

# Chirurgie et diabète

## Surgery and diabetes mellitus

F Pattou

Service de Chirurgie générale et endocrinienne, CHRU de Lille  
INSERM U859, Biothérapies du diabète, Univ Lille Nord de France, Lille

### Mots clés

- ◆ Chirurgie
- ◆ Diabète
- ◆ Insuline
- ◆ Glucose
- ◆ Dérivation gastro-intestinale

### Keywords

- ◆ Surgery
- ◆ Diabetes
- ◆ Insulin
- ◆ Glucose
- ◆ Gastric bypass

### Résumé

La chirurgie offre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement du diabète. Dans les formes les plus sévères du diabète de type 1 ou insulino-indépendant, la greffe de tissu pancréatique permet de restaurer au prix d'un traitement immunosuppresseur, une insulinosécrétion physiologique et un équilibre métabolique satisfaisant. En cas de pancréatectomie étendue, la réimplantation des îlots autologues dans le foie ou le muscle permet d'en limiter les conséquences métaboliques. Dans le diabète de type 2 (DT2), la chirurgie et notamment le *gastric bypass* permet, en modifiant l'anatomie digestive, d'améliorer de façon spectaculaire le métabolisme glucidique des patients diabétiques. Cette nouvelle approche thérapeutique interventionnelle du DT2 semble susceptible de connaître un développement considérable au cours de la prochaine décennie.

### Abstract

Bariatric surgery was originally developed to treat patients with severe obesity. In those with type 2 diabetes, bariatric surgery also exerts a spectacular effect on glucose metabolism, leading to remission of the diabetes in many cases. In this report, the basic principles of the surgical procedure are outlined together with a summary of the potential mechanisms that might explain the remarkable effects of this type of operation on glucose metabolism.

La légitimité de la chirurgie bariatrique n'est plus aujourd'hui discutée en cas d'obésité sévère. Cette chirurgie, initialement conçue comme une simple modification anatomique modulant l'apport et/ou l'absorption des calories, entraîne aussi une amélioration spectaculaire de l'équilibre glycémique chez la majorité des patients diabétiques. Ces résultats cliniques inattendus ont progressivement conduit au concept de « chirurgie métabolique », c'est-à-dire à l'extension des indications de la chirurgie pour le traitement des maladies métaboliques et notamment du diabète de type 2 (DT2), indépendamment de l'obésité (1). Une des clefs du développement harmonieux de cette nouvelle approche thérapeutique réside dans la meilleure compréhension de ses modes d'action. L'objectif de ce chapitre est de préciser les bénéfices cliniques de la chirurgie sur le DT2 (tableau 1), les mécanismes potentiels de son action sur le métabolisme glucidique (figure 1), mais aussi ses limites et ses perspectives.

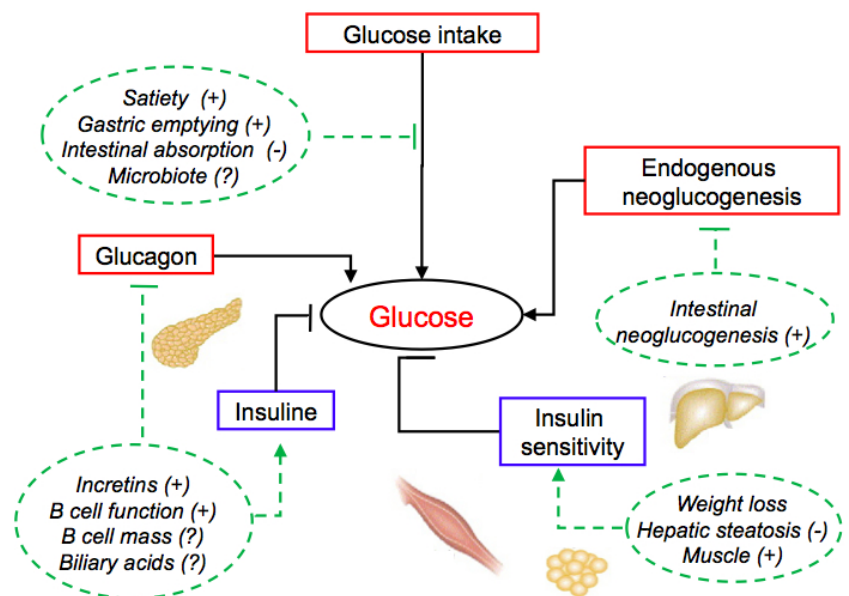


Figure 1. Représentation schématique des mécanismes d'action connus ou supposés de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme glucidique.

### Correspondance :

François Pattou, Service de chirurgie générale et endocrinienne, CHRU de Lille  
INSERM U859, Biothérapies du diabète, Univ Lille Nord de France, Lille, 59000, France.  
E-mail : fpattou@univ-lille2.fr

## Bénéfices cliniques de la chirurgie sur le diabète

Toutes les interventions bariatriques améliorent le métabolisme glucidique. Pories a, le premier, souligné le bénéfice spectaculaire de la chirurgie, et notamment du *gastric bypass* (GBP) sur le DT2 (2). Toutes les équipes qui suivent des patients diabétiques opérés pour leur obésité sont régulièrement frappées par l'amélioration rapide de leur équilibre glycémique après la chirurgie. Chez les patients insulino-réquirants, l'adaptation du traitement est même impérative après un GBP pour ne pas risquer l'hypoglycémie, et elle impose une réévaluation rapide en diabétologie. La notion de « rémission » du DT2 s'est progressivement imposée (3) pour refléter l'apparente disparition du phénotype diabétique, c'est-à-dire la normalisation de tous les paramètres glucidiques en l'absence de traitement hypoglycémiant, observée chez la majorité des patients diabétiques au décours de l'intervention.

Les résultats observés après chacune des quatre interventions couramment pratiquées en France ont été décrits dans de nombreuses études de cohortes. Même si la méthodologie de ces études souvent rétrospectives reste critiquable, leurs résultats sont concordants et ont fait l'objet de méta-analyses récentes (4, 5). L'efficacité métabolique des différentes interventions est globalement corrélée avec leur efficacité pondérale et semble croître avec respectivement l'anneau gastrique (AG), la *sleeve gastrectomy* (SG), le GBP et la dérivation bilio-pancréatique (DBP) (tableau 1). Deux études randomisées ont par ailleurs montré que l'AG (6) et le GBP (7) permettent d'obtenir chez des patients obèses et diabétiques un meilleur équilibre glycémique que la seule prise en charge médicale, pendant au moins deux ans. Même lorsque la rémission n'est pas complète, la chirurgie permet, dans la majorité, des cas une diminution durable de l'hémoglobine glyquée d'au moins 1,5 %, associée à une diminution significative des traitements hypoglycémiant, notamment de l'insuline (8, 9). Fait notable, ces résultats sont obtenus au prix d'un coût inférieur à celui des prises en charge classiques du DT2 (10, 11). La chirurgie est également très efficace pour éviter l'apparition du DT2 chez les patients à risque, car déjà intolérants au glucose. Chez ces patients, la simple mise en place d'un AG permet de diminuer l'incidence du diabète en dessous de un pour cent années patients (9), soit cinq fois moins que l'incidence observée avec les prises en charge classiques. Ces résultats très favorables suggèrent inévitablement une possible extension des indications de la chirurgie pour la prise en charge du seul DT2, indépendamment de l'obésité. Il est cependant difficile d'extrapoler les résultats obtenus chez les patients obèses à d'autres types de patients, vraisemblablement atteints de formes différentes du DT2. Plusieurs équipes ont néanmoins déjà commencé à proposer la chirurgie chez des patients diabétiques modérément obèses (IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>), voire non obèses (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>). Plus de 300 cas rapportés dans la littérature ont fait l'objet d'une méta-analyse récente (12). Les premiers résultats semblent au moins équivalents à ceux décrits en cas d'obésité sévère. Ils semblent également supérieurs avec les interventions comprenant une dérivation intestinale. De façon relativement

inattendue, la chirurgie, même avec des interventions complexes comme la DBP, ne semble entraîner chez ces patients qu'une perte de poids minime.

## Mécanismes d'action de la chirurgie sur le métabolisme glucidique

### Restriction calorique

Par nature, toutes les interventions bariatriques entraînent une intense restriction calorique. Le retentissement majeur de la restriction calorique sur le métabolisme glucidique est bien documenté à court terme chez l'homme (13), mais aussi à long terme, lorsqu'elle a pu être prolongée durant plusieurs décennies chez le primate (14). La chirurgie, et notamment le GBP, permet de restreindre les apports caloriques par au moins trois mécanismes synergiques. Le premier, purement mécanique, est lié à la taille de la poche gastrique et/ou de l'anastomose gastro-jéjunale. Comme l'illustre les résultats observés après mise en place d'un AG, la seule restriction anatomique suffit à induire une amélioration significative et durable du métabolisme glucidique (9). Le GBP module également la satiété en favorisant l'induction postprandiale de signaux tels que l'augmentation de peptides anorexigènes comme le PYY (15) et l'oxyntomoduline (16) (frein iléal), ou la néoglucogenèse intestinale (17). Bien que ce point reste plus controversé, le GBP comme la *sleeve gastrectomy* (SG) semblent diminuer aussi le niveau de peptides orexigènes comme la ghréline (18). Le dernier mécanisme qui conduit les patients à restreindre leurs apports caloriques après un GBP est l'éviction sélective de certains aliments pour limiter le *dumping syndrome* postprandial (19).

### Sensibilité à l'insuline

L'un des principaux déterminants de l'effet métabolique au long cours de la chirurgie reste la perte pondérale. L'intense perte de poids induite par toutes les interventions s'accompagne mécaniquement d'une diminution majeure de l'insulino-résistance. La restauration rapide de la sensibilité périphérique à l'insuline observée après certaines interventions n'est cependant que partiellement expliquée par la perte pondérale. Elle semble également liée à une plus grande efficacité de l'insuline dans le muscle (20). Une autre caractéristique de la chirurgie est en effet la diminution de l'atteinte hépatique (21), notamment chez les patients diabétiques (9). La régression de la stéatose hépatique après la chirurgie est étroitement corrélée au degré initial d'insulino-résistance (22). Le GBP semble entraîner des bénéfices hépatiques spécifiques, indépendamment de la seule perte de poids.

### Sécrétion d'insuline

À la différence des interventions purement restrictives, les interventions comprenant une dérivation intestinale comme le GBP ou la DBP affectent de façon très significative la sécrétion de l'insuline. La restauration spectaculaire de la sécrétion postprandiale de l'insuline après un GBP chez des patients atteints de DT2 a été documentée par plusieurs études longitudinales parfaitement concordantes. Cette amélioration inattendue survient précocement après l'intervention (23) et indépendamment de la perte de poids (24). La sécrétion d'insuline après un GBP ne semble cependant que modérément stimulée par le glucose administré par voie intraveineuse et sa stimulation postprandiale est contemporaine d'une élévation largement supraphysiologique du GLP-1 (effet incrétine). La cause exacte de cette réponse postprandiale exagérée de

Intervention (ref)	Perte pondérale (% de l'excès de poids)	Rémission du DT2 durant au moins deux ans (%)
Anneau gastrique (4)	46,2	58,3
<i>Sleeve gastrectomy</i> (5)	47,3	66,2
<i>Gastric bypass</i> (4)	59,7	70,9
Dérivation bilio-intestinale (4)	63,6	95,9

Tableau 1. Taux moyen de rémission du DT2 observé après les différentes interventions

GLP-1 reste débattue. Elle pourrait être provoquée par la stimulation directe de cellules L dans l'iléon distal ou déclenchée par des stimuli plus précoces au niveau du jéjunum et par l'intermédiaire du système nerveux central (25). Le rôle de la modulation d'autres incrétines comme le GIP ou de peptides hyperglycémisants comme le glucagon (26), voire d'autres peptides anti-incrétines encore inconnus et potentiellement diminués par l'exclusion duodénale, a été suggéré (27), mais doit encore être démontré chez l'homme.

### Masse des cellules bêta

L'insuline basale et le rapport pro-insuline/insuline diminuent nettement après le GBP et la fonction des cellules bêta, estimée par le « *homeostatic model assessment* » (HOMA), semble croître de façon notable. La réduction drastique de l'hyperglycémie et de la dyslipidémie, deux facteurs hautement toxiques pour les cellules bêta, contribuent vraisemblablement aux effets favorables à long terme de toutes les interventions bariatriques (28). Une autre hypothèse pourrait néanmoins expliquer l'apparente rémission du diabète induite par le GBP : la restauration de la masse des cellules bêta par prolifération, néoformation et/ou réduction de l'apoptose (29). La survenue de rares mais authentiques cas d'hyperinsulinisme postprandial après GBP, pouvant conduire à des hypoglycémies symptomatiques et invalidantes, est en faveur de cette théorie (30). Le mécanisme de ces hypoglycémies reste cependant débattu (31, 32) et, même s'il est bien établi chez le rongeur, le rôle trophique du GLP-1 et de ses analogues sur les cellules bêta reste à confirmer chez l'homme (33). En attendant sa démonstration clinique ou dans des modèles plus proches de l'homme, la possible restauration de la masse des cellules bêta des patients diabétiques après GBP ne peut être que spéculée d'après les résultats expérimentaux (34, 35).

### Autres modifications intestinales

Le GBP induit plusieurs modifications non hormonales de la physiologie intestinale qui pourraient elles aussi contribuer à améliorer le métabolisme glucidique. Les opérations malabsorptives aujourd'hui abandonnées comme la dérivation jéjunilo-iléale entraînaient classiquement une diminution de l'absorption du glucose (36). La situation semble moins univoque pour le GBP. Une augmentation rapide et transitoire de l'absorption du glucose a été récemment décrite chez l'homme (37). À l'inverse, la dérivation duodéno-jéjunale ne semble pas modifier l'absorption intestinale du glucose chez le rat (27). Une étude récente suggère même une diminution de l'expression intestinale de SGLT1, responsable du transport actif du glucose dans l'intestin, après GBP (38). Ces résultats apparemment contradictoires devront être confortés chez l'homme ou par des modèles expérimentaux plus pertinents. L'accélération de la vidange gastrique induite par la SG semble également contribuer au retentissement favorable de cette intervention sur la glycémie postprandiale (39). Enfin, la chirurgie pourrait aussi moduler le métabolisme énergétique en modifiant le microbiote intestinal et la production par les bactéries endoluminales de lipopolysaccharides pro-inflammatoires (40) ou encore en altérant le cycle entérohépatique des acides biliaires (41).

### Limites et perspectives de la chirurgie métabolique

Les résultats largement favorables de la chirurgie semblent actuellement plaider en faveur de l'extension de ses indications. La prise en charge du DT2 ne se résume cependant pas à l'équilibre glycémique à court terme, et aucune étude prospective n'a encore démontré l'avantage de la chirurgie sur les

prises en charge classiques pour les critères de jugement cliniques (événements cardiovasculaires, insuffisance rénale, ophtalmopathie). Par ailleurs, la chirurgie n'est pas toujours efficace. Quelle que soit l'intervention envisagée, la rémission est rare en cas de DT2 ancien ou chez les patients déjà insulino-requérants (8, 9). Un regain partiel du poids est enfin souvent observé avec le temps, et la durée de l'effet favorable de la chirurgie sur l'équilibre glycémique n'est pas encore clairement établie. Deux articles récents soulignent ainsi la possible récurrence du DT2 après un GBP, malgré sa rémission initiale et indépendamment de la reprise pondérale (42, 43). L'autre limite de la chirurgie est liée aux risques qui lui sont associés, à court comme à long terme. Même laparoscopique, toute chirurgie abdominale reste une intervention majeure chez un patient atteint de DT2 et souvent de nombreuses autres co-morbidités. Si la mortalité postopératoire de l'AG est aujourd'hui inférieure à un pour mille, celle des autres interventions reste, même dans les centres expérimentés, de l'ordre de 0,5 % (44). Le risque global de complications postopératoires sévères atteint 5 % (44). Chacune des interventions comporte aussi un risque de complications médicales et chirurgicales au long cours non négligeable, et proportionnel à son efficacité. Enfin, malgré son effet globalement favorable sur la survie globale des patients obèses, la chirurgie est associée à un risque accru de décès accidentels (45). Ces risques bien réels expliquent certainement les réticences de la grande majorité des patients et de leurs médecins à envisager la chirurgie. En pratique, la chirurgie n'est encore proposée qu'à une fraction minimale des patients diabétiques dont l'IMC maximal atteint 35 kg/m<sup>2</sup>, qui correspondent pourtant aux recommandations actuelles.

Cette prudence légitime vis-à-vis de la chirurgie ne doit cependant pas faire oublier les carences de la prise en charge actuelle du DT2. Malgré les contraintes des traitements disponibles, notamment lorsqu'ils incluent des médicaments injectables (insuline ou analogues du GLP1), la mortalité globale des patients diabétiques en France reste deux fois supérieure à celle de la population générale (46). L'intensification du traitement médical ne prolonge que de façon marginale l'espérance de vie des patients diabétiques, et certains médicaments, pourtant efficaces sur le plan métabolique, augmentent même le risque de mortalité (47). À l'inverse, deux études cas-contrôles suggèrent que la chirurgie, et notamment le GBP, pourrait diminuer très significativement la mortalité des patients diabétiques obèses (45, 48). Ces études ont néanmoins été conduites avant la généralisation de la prise en charge active de l'hypertension et des dyslipidémies dans le DT2 (49) et n'étaient pas randomisées. Plusieurs larges essais prospectifs randomisés vont débiter dans le monde, dont un en France, afin de mieux définir la place de la chirurgie parmi les différentes stratégies thérapeutiques du DT2.

### Conclusion

Initialement proposée pour traiter l'obésité, la chirurgie bariatrique induit d'indéniables bénéfices sur le métabolisme glucidique, voire une authentique rémission du DT2 chez de nombreux patients. Chaque intervention s'accompagne néanmoins de risques spécifiques non négligeables. Dans tous les cas et notamment chez les patients diabétiques, une évaluation pré-opératoire multidisciplinaire et un suivi attentif, la vie durant, restent indispensables. Formidable modèle expérimental, la chirurgie bariatrique permettra aussi d'ouvrir de nouvelles pistes pour la compréhension chez l'homme du DT2. Des liens encore récemment insoupçonnés entre l'intestin et le métabolisme glucidique se dessinent déjà, et déboucheront vraisemblablement sur la description de nouvelles interventions (50), voire de nouvelles approches endoluminales et moins invasives (51). En conclusion, on peut raisonnablement prédire que la chirurgie, et plus largement les traitements

interventionnels, prendront une part croissante dans la prise en charge du DT2.

## Questions

### Question du Professeur Daniel Jaeck

Félicitations chaleureuses à François Pattou et à son équipe pour la qualité remarquable de sa recherche. J'ai eu la chance d'assister aux débuts très prometteurs de sa carrière au laboratoire de recherche de la Fondation Transplantation de Strasbourg. Ma question concerne les malades diabétiques de type 2 qui ont bénéficié d'une intervention de by-pass et chez lesquels on voit apparaître un pic d'insulinémie. Assistait-on également à une réversion des complications secondaires au diabète ?

### Réponse

Je remercie le Pr Jaeck de cette question très pertinente et en profite pour lui témoigner ma profonde reconnaissance pour son soutien indéfectible à chacune des étapes de ma carrière. L'effet aujourd'hui bien démontré de la chirurgie sur le métabolisme glycémique ne permet en effet que de préjuger de son influence sur les complications chroniques du diabète. Le bénéfice clinique de chaque intervention reste cependant à démontrer par des essais contrôlés, si possible randomisés les comparant à la prise en charge médicale. Cela prendra vraisemblablement plusieurs années. L'étape ultime restera la démonstration de la réduction de la mortalité des patients diabétiques par la chirurgie. Cette question majeure fait l'objet d'un essai randomisé multicentrique national, que j'ai la chance de coordonner, et qui débutera cet automne avec le soutien du PHRC. Réponse attendue dans 10 à 15 ans.

### Question du Professeur Henri Bismuth

Je vous félicite aussi de la qualité de votre présentation. Elle illustre l'importance de l'intégration à la chirurgie d'une recherche de haut niveau nécessitant de gros moyens humains et financiers.

L'Académie de chirurgie en parlera à nouveau dans une prochaine séance sur « la chirurgie dans l'hôpital de demain » où une place sera faite aux instituts hospitalo-universitaires dont vous avez parlé.

### Réponse

Je vous remercie au nom de toute notre équipe pour l'intérêt que l'Académie porte à nos recherches.

## Références

- Couzin J. Medicine. Bypassing medicine to treat diabetes. *Science* 2008 ; 320 : 438-40.
- Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg* 1987 ; 206 : 316-23.
- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 2133-5.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009 ; 122 : 248-56 e5.
- Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 707-13.
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama* 2008 ; 299 : 316-23.
- Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 2010 ; 163 : 735-45.
- Kim S Richards WO. Long-term follow-up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 1049-55.
- Caiazzo R, Arnalsteen L, Pigeyre M, Dezfoulian G, Verkindt H, et al. Long-term metabolic outcome and quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding in obese patients with type 2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Br J Surg* 2010 ; 97 : 884-91.
- Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, Peeters A, Bulfone L, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 567-74.
- Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 1933-9.
- Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m2: an integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010 ; 20 : 776-90.
- Willi SM, Martin K, Datko FM, Brant BP. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 348-53.
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009 ; 325 : 201-4.
- Olivan B, Teixeira J, Bose M, Bawa B, Chang T, et al. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg* 2009 ; 249 : 948-53.
- Laferrere B, Swerdlow N, Bawa B, Arias S, Bose M, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 4072-6.
- Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008 ; 8 : 201-11.
- Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 2518-25.
- Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 6 : 583-90.
- Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 4656-63.
- Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 532-40.
- Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1617-24.
- Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1709-16.
- Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 2479-85.
- Burcelin R, Serino M Cabou C. A role for the gut-to-brain GLP-1-dependent axis in the control of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009 ; 9 : 744-52.
- Bose M, Teixeira J, Oliván B, Bawa B, Arias S, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes* 2010 ; 2 : 47-55.
- Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006 ; 244 : 741-9.
- Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, et al. beta-cell function in obesity : effects of weight loss. *Diabetes* 2004 ; 53 Suppl 3 : S26-33.
- Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis : histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 239-45.
- Service GJ, 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 : 249-54.
- Meier JJ, Butler AE, Galasso R Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1554-9.
- Hanaire H, Dubet A, Chauveau ME, Anduze Y, Fernandes M, et al. Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of

- hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg* 2010 ; 20 : 126-9.
33. Parnaud G, Bosco D, Berney T, Pattou F, Kerr-Conte J, et al. Proliferation of sorted human and rat beta cells. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 91-100.
  34. Li Z, Zhang HY, Lv LX, Li DF, Dai JX, et al. Roux-en-Y gastric bypass promotes expression of PDX-1 and regeneration of beta-cells in Goto-Kakizaki rats. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 2244-51.
  35. Gatmaitan P, Huang H, Talarico J, Moustarah F, Kashyap S, et al. Pancreatic islet isolation after gastric bypass in a rat model: technique and initial results for a promising research tool. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 532-7.
  36. Barry RE, Barisch J, Bray GA, Sperling MA, Morin RJ, Benfield J. Intestinal adaptation after jejunoileal bypass in man. *Am J Clin Nutr* 1977 ; 30 : 32-42.
  37. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)* 2008 ; 16 : 298-305.
  38. Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009 ; 297 : G950-7.
  39. Shah S, Shah P, Todkar J, Gagner M, Sonar S, Solav S. Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 152-7.
  40. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss : links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010 ; 59 : 3049-57.
  41. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass : potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2009 ; 17 : 1671-7.
  42. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 254-9.
  43. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid-to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 249-53.
  44. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 445-54.
  45. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 753-61.
  46. The ENTRED studies: epidemiological tools to better understand and evaluate diabetes. *Bull Epidemiol hebd* 2009 ; 42-43 : 450-72.
  47. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009 ; 373 : 1765-72.
  48. MacDonald KG, Jr., Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997 ; 1 : 213-20 ; discussion 20.
  49. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 580-91.
  50. De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A, Vencio S. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34 kg/m<sup>2</sup>. *Surg Obes Relat Dis* 2010 ; 6 : 296-304.
  51. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 236-43.