

Obesità grave e insulino resistenza.

Risoluzione indotta dalla diversione biliopancreatica indipendentemente dalla gastroresezione o gastroconservazione associata



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 201-207

Ernesto Di Betta, Francesco Mittempergher, Carmen Terraroli, Eleonora Valloncini, Bruno Salerni

Cattedra di Chirurgia Generale, Università degli Studi di Brescia – 1° Divisione di Chirurgia Generale, Spedali Civili di Brescia (Direttore: Prof. B. Salerni).

Severe obesity and insulin resistance. Result obtained by the bilio-pancreatic diversion independently for an associated gastroresection or gastropreservation

INTRODUCTION: Type 2 diabetes is the paradigm of an obesity-related disease. In most cases it exists because of the obesity and will disappear with weight loss.

AIM OF THIS STUDY: To evaluate the glycaemic control in obese patients after two malabsorptive procedure, the bilio-pancreatic diversion with ad hoc stomach resection (BPD-AHS) and the bilio-pancreatic diversion with transitory gastric restriction (BPD-TGR).

MATERIAL AND METHODS: The effect of weight loss following malabsorptive procedures was studied on 38 patients operated on between the May 1999 and July 2002. Ten patients were diabetes 2 type (group A, 4 patients with oral antidiabetic therapy and 6 with insulin therapy; mean BMI: 49.4 ± 8.2 Kg/m²), 18 patients were glucose intolerance (group B; mean BMI: 48.2 ± 6.4 Kg/m²) and 10 patients were in normal glycaemic control (group C; mean BMI: 51.2 ± 8.3 Kg/m²). Five patients in group A were operated on BPD-AHS and 5 patients on BPD-TGR. Ten patients in the group B were operated on BPD-AHS and 8 patients on BPD-TGR. After 3 months from the malabsorptive procedure group A patients stopped antidiabetic (mean BMI was: 42.3) and group B patients had normal values of glucose and insulin (mean BMI: 41.8). No significant statistically differences were observed in terms of glycaemic control, BMI and Excess Weight Loss (EWL%), comparing the two malabsorptive procedure.

RESULTS: Weight loss after both BPD-AHS and BPD-TGR had a beneficial and durable effect on the fasting plasma glucose and serum insulin levels in diabetic and non-diabetic obese patients. The gastric procedure did not change the glycaemic control.

KEY WORDS: Body Mass Index, Insulin resistance, Type 2 diabetes.

Introduzione

Il diabete, l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie rappresentano alcune delle condizioni più frequentemente associate all'obesità. In particolare il paziente obeso presenta alterazioni metaboliche ed emodinamiche che possono portare ad un'intolleranza glucidica o al diabete franco nell'ambito della cosiddetta sindrome da insulino-resistenza¹. Alcuni studi epidemiologici indicano che l'iperinsulinemia, indice di insulino-resistenza, costituisce un fattore indipendente di rischio cardio-vascolare, che migliora con la perdita di peso^{2,3}.

La valutazione di tale insulino-resistenza è oggi eseguita attraverso l'impiego di modelli quali l'HOMA (homeostatic model assessment) e il QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) impiegati nei più recenti studi clinici quali indicatori nel confronto con le patologie associate all'obesità patologica^{4,5}.

Gli interventi chirurgici malassorbitivi proposti per l'obesità patologica sono in grado di normalizzare i valori glicemici nei pazienti obesi affetti da intolleranza glucidica o da diabete mellito di secondo tipo⁶. Non esiste ad oggi alcun altro trattamento del diabete nei pazienti obesi in grado di raggiungere un tale risultato.

Scopo del presente studio è di valutare l'influenza della diversione biliopancreatica (biliopancreatic diversion, BPD) sull'omeostasi glucidica nei pazienti obesi affetti da intolleranza glucidica e da diabete di II tipo e di verificare se il provvedimento gastrico associato alla BPD sia in grado di esplicare un'azione indipendente.

Pervenuto in Redazione Settembre 2005. Accettato per la pubblicazione Aprile 2006.

Per la corrispondenza: Dr. Ernesto Di Betta, Cattedra di Chirurgia Generale - Università degli Studi di Brescia, 1° Divisione di Chirurgia Generale, Spedali Civili Brescia, P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia.

Casistica e metodi

Abbiamo eseguito uno studio prospettico su 38 pazienti affetti da obesità patologica, sottoposti dal maggio 1999 al luglio 2002 ad intervento malassorbitivo con diversione bilio-pancreatica. Dieci pazienti erano affetti da diabete mellito di II tipo (gruppo A), 18 pazienti erano affetti da intolleranza glucidica (gruppo B) e 10 pazienti, con una normale omeostasi glucidica, sono stati considerati come controlli (gruppo C).

La diagnosi di diabete, di intolleranza glucidica o di euglicemia è stata formulata dopo test da carico glucidico (OGTT) in accordo con i criteri dell'American Diabetes Association ⁷.

Il follow-up bio-umorale è stato eseguito a 3, 12 e 24 mesi dall'intervento chirurgico, valutando anche l'andamento del calo ponderale, quantificato come perdita percentuale del sovrappeso iniziale (EW%L).

L'intervento chirurgico malassorbitivo a cui abbiamo sottoposto i pazienti obesi è stata la BPD con confezionamento di un tratto alimentare di 200 cm e di un tratto biliopancreatico costituito dal restante piccolo intesti-

no anastomizzato a 50 cm dalla valvola ileocecale. La BPD è stata associata a resezione gastrica (ad hoc stomach resection, AHS) (Fig. 1), modulandone l'entità in funzione soprattutto del sovrappeso iniziale del paziente, ma anche in funzione dell'età, delle abitudini alimentari pre-operatorie e della compliance post-operatoria prevista ⁸. Negli altri casi la BPD è stata associata a conservazione del bulbo duodenale associata alla gastroplastica verticale secondo Mason resa reversibile dall'applicazione di neopiloro in polidissanone (PDS) calibrandone la circonferenza su sonda gastrica da 36 CH (BPD-TGR) (Fig. 2). Viene conservato il bulbo duodenale (circa 5 centimetri) con il confezionamento dell'anastomosi transmesocolica termino-laterale o termino-terminale isoperistaltica tra lo stesso e il tratto ileale distale ⁹.

La concentrazione a digiuno o dopo carico di glucosio della glicemia è stata misurata con il metodo della glucosio ossidasi entro 1 ora dal prelievo utilizzando un analizzatore automatico (Olympus AU640 Medicon®). L'insulinemia a digiuno è stata ottenuta attraverso una valutazione specifica immunochimica che non riconosce la proinsulina (Abbott IMX System, Dainabot, Tokyo, Japan®).

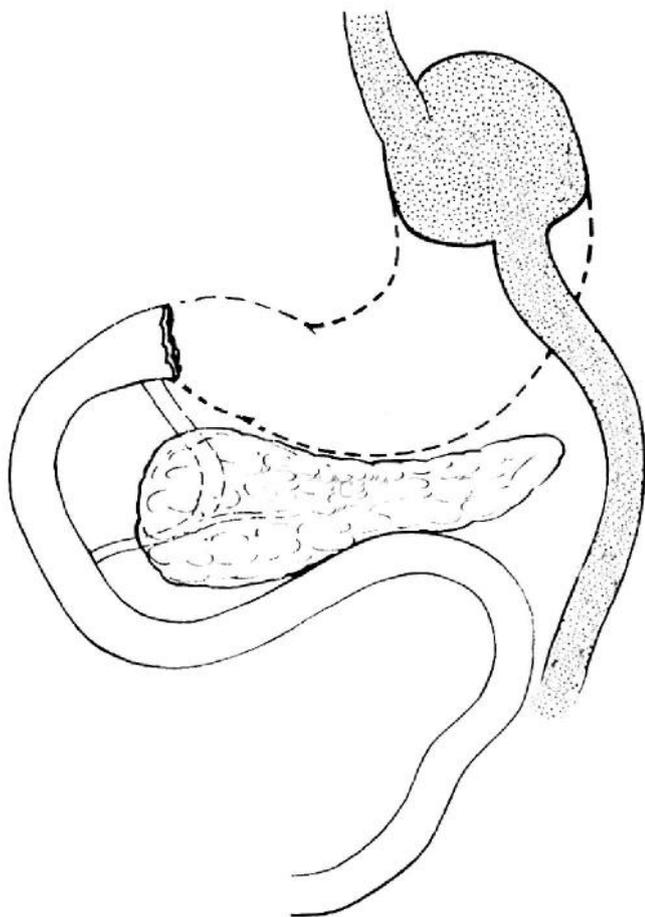


Fig. 1: Diversione biliopancreatica associata a resezione gastrica (Biliopancreatic diversion "ad hoc stomach"; BPD-AHS).

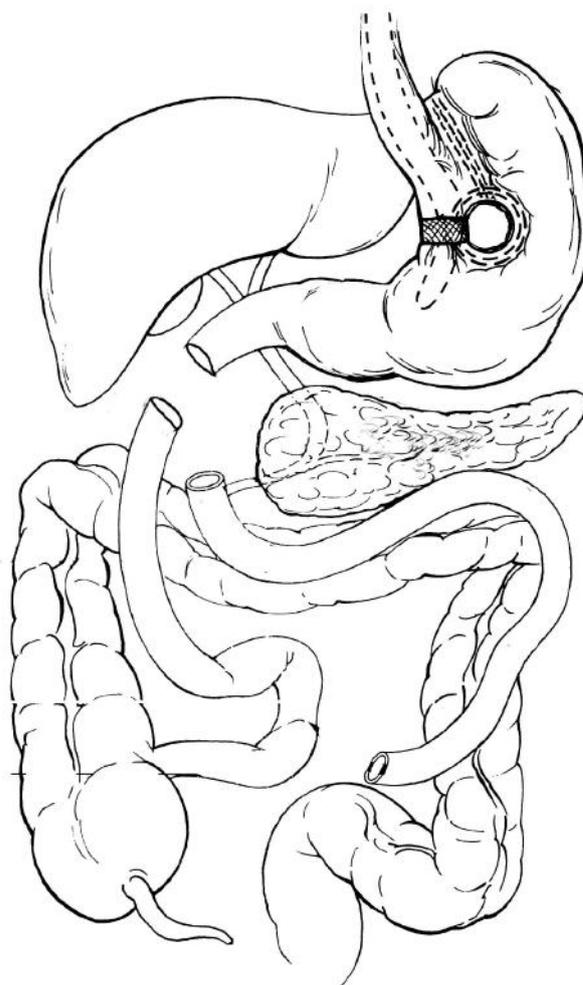


Fig. 2: Diversione biliopancreatica associata a gastrorestrizione transitoria (Biliopancreatic Diversion-Transitory Gastric Restriction; BPD-TGR).

La valutazione della sensibilità all'insulina è ottenuta dall'impiego dell'indice quantitativo di sensibilità all'insulina (QUICKI) ottenuto dall'applicazione della seguente formula:

$$1/\log(\text{insulinemia a digiuno}) + \log(\text{glicemia a digiuno})$$

Un secondo parametro valutativo è stato l'Homeostatic Model Assessment (HOMA) ottenuto dalla formula:

$$(\text{glicemia a digiuno}) \times (\text{insulinemia a digiuno})/22,5$$

L'analisi statistica è stata effettuata mediante test parametrici attraverso la valutazione del t di Student. La significatività statistica è stata considerata con $p < 0,05$.

Risultati

I dati relativi all'età, al rapporto maschi/femmine e i dati pre-operatori riguardanti il peso corporeo medio, il BMI (Body Mass Index), il peso ideale (IW), l'eccesso del peso ponderale medio (EW) sono riportati nella Tab. I. In particolare nel gruppo A, 6 pazienti erano in terapia con antidiabetici orali mentre 4 pazienti erano insulino-dipendenti. Il periodo medio dalla diagnosi di diabete di II tipo era di 26 mesi.

Tutti i pazienti hanno portato a termine il follow-up di 24 mesi prefissato dallo studio.

I dati bioumorali e l'andamento dell'HOMA e del QUICKI nel periodo di follow-up sono rappresentati nella Tab. II.

TABELLA I - Confronto dei dati pre-operatori nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica affetti da diabete (gruppo A), intolleranza glucidica (gruppo B) e di controllo (gruppo C).

	Gruppo A (n=10) (media ± D.S.)	Gruppo B (n=18) (media ± D.S.)	Gruppo C (n=10) (media ± D.S.)
Età (anni)	36,5 (range: 24-54)	34,2 (range: 23-56)	34,8 (range: 21-57)
Rapporto maschi/femmine	3/7	4/14	2/8
Peso corporeo medio (Kg)	129,3 ± 16,5	125,8 ± 18,6	133,2 ± 23,4
BMI (Kg/m ²)	49,4 ± 8,2	48,2 ± 6,4	51,2 ± 8,3
IW (Kg)	58,3 ± 4,2	57,4 ± 3,7	60,1 ± 3,2
EW (Kg)	69,2 ± 13,8	67,3 ± 11,3	72,4 ± 20,1
Glicemia a digiuno (mmol/l)	10,8 ± 0,76	6,5 ± 0,18	4,5 ± 0,12
Insulinemia a digiuno (pmol/l)	176,5 ± 21,5	165,2 ± 16,8	78,4 ± 12,8
QUICKI	0,267 ± 0,003	0,293 ± 0,008	0,352 ± 0,004
HOMA	8,41 ± 0,56	4,68 ± 0,34	1,56 ± 0,21
BPD-AHS	5	11	6
BPD-TGR	5	7	4

Legenda:

BMI = Body Mass Index; IW = Ideal weight; EW = Excess Weight; QUICKI = Quantitative Insuline Check Index; HOMA = Homeostatic Model Assessment; BPD-AHS = Diversione Bilio-Pancreatica associata a Ad-Hoc Stomach; BPD-TGR = Diversione Bilio-Pancreatica associata a Gastrorestrizione transitoria

TABELLA II - Andamento degli indici metabolici e di insulino-resistenza nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica affetti da diabete (gruppo A), intolleranza glucidica (gruppo B) e di controllo (gruppo C).

	Gruppo A (n=10)			Gruppo B (n=18)			Gruppo C (n=10)		
	3 mesi	12 mesi	24 mesi	3 mesi	12 mesi	24 mesi	3 mesi	12 mesi	24 mesi
Glicemia a digiuno (mmol/l)	5,2±0,14	4,6±0,18	4,5±0,21	4,9±0,14	4,3±0,12	4,3±0,18	4,3±0,11	3,9±0,09	4,2±0,11
Insulinemia a digiuno (pmol/l)	46±11,4	38,8±14,2	37,2±12,9	45,2±12,4	43,6±14,7	42,3±14,6	36,6±9,7	34,7±6,4	38,4±7,4
QUICKI	0,387±0,01	0,378±0,02	0,346±0,01	0,378±0,03	0,376±0,02	0,384±0,04	0,395±0,03	0,382±0,02	0,391±0,02
HOMA	1,06±0,21	0,77±0,12	0,74±0,11	0,98±0,15	0,83±0,14	0,90±0,13	0,69±0,12	0,60±0,13	0,71±0,16

Abbiamo osservato un rapido miglioramento della glicemia a digiuno e dell'insulinemia a digiuno sia nel gruppo A che nel gruppo B già dopo i primi 3 mesi dall'intervento chirurgico, mentre i valori sono restati costantemente simili ai valori pre-operatori nel gruppo C. Anche gli indici di insulino-resistenza si sono modificati rapidamente raggiungendo i valori di normalità dopo 3 mesi dall'intervento.

Per quanto riguarda nello specifico i pazienti del Gruppo A, tutti i pazienti hanno sospeso l'utilizzo dell'antidiabetico orale o dell'insulina già dopo pochi mesi dall'intervento malassorbitivo (2,6 mesi in media).

Il calo del BMI e dell'EW%L è risultato sovrapponibile nei 3 gruppi come si vede nelle Fig. 3 e 4. Anche per queste variabili si è osservato un calo più rapido dopo i primi 6 mesi che tende a stabilizzarsi dopo il primo anno dall'intervento.

Abbiamo analizzato l'influenza del tipo di intervento malassorbitivo sull'andamento del calo ponderale, della

glicemia e dell'insulinemia a digiuno senza osservare differenze statisticamente significative per quanto riguarda il calo ponderale (Figg. 5 e 6).

I risultati in termini di riduzione della glicemia e dell'insulinemia nei pazienti con diabete o con intolleranza glucidica sono riportati nella Tab. III. In particolare abbiamo osservato un rapido calo della glicemia e dell'insulinemia, normalizzatesi dopo 3 mesi dall'intervento chirurgico senza una differenza statisticamente significativa tra i pazienti sottoposti a BPD-AHS o a BPD-TGR. Entrambe le tecniche chirurgiche hanno garantito a tutti i pazienti la sospensione dei farmaci antidiabetici orali.

Per quanto riguarda la morbilità non abbiamo riscontrato nessun caso di complicanza grave dopo intervento di BPD-AHS, mentre abbiamo riscontrato un caso di pancreatite acuta necrotico-emorragica dopo BPD-TGR. Non abbiamo riscontrato mortalità post-operatoria. Non abbiamo eseguito restaurazioni né revisioni.

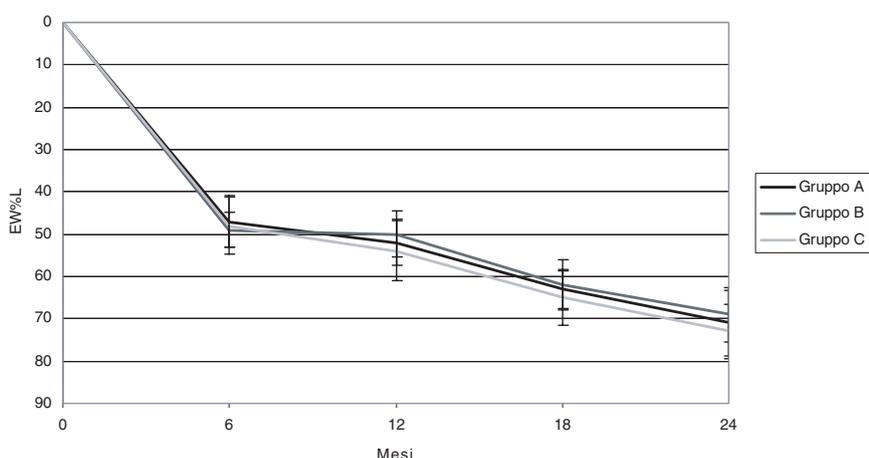


Fig. 3: Andamento del EW%L nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica affetti da diabete (gruppo A), intolleranza glucidica (gruppo B) e di controllo (gruppo C).

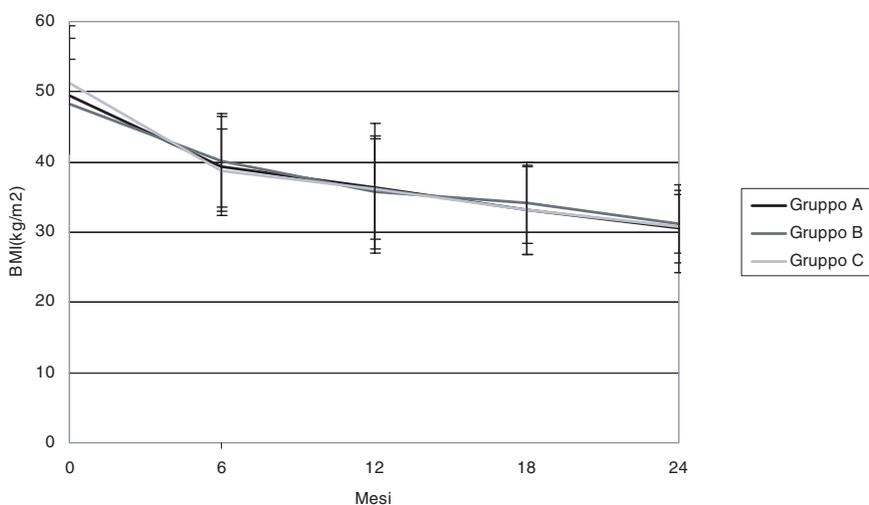


Fig. 4: Andamento del BMI nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica affetti da diabete (gruppo A), intolleranza glucidica (gruppo B) e di controllo (gruppo C).

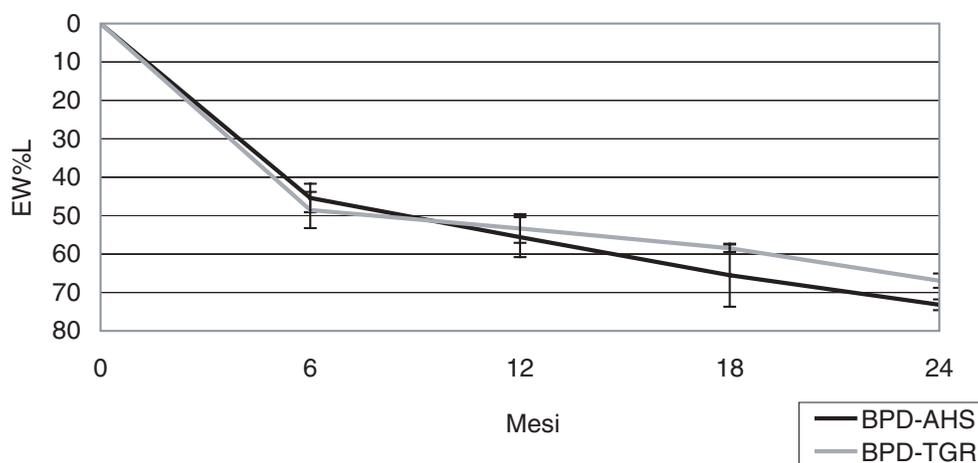


Fig. 5: Andamento del EW%L nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica con resezione gastrica (BPD-AHS; n=22) oppure preservazione del bulbo duodenale e gastroplastica verticale transitoria (BPD-TGR; n=16).

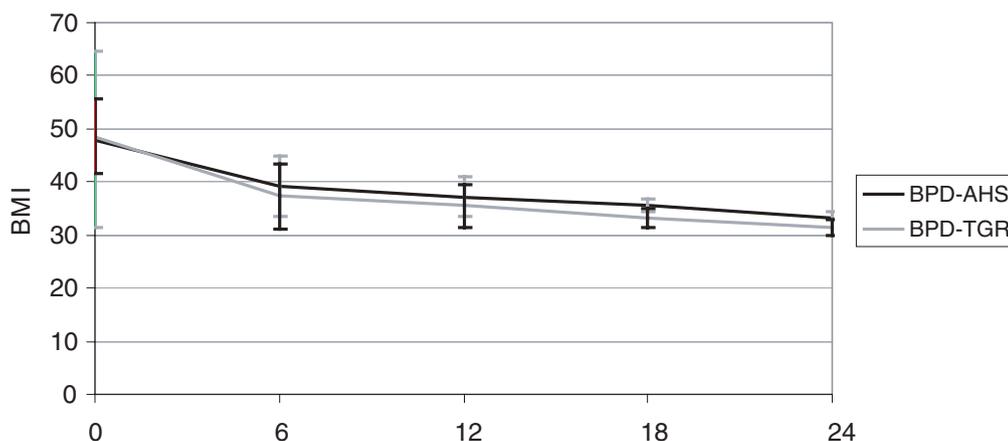


Fig. 6: Andamento del BMI nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica con resezione gastrica (BPD-AHS; n=22) oppure preservazione del bulbo duodenale e gastroplastica verticale transitoria (BPD-TGR; n=16).

Discussione

Attualmente non esiste una cura specifica per il diabete mellito, ma si è in grado esclusivamente di limitarne le complicanze mediante un attento controllo dell'iperglicemia ¹⁰.

Il diabete è frequentemente correlato con una condizione di obesità a sua volta gravata da un aumentato rischio di mortalità soprattutto per problematiche cardiovascolari ¹¹⁻¹³, direttamente proporzionale all'entità dell'obesità e indirettamente con l'età del paziente ^{14,15}.

Studi epidemiologici hanno evidenziato come l'obesità costituisca un significativo fattore di rischio per il diabete di II tipo direttamente proporzionale al BMI ¹⁶ e come il 41% dei pazienti con obesità patologica presentino anomalie nel controllo glicemico ³. Field AE e Coll. ¹⁷ hanno analizzato una popolazione di obesi con un BMI > 35 e un follow-up di 10 anni ed ha osservato un rischio relativo di sviluppare un diabete di II

tipo 23 e 17 volte maggiore (rispettivamente per il sesso maschile e quello femminile) rispetto alla popolazione di controllo con BMI compreso tra 18,5 e 24,9.

La chirurgia bariatrica malassorbitiva costituisce in questi pazienti la miglior prevenzione allo sviluppo del diabete di II tipo e un'efficace cura quando esso è già presente ^{16,27-32}.

Abbiamo infatti osservato una normalizzazione degli indici di resistenza insulinica già a 3 mesi dall'intervento sia nei pazienti con intolleranza glucidica che in quelli con diabete di II tipo. Questi ultimi hanno potuto sospendere la terapia con antidiabetici orali o con insulina già dopo pochi mesi dall'intervento con un controllo glicemico ottimale e costante a distanza di 2 anni (Tab. II). Il confronto dell'andamento della resistenza insulinica (Tab. II) e del calo ponderale (Fig. 3) ci induce a confermare che la diversione biliopancreatica è in grado di normalizzare la resistenza insulinica indipendentemente dal calo ponderale. La normalizzazione della resistenza

TABELLA III – Andamento degli indici metabolici e di insulino-resistenza nei pazienti obesi sottoposti a diversione biliopancreatica affetti da diabete (gruppo A), intolleranza glucidica (gruppo B) differenziati in base al tipo di intervento chirurgico malassorbitivo: diversione bilio-pancreatica con resezione gastrica (BPD-AHS) oppure diversione biliopancreatica con preservazione del bulbo duodenale e gastroplastica verticale transitoria (BPD-TGR)

	Gruppo A (n=10)						Gruppo B (n=18)					
	BPD-AHS (n=5)			BPD-TGR (n=5)			BPD-AHS (n=10)			BPD-TGR (n=8)		
	3 mesi	12 mesi	24 mesi	3 mesi	12 mesi	24 mesi	3 mesi	12 mesi	24 mesi	3 mesi	12 mesi	24 mesi
Glicemia a digiuno (mmol/l)	5,1±0,16	4,3±0,13	4,5±0,14	5,3±0,11	4,8±0,21	4,4±0,26	4,9±0,14	4,3±0,12	4,3±0,18	4,7±0,11	4,1±0,09	4,2±0,11
Insulinemia a digiuno (pm/l)	44±10,8	39,2±13,7	36,8±10,5	47,8±11,1	36,8±14,9	39,2±13,9	45,2±12,4	43,6±14,7	47,3±14,6	44,6±7,7	37,7±6,9	39,4±5,4
QUICKI	0,3810±0,03	0,372±0,03	0,341±0,02	0,391±0,01	0,380±0,02	0,351±0,02	0,378±0,03	0,376±0,02	0,384±0,04	0,385±0,02	0,380±0,03	0,388±0,02
HOMA	0,99±0,12	0,75±0,14	0,71±0,18	1,12±0,12	0,76±0,13	0,76±0,16	0,97±0,18	0,81±0,14	0,90±0,13	0,93±0,14	0,68±0,17	0,73±0,18

insulinica si è verificata già a 3 mesi dall'intervento chirurgico, in presenza di un calo ponderale appena iniziale ($24,2 \pm 5,2\%$). Inoltre tutti i pazienti affetti da diabete di II tipo hanno sospeso la terapia entro i primi 3 mesi dall'intervento.

Il confronto dei risultati tra la BPD-AHS e la BPD-TGR (Tab. III) ha evidenziato che la procedura gastrica associata alla BPD (gastroresezione o gastrorestrizione transitoria) non esercita un'azione indipendente nei confronti del miglioramento dell'omeostasi glucidica. Sarebbe quindi la BPD stessa in grado di normalizzare l'omeostasi glucidica nei pazienti obesi mediante la variazione del pattern di secrezione degli ormoni gastrointestinali secondario all'esclusione del transito di cibo dal tratto duodeno-digiunale ed al contatto precoce del cibo incompletamente digerito a livello ileale.

La BPD induce infatti un decremento dei livelli sierici di leptina³⁰ evitando la stimolazione del cibo a carico della mucosa duodeno-digiunale e la conseguente increzione di fattori ancora ignoti in grado di indurre resistenza alla leptina e quindi di incrementarne i livelli³⁰. È dimostrato infatti che la leptina è in grado di alterare direttamente o indirettamente l'omeostasi glucidica³¹. La BPD è in grado anche di incrementare i livelli ematici di GLP1 (glucagone like peptide-1), ormone trofico nei confronti del pancreas endocrino, prodotto dall'ileo distale in risposta al contatto del cibo indigerito.

Dal momento che la normalizzazione della resistenza insulinica indotta dalla BPD è risultata indipendente dall'antrectomia associata, segnaliamo la possibilità di una DBP con provvedimento gastrorestrittivo transitorio in grado di assicurare risultati sovrapponibili alla BPD-AHS³³.

Riteniamo inoltre che i pazienti con intolleranza gluci-

dica o con diabete di II tipo portatori di obesità moderata ($BMI \leq 35$) potrebbero essere sottoposti a BPD con conservazione duodenale senza provvedimenti di gastrorestrizioni seppure transitori. Tale provvedimento, come già segnalato³⁰, sarebbe in grado di indurre un calo ponderale modesto ma risolverebbe l'alterazione dell'omeostasi glucidica.

Riassunto

Il paziente obeso presenta alterazioni metaboliche ed emodinamiche che possono portare ad un intolleranza glucidica o al diabete franco nell'ambito della cosiddetta sindrome da insulino-resistenza vascolare, che migliora con la perdita di peso^{2,3}. La valutazione di tale insulino-resistenza è oggi eseguita attraverso l'impiego di modelli quali l'HOMA (homeostatic model assessment) e il QUICKI (quantitative insuline sensitivity check index) impiegati nei più recenti studi clinici quali indicatori nel confronto con le patologie associate all'obesità patologica^{4,5}.

Gli interventi chirurgici malassorbitivi proposti per l'obesità patologica sono in grado di normalizzare i valori glicemici nei pazienti obesi affetti da intolleranza glucidica o da diabete mellito di secondo tipo⁶. Non esiste ad oggi alcun altro trattamento del diabete nei pazienti obesi in grado di raggiungere un tale risultato.

Scopo dello studio è di valutare l'influenza della diversione biliopancreatica (biliopancreatic diversion, BPD) sull'omeostasi glucidica nei pazienti obesi affetti da intolleranza glucidica e da diabete di II tipo e di verificare se il provvedimento gastrico associato alla BPD sia in grado di esplicare un'azione indipendente.

Bibliografia

- 1) Kahn BB, Flier JS: *Obesity and insulin resistance*. J Clin Invest 2000; 106:473-81.
- 2) De Fronzo RA: *Pathogenesis of type 2 diabetes metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes*. Diabetes Rev 1997; 5:177-269.
- 3) Buffington CK, Cowan GS: *Gastric bypass in the treatment of diabetes, hypertension and lipid/lipoprotein abnormalities of the morbidly obese*. Update: surgery for the morbidly obese patient 2000: 434-49 Eds Toronto, FD- Communications.
- 4) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann AD, Sullivan G, Quon MJ: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85:2402-410.
- 5) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man*. Diabetologia 1985; 28:412-19.
- 6) Buchwald H, Buchwald JN: *Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000 (Collective review)*. Obes Surg 2002; 12:705-17.
- 7) Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 1997; 20:1183-197.
- 8) Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Banchieri G, Simonelli A: *Biliopancreatic Diversion*. World J Surg 1998; 22:936-48.
- 9) Vassallo C, Negri L, Della Valle A, Salvaneschi M, Vegezzi C, Griziotti A, Dono C, Mussi P, Bausardo MG, Pietrobono P: *Biliopancreatic diversion with transitory gastroplasty preserving duodenal bulb: 3 years experience*. Obes Surg 1997; 7(1):30-3.
- 10) Rubino F, Gagnè M: *Potential of surgery for curing type II diabetes mellitus*. Ann Surg 2002; 236(5):554-59.
- 11) Poirier P, Eckel RH: *Obesity and cardiovascular disease*. Curr Atheroscler Rep 2002; 4:448-53.
- 12) Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Steven J, Vanitallie TB: *Annual deaths attributable to obesity in the USA*. JAMA 1999; 282:1530-538.
- 13) Drenick EJ, Bale JS, Seltzer F, Johnson DG: *Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men*. JAMA 1980; 243:443-45.
- 14) Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz JA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE: *Body weight and mortality among women*. N Engl J Med 1995; 333:677-85.
- 15) Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL: *The effect of age on the association between Body Mass Index and mortality*. N Engl J Med 1998; 338:1-7.
- 16) Colditz JA, Willett WC, Rottnitzky A, Manson JE: *Weight gain as risk factor for clinical diabetes mellitus in women*. Ann Intern Med 1995; 122:481-86.
- 17) Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz JA: *Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a ten period*. Arch Intern Med 2001; 161:1581-586.
- 18) Brunzel JD, Roberson RP, Lerner RL, Hazard WR, Ennsinck JW, Bierman EL, Porte DJr: *Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests*. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42:222-29.
- 19) Weir GC, Bonner-Weir S: *Insulin secretion in non insulin dependent diabetes mellitus*. In *Diabetes Mellitus* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2000; 595-603.
- 20) Kahn SE: *The importance of b-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab: 2001; 86:4047-058.
- 21) Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest: 1999; 104:787-94.
- 22) Cowan GS, Buffington CK: *Significant changes in blood pressure, glucose and lipids with gastric bypass surgery*. World J Surg, 1998; 22:986-93.
- 23) Smith SC, Edwards CB, Goodman GN: *Changes in diabetic management after Roux-en-Y gastric bypass*. Obes Surg, 1996; 6:345-48.
- 24) Mac Donald Jr KG, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, Pories WJ: *The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin dependent diabetes mellitus*. J Gastrointest Surg, 1997; 1:213-20.
- 25) Weyer C, Hanson K, Bogardus C, Pratley RE: *Long-term changes in insulin action and insulin secretion associated with gain, loss regain and maintenance of body weight*. Diabetologia, 2000; 43:36-46.
- 26) Greenway SE, Greenway FL 3rd, Klein S: *Effects of obesity surgery on non insulin dependent diabetes mellitus*. Arch Surg, 2002; 137(10):1109-117.
- 27) Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Byron S: *Biliopancreatic diversion with duodenal switch*. World J Surg, 1998; 22:947-54.
- 28) Livingston EH: *Obesity and its surgical management*. Am J Surg 2002; 184:103-13.
- 29) Sileo F, Bonassi U, Bolognini C, Miglioranza A, Possenti A, Svanoni F, Tengattini F, Tintorio A, Pagani G: *Biliopancreatic bypass in the treatment of severe obesity: long term clinical, nutritional and metabolic evaluation*. Minerva Gastroenterol Dietol, 1995; 41:149-155.
- 30) Noya G, Cossu ML, Coppola M, Tomolo G, Angius MF, Fais E, Ruggiu M: *Biliopancreatic diversion preserving stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: Results in the first 10 cases*. Obes Surg 1998; 8:67-72.
- 31) Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK: *Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subject with type II diabetes following bariatric surgery*. Diabetes, 2003; 52:1098-103.
- 32) Frigg A, Poterli R, Petrs T, Ackermann C, Tondelli P: *Reduction in co-morbidities 4 years after laparoscopic adjustable gastric banding*. Obes Surg, 2004; 14(2):216-23.
- 33) Mittempergher F, Bruni T, Bruni O, Di Betta E, Occelli G, Salerni B: *La diversione biliopancreatica con conservazione del bulbo duodenale e gastroplastica transitoria nel trattamento dell'obesità patologica. Nostra esperienza*. Ann Ital Chir, 2002; 2:137-42.

