



Diabetes mellitus. ¿Curación permanente por una cirugía gastrointestinal?

Guadalupe Correa Burciaga*

Resumen

La diabetes mellitus no insulino dependiente es una enfermedad notoriamente resistente al tratamiento, el cual incluye: insulina, dieta, ejercicio, modificaciones al estilo de vida e hipoglucemiantes orales, y rara vez por sí sola el paciente logra un control de la glicemia a largo plazo, y más que eso, si el tratamiento médico es suspendido, invariablemente, la glucosa plasmática se eleva y la enfermedad progresa. Desafortunadamente estas medidas no se ha visto que ayuden a la reducción de las complicaciones, como son insuficiencia renal, pérdida de la visión (mieloproliferativas), amputaciones, neuropatías, infartos y accidentes cerebrovasculares. Se ha visto la resolución de la diabetes mellitus, como un resultado adicional al tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida, en dos de los procedimientos más usados como son el bypass gástrico y la derivación biliopancreática, produciendo concentraciones normales de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada en 80 a 90% de estos pacientes. Sin embargo, lo más importante es que el control de la glucosa frecuentemente ocurre dentro de días, mucho antes que haya una pérdida significativa de peso, sugiriendo que el control de la diabetes mellitus puede ser a un efecto directo de la cirugía (incretinas, anti-incretinas), más que secundaria al resultado de la disminución de las anomalías relacionadas a la obesidad. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados clínicos de la cirugía de exclusión duodenal, en orden de tratar pacientes con diabetes tipo 2, y con IMC menor de 35 kg/m², sin el uso más de medicamentos o insulina, y sin los efectos colaterales y agresivos de la cirugía bariátrica; el bypass gástrico (BG) o de la derivación biliopancreática (DBP), ya que lo anterior llevaría a un control de la hiperglucemia y una reducción de las complicaciones y mortalidad de la diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes tipo 2, incretinas, anti-incretinas, exclusión duodenal, cirugía para diabetes.

Abstract

The non-insulin-dependent diabetes mellitus is a disease notoriously resistant to treatment, that the current therapies, including insulin, diet, exercise, behavior modification, and oral agents, rarely return patients to long term euglycemia. Furthermore, if medical therapy is suspended, invariably, plasma glucose rises and the disease progresses. Unfortunately, these therapies have not been shown to reduce the incidence of the complications of diabetes, including: renal failure, loss of vision (myeloproliferative disease), amputations, neuropathies, myocardial infarction and strokes. The resolution of type 2 diabetes has been observed as an additional outcome of surgical treatment of morbid obesity in two of the procedures more effective, like Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP), and the biliopancreatic diversion (BPD), producing normal concentrations of plasma glucose, insulin, and glycosylated hemoglobin in 80 to 90% of these patients. However the glycemic controls, often occurs within days, long before significant weight loss, suggesting that the control of diabetes may be a direct effect of the operations (incretin, anti-incretin) rather than a secondary outcome of the amelioration of obesity-related abnormalities. The objective of this study is to evaluate the clinical result of the duodenal exclusion surgery in order to treat patient with type 2 diabetes mellitus and body mass index < 35 kg/m² without the use of the oral hypoglycemic agents and or insulin, and without the collateral effects of the bariatric surgery; the gastric bypass (GB) or biliopancreatic diversion (BPD), because of the latter follow to had significant improvement on hyperglycemic, and reducing the complications and mortality of the type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, incretin, anti-incretin, duodenal exclusion, diabetes surgery.

www.medigraphic.org.mx

* Instituto Mexicano del Seguro Social,
Hospital General de Zona Núm. 4. Departamento de Cirugía General.

Correspondencia:

Dr. Guadalupe Correa Burciaga
Zuazua y Matamoros S/N,
Centro 67100 Guadalupe Nuevo León México
Teléfono: 01 81 542700

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no curable hasta el momento en la que tiene que realizarse un seguimiento muy estrecho por parte del paciente y los servicios médicos para mantener las glicemias dentro de parámetros normales¹ y evitar las complicaciones macro y micro-vasculares,² resultando por lo tanto en un gran gasto por parte del sector salud.³

Hasta ahora la diabetes mellitus sólo se controla por medio de la nutrición, ejercicio^{4,5} y medicamentos,^{6,7} sin que ninguno de ellos mantenga un nivel adecuado de glicemias por tiempo prolongado, o mucho menos definitivo.⁸

La diabetes se ha controlado de manera definitiva en más de 90% de los casos de cirugía de obesidad,^{9,10} en pacientes postoperados con bypass gástrico, o derivación biliopancreática, pero con alteraciones importantes en la nutrición (*Cuadro 1*), las cuales son efectos colaterales¹²⁻²¹ de la disminución de peso tan importante secundaria a la restricción y al síndrome de mala absorción,^{22,32} por lo que se propone realizar una cirugía llamada exclusión duodenal (*Figura 1*), que tiene las características del bypass pero conservando la totalidad del estómago (con asas alimentarias y biliopancreáticas largas), y parecida a la derivación biliopancreática pero con un asa común larga.

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es considerada la pandemia del siglo XXI, afecta a más de 170 millones de gente alrededor del mundo, con un incremento estimado de al menos un 50% en este año 2010 (255 millones) y se espera que sean cerca de 300 millones para el año 2025;²⁴ en México se esperan cerca de 12 millones.³ Es la principal causa de muerte en México y el primer motivo de pensión por invalidez; es la principal causa de ceguera (80% de los pacientes a 20 años del diagnóstico), amputaciones (son más del 50% de las amputaciones no traumáticas) e insuficiencia renal (hasta 35% después de 15 a 20 años del diagnóstico), lo cual representa más de la tercera parte del presupuesto del gasto del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que es más de 300 millones de pesos según cifras oficiales. Tiene una prevalencia del 7.5% anual, lo que equivale a 10 millones de pacientes. Según fuentes del IMSS en el ramo de los costos directos, el 59% del presupuesto en diabetes

destinados a este rubro se va en consultas y compras de medicamentos, mientras en los costos indirectos más del 80% se destina a pensiones y atención por incapacidad permanente (cada paciente se gasta aproximadamente 20 mil pesos anuales por conceptos de jeringas, lancetas, tiras reactivas e insulina). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 45% de los diabéticos en México son atendidos por el IMSS y según cifras oficiales de la Secretaría de Salud es la primera causa de muerte en México (16% en mujeres y 11% en hombres), por arriba de enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, cirrosis y otras, lo cual se compara con cifras internacionales.²⁵

POR QUÉ SE DEBE OPERAR LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

¿Si la cirugía pudiera de forma directa controlar la diabetes mellitus tipo 2, debería de realizarse en todos los pacientes diabéticos^{26-29,70}? Hay varios argumentos que soportan el hecho de controlar adecuadamente la glucosa sanguínea, por ejemplo la primera evidencia de mejoría de los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes mellitus, se dio en 1955 cuando Friedmans³¹ et al, realizaron una cirugía gástrica (gastrectomía subtotal) y descubrieron un adecuado control de la glucosa pero no se dio importancia hasta 30 años después; un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido demostró la importancia de mantener bajos los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes mellitus.⁸ Los programas de control de la diabetes por medio de un seguimiento estricto de la dieta la cual es muy baja en calorías, y consecuentemente pérdida de peso,⁴ rara vez obtienen resultados benéficos sustanciales a largo plazo,⁵ los medicamentos tienen limitaciones en su uso, y efectos colaterales,^{6,7} agregado a lo anterior la insulina tiene una eficacia limitada a largo plazo, por la pobre aceptación de la misma con el tiempo (se aumenta la dosis),¹¹ ganancia de peso recurrente y disminución de la calidad de vida, aunado a esto el control de la glicemia tiende a deteriorarse con el tiempo (años) incluso con tratamiento, finalmente los costos de su manejo por el paciente y los sistemas de salud,^{3,25} y sus complicaciones macro y microvasculares,² ponen a este dilema en una prioridad de salud pública.

Con la cirugía propuesta de exclusión duodenal hay una gran brecha sobre la terapia convencional anteriormente

www.mediagraphic.org.mx

Cuadro 1. Complicaciones a largo plazo de la cirugía bariátrica.

Deficiencia de proteínas
Deficiencia de carbohidratos (hipoglucemia)
Deficiencia de ácidos grasos
Deficiencia de vit. liposolubles (A, D, E, K)
Deficiencia de vit. B1
Deficiencia de Vit B12
Deficiencia de hierro

Deficiencia de calcio
Deficiencia de zinc
Náuseas, vómito
Síndrome de Dumping osteoporosis
Diarrea crónica
Deshidratación
Alteración hidroelectrolítica (NA, K, CL)

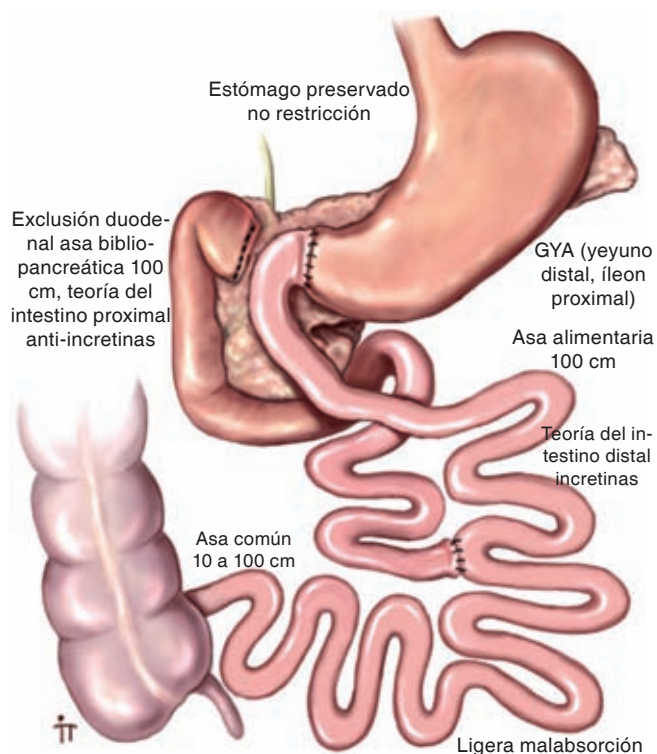


Figura 1. Exclusión duodenal + GYA (yeyuno muy distal) de asa larga (EDGYA). Se excluye el duodeno y 100 cm del yeyuno a partir del ligamento de Treitz (ABP), se realiza el corte, y el yeyuno muy distal (casi íleon) es anastomosado al duodeno (AA), se mide 100 cm distales y se realiza la yeyunoíleoanastomosis, dejando aproximadamente de 80 a 100 cm de asa común (AC). Adaptado con permiso de Rubino et al.⁴⁸ Ver ejemplo anterior de la anatomía de una persona que mide 1.79 cm.

descrita; primero el control de la glucosa no va a depender directamente del control de la fuerza de voluntad del paciente (complacencia) en cuanto a la adhesión estricta a la dieta, el ejercicio y el tratamiento médico; y segundo, el costo que se realiza en la cirugía puede ser una opción costo-beneficio, ya que con el tiempo se recupera rápidamente lo que se gastó en ella, contra lo que se gastaría toda la vida en el tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones, así mismo el costo bajo de los sistemas de salud daría más opciones al tratamiento quirúrgico que al médico.

MECANISMO DE CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

En la historia natural de la enfermedad de la diabetes mellitus¹ suelen encontrarse 3 fases de secuencia clínica habitual; en la fase inicial la glucosa plasmática permanece normal a pesar de una resistencia demostrada a la insulina, ya que las concentraciones plasmáticas de insulina se encuentran elevadas; durante la fase intermedia de la enfermedad la

Cuadro 2. Alteraciones en la diabetes mellitus.

1. Deterioro progresivo de células beta
2. Daño o ausencia del efecto de las incretinas
3. Incapacidad para ajustar la secreción de insulina a sus necesidades

resistencia a la insulina tiende a agravarse, de manera que a pesar de la elevación en la concentración de la insulina, la intolerancia a la glucosa se manifiesta por hiperglucemia postprandial; en la fase final la resistencia a la insulina no se modifica, pero se reduce su secreción, lo que provoca hiperglucemia durante el ayuno y diabetes franca.

La resistencia a la insulina se puede presentar de 3 formas: 1. Defecto postreceptor, anomalías en la transmisión de las señales sobre todo fracaso de la activación del receptor (tirosinasa), 2. Defecto en el receptor (disminución en el número de receptores, o de la unión de la insulina), y 3. Defecto prerreceptor (anticuerpos anti-insulina).

En la fisiopatología de la resistencia a la insulina la oxidación de las grasas altera la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno (acumulándose por debajo del músculo), provocando la resistencia ya conocida, disminuyendo el número de receptores de la insulina (tipo postreceptor).

Por lo tanto, durante el desarrollo de la diabetes mellitus la etiología se relaciona con las células beta (producción de la insulina y sobreestimulación por las incretinas),^{57,58} o en la insulina misma (acción en tejidos periféricos) que es donde se enfocará la cirugía antidiabetes (Cuadro 2).

La cirugía bariátrica se ha practicado desde principios de los años 70,³³ evolucionando hasta la actualidad en donde se ha tomado el bypass gástrico³⁴⁻³⁸ y la derivación biliopancreática³⁹⁻⁴² como los estándar de oro sobre todo en los Estados Unidos de América, en donde se encontró por seguimiento de los pacientes, que es un procedimiento eficiente para controlar la diabetes mellitus en pacientes con obesidad mórbida⁷¹ (85% de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos), y se encontró en ellos, que el control de la glicemia ocurría frecuentemente mucho antes que tuviera una pérdida significativa de peso, sugiriendo que este control de la diabetes puede ser debido a un efecto directo de la operación más que un efecto secundario de la reducción de anormalidades relacionadas a la obesidad; de hecho se da el caso de un paciente de Pories et al,²⁷ en donde se observa una rápida normalización de la glucosa sanguínea en donde este paciente presentaba glucosas incontrolables, con una glucosa en ayuno de 495 en el preoperatorio un día antes de la cirugía de bypass, a pesar del uso de 90 U de insulina, al 6to día del postoperatorio ya no requería de la insulina, y al final del 1er mes, su glucosa sanguínea en ayuno disminuyó a 155 mg/dL, y dentro de los 3 primeros meses su glucosa y su hemoglobina glucosilada retornaron a parámetros normales.

Hipótesis: De la obesidad a la diabetes

En el mecanismo fisiopatológico en la cirugía de obesidad, aunque aún no está bien esclarecido, se ha visto que ocurren cuatro principios por medio de los cuales los niveles de glucosa en sangre tienden a disminuir o desaparecer posterior a lo cual la diabetes mellitus se controla adecuadamente, y sin el uso de insulina en su manejo. 1) la restricción calórica con disminución del peso al quitar la glucotoxicidad, y lipotoxicidad, 2) la teoría del intestino proximal (anti-incretinas), 3) teoría del intestino distal en el que se encuentran involucradas las hormonas gastrointestinales (incretinas) y 4) la de la malabsorción (Figura 2).

Hipótesis de la restricción

Aunque se ha relacionado a la restricción calórica, y no hay duda de que es un factor importantísimo en el buen control de la hiperglucemia, se ha visto que no siempre la restricción en la dieta provoca un buen control de la glucosa plasmática,⁴³⁻⁴⁶ típicamente suele ocurrir varios meses después y relacionada con la pérdida de peso, a diferencia de lo que ocurre en el bypass gástrico o en la derivación biliodigestiva en donde suele ocurrir en días o semanas después de la cirugía mucho tiempo antes que ocurra una pérdida sustancial de peso y de masa lipocitaria, y el porcentaje de

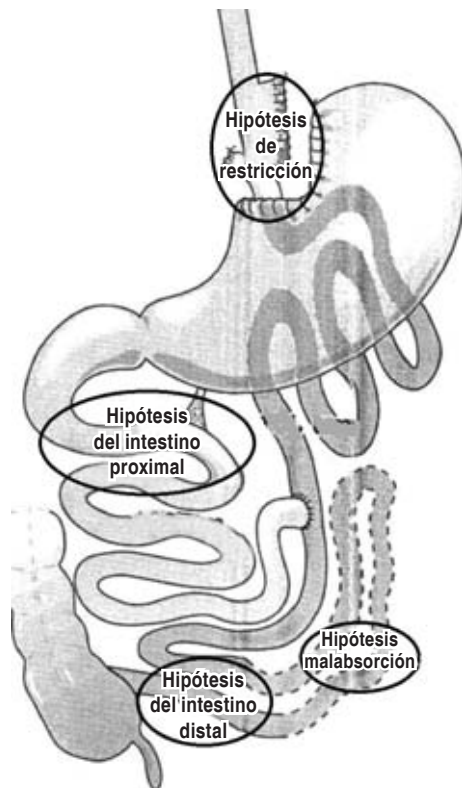


Figura 2. Hipótesis de restricción, hipótesis del intestino proximal, hipótesis del intestino distal e hipótesis de mala absorción.

pacientes con resolución de la diabetes es mayor en estas últimas dos cirugías.^{9,10,47}

Hipótesis del intestino proximal

Según Rubino et al,⁴⁸⁻⁵¹ en la hipótesis del intestino proximal hay una exclusión del duodeno y del yeyuno proximal del tránsito de nutrientes (estimulación crónica de nutrientes altamente calóricos) y esto previene la secreción de una señal diabetogénica que promueve la resistencia a la insulina^{52,53} en la diabetes mellitus tipo 2 (anti-incretinas), lo que condiciona a un control de la glucosa plasmática.

Hipótesis del intestino distal

Mucho se ha estudiado en animales sobre la transposición ileal, que consiste en pasar íleon distal hasta convertirlo en proximal, y el efecto de las incretinas⁵⁹⁻⁶⁴ y en humanos, DePaula⁶⁵⁻⁶⁹ se ha enfocado en el intestino distal y el control de la diabetes, resultado de la llegada de nutrientes de forma rápida al intestino distal, sin el paso de los mismos a través del intestino proximal (retardo), lo cual magnifica una señal fisiológica que mejora el metabolismo de la glucosa a través de la secreción de incretinas,^{82,83} en especial la GLP-1⁵⁹ ya que ésta provoca neogénesis, proliferación e hipertrofia de células beta, así mismo disminuye la apoptosis y tiene otros beneficios sobre la homeostasis de la glucosa (Cuadro 3); se trata de acortar el tiempo del tránsito intestinal de 2 horas que ocurre de manera normal del alimento desde el estómago al intestino distal (íleon) a casi de forma inmediata y al momento de presentarse la absorción de glucosa del intestino hacia la sangre, no sólo se estimula a las células beta del páncreas y así mismo a la insulina, sino que al mismo tiempo se estimula también por vía nerviosa (Figura 3) y endocrina a la GLP-1, de tal forma que se ataca de forma rápida la fase temprana de secreción de la insulina (0 a 20 min)⁶⁴ y no dos horas después como ocurre de forma normal sin la cirugía.

Las incretinas producen una amplificación de la secreción de la insulina dada por la secreción de las hormonas secretadas por el aparato gastrointestinal al estímulo de la glucosa enteral.^{60,77} La diferencia en la secreción de insulina entre la cantidad de glucosa dada oralmente y la misma cantidad

Cuadro 3. Efectos de la GLP-1.

- 1) Aumenta la secreción de la insulina
- 2) Aumenta la síntesis de la insulina
- 3) Disminuye la apoptosis de las células beta
- 4) Aumenta la hipertrofia de las células beta
- 5) Aumenta la proliferación celular de las células beta
- 6) Disminuye la secreción del glucagón
- 7) Disminuye la amilina
- 8) Aumenta la toma de la glucosa
- 9) Retardo en el vaciamiento gástrico

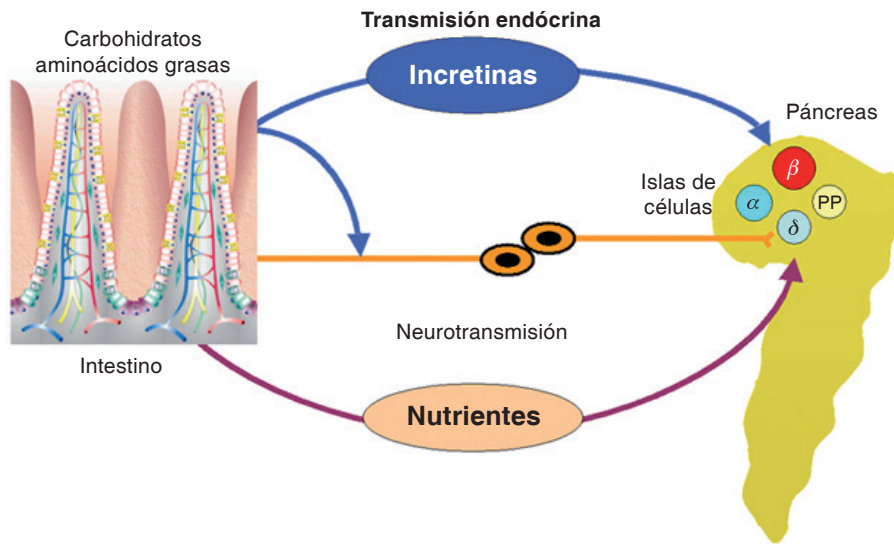


Figura 3. Factores que estimulan la secreción de insulina. La glucosa (que se absorbe de la luz intestinal), el GLP-1 y GIP (secretadas por estímulo de la glucosa) son absorbidas en el tubo digestivo, y posteriormente viajan en la sangre y bañan las células beta del páncreas para secretar insulina.

dada de manera intravenosa (Figura 4) se llama efecto de las incretinas, y las hormonas responsables son llamadas incretinas. La GLP-1 se produce tempranamente al haber un estímulo por medio de los alimentos en el intestino distal el cual ha sido situado proximalmente, aunque sólo el 25% del GLP-1 alcanza la sangre hepática y 10 a 15% la circulación arterial, hay un estímulo constante, y hay un estímulo rápido de la GLP-1 por medio del sistema nervioso autónomo de forma más rápida que por medio de la sangre. La vía neural es más importante que la ruta endocrina, existe la teoría que la GLP-1 actúa localmente en la lámina propia antes de ser degradada, ya que una vez que es secretada por las células «L», difusamente cruza la lámina basal, y entra a la lámina propia y aquí es donde es tomada por los capilares en donde las células endoteliales producen DPP-IV y degradan a la hormona; sin embargo, en este camino hacia los capilares interactúa con fibras nerviosas sensitivas aferentes originadas de los ganglios nodosos enviando impulsos al núcleo del tracto solitario y después al hipotálamo, desde donde se desprenden de regreso por los troncos nerviosos del vago, hacia el páncreas y directamente a las células «B» (Figura 5). La GLP-1 comienza su efecto en 15 minutos posterior a su secreción, su efecto en sangre dura sólo 2 a 3 minutos, y tiene una vida media de 2 horas. Requiere una elevada concentración de glucosa plasmática para estimular la secreción de insulina.⁵⁹

Hipótesis de la mala absorción

Se ha sugerido que los bajos niveles de ácidos grasos libres (AGL) secundarios a la mala absorción y la misma mala absorción de la glucosa, pueden jugar un rol importante en el mejoramiento del control de la glucosa plasmática,

altos niveles de los AGL inducen también resistencia a la insulina.²²⁻²³

Hipótesis de la cirugía antidiabetes de exclusión duodenal

Técnicamente, el intestino delgado se considera como un órgano neuroendocrino por varios circuitos neurohormonales como es el axis enteroinsular,⁶⁰ el circuito neurohormonal intestino-cerebro-hígado, enzimas GNG (gluconeogénesis) en el epitelio intestinal y los receptores de glucosa en la vena porta.⁵⁶

Anatómicamente se considera que el intestino es de diferente tamaño de acuerdo a la estatura de cada paciente, y su medición se dice que es del 160%⁹⁵ de esta última en donde el 40% es yeyuno y 60% es íleon; de acuerdo a esto se tomará como base para saber la medida de las asas alimentaria, biliopancreática y común (esta última para no dejar una malabsorción severa).⁷³

Exclusión duodenal + GYA (muy distal) de asa larga

Rubino^{48-51,74-76} et al. y Pories^{27,28} propusieron la hipótesis de la exclusión duodenal, ya que observaron que en las cirugías de bypass gástrico o derivación biliopancreática en donde hay una resolución de la diabetes mellitus del 80 al 90%^{9,10,47} ocurría algo que se producía por la técnica quirúrgica de reconstrucción y reacomodo del intestino delgado, y no sólo por la restricción calórica y la pérdida de peso, y que finalmente hay una producción de hormonas intestinales (ya comentadas anteriormente) que se encuentran relacionadas con la regulación de la homeostasis de la glucosa; normal-

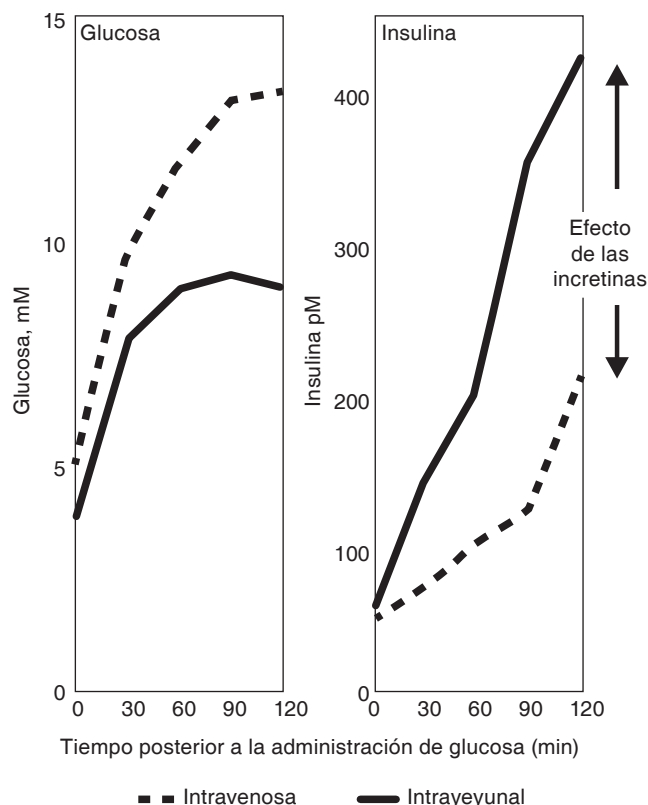


Figura 4. Efecto de las incretinas. Es la diferencia que se presenta en la cantidad secretada de insulina, secundaria a una carga dada de glucosa oral, contra la misma cantidad dada de glucosa intravenosa.⁶⁰

mente el paso de nutrientes a nivel del intestino proximal provoca la liberación de una señal contrarreguladora hacia la secreción de incretinas (que hace que aumente la liberación de insulina), lo que evita la prevención de hipoglucemia; una excesiva producción de anti-incretinas (realizada por una sobreestimulación crónica de alimentos altamente calóricos) produciría una disminución en la secreción de insulina, resistencia a la insulina, y un daño progresivo hacia las células beta (una señal diabetogénica que daña la vía de la producción de insulina) todas estas características de la fisiopatología de la diabetes mellitus. En la exclusión del duodeno se evita el paso de nutrientes hacia el intestino proximal, previniendo esta señal contrarreguladora (anti-incretinas), y por lo tanto se magnifica la señal de las incretinas, lo que mantiene en parámetros normales la glucosa plasmática, lo que llegaría a provocar en ciertos casos hasta hiperinsulinemia, hipoglucemia y hasta proliferación de células beta (nesidioblastosis).^{77,78}

La otra parte de la cirugía de exclusión duodenal es acerca de la gastroyeyunoanastomosis, la cual se realiza en yeyuno muy distal y en algunos casos íleon proximal, según la longitud anatómica del intestino delgado, en donde se presenta una liberación acelerada de los nutrientes en el intestino distal, que provoca la liberación de incretinas provocando

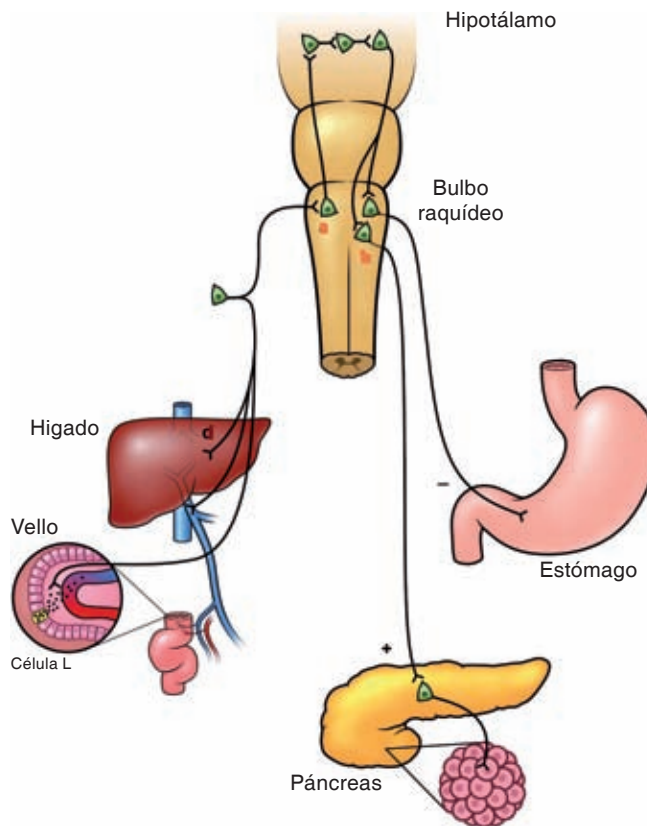


Figura 5. Vías endocrina y nerviosa del GLP-1. Su secreción (células L) estimulada por nutrientes que llegan al tubo digestivo, y viajan a través de la lámina basal de las células intestinales, es tomada por los capilares, alcanzando la circulación portal (una gran cantidad es destruida por la dipeptidil peptidasa (DPP-IV), llegando a la circulación sistémica y al páncreas (células beta). En la vía nerviosa es tomado por neuronas aferentes en la pared intestinal que viajan hasta el núcleo del tracto solitario y el hipotálamo (la misma vía puede ser activada por neuronas sensitivas en la región portal y hepática) desde donde por medio del neumogástrico hay impulsos de estimulación o inhibición que alcanzan el páncreas. Con permiso de Holst et al.⁵⁹

una magnificación de la secreción de insulina. Las incretinas tienden a reforzar la secreción y acción de la insulina más proliferación y multiplicación de las células beta entre otros efectos insulínotropicos (Cuadro 3), pero lo más importante es la longitud de las asas biliopancreática y alimentaria ya que Ferli, Dominique et al realizaron una exclusión con ABP, y AA de 70 cm,⁹⁹ Lee et al de 100 cm en AA, y 30 cm en ABP, obteniendo resultados satisfactorios en los niveles de glucosa, y disminución del uso de hipoglucemiantes e insulina, pero sobre todo, la mejoría se vio clínicamente (disminución del cansancio, más alertas, mayor movilidad, etc.) pero aún sin control total de la misma;¹⁰⁰ Geloneze et al. construyeron asas de 100 cm en las AA, y ABP con un mejor control de la glucosa, insulina y uso de tratamiento médico;⁸⁵ por lo que la hipótesis es aumentar la longitud de las asas a 100-120 cm, para un mejor control de la glucosa.^{79,80}

Según la teoría de las partes de la cirugía de exclusión duodenal y la anatomía del intestino delgado, en un ejemplo dado de una persona en la cual su estatura fuera de 1.79 cm, con diabetes mellitus de larga evolución (10 años), en donde anatómicamente la longitud total de su intestino delgado sería de 286.4 cm, en donde el 40% es yeyuno y 60% es íleon, formando asas de 100 cm cada una (alimentaria y biliopancreática), y un asa común de 80 a 100 cm, lo que condiciona a (Figura 1): 1) la exclusión de duodeno y yeyuno abarca la totalidad de ambas, y excluye el alimento, inhibiendo la función de las anti-incretinas, 2) el asa alimentaria abarca casi todo el íleon lo que condiciona que el alimento pase directamente hacia el íleon, permitiendo un rápido estímulo de las incretinas (GLP-1) y 3) el asa común no es tan corta para producir mala absorción severa, sí una leve, lo que ayuda en última instancia a la disminución del colesterol plasmático.⁵⁴ Claro está que de acuerdo a la estatura se modificarán las medidas de las asas (AA, ABP, AC) en cada paciente.

Ya con finalización de la reconstrucción anatómica del intestino se verá una acción sinérgica de ambas hipótesis tanto del intestino proximal, como la del intestino distal provocando un fino control sobre la disposición de la glucosa,⁸¹ todo lo anterior está ampliamente estudiado tanto en animales^{49,81,89-97} como en humanos^{65-69,84-88} aunque deberán seguir estudiándose los resultados finales de este tipo de cirugía para poder establecerla como «diabetes surgery».

Finalmente, con los resultados obtenidos en la derivación biliopancreática esta última será la opción definitiva para el tratamiento de la diabetes mellitus relacionada con la obesidad mórbida ($> 40 \text{ kg/m}^2$), aunque hay datos de realización de la misma en pacientes con IMC < 35 , con problemas secundarios a la malabsorción pero aun así bien tolerados.⁴²

FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRUGÍA DE EXCLUSIÓN DUODENAL

¿Por qué disminuye la glucosa?

Primero, porque se especula que el control de la diabetes mellitus no es secundaria como resultado del tratamiento quirúrgico de la obesidad, sino a un efecto directo por la exclusión duodenal (anti-incretinas) secundario a un efecto modular sobre la producción de incretinas.

Segundo, por el aumento de la secreción de insulinas por el íleon distal que magnifica la secreción de insulina.

Tercero, se piensa que la malabsorción juega un papel importante, que aunque se trata de aumentar su zona de absorción, no deja de presentarse, ya que el bypass del intestino proximal (exclusión duodenal) puede también reducir la absorción de glucosa, la cual en teoría mejoraría los niveles de glucosa postprandial.

Cuarto, con la ligera malabsorción de grasas también se provoca una disminución de los ácidos grasos libres, que se conoce que sus altos niveles provocan resistencia a la insulina.⁹⁹

¿Por qué disminuye el colesterol?

La reducción del colesterol se presenta secundariamente a una disminución en su absorción, ya que en el íleon distal, que es donde se presenta, se deja un asa común pequeña de menos de 100 cm, lo que provoca también una interrupción parcial de la circulación enterohepática de sales biliares con la consecuente pérdida de las mismas, provocando un aumento de la síntesis, a expensas de las reservas de colesterol.⁵⁴

¿Por qué disminuyen los triglicéridos?

Apoyando lo anterior, esta misma reducción del colesterol endógeno disponible en última instancia estimula la síntesis de receptores de LDL provocando un incremento en la toma de LDL de la sangre y la normalización del colesterol a largo plazo después de la cirugía antidiabetes, se acompaña de una elevación del HDL.^{22,54}

¿Por qué disminuye la presión arterial?

Se espera una disminución importante de la tensión arterial, si el paciente presenta obesidad, acompañada de la diabetes mellitus, ya que se encuentra íntimamente relacionada con la obesidad, y aumento de las resistencias periféricas dadas en este tipo de pacientes, el cual se resolverá en la cirugía de exclusión duodenal, y si es obesidad mórbida en donde se necesita disminución de peso de más de 50-60 kilos, se realizará una derivación biliopancreática.^{9,10,72}

CONCLUSIÓN

Sobre decidir cuál es la hipótesis que en verdad tiene más enunciados verídicos sobre la cura de la diabetes mellitus es un gran dilema, en el análisis de la hipótesis de restricción, es claro que es un factor importante en la resolución de la diabetes por lo relacionado con la resistencia de la insulina, pero como se han reportado los cambios que se presentan con el control de la glicemia en el periodo postoperatorio, tienden a ser casi inmediatos, aun cuando no hay pérdida de peso significativa que avale este último hecho, más aún según en la colocación de bandas gástricas en la cual hay una restricción importante solamente se ha podido controlar la diabetes en poco más de 50% de los pacientes, y en la cirugía de manga gástrica, aún hay dudas de su beneficio en el control de la diabetes mellitus por sus resultados a corto plazo; en la hipótesis de la exclusión duodenal no se ha podido encontrar un factor real del porqué disminuye la glucosa plasmática, pero es un hecho que hay uno o varios factores que funcionan como anti-incretinas y que hacen que se inhiba la función de las incretinas y por lo tanto un deterioro progresivo de la absorción de la glucosa (sin la exclusión misma); en la hipótesis del intes-

tino distal hay un elemento visible y cuantificable, que es el GLP-1 el cual por diversos estudios se ha comprobado su elevación de forma significativa de forma inmediata en el postoperatorio de pacientes de cirugía de obesidad, y hoy hay cada día más estudios en animales y personas en los cuales por medio de la técnica de transposición ileal se han visto no sólo elevaciones del GLP-1, sino como éstos están relacionados con los cambios significativos de la glucosa plasmática y sobre otros elementos del síndrome metabólico; y en la hipótesis de la mala absorción juega un importante factor el hecho de que hay absorción de gran cantidad de elementos nutricionales, como las grasas, sales biliares, etc. que por ende provocan una disminución de la ingesta calórica secundaria al pequeño canal común de intestino distal que queda.

Todos estos estudios soportan la hipótesis de que la exclusión del duodeno y yeyuno en casi su totalidad pueden directamente tener control sobre la hemostasia de la glucosa, y no relacionado a la baja de peso para ver resultados, lo pudiera conducir hacia establecer un posible rol de la cirugía como manejo y tratamiento de la diabetes mellitus.

RESUMEN

El tomar la decisión de realizar una cirugía para el control de la diabetes mellitus debe realizarse de acuerdo al criterio de que debe ser una cirugía técnicamente fácil de realizar, que tenga un bajo potencial de complicaciones, con resultados significativos y durables en el control de la glicemia, y que sea dirigida a una mejora de la diabetes y sus comorbilidades y calidad de vida, por lo cual la exclusión duodenal reúne los requisitos anteriores, por lo que se propone como la cirugía antidiabetes, faltando sólo estudios protocolizados para ver resultados y confirmar la perspectiva clínica de la exclusión duodenal.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Selene e hijos, Selene Aireen y Alan por su paciencia y comprensión, a Emmanuel González Burciaga que ayudó en la realización de este trabajo, y a Lizeth G. González Burciaga por su apoyo hasta el final del mismo.

REFERENCIAS

1. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin J, Fauci AS. Harrison: Principios de Medicina Interna. 15va Edición. *Interamericana McGraw-Hill* 2005.
2. Straton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
3. Vázquez-Martínez JL, Gómez-Dantes H, García-Zúñiga PA et al. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Rev Med IMSS* 2006; 44: 13-26.
4. Paisey RB, Frost J, Harvey P et al. Five year results of a prospective very low calory diet or conventional weight loss programs in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2002; 15: 121-127.
5. Sjostrom L, Lindroos AK, Pelton M et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
6. De Fronzo RA, Pharmacologic Therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
7. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805-1837.
8. UK prospective diabetes study group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes (UKPD34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
9. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric Surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
10. Maggard MA, Schugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugarman HJ, Sugarman HJ et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-559.
11. Evans A, Krenntz AJ. Benefits and risk of transfer from oral agents to insulin in type 2 diabetes mellitus. *Drugs Safety* 1992; 21: 7-22.
12. Slater GH, Ren CJ, Siegel N et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsortive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 48-55.
13. Hatizifotis M, Dolan K, Newbury L, Fielding G. Symptomatic vitamin A deficiency following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13: 655-657.
14. Newbury L, Dolan K, Hatizifotis M, Low N. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13: 893-895.
15. Brolin RE, Leung M, Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 1999; 9: 150-154.
16. Rhode BM, Shustik C, Chustik C, Christou NV, McLean LD. Iron absorption and therapy after gastric bypass. *Obes Surg* 1999; 9: 17-21.
17. Crowley LV, Olson RW. Megaloblastic anemia after gastric bypass for obesity. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 850-860.
18. Rhode BM, Arseneau P, Cooper BA, Katz M, Gilfix BM, McLean LD. Vitamin B-12 deficiency after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 103-109.
19. Sola E, Morillas C, Garzon S, Ferrer JM, Martin J, Hernandez-Mijares A. Rapid onset of Wernicke's encephalopathy following gastric restrictive surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 661-662.
20. Shikora et al. American Society for parenteral and enteral nutrition. *Nutrition in Clinical Practice* 2007; 22: 29-40.
21. Halverson JD, Micronutrient deficiencies after gastric bypass for morbid obesity. *Am Surg* 1986; 52: 594-598.

22. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after mal absorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006; 55: 2025-2031.
23. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998; 22: 936-946.
24. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
25. Venkat NKM, 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: S77-S84.
26. Hickey MS, Pories WJ, McDonalds KG et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease or the foregut? *Ann Surg* 1998; 227: 637-643.
27. Pories WJ, Swansongs MS, McDonalds 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: 339-352.
28. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type 2 diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25: 527-531.
29. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002; 236: 554-559.
30. Mathews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Tracher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
31. Friedman NM, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 100: 201-204.
32. Aldersberg D, Hammerschlag E. Post-gastrectomy syndrome. *Surgery* 1947; 21: 720-729.
33. Griffen WO Jr, Young VL, Stenvenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg* 1977; 186: 500-509.
34. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238: 467-484.
35. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for Obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2608-2615.
36. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes* 2009; 33: S33-40.
37. DeMaría EJ, Sugerman HJ, Kelium JM, Meador JG, Wolfe LG. Result of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass to treat morbid obesity. *Ann Surg* 235; 5: 640-647.
38. Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Can Roux-en-Y gastric bypass provide a lifelong solution for diabetes mellitus? *Can J Surg* 2009; 52: e269-e275.
39. Scopinaro N, Marinari GM, Pretolesi F et al. Energy and nitrogen absorption after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2000; 10: 436-441.
40. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion of the major components of metabolic Syndrome. «A long-term follow-up study». *Diabetes Care* 2005; 28: 2406-2410.
41. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term result. *Obes Surg* 2006; 16: 683-689.
42. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patient with BMI < 35 kg/m²: An integrative review of Early studies. *Obes Surg* 2010; 20: 776-790.
43. Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XT, Hartman JS, Hoyt DB. A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity. «Outcomes, quality of life, and costs». *Ann Surg* 2009; 250: 631-641.
44. Ponce J, Paynter S, Fromm R. Laparoscopic Adjustable gastric banding: 1,014 consecutive cases. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 529-535.
45. Favretti F, Cadiere GB, Segato G, Himpens J, De Luca M, Busetto L, De Marchi F, Foletto M, Caniato D, Lise M, Enzi G. Laparoscopic Banding: selection and technique in 830 patients. *Obes Surg* 2002; 12: 385-390.
46. Lee W, Ser K, Chong K, Lee Y, Chen S, Tsou J, Chen J, Chen Ch. Laparoscopic Sleeve gastrectomy for diabetes treatment in no morbidly obese patients: Efficacy and change of insulin secretion. *Surgery* 2010; 147: 664-669.
47. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Nayar I. Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2009; 150: 94-103.
48. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-yejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11.
49. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J. The Early Effect of the Roux-en-Y Gastric Bypass on Hormones involves in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004; 240: 236-242.
50. Rubino F, Forgione A, Cummings D, Vix M, Gnuli, 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.
51. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? *Diabetes Care* 2008; 31: S290-296.
52. Raven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1605.
53. Bloomgarden ZT. The 6th Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: e127-e133.
54. Fuchs M. Bile acid regulation of hepatic physiology. Regulation of bile acid synthesis: past progress and future challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G551-G557.
55. Dixon JB, Dixon AF, O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Diabet Med* 2003; 20: 127-134.
56. Tahler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150: 2518-2525.
57. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 1802-1812.
58. Wajchenberg B. B-cells failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews* 2007; 28: 187-218.
59. Holst JJ. The physiology or glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1437.
60. Ranganath LR. The entero-insular Axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 43-56.

61. Burcelin R. The incretins: a link between nutrients and well-being. *British J Nutrition* 2005; 93: S147-S156.
62. Lamounier RN, Pareja JC, Tambascia MA, Geloneze B. Incretins: Clinical physiology and bariatric surgery- correlating the entero-endocrine system and a potentially antidimetabolic procedure. *Obes Surg* 2007; 17: 569-576.
63. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357-366.
64. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-Phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetes subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2009; 32: 375-380.
65. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, Halpern A. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patient with a body mass index less than 35. *Surg Endosc* 2008; 22: 706-16.
66. DePaula AL, Macedo ALV, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patient with a body mass index less than 35. *Surg Endosc* 2008; 22: 706-716.
67. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, Silva LQ, Halpern A, Schraibman V. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome patient with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc* 2008; 22: 2670-2678.
68. DePaula AL, Macedo AL, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic Ileal Interposition associated to diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29. *Surg Endosc* 2009; 23: 1313-1320.
69. DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment for type 2 diabetes mellitus patient with BMI 20-34. *Surg Endosc* 2009; 23: 1724-1732.
70. Dixon JB, Pories WJ, O'Brien PE, Schauer P, Zimmet P. Surgery as an effective early intervention for diabetes: why the reluctance? *Diabetes Care* 2005; 28: 472-474.
71. Greenway SE, Greenway FL, Klein S. Effects of obesity surgery on Non-Insulin-Depend diabetes mellitus. *Arch Surg* 2002; 137: 1109-1117.
72. González JR, Márquez JG, Limón JL, Aldama GM. Bypass gástrico. Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. *Rev Hosp Jua Mex* 2005; 72: 153-160.
73. Jarrell BE, Carabasi RA. NMS. National Medical Series for Independent Study: Surgery. Williams and Wilkins 3rd Edition. 2006.
74. Rubino F, Forgione A, Cummings D, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244: 741-9.
75. Rubino F, Lee M, Kapplan M, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference. *Ann Surg* 2009; 20: 1-7.
76. Rubino F, Schauer PR, Kapplan et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Ann Rev Med* 2010; In Press.
77. Meier JJ, Butler AE, Butler PC, Galasso R. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care* 2006; 29: 1554-1559.
78. Service GJ, Thompson GB, Service SJ, Andrews JC, Col-lazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl Med* 2005; 353: 249-254.
79. Brolin RE. Long limb Roux-en-Y gastric bypass revisited. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 807-817.
80. Christou NV, Look D, McLean LLD. Weight gain after short-and-long limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg* 2006; 244: 734-740.
81. Dantas CMVM, Peixoto AA, Schnaider A, Costa CC, Albano CB. Glucose tolerant in the proximal versus the distal small bowel in Wistar rats. *Obes Surg* 2009; 19: 202-206.
82. Laferrere B, Heshka S, Wang K, 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 patient with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1709-1716.
83. Bose M, Olivan B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes mellitus after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg* 2009; 19: 217-29.
84. Cossu ML, Noya G, Tonolo GC et al. Duodenal with-out gastric resection: results and observation after 6 years. *Obes Surg* 2004; 14: 1354-1359.
85. Geloneze B, Geloneze SK, Flori K, Stabe CH, Pareja JC. Surgery for non obese type 2 diabetic patient: An interventional study with duodenal-yejunal exclusion. *Obesity Surgery* 2009; 19: 1077-1083.
86. Ramos AC, Galvao NMP, de Souza YM et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg* 2009; 19: 307-312.
87. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m²: a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 401-404.
88. Cohen R, Schiavon C, Pinheiro J, Correa J, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 195-197.
89. Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, Bluet-Pajot MT, Forgione A, Vix M, Grouselle D, Masescaux J. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat. *Endocrinology* 2005; 146: 1745-1751.
90. Mason EE. Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity and diabetic? *Obes Surg* 1999; 9: 223-228.
91. Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL et al. The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormones levels in rats. *Physiol Behav* 1984; 33: 601-609. (first ileal transposition).
92. Wang T, Hu S, Gao H, Zhang G, Liu C, Feng J, Freeza E. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a non-obese rat model of type 2 diabetes by increasing GLP-1. *Ann Surg* 2008; 247: 968-75.
93. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis

- in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E447-E453.
94. Strader AD, Clausen TR, Goodin SG, wend D. Ileal Interposition improves glucose tolerant in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Surg Endoc* 2009; 19: 96-104.
 95. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in nonobese type diabetes rat model. *Obes Surg* 2005; 15: 1258-1264.
 96. Patriti A, Aisa MA, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, Gulla N, Donini A. How the Hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery* 2007; 142: 74-85.
 97. Chelikani PK, Shah IH, Taqi E, Sigalet DL, Koopmans HH. Comparison of the effect of Roux-en-Y gastric bypass and ileal transposition surgeries on food intake, body weight, and circulating peptide YY concentrations in rats. *Obes Surg* 2010; published online 13 April 2010.
 98. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 599-622.
 99. Ferli GS, Dominguez E, Ciaglia M, Bluth MH, Gonzalez A. Clinical Improvement after duodeno jejunal bypass for nonobese type 2 diabetes despite minimal improvement in glycemic homeostasis. *World J Surg* 2009; 330: 972-979.
 100. Lee HC, Kim MK, Kwan HS, Kim E, Song KH. Early changes in incretin secretion after laparoscopic duodenal-jejunal bypass surgery in type 2 diabetic patients. *Obes Surg* 2010; (Epub ahead of print).