

# 肠促胰岛素在减肥手术治疗肥胖2型糖尿病患者中的作用

侯文芳, 刘国强, 洪天配

## ■背景资料

近年来, 减肥手术得到了越来越广泛的关注。多项临床研究显示, 减肥手术不仅可使患者的体质量平稳下降, 而且对于其他相关疾病如糖尿病、高脂血症、高血压及癌症等也有显著的疗效。本文对减肥手术的术式、疗效、安全性及治疗糖尿病的可能机制进行讨论。

侯文芳, 刘国强, 洪天配, 北京大学第三医院内分泌科 北京市 100191

洪天配, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事糖尿病、干细胞分化研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30771032, No. 30700879  
国家973、863重大项目子课题基金资助项目, No.

2006CB503900, No. 2006AA02A112

北京市自然科学基金资助项目, No. 7062067

作者贡献分布: 本文设计和指导由洪天配完成; 写作由侯文芳与刘国强完成。

通讯作者: 洪天配, 教授, 主任医师, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院内分泌科, tpho66@bjmu.edu.cn

电话: 010-82266688 传真: 010-62017700

收稿日期: 2009-10-16 修回日期: 2009-12-25

接受日期: 2009-12-29 在线出版日期: 2010-02-08

## Remission of type 2 diabetes in obese patients after bariatric surgery: the role of incretins

Wen-Fang Hou, Guo-Qiang Liu, Tian-Pei Hong

Wen-Fang Hou, Guo-Qiang Liu, Tian-Pei Hong, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30771032 and 30700879; the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2006CB503900; the National High Technology Research and Development Program of China (863 program), No. 2006AA02A112; and the Beijing Natural Science Foundation, No. 7062067

Correspondence to: Professor Tian-Pei Hong, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. tpho66@bjmu.edu.cn

Received: 2009-10-16 Revised: 2009-12-25

Accepted: 2009-12-29 Published online: 2010-02-08

## Abstract

The prevalence of obesity and type 2 diabetes has increased over recent decades. Bariatric surgery has been widely used in clinical practice. There are three categories of bariatric surgery: restrictive surgery, malabsorptive surgery, and combined restrictive and malabsorptive surgery. Bariatric surgery causes not only weight loss but also a remarkable and durable remission of type 2 diabetes mellitus. However, the mechanism of diabetes resolution remains unclear. In addition to weight loss and food intake restriction, incretins also seem to contribute to the resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery.

In this article, we will review the efficacy and safety of various bariatric procedures and the mechanism of diabetes resolution resulting from bariatric surgery.

**Key Words:** Bariatric surgery; Type 2 diabetes mellitus; Incretin

Hou WF, Liu GQ, Hong TP. Remission of type 2 diabetes in obese patients after bariatric surgery: the role of incretins. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(4): 324-328

## 摘要

肥胖和2型糖尿病的患病率呈逐年增高的趋势。减肥手术作为减轻体质量的有效方法, 近年来逐渐得到广泛的应用。其主要分为限制型手术、吸收不良型手术及联合型手术。减肥手术在减轻体质量的同时也使肥胖患者的糖尿病得到了缓解, 但其缓解糖尿病的机制目前尚不完全清楚。除了体质量减轻、摄食减少外, 关于肠促胰岛素在减肥手术中的作用也受到了越来越多的重视。本文对减肥手术的术式、疗效、安全性及治疗糖尿病的可能机制进行讨论。

**关键词:** 减肥手术; 2型糖尿病; 肠促胰岛素

侯文芳, 刘国强, 洪天配. 肠促胰岛素在减肥手术治疗肥胖2型糖尿病患者中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(4): 324-328  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/324.asp>

## 0 引言

糖尿病与肥胖密切相关, 约有80%的2型糖尿病患者是肥胖或体质量超质量者<sup>[1]</sup>。减肥手术作为减轻体质量的有效治疗方法, 近年来得到了越来越广泛的应用。相关研究还显示, 接受减肥手术的患者在减轻体质量的同时, 由肥胖引起的其他疾病如糖尿病、高血压、高脂血症、脂肪肝等也相应得到改善。

## 1 减肥手术的分类

减肥手术从原理上大致可以分为3类, 即限制型手术、吸收不良型手术以及联合型手术。

## ■同行评议者

曹志成, 英国生物医学科学研究所院士, 香港伊利沙伯医院临床肿瘤科

1.1 限制型手术 该类手术可在最大程度上减少胃容积, 由此减少食物摄取, 形成早饱. 常见的术式为可调式胃束带术(*adjustable gastric banding*, AGB). 该术式可形成一个小的胃囊和一个可调节的出口, 通过限制患者的进食而达到减质量的效果. 经腹腔镜进行的可调式胃束带术(*laparoscopic adjustable gastric banding*, LAGB)是一种改良型手术, 于1993年设计成功, 1994年正式在欧洲用于临床, 并逐渐推广至全世界, 2001年被美国FDA批准使用.

1.2 吸收不良型手术 小肠旁路手术是将小肠上端40 cm处直接接到末端50 cm处, 可以迅速减轻体质量, 但因术后患者出现慢性腹泻、电解质紊乱、肝硬化等严重的并发症而被弃用<sup>[2]</sup>. 此后提出的胆胰旁路术(*biliopancreatic diversion*, BPD)类似于Billroth II胃大部切除术, 先行胃窦切除, 然后将胃连接至远端250 cm处的小肠, 旷置的小肠再与末端50 cm处的回肠吻合, 这样将小肠消化液与食物首先分流, 到远端小肠才汇合. Marceau和Hess改良了此术式, 即胃大部被切除, 保留胃小弯和胃窦, 十二指肠第一部被切断并连接至远侧250 cm小肠, 胆胰袢吻合至远侧100 cm回肠, 使得共同通路更长, 吸收面积增加, 此术式被称为胆胰旁路-十二指肠转位术<sup>[3]</sup>.

1.3 联合型手术 该术式是限制型与吸收不良型手术相结合的术式, 1967年由Mason首先报道, 其将胃隔出容量为15-30 mL的小胃囊, 并与空肠做吻合口, 类似胃大部分切除手术的Billroth II的术式, 其后因吻合口溃疡、逆行性反流等, 故不断进行了改良. 直至1977年, Griffen等应用胃旁路手术(*Roux-en-Y Gastric Bypass*, GBP)使胃-空肠吻合, 大大减少了反流的发生率, 目前已逐渐成为美国减肥手术的首选术式.

## 2 减肥手术治疗糖尿病的有效性与安全性

近年来, 减肥手术得到了越来越广泛的关注. 多项临床研究显示, 减肥手术不仅可使患者的体质量平稳下降, 而且对于其他相关疾病如糖尿病、高脂血症、高血压及癌症等也有显著的疗效.

Dixon等<sup>[4]</sup>完成的1项随机对照研究将60例合并新诊断2型糖尿病(病程<2年)、体质量指数(BMI)30-40 kg/m<sup>2</sup>的肥胖患者随机分为行LAGB的手术治疗组和改变生活方式的传统治疗组, 比较两组的疗效, 其中糖尿病缓解被定义为在不用药的情况下空腹血糖<7.0 mmol/L、糖化血红蛋白(HbA1C)<6.2%. 2年后手术组的平均BMI

从36.9 kg/m<sup>2</sup>下降到29.5 kg/m<sup>2</sup>, 体质量减轻达20%, 糖尿病缓解率达到73%(22/30); 而传统组的平均BMI只从37.1 kg/m<sup>2</sup>下降到36.6 kg/m<sup>2</sup>, 糖尿病缓解率也只有13%(4/30). Ramos等<sup>[5]</sup>对20例BMI介于20-30 kg/m<sup>2</sup>的2型糖尿病患者行腹腔镜下十二指肠-空肠旷置术的疗效进行了观察, 发现术后3 mo平均BMI从27.1 kg/m<sup>2</sup>明显下降到25 kg/m<sup>2</sup>, 并且至术后6 mo一直维持稳定降低; 与此同时, 空腹血糖和HbA1C水平也出现了明显的下降, 术后6 mo仅有2例患者还需要使用口服降糖药治疗. 尽管如此, 减肥手术在BMI<30 kg/m<sup>2</sup>的患者中的研究数据仍然非常有限. Lee等<sup>[6]</sup>对820例行腹腔镜下GBP的肥胖患者中合并有2型糖尿病或空腹血糖受损的201例患者进行随访发现, 术后1年时患者体质量平均下降32.1%, 术前BMI>35 kg/m<sup>2</sup>的患者中有98.5%血糖恢复正常, 而BMI<35 kg/m<sup>2</sup>的患者则有89.5%血糖恢复正常; 术后5年, 患者体质量和平均血糖水平依然保持平稳.

2004年, Buchwald等<sup>[7]</sup>对136项研究进行Meta分析发现, 基线平均BMI为46.9 kg/m<sup>2</sup>, AGB组患者的额外体质量下降平均为47.5%, GBP组为61.6%, 而BPD组可达到70.1%; 3种不同术式的糖尿病缓解率分别为47.9%、83.7%及98.9%. 除此之外, ≥70%的患者的高脂血症得到改善, 61.7%的患者的高血压得以纠正, 85.7%的患者的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征消失. 2009年, Buchwald等<sup>[8]</sup>进一步对621项研究进行Meta分析显示, 基线平均BMI为47.9 kg/m<sup>2</sup>, 总体的额外体质量减轻55.9%, 总体的糖尿病缓解率78.1%, 额外体质量减轻和糖尿病缓解率按照幅度大小依次为BPD、GBP及AGB, 并且在术后<2年与≥2年时的效果几乎没有差别.

除了减轻体质量、改善血糖和血脂等效应外, 减肥手术还可能降低患者的死亡风险. 美国的1项关于GBP长期疗效的回顾性队列研究显示, 在术后随访平均7.1年内, 手术组因冠心病、糖尿病及癌症的死亡风险较对照组分别下降56%、92%及60%. 进一步分析提示, BMI≥45 kg/m<sup>2</sup>亚组患者的全因死亡风险显著高于BMI<45 kg/m<sup>2</sup>亚组患者, 手术可使BMI≥45 kg/m<sup>2</sup>亚组患者的死亡风险明显降低, 但未能显著降低BMI<45 kg/m<sup>2</sup>亚组患者的死亡风险<sup>[9]</sup>. 另1项来自瑞典的前瞻性对照研究通过平均10.9年的随访发现, 减肥手术组在术后1-2年的体质量减轻最为明显, 并且在术后10年仍然可保持稳

### ■研发前沿

减肥手术对于肥胖2型糖尿病患者远期疗效、获益-风险比以及成本-效益比尚需进行仔细的评估, 相关机制方面的研究仍有待深入开展.

### ■相关报道

Dixon等对50例肥胖2型糖尿病患者接受LAGB术后1年的疗效观察发现, 体质量减轻越明显的患者中糖尿病缓解的几率越高. Ponce等的研究同样证实, 在LAGB术后2年患者中糖尿病的缓解与体质量减轻明显相关.

定, 而常规治疗组体质量下降不足2%. 与常规治疗组相比, 减肥手术组可显著降低累计死亡率, 尤其是心肌梗死和癌症所致的死亡<sup>[10]</sup>.

有趣的是, Service等<sup>[11]</sup>观察了6例GBP术后出现餐后神经低血糖症(neuroglycopenia)的患者, 所有患者均有高胰岛素血症, 除了1例患者存在可疑胰岛素瘤的影像学证据外, 其余患者未见胰岛素瘤的放射学改变. 每位患者行选择性动脉钙刺激试验均为阳性, 并根据试验结果进行胰腺部分切除术, 所有患者术后低血糖症状均消失. 每位患者术后组织学检查均发现胰岛细胞增生症, 其中1例还存在多发性胰岛素瘤. 切除胰腺的免疫组织化学染色可见5例患者在胰腺导管中出现胰岛素阳性细胞. 上述结果提示, GBP可促进胰岛细胞增殖和(或)新生.

尽管减肥手术为糖尿病患者带来了巨大的益处, 但其潜在风险也是不容忽视的. Papasavas等<sup>[12]</sup>对接受腹腔镜下GBP的116名患者进行随访发现, 术后肠梗阻的发生率为10.3%, 上消化道出血为3.4%, 吻合口狭窄3.4%, 残胃穿孔为0.9%. 此外, 其他不良事件还可能有消化性溃疡、吻合口瘘、急性胃扩张等. 甚至有1例患者在术后第1天就因为呼吸循环衰竭而死亡.

减肥手术后另一种常见并发症是倾倒综合征, 可表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐, 甚至头晕、休克, 这可能是由于手术后胃内食物骤然倾倒至十二指肠或空肠所致. 值得注意的是, 这种并发症在糖尿病患者中更容易出现. Padoin等<sup>[13]</sup>对103名接受GBP的肥胖患者进行的1项回顾性研究发现, 49名合并2型糖尿病的肥胖患者术后倾倒综合征的发生率为44.9%, 而54名非糖尿病的肥胖患者则仅为5.6%. 此外, GBP术后还可长期出现多种维生素的缺失<sup>[14]</sup>, 应积极予以补充.

### 3 减肥手术缓解2型糖尿病的机制

3.1 体质量减轻 2型糖尿病的发生与肥胖密切相关, 故体质量减轻最初被认为是减肥术后导致糖尿病缓解的最重要原因. 最明显的例子是LAGB术后患者, 该项手术并没有改变胃肠道的解剖结构, 只是限制了上胃部的容积. Dixon等<sup>[15]</sup>对50例肥胖2型糖尿病患者接受LAGB术后1年的疗效观察发现, 体质量减轻越明显的患者中糖尿病缓解的几率越高. Ponce等<sup>[16]</sup>的研究同样证实, 在LAGB术后2年患者中糖尿病的缓解与体质量减轻明显相关.

另有许多研究显示, 在减肥手术后数天之

内血糖和血清胰岛素水平就可恢复正常, 远远早于体质量减轻的出现时间. Pories等<sup>[17]</sup>于1995年报道了608例病理性肥胖患者行GBP的治疗效果, 其中术前146例患者伴有2型糖尿病, 152例为糖耐量受损; 术后4 mo内, 在体质量下降之前, 83%的2型糖尿病患者和98.7%的糖耐量受损患者在不需任何药物治疗和特殊饮食情况下血糖、血清胰岛素及HbA1C水平恢复正常. Schauer等<sup>[18]</sup>的研究也同样显示, 在接受腹腔镜下GBP的肥胖2型糖尿病患者中, 其空腹血糖和HbA1C水平的下降均明显早于体质量的改变. 上述结果提示, 合并2型糖尿病的肥胖患者行GBP术后出现糖尿病的缓解或治愈, 并不是继发于重度肥胖的减重效果, 而是一种原发的特异性作用.

3.2 摄食减少 在两种不同的减肥手术方式中, AGB对于限制摄食的作用显著强于GBP, 但是AGB术后糖尿病缓解率并不优于GBP. Rubino等<sup>[19]</sup>在GK糖尿病大鼠的研究中发现, 十二指肠-空肠旁路手术(duodenal-jejunal bypass, DJB)并不影响碳水化合物或脂肪的摄入, 但却可以减轻糖尿病; 与行假手术的对照组相比, 在同等摄食和体质量减轻的条件下, DJB手术组仍然显示出了更有效控制血糖的优势. 此外, 张士虎等<sup>[20]</sup>观察GBP对非肥胖型糖尿病大鼠的降糖作用及其与术后饮食量改变的关系同样发现, GBP能显著降低实验大鼠的血糖, 但与GBP术后饮食减少无关. 以上研究说明, 在减肥手术后, 摄食减少和体质量下降与2型糖尿病缓解有关, 但可能却不是糖尿病缓解的最根本原因.

3.3 肠道神经内分泌的变化 胃肠道是重要的内分泌器官, 可以分泌多种胃肠道激素. GBP术后食物绕过转流区较早地刺激远端空肠和回肠, 胃肠道内分泌激素改变对糖代谢的调节作用是减肥手术治疗糖尿病的重要机制之一. 因此, 目前认为远端空肠和回肠过早接触食物和(或)胃、十二指肠和空肠上段旷置与糖尿病病情的改善相关, 由此出现了后肠道假说(hindgut hypothesis)和前肠道假说(foregut hypothesis)两种理论.

3.3.1 后肠道假说: 食物快速接触下段小肠, 营养物质刺激肠道内分泌激素的合成和(或)分泌增加, 通过肠道-胰岛轴调控胰岛β细胞功能, 增加胰岛素的合成和(或)释放, 并可改善外周组织对胰岛素敏感性. 其中研究较多的是胰升糖素样肽-1(GLP-1), GLP-1是一种重要的肠促胰岛素(incretin), 主要由末端空肠、回肠及结肠的L细



胞分泌. 已经证实, GLP-1的受体在人类和啮齿动物的 $\beta$ 细胞中均有表达, GLP-1可诱导胰岛素的合成和释放. GLP-1和GLP-1受体激动剂不仅可以促进胰岛 $\beta$ 细胞的增殖和新生, 还可以抑制 $\beta$ 细胞的凋亡, 从而增加糖尿病动物的 $\beta$ 细胞总量( $\beta$  cell mass), 改善 $\beta$ 细胞的功能. GLP-1除了葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌外, 还具有抑制胰升糖素分泌、延迟胃排空、抑制食欲、改善胰岛素敏感性等多种生物学功能<sup>[21]</sup>. 抑胃肽或称葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)是另一种重要的肠促胰岛素. GIP由十二指肠和空肠的K细胞分泌, 具有强烈的葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用. 研究显示, GIP不仅可以促进第一时相胰岛素分泌、改善胰岛素敏感性, 还具有促进GLP-1的分泌、抑制胃酸分泌等作用<sup>[22]</sup>.

2007年, Laferrère等<sup>[23]</sup>观察了8例合并2型糖尿病的肥胖妇女患者在行GBP术后1 mo, 不仅口服葡萄糖刺激的GLP-1和GIP分泌水平增加, 口服葡萄糖耐量试验与相同血糖水平的静脉注射葡萄糖耐量试验的胰岛素曲线下面积差值也恢复到正常水平, 提示减肥手术可使肠促胰岛素效应恢复正常. 另有研究表明, GBP术后高胰岛素钳夹试验显示胰岛素抵抗并未明显改善或仅有轻微改善<sup>[24,25]</sup>, 因此推断GBP改善2型糖尿病的机制是通过增加胰岛素分泌来克服胰岛素抵抗<sup>[26]</sup>. 高宏凯<sup>[27]</sup>的研究显示, 保留全胃的GBP手术具有较好的控制血糖水平作用; 食物转流的效应部位是远段空肠和回肠; GBP手术可能通过刺激小肠L细胞, 增加回肠胰升糖素原mRNA合成, 提高血清GLP-1水平, 通过肠道-胰岛轴调控血糖水平. 关于减肥手术后GIP水平变化的报道相对较少, 且结论不一. Clements等<sup>[28]</sup>的报道显示, 在GBP术后数月GIP的水平并无明显变化, 这与Laferrère等报道的GIP水平增高不一致.

其他非肠促胰岛素的肠道神经内分泌激素在减肥手术后也有变化. 如多肽YY(peptide YY, PYY), 其同样是在进餐后由远端小肠的L细胞分泌, 可以抑制食欲, 促进早饱, 延缓胃排空. Morínigo等<sup>[29]</sup>发现重度肥胖患者(BMI  $47.4 \text{ kg/m}^2 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$ )在接受GBP术前, GLP-1和PYY对摄食的反应明显下降. 术后6 mo, 尽管患者仍为肥胖状态(BMI  $43.6 \text{ kg/m}^2 \pm 7.8 \text{ kg/m}^2$ ), 但其GLP-1和PYY对标准餐刺激的反应明显加强. Ghrelin主要由胃底和近端小肠分泌, 可以促进食欲, 增加食物摄入, 抑制胰岛素分泌. 关于GBP术后Ghrelin的变化, 目前的研究结果不一<sup>[30,31]</sup>.

因此, 有关PYY、Ghrelin等其他胃肠道激素在减肥手术后糖尿病缓解中的作用, 尚待进一步阐明.

3.3.2 前肠道假说: 手术使食物绕过十二指肠和近侧空肠, 阻止未知的“抗肠促胰岛素因子”或“胰岛素抵抗因子”从前肠道的释放. 为了证实前肠道假说, Rubino等<sup>[19]</sup>将12周龄的2型糖尿病动物模型GK大鼠随机分为两组, 分别实施十二指肠-空肠旁路术(duodenal-jejunal bypass, DJB)和胃空肠吻合术(gastrojejunostomy, GJ). 术后每天监测体质量的变化, 并在术后10 d进行口服葡萄糖耐量试验. 第1次手术后4 wk时进行第2次手术, 即GJ组将胃与十二指肠分离, 使近端小肠旷置; 而GJB组将胃与十二指肠吻合, 使旷置的近端小肠再开放. 第2次手术后1 wk再次行口服葡萄糖耐量试验. 结果发现, 与对照组相比, 手术组的大鼠摄食和体质量增加均较少, DJB组大鼠第1次手术后有更好的血糖控制, 而GJ组大鼠的血糖则无明显改善. 第2次手术后惊奇地发现, GJ组大鼠近端小肠再旷置后, 其糖耐量异常情况得到了明显的改善; 而DJB组大鼠近端小肠再开放后则出现了糖耐量的再次恶化. 上述结果提示, 近端小肠在血糖调节中可能起着重要作用, 近端小肠可能存在某些尚未阐明的“抗肠促胰岛素因子”.

## 4 结论

肥胖和2型糖尿病的患病率均呈逐年增加的趋势, 与其相关的各种并发症严重影响了患者的生活质量和生存机会. 在治疗性生活方式改变和降糖药物治疗不能达到满意疗效的情况下, 减肥手术为重度肥胖的2型糖尿病患者提供了一种治疗的选择. 有关减肥手术缓解糖尿病的机制, 除了体质量减轻、摄食减少外, 肠促胰岛素可能发挥重要的作用. 然而, 减肥手术对于肥胖2型糖尿病患者的远期疗效、获益-风险比以及成本-效益比尚需进行仔细的评估, 相关机制方面的研究仍有待深入开展.

## 5 参考文献

- 1 Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999: diabetes and obesity. *Diabetes Care* 2000; 23: 118-124
- 2 Hocking MP, Duerson MC, O'Leary JP, Woodward ER. Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med* 1983; 308: 995-999
- 3 Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion

## ■应用要点

在治疗性生活方式改变和降糖药物治疗不能达到满意疗效的情况下, 减肥手术为重度肥胖的2型糖尿病患者提供了一种治疗的选择.

# 同行评价

本文行文简洁, 参考价值较好, 若能对减肥手术治疗肥胖2型糖尿病患者获益-风险作更深入讨论, 将对读者更有裨益。

- with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22: 947-954
- 4 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316-323
- 5 Ramos AC, Galvão Neto MP, de Souza YM, Galvão M, Murakami AH, Silva AC, Canseco EG, Santamaría R, Zambrano TA. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI<30 kg/m<sup>2</sup> (LBMJ). *Obes Surg* 2009; 19: 307-312
- 6 Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m<sup>2</sup>. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 945-952
- 7 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737
- 8 Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.e5
- 9 Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-761
- 10 Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752
- 11 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; 353: 249-254
- 12 Papasavas PK, Hayetian FD, Caushaj PF, Landreneau RJ, Maurer J, Keenan RJ, Quinlin RF, Gagné DJ. Outcome analysis of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. The first 116 cases. *Surg Endosc* 2002; 16: 1653-1657
- 13 Padoin AV, Neto MG, Moretto M, Barancelli F, Schroer CE, Mottin CC. Obese Patients with Type 2 Diabetes Submitted to Banded Gastric Bypass: Greater Incidence of Dumping Syndrome. *Obes Surg* 2009; 19: 1481-1484
- 14 Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM, Mendonça S, Pajekci D, Mancini M, Carrilho FJ. Long-Term Nutritional Outcome After Gastric Bypass. *Obes Surg* 2009 Aug 25. [Epub ahead of print]
- 15 Dixon JB, O'Brien PE. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care* 2002; 25: 358-363
- 16 Ponce J, Haynes B, Paynter S, Fromm R, Lindsey B, Shafer A, Manahan E, Sutterfield C. Effect of Lap-Band-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Obes Surg* 2004; 14: 1335-1342
- 17 Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. 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; discussion 350-352
- 18 Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238: 467-484; discussion 84-85
- 19 Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. 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* 2006; 244: 741-749
- 20 张士虎, 苗毅. 胃旁路术对非肥胖型糖尿病大鼠的降糖作用. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2006; 26: 176-179
- 21 Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439
- 22 Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept* 2002; 107: 1-13
- 23 Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart AB, Olivan B. 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* 2007; 30: 1709-1716
- 24 Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, Ferrannini E. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005; 118: 51-57
- 25 Gastaldi G, Russell A, Golay A, Giacobino JP, Habicht F, Barthassat V, Muzzin P, Bobbioni-Harsch E. Upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator gene (PGC1A) during weight loss is related to insulin sensitivity but not to energy expenditure. *Diabetologia* 2007; 50: 2348-2355
- 26 Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 574-579
- 27 高宏凯. 胃转流手术治疗2型糖尿病. *药品评价* 2008; 5: 172-174
- 28 Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal changes after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* 2004; 70: 1-4; discussion 4-5
- 29 Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, Delgado S, Casamitjana R, Vidal J. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1735-1740
- 30 Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630
- 31 Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1594-1602