

Original

Efectos de la transposición ileal, el *bypass* gastroyeyunal y la gastroplastia vertical en la regulación de la ingesta en un modelo experimental de obesidad relacionada con diabetes mellitus tipo 2

Fàtima Sabench Pereferre, Mercè Hernández González, Santiago Blanco Blasco, Antonio Sánchez Marín, Antonio Morandeira Rivas y Daniel Del Castillo Déjardin*

Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Hospital Universitario de Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, IISPV (Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili), Reus, Tarragona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2008

Aceptado el 24 de octubre de 2008

On-line el 26 de marzo de 2009

Palabras clave:

Transposición ileal

Obesidad mórbida

GLP-1

RESUMEN

Introducción: En el marco de la cirugía metabólica, este estudio pretende valorar la transposición ileal como tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida relacionada con la diabetes mellitus no insulino dependiente gracias a la acción del péptido GLP-1, en relación con el *bypass* gástrico y la gastroplastia vertical. También determinar las concentraciones de grelina y su contribución a la pérdida de peso para cada técnica.

Material y métodos: Animales de experimentación del tipo Zucker Diabetic Fatty, ratas obesas y modelo de diabetes tipo 2. Tres grupos de 10 animales cada uno: a) transposición ileal; b) *bypass* gastroyeyunal, y c) gastroplastia vertical. Parámetros determinados: pérdida de peso, cambios en la ingesta, valores de glucemia, GLP-1, insulina y grelina en sangre de cada uno de los animales una semana antes de la intervención quirúrgica y a los 15 días de la cirugía.

Resultados: La intervención que produce una mayor pérdida de peso es el *bypass* gastroyeyunal. Hay una disminución de la ingesta calórica significativa para los tres tipos de intervención. No se consigue corregir el estado de hiperglucemia intensa en los tres grupos, aunque en el grupo de la transposición se logra frenar el estado de cetosis. El aumento de GLP-1 es sólo significativo en la transposición ileal.

Conclusiones: En la respuesta metabólica a la cirugía no sólo se modifica una única hormona, sino que se establece un estado de regulación y contrarregulación como traducción de una determinada acción quirúrgica. Los animales obesos, cuyo exceso de peso es de causa exógena, pueden ser un buen modelo para otros estudios en esta dirección.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ddelcastillo@grupsagessa.cat (D. Del Castillo Déjardin).

0009-739X/\$ - see front matter © 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2008.10.008

The effects of ileal transposition, gastrojejunal bypass and vertical gastroplasty on the regulation of ingestion in an experimental obesity model associated with diabetes mellitus type 2

A B S T R A C T

Keywords:

Ileal transposition
Morbid obesity
GLP-1

Aim: The continual advances in our knowledge of the pathogenesis and hormonal disorders of morbid obesity lead to new studies in experimental animals and the development of new technical options. The aim is to assess whether ileal transposition can be a good treatment of morbid obesity associated with diabetes mellitus due to the action of intestinal peptide Glp-1 (enteroglucagon) compared to gastric bypass and vertical gastroplasty (VGB).

Material and methods: Trial environment: experimental animals ZDF rats (Zucker Diabetic Fatty rats). Subjects of the study: three groups of 10 animals each one divided as: a) ileal transposition; b) gastro-jejunal bypass; c) vertical gastroplasty. Parameters to determine: weight loss, levels of glycaemia, enteroglucagon, insulin and ghrelin in blood, one week before the operation as a baseline control, and 15 days after the surgical procedure.

Results: Gastrojejunal bypass produces the most significant weight loss. There is a significant decrease in intake in all groups. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia tend to decrease after surgery in all groups, but in ileal transposition there is better control of ketosis. After gastrojejunal bypass and ileal transposition, we observed an increase in GLP-1 levels but were only significant in ileal transposition.

Conclusions: Ileal transposition produces a decrease in plasma glucose and better control of diabetes mellitus, which could benefit patients affected by morbid obesity and poor metabolic control. More studies are needed on other models of obesity. A model of exogenous and reversible obesity could be a good option to study the real benefits of the interventions.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es una enfermedad multifactorial, en la que intervienen factores tanto genéticos como ambientales, y que influye decisivamente en la calidad y la esperanza de vida. En la obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40) el exceso de peso se acompaña de trastornos metabólicos, hormonales e inflamatorios de difícil resolución, así como de importantes comorbilidades médicas, psicológicas, sociales y económicas. Son precisamente las comorbilidades, lo que determina en buena parte una reducción en la esperanza de vida¹. Algunas comorbilidades conforman el llamado síndrome metabólico, entre las que destacan la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, las dislipemias y la hipertensión arterial²⁻⁴.

Actualmente, la cirugía bariátrica es un pilar fundamental para el tratamiento de la obesidad mórbida y sus comorbilidades. Los mecanismos de control de la diabetes mellitus, en cuanto a la cirugía bariátrica, incluyen disminución de la ingesta y también mecanismos hormonales⁵. Estos mecanismos incluyen, entre otros, un aumento del péptido intestinal GLP-1 o enteroglucagón, sintetizado en el íleon terminal y que también aumenta después de las técnicas quirúrgicas con componente de hipoabsorción (*bypass* gástrico y derivación biliopancreática)⁶. Entre sus acciones, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón pancreático y disminuye la resistencia a la insulina⁷. Dentro de la cirugía de la obesidad contamos, de forma experimental, con la técnica de la transposición ileal⁸. La transposición ileal produce una pérdida de peso y un

aumento del GLP-1. Esta técnica consiste en realizar una transposición de un segmento de íleon terminal a nivel del tramo digestivo superior de forma isoperistáltica⁹. La comida poco digerida en el tubo digestivo superior estimula la secreción de GLP-1, con lo cual, de forma indirecta, mejora el perfil glucémico¹⁰⁻¹². Otro punto destacable es el papel que tiene la hormona gástrica grelina como reguladora del hambre y, por lo tanto, de la pérdida de peso^{13,14}. La grelina es una hormona orexígena que produce un aumento de peso en humanos y en ratas, y que es particularmente baja en obesos¹⁵⁻¹⁷. Es un factor regulador de la ingesta en el sistema nervioso central (SNC), y estudios que relacionen las concentraciones de grelina y diferentes técnicas quirúrgicas bariátricas se han hecho ya imprescindibles dado que la grelina se sintetiza, en su mayor parte, en el fundus gástrico^{18,19}.

Establecer un nexo entre la transposición ileal y el control metabólico de la obesidad hace que se nos plantee la necesidad de un trabajo experimental en animales y, en concreto, sobre ratas obesas y afectas de diabetes mellitus tipo 2 (Zucker Diabetic Fatty) y que serían el equivalente al síndrome metabólico en humanos²⁰. El objetivo de este trabajo es determinar los cambios producidos después de una transposición ileal de la regulación hormonal de la ingesta mediante las concentraciones plasmáticas de grelina, GLP-1, glucemia, los cambios ponderales y la variación de la ingesta calórica. Su comparación con el *bypass* gastroyeyunal en Y de Roux, como actual estándar del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida, y con la gastroplastia vertical nos permite analizar las diferencias entre técnicas

con componente mixto hipoabsortivo/restrictivo y técnicas de carácter restrictivo puro.

Material y métodos

Animales: Zucker Diabetic Fatty (ZDF) machos de 13 semanas de edad. Charles River Laboratoires. Modelo de obesidad y diabetes mellitus tipo 2²¹.

Grupos experimentales: tres grupos de 10 animales en cada uno, según la intervención quirúrgica. Grupo 1: gastroplastia vertical en banda (GVB) como técnica restrictiva; grupo 2: *bypass* gastroyeyunal en Y de Roux como técnica con componente hipoabsortivo/restrictivo mixto; grupo 3: transposición ileal.

Procedimiento: durante la segunda semana de estabulación previa a la cirugía, realizamos la primera extracción de sangre por punción en vena yugular externa (1,5 ml) para determinar los parámetros de referencia: glucosa, GLP-1, grelina total e insulina. Peso del animal diario 10 días antes de la intervención. Control diario del volumen de ingesta (gramos de pienso).

El día de la intervención se pesa al animal y en ayunas de 8 h se procede a la técnica asignada. Posteriormente a la intervención se administra dieta líquida durante 72 h y seguidamente, pienso estándar y agua ad libitum. Determinaciones diarias del peso y la ingesta. Determinación de la glucemia a los 7 días por obtención sanguínea de la vena coccígea de la cola y su determinación mediante glucómetro Menarini[®] (mg/dl) en ayunas de 8 h. A los 15 días de la intervención se obtienen nuevas muestras de sangre por vía yugular externa contralateral.

Las extracciones, el procesamiento y las intervenciones se han realizado en el laboratorio de cirugía experimental del departamento de cirugía de la facultad de medicina. Para determinar el GLP-1, se añadió un inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa IV para evitar su rápida degradación.

Determinación de grelina total, insulina y GLP-1 por radioinmunoanálisis (Linco[®], kits específicos para rata).

Estabulación: estabulario de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Rovira y Virgili, siguiendo las normas de manipulación y manutención de animales (DOGC 2.073, 10-7-1995).

Tipo de pienso: de mantenimiento tipo AO4 de Panlab[®]; 3.173 kcal/kg. Agua: clorada ad libitum. Dieta líquida: Resource 2.0[®] (2 kcal/ml).

Anestesia y sacrificio: todas las intervenciones quirúrgicas y las extracciones de sangre se han realizado bajo anestesia general inducida por inyección intraperitoneal de Zoletil 20[®] (tiletamina y zolazepam) (20 mg/kg) y atropina (0,01 mg/kg). Después de la segunda extracción sanguínea, procedemos al sacrificio mediante sobredosis anestésica.

Intervenciones quirúrgicas

GVB: laparotomía media de 4 cm. Diseción de la curvatura mayor. Ligadura de vasos cortos y vasos gastroepiploicos de la región del antro con seda 6/0. Se define la línea de transección gástrica colocando dos pinzas tipo «Bulldog». Cierre mediante una doble línea de sutura continua de fundus a antro con polipropileno de 5/0. Colocación y fijación de una banda de Goretex[®] de 15 × 40 mm alrededor del reservorio gástrico.

Bypass gastroyeyunal en Y de Roux: laparotomía media y sección transversal del estómago con cierre del muñón gástrico distal (fig. 1B y C). Sección yeyunal a 15 cm del ligamento de Treitz; esta medida se corresponde con la descrita por los trabajos revisados en la literatura²⁰. Anastomosis gastroyeyunal y anastomosis terminolateral yeyunoyeyunal con puntos sueltos de polipropileno 5/0. Asa en Y de Roux de 10 cm (fig. 1D).

Transposición ileal: laparotomía media y localización del segmento ileal de 10 cm de longitud a 10 cm del íleon terminal. Ligadura de vasos del epiplón adyacente. Sección del segmento y su transposición yeyunal a 2 cm distales al

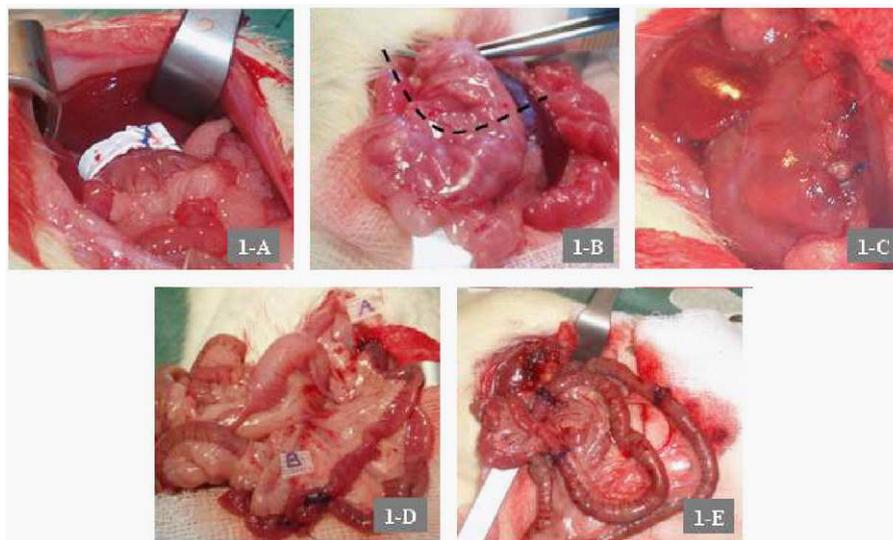


Figura 1 – A: detalle de la GVB con banda de Goretex[®]. **B:** línea de la transección gástrica horizontal o transversal en el *bypass* gastroyeyunal en Y de Roux. **C:** detalle del muñón gástrico distal o inferior. **D:** anastomosis gastroyeyunal (A) y yeyunoyeyunal (B). **E:** transposición ileal con detalle de las anastomosis.

ligamento de Treitz en dirección peristáltica. Anastomosis terminoterminal (polipropileno 5/0) (fig. 1E).

Análisis estadístico

Cálculo muestral: se han utilizado fórmulas correspondientes a la comparación de medias y el análisis de la variancia para cada una de las variables (Sample Power 2.0); la variable del peso fue la determinante. Para la comparación de medias en el mismo grupo o entre grupos, usamos la prueba de la t de Student-Fisher (para datos apareados y no apareados respectivamente). Análisis general mediante el programa estadístico SPSS-PC 13.1.

Resultados

Cambios en el peso y la ingesta: en el grupo de la GVB, se observa una disminución de peso significativa durante la primera semana de la intervención, aunque los animales recuperan el peso inicial al final de la segunda semana. En los grupos del *bypass* gastroyeyunal y de la transposición ileal, en cambio, se observa una disminución significativa de la media de peso durante la primera semana y que se mantiene estable durante la segunda semana ($p < 0,001$). En cuanto a la ingesta, en el grupo de la GVB se observa una disminución significativa después de la primera semana de la intervención, que se recupera durante la segunda semana, pero no alcanza los valores iniciales. Aun así, la disminución general de la ingesta al final de la segunda semana es estadísticamente significativa. En los grupos del *bypass* gastroyeyunal y de la transposición ileal, hay una disminución significativa de la ingesta después de la primera semana de la intervención, que se mantiene durante la segunda semana, también de forma significativa ($p < 0,001$). Estos cambios quedan recogidos en la

Tabla 1 – Variación del peso y la ingesta antes y después de la cirugía

	Peso (g)	Ingesta (kcal/día)
Gastroplastia		
Antes de la cirugía	344 ± 10	128 ± 11
1 semana tras la cirugía	298 ± 10*	66 ± 6*
2 semanas tras la cirugía	341 ± 14	107 ± 16*
Bypass gastroyeyunal		
Antes de la cirugía	352 ± 9	132 ± 10
1 semana tras la cirugía	318 ± 11	80 ± 15*
2 semanas tras la cirugía	291 ± 11*	85 ± 17*
Transposición ileal		
Antes de la cirugía	351 ± 12	131 ± 11
1 semana tras la cirugía	328 ± 11	67 ± 6*
2 semanas tras la cirugía	304 ± 15*	76 ± 13*

Los valores indican media ± desviación estándar.

* $p < 0,001$.

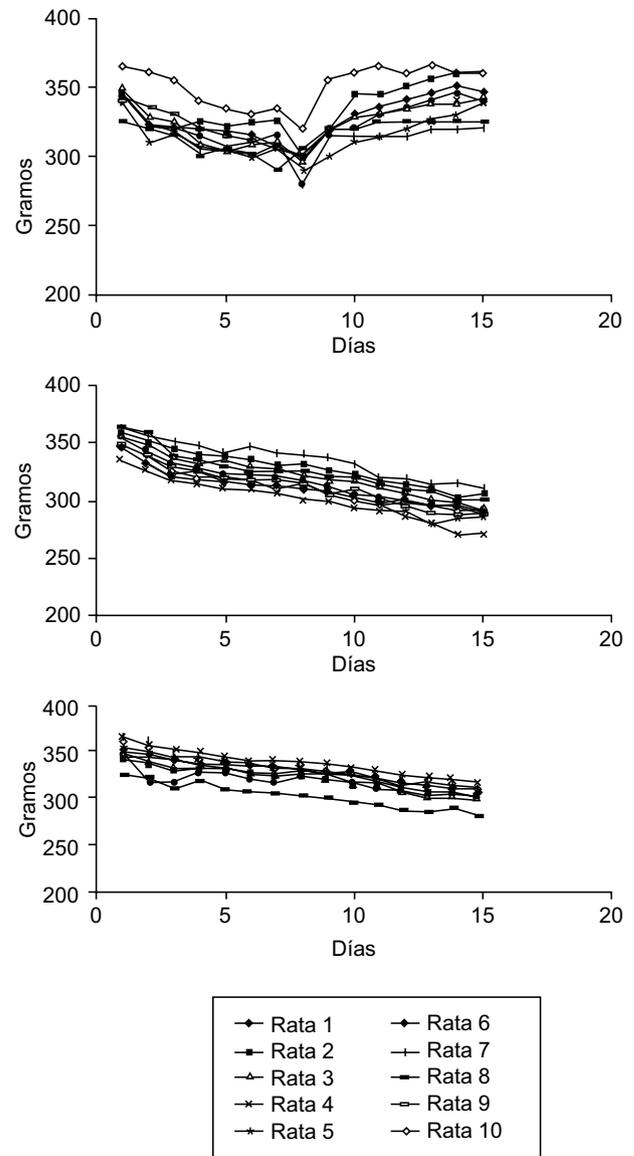


Figura 2 – Evolución del peso después de la cirugía en los tres grupos experimentales.

tabla 1. Las variaciones de peso e ingesta a lo largo del estudio quedan reflejadas en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Cambios bioquímicos: en el grupo de la gastroplastia hay un aumento significativo de las concentraciones de grelina después de la intervención. En los otros dos grupos se observa una tendencia a la disminución de las concentraciones plasmáticas de grelina, pero sin cambios estadísticos objetivos. En cuanto a los valores de GLP-1, en el grupo de la gastroplastia, se observa una disminución significativa después de la intervención, en cambio, en el grupo del *bypass* gastroyeyunal hay una tendencia al aumento de las concentraciones de GLP-1, aunque no de forma significativa. En el grupo de la transposición ileal se produce un aumento de GLP-1 estadísticamente significativo. Respecto a las concentraciones de insulina, en los tres grupos de animales se produce un aumento, aunque sólo significativo en el grupo

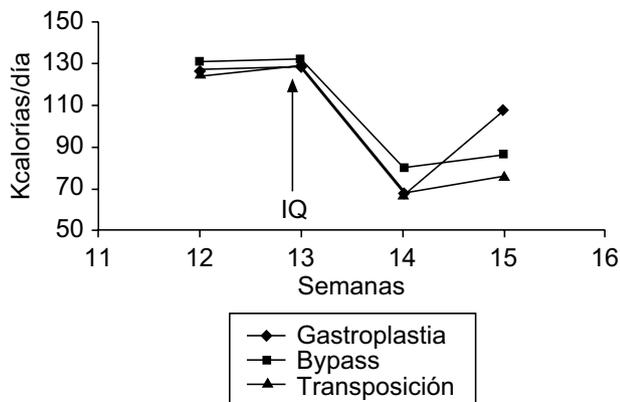


Figura 3 – Variación media de la ingesta calórica en los tres grupos experimentales antes y después de la cirugía.

Tabla 2 – Diferencias hormonales antes y después de la cirugía

	Insulina (mU/l)	Grelina (pg/ml)	GLP-1 (pmol/l)
Gastroplastia			
Antes de la cirugía	1,8±0,3	1.632±372	15,2±5,5
Tras la cirugía	1,9±0,6	2.401±343*	8,1±3*
Bypass gastroyeyunal			
Antes de la cirugía	1,7±0,3	1.503 ±189	14,4±5
Tras la cirugía	2,1±0,3*	1.399±191	16,3±2,5
Transposición ileal			
Antes de la cirugía	1,7±0,4	1.726±236	14,1±3,6
Tras la cirugía	1,9±0,3	594±89	18,5±2,7*

Los valores indican media ± desviación estándar.
* p < 0,001.

del *bypass* gastroyeyunal (tabla 2). Las cifras de glucosa en sangre sufren cambios significativos después de la primera semana, sin llegar a valores de normalidad, aunque luego se recuperan durante la segunda semana, y se mantiene el estado de hiperglucemia intensa (grupos 1 y 2). En el grupo de la transposición ileal estos cambios se mantienen durante la segunda semana tras la intervención (tabla 3).

Complicaciones posquirúrgicas: se objetivan principalmente durante la segunda semana tras la intervención. Destacan tres eventraciones en el grupo 1 (GVB); 2 animales presentaron cuadros de diarrea persistente durante la segunda semana tras el *bypass* gastroyeyunal.

Mortalidad: ocurrió durante las primeras 72 h del curso postoperatorio. *Bypass* gastroyeyunal: 3 (23%) casos. Transposición ileal: 2 (16%) casos. El grupo de la gastroplastia no registró ninguna muerte.

Tabla 3 – Cambios en los valores glucémicos antes y después de la cirugía

	Glucemia (mg/dl)		
	Antes de la cirugía	7 días tras la cirugía	14 días tras la cirugía
Gastroplastia	510±74	258±84*	525±98
<i>Bypass</i> gastroyeyunal	498±86	281±91*	471±68
Transposición ileal	512±69	317±72*	321±98*

Los valores indican media ± desviación estándar.
* p < 0,001.

Discusión

El procedimiento que produce mayor pérdida de peso es el *bypass* gastroyeyunal en Y de Roux, aunque la pérdida de peso producida por la transposición ileal es igualmente equiparable. La gastroplastia produce una pérdida de peso inicial significativa, que posteriormente se recupera, aunque no para los valores que le correspondería tener al animal para su edad. Teniendo en cuenta que las ratas aumentan de peso de forma inherente a su fisiología a lo largo de las semanas, el peso final de este grupo de animales se sitúa en el valor de su peso ideal según los parámetros antropométricos de las ratas ZDF controles proporcionados por los laboratorios Charles Rives® (semana 13, peso ideal de 320 g, y semana 15, peso ideal de 344 g).

Hay una disminución general de la ingesta calórica estadísticamente significativa para los tres grupos. Este modelo de animal tiene un comportamiento en la ingesta sustancialmente diferente del de otros tipos de animales. La ingesta calórica basal es aproximadamente un 50% superior al objetivado en ratas Sprague-Dawley o ratas Zucker. Aun estando ante una situación genéticamente predeterminada, induce a la atribución de este efecto la acción de la cirugía y la mejoría metabólica que de ella se deriva²². Otros estudios con ratas no obesas, pero con comportamiento de diabetes tipo 2 y a las que se practica una transposición ileal, no demuestran ningún efecto en la ingesta ni el peso, pero sí en el GLP-1²³. Esto demostraría la efectividad y la posibilidad de indicar la intervención en situaciones de obesidad relacionada con diabetes mellitus tipo 2.

El aumento significativo de las concentraciones de grelina después de una GVB, al igual que en otras técnicas restrictivas²⁴, indica una tendencia a la normalización de sus valores y que puede estar mediatizado por una estimulación residual del fundus y/o por una posible producción extragástrica de grelina que intenta compensar una situación de pérdida de peso y de ingesta. En cambio, en los otros grupos las concentraciones plasmáticas de grelina no varían de forma significativa. Esta escasa variación en el grupo del *bypass* apoyaría la hipótesis de que la estimulación directa por el alimento en el fundus es la causa del aumento de grelina²⁵; en este caso, buena parte del fundus queda excluido

(figs. 1B y 3C) y, a pesar de una disminución de peso mayor que en el grupo de la gastroplastia, las cifras de grelina no se han modificado. La pérdida de peso por sí sola no es capaz de contrarrestar las concentraciones bajas de grelina que hay de base en una situación de obesidad. En el grupo de la transposición ileal, los valores de grelina tampoco han variado significativamente, al no haber actuado en este caso en el estómago.

En el grupo de la gastroplastia la disminución significativa de los valores de GLP-1 después de la intervención podría explicarse como una posible compensación ante una situación de disminución de la ingesta y el peso por su efecto anorexígeno reconocido²⁶. No se consigue corregir el estado de hiperglucemia intensa en los grupos de la gastroplastia y el *bypass* gastroyeyunal. En el grupo de la transposición ileal, en cambio, se consigue disminuir de forma sostenida y significativa el valor de glucosa, aunque sin llegar a un estado normoglucémico²⁷. Esto puede hacernos pensar que la contribución genética puede evitar alcanzar valores de normalidad en la glucosa plasmática.

El aumento de las concentraciones de insulina, al contrario de lo esperado, no refleja un empeoramiento de la resistencia a la insulina, sino una mejoría metabólica, ya que se trata de animales con unas reservas de insulina muy bajas debido a los elevados y persistentes grados de glucemia²⁸. Este aumento puede indicar una posible recuperación en la producción de insulina. Otros estudios experimentales contrastan estos resultados ante diferentes modelos de obesidad, en donde los resultados son diferentes según su contribución genética²². En la clínica, podría evaluarse de alguna manera esta contribución genética, de forma preoperatoria, como una variable más a tener en cuenta, tal y como apunta algún estudio²⁹.

Referente a las complicaciones posquirúrgicas, las muertes ocurridas (3 casos) han sido en el grupo del *bypass* y siempre dentro de las primeras 72 h, sin hallazgos macroscópicos valorables en la necropsia. Posiblemente, este hecho sea debido a un fallo metabólico grave por hiperglucemia intensa ante una intervención que dura un 50% más de tiempo que las demás (100 min del *bypass* frente a 60 min de la transposición y 45 min de la gastroplastia). Los casos de diarrea objetivados (2 casos) también pertenecen al grupo del *bypass* gastroyeyunal; este suceso era relativamente previsible ante una intervención de componente hipoabsortivo.

Conclusiones

La intervención que produce una mayor pérdida de peso es el *bypass* gastroyeyunal en Y de Roux. Se produce una disminución general de la ingesta calórica estadísticamente significativa para los tres tipos de intervención. No se consigue corregir el estado de hiperglucemia intensa en los tres grupos quirúrgicos, aunque en el grupo de la transposición se logra frenar el aumento a grados de cetosis. En los tres grupos hay una tendencia a aumentar las concentraciones de insulina plasmáticas que puede implicar una buena respuesta metabólica ante un grupo de animales con unas reservas pancreáticas de insulina muy pobres. Los cambios observados en la grelina plasmática pueden apuntar a una regulación

conjunta por la pérdida de peso, la disminución de la ingesta y los cambios anatómicos que cada intervención quirúrgica implica. El aumento de GLP-1 se da en las técnicas en que hemos realizado un cambio de posición anatómica intestinal, lo que justifica la hiperestimulación con alimento poco digerido como el principal mecanismo de producción. Son necesarios más estudios en esta dirección, que valoren diferentes modelos animales de obesidad (no genéticos) y objetiven los cambios hormonales reales de los principales péptidos que regulan la ingesta.

Financiación

Trabajo subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigación Sanitaria.

Premios

Primer premio a la comunicación oral en el 10.º Congreso de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. Barcelona, 23-25 de abril de 2008.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peeters A, Barengredt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneaux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003;138:24-32.
2. Kral JG. Morbidity of severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001;81:1039-61.
3. Roth JL, Mobarhan S, Clohisy M. The metabolic syndrome: where are we? *Nutr Rev.* 2002;60:335-7.
4. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO consultation. Geneva, 2003.
5. Mason E. Iliac transposition and enteroglucagon in obesity (and diabetic) surgery. *Obes Surg.* 1999;9:223-8.
6. Le Roux C, Aylwin S, Batterham R, Borg C, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormones profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006;243:108-14.
7. Gutniack M, Orskov C Holst JJ. Antidiabetogenic effect of GLP-1 amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992;326:1316-22.
8. Depaula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc.* 2008;22:2670-8.
9. Tsuchiya T, Kalogeris T, Tso P. Ileal transposition into the upper jejunum affects lipid and bile salt absorption in rats. *The American Physiological Society.* 1996;G:681-90.
10. Nauck MA, Kleine N, Holst JJ, Wilms B, Creutzfeldt W. Normalisation of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 1993;36:741-4.
11. Koopmans HS, Scalfani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH obese rats. *Am J Clin Nutr.* 1982;35:284-93.
12. Smithy WB, Cuadros CL, Johnson H, Kral JG. Effects of ileal transposition on body weight and intestinal morphology in dogs. *Int J Obes.* 1986;10:453-60.
13. Heung Man L, Guiyun W, Englander E, Kojima M, Greeley G. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that

- stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology*. 2002;143:185-90.
14. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H. Delayed short term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific Ria for the active form of ghrelin. *Endocrinology*. 2002;143:3341-50.
 15. Wren AM, Seal MA, Brynes AE, Frost GS. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5992.
 16. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol*. 2002;175:R1-5.
 17. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2984.
 18. Rubino F, Gagner M. Weight loss and plasma ghrelin levels. *N Engl J Med*. 2002;347:1379-81.
 19. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
 20. Xu Y, Ohinata K, Meguid M, Marx W. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Res*. 2002;107:56-63.
 21. Clark J, Palmer CJ, Shaw WN. The diabetic Zucker fatty rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983;173:68-75.
 22. Sabench F, Feliu A, Hernández M, Blanco S, Morandeira A, Del Castillo D. Influence of sleeve gastrectomy on several experimental models of obesity: metabolic and hormonal implications. *Obes Surg*. 2008;18:97-108.
 23. Patrìti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg*. 2005;15:1258-64.
 24. Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and ghrelin plasma levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res*. 2004;12:346-50.
 25. Adami GF, Cordera R, Andraghetti G, Camerini GB, Marinari G, Scopinaro N. Changes in serum ghrelin concentration following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Res*. 2004;12:684-7.
 26. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:304-11.
 27. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: physiology and therapeutic potential. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2005;12:56-62.
 28. Tokuyama Y, Sturis J, DePaoli AM, Takeda J, Stoffel M, Tang J, et al. Evolution of beta-cell dysfunction in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes*. 1995;44:1447-57.
 29. Thirlby R, Randall J. A genetic obesity risk index for patients with morbid obesity. *Obes Surg*. 2002;12:25-9.