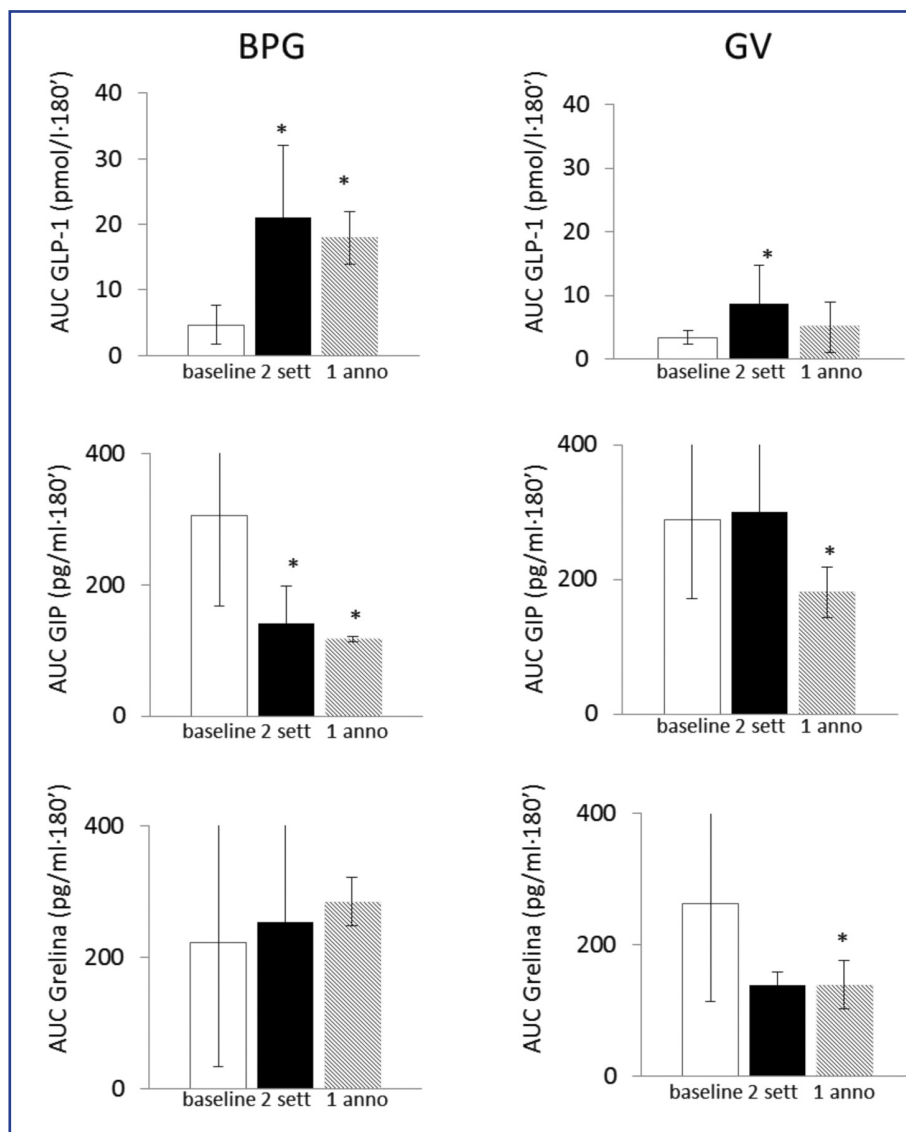


Figura 1. Risposta di GLP-1, GIP e grelina al pasto misto prima e dopo chirurgia bariatrica (BPG - bypass gastrico, GV - gastrectomia verticale).

* $P < 0.05$ vs baseline.

gruppo BPG ritornando ai livelli pre-intervento in GV (Figura 1).

Le AUC basali del GIP erano simili nei due gruppi prima dell'intervento. A due settimane, la risposta del GIP tendeva a ridursi significativamente nei pazienti sottoposti a BPG ($AUC_{GIP} 142 \pm 56$ pg/ml·180 min; $p=0.001$) mentre rimaneva sostanzialmente immutata nel gruppo GV ($AUC_{GIP} 301 \pm 129$ pg/ml·180 min, $p=0.652$). Dopo 12 mesi, la riduzione della secrezione del GIP era invece evidente con entrambi gli interventi ($p=0.003$ - 0.001 rispetto al basale) ma con una maggiore soppressione dopo BPG ($p=0.002$ tra i due gruppi). I livelli di grelina sia a digiuno che dopo pasto misto erano simili nei due gruppi nel preoperatorio. La risposta della grelina al pasto era marcatamente soppressa sia 2 settimane ($p=0.004$) che 12 mesi ($p=0.007$) dopo GV, mentre nessuna variazione significativa era osservata dopo BPG.

Conclusioni

I nostri dati indicano che in pazienti obesi con DM2 sia BPG che GV sono in grado di indurre una significativa e sostenuta perdita di peso associata ad un notevole miglioramento dell'omeostasi glicemica. Infatti circa l'80% dei pazienti andava incontro a remissione del DM2 dopo 12 mesi dall'intervento, un dato in linea con le casistiche nazionali ed internazionali⁽²⁾. Nei restanti pazienti si è ottenuto comunque un miglioramento del controllo glicemico con riduzione del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti. A fronte di un simile impatto clinico, le due procedure chirurgiche inducono differenti modifiche del profilo di secrezione degli ormoni gastrointestinali con un maggiore recupero della secrezione di GLP-1 e una maggiore soppressione di GIP dopo BPG ed una marcata soppressione della grelinemia dopo GV.

Le modifiche dell'asse entero-insulare dopo chirurgia bariatrica costituiscono senza dubbio un importante fattore contribuente alla remissione del diabete soprattutto in fase precoce^(11,12). In particolare, per quanto concerne il GLP-1, i risultati del presente studio sono in linea con quelli della letteratura che mostrano dopo intervento di BPG un aumento dell'ormone in risposta al pasto (OGTT o pasto misto) sia a breve che a più lungo termine⁽¹²⁻¹⁵⁾. Tale fenomeno non si verifica, invece, a seguito dell'espletamento di procedure puramente restrittive come il bendaggio gastrico⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Nel nostro studio abbiamo osservato che dopo GV, metodica essenzialmente restrittiva, il picco di secrezione postprandiale di GLP-1 viene precocemente recuperato rispetto al preoperatorio, ma tale recupero non persiste nel tempo, in quanto dopo 12 mesi la concentrazione di GLP-1 ritorna pressoché ai valori pre-intervento. Nonostante la GV non modifichi l'anatomia dell'intestino è probabile che immediatamente dopo l'intervento la restrizione del volume gastrico e la conseguente ipocloridria, stimolino la produzione antrale del peptide stimolante il rilascio di gastrina (GRP), noto stimolatore delle cellule L⁽¹⁹⁾. Nel più lungo termine, meccanismi di riadattamento potrebbero determinare il ritorno della secrezione del GLP-1 ai livelli pre-intervento e, nel contempo, contribuire a sopprimere maggiormente la secrezione delle K-cellule GIP-secernenti, altresì in linea con quanto osservato nella nostra casistica un anno dopo GV. Gli studi sulle modifiche della secrezione di GIP dopo GV sono poco numerosi, specie nei pazienti diabetici, mentre dopo BPG i dati sono contraddittori. Alcuni ricercatori hanno riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di GIP⁽¹⁴⁾, non confermato da altri⁽⁴⁾. È interessante comunque osservare come le modifiche dei livelli circolanti delle incretine non sembrano essere correlate né proporzionali alla perdita di peso corporeo. Ciò trova conferma negli studi di Laferrere et al. che dimostrano che il calo ponderale indotto da una dieta ipocalorica aumenta solo modestamente il livello delle incretine, e comunque, in misura molto inferiore rispetto all'intervento bariatrico⁽¹³⁾. Pertanto, piuttosto che al calo ponderale, le modifiche entero-ormonali sarebbero da ascrivere specificamente alle tecniche chirurgiche.

In conclusione, i nostri dati dimostrano che GV e BPG sono parimenti efficaci nell'indurre una stabile perdita di peso e nel migliorare l'omeostasi glicemica, a fronte di un diverso impatto sul profilo degli ormoni gastro-intestinali. Dal momento che GV è un intervento tecnicamente più semplice e non determina malassorbimento esso potrebbe rappresentare la procedura di scelta per i pazienti diabetici obesi. Studi di confronto a lungo termine tra le diverse procedure sono necessari per stabilire la procedura ottimale in relazione alla presenza di diabete.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 350: 1075-9, 2004.
2. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122: 248-256, 2009.
3. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes care* 32(11): 2133-5, 2009 Nov.
4. Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* 143(4): 897-912, 2009 Oct.
5. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 55: 2025-31, 2009.
6. Raghov R. Bariatric surgery-mediated weight loss and its metabolic consequences for type-2 diabetes. *World J Diabetes* 4(3): 47-50, 2013 Jun.
7. Camastra S, Manco M, Mari A et al. Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: Long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care* 30: 1002-4, 2007.
8. Neff KJ, O'Shea D, le Roux CW. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) dynamics following bariatric surgery: a Signpost to a new frontier. *Curr Diabetes Rev* 9(2): 93-101, 2013 Mar.
9. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 574-579, 2008.
10. Ionut V, Burch M, Youdim A et al. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 20, 2013 Mar. [Epub ahead of print]
11. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 243: 108-114, 2006.
12. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. 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* 244: 741-74, 2006.
13. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J et al. 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* 93: 2479-2485, 2008.
14. Laferrère B, Heshka S, Wang K, et al. 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* 30: 1709-1716, 2007.
15. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L et al. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 257(5): 894-9, 2013.
16. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, et al. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* 16: 298-305, 2008.
17. Valverde I, Puente J, Martin-Duce A, et al. Changes in glucagonlike peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg* 15: 387-97, 2005.
18. Korner J, Bessler M, Inabnet W, et al. 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* 3: 597-601, 2007.
19. Perez-Tilve D, Nogueiras R, Mallo F et al. Gut hormones ghrelin, PYY, and GLP-1 in the regulation of energy balance [corrected] and metabolism. *Endocrine* 29(1): 61, 2006.