

Medicinsk vs. kirurgisk behandling af svært overvægtige patienter med type 2-diabetes

Maria Saur Svane^{1,2}, Kirstine Nyvold Bojsen-Møller¹ & Sten Madsbad¹

STATUSARTIKEL

1) Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital
2) Afdeling for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2016;178:V06160418

I Danmark er over 40% af den voksne befolkning overvægtige, og omkring 15% lider af svær overvægt med et *body mass index* (BMI) > 30 kg/m² [1]. Svær overvægt øger markant risikoen for en række sygdomme som type 2-diabetes, hypertension, dyslipidæmi, hjerte-kar-sygdomme og cancer. I øjeblikket har ca. 300.000 personer i Danmark type 2-diabetes.

Livsstilsintervention til behandling af svær overvægt medfører i gennemsnit et vægttab på 3-5 kg efter et år, men størstedelen af patienterne vil ikke kunne vedligeholde dette over længere tid [2]. Et vægttab kan have betydning for fysisk velvære og reducerer forekomsten af kardiovaskulære risikofaktorer og risikoen for at udvikle type 2-diabetes, men studier har ikke kunne påvise, at mortaliteten reduceres som følge heraf – heller ikke for overvægtige patienter med type 2-diabetes [3]. Ved tillæg af farmakologisk behandling kan vægttabet øges med 3-8 kg og kan vedligeholdes over flere år [4].

Bariatrisk kirurgi er p.t. den eneste behandling, hvorved patienterne kan opnå et blivende vægttab i størrelsesordenen 30-40 kg [5]. Bariatrisk kirurgi har en markant effekt på type 2-diabetes, hvor hovedparten af patienterne oplever remission af diabetes få dage efter operationen (før et større vægttab), hvorfor bariatrisk kirurgi i stigende grad benævnes »metabolisk kirurgi«.

Formålet med denne statusartikel er at diskutere effekten af de bariatriske procedurer på vægt og fedme-relaterede komorbiditeter med specielt fokus på diabetes. De medicinske og kirurgiske komplikationer i forbindelse med bariatrisk kirurgi diskuteres andetsteds i dette nummer af Ugeskrift for Læger og er natur-

ligvis vigtige at kende, når der skal træffes beslutning om bariatrisk kirurgi.

Roux-en-Y-gastrisk bypass (RYGB) og gastrisk *sleeve* (GS) er de bariatriske procedurer, som udføres hyppigst i Danmark, mens der kun udføres et mindre antal gastrisk *banding* (LAGB). GS er en relativt ny operationstype, og antallet af studier er derfor få og opfølgningen af kort varighed; dog findes der observationelle studier, hvor patienter med svær overvægt og type 2-diabetes er fulgt i 5-10 år. RYGB derimod er blevet foretaget hos et større antal patienter, og resultater efter 20 års opfølgning er publiceret.

VÆGTTAB EFTER BARIATRISK KIRURGI

Efter bariatrisk kirurgi vil patienterne i gennemsnit tabe 30-40 kg, hvilket svarer til ca. 15 BMI-enheder [5]. Vægttabet afhænger af operationstypen, præoperativ vægt og diabetesstatus. I en metaanalyse af studier med mindst to års opfølgning var vægttabet, opgjort som procent af overvægten, såkaldt *excess weight loss* (EWL), 66% efter RYGB og 65% efter GS [6]. I det svenske SOS-studie, hvor ca. 2.000 opererede patienter (forskellige operationstyper, dog ikke GS) og et tilsvarende antal ikkeopererede matchede kontrolpersoner er fulgt prospektivt i op til 20 år, fandtes det største vægttab efter RYGB [7].

Det maksimale vægttab efter kirurgi opnås typisk i løbet af 1-1½ år og kun ganske få patienter (< 5%) vil ikke opnå sufficent vægttab (defineret som EWL > 50%) i denne periode [8]. Herefter vil ca. 20% af patienterne opleve en mindre vægtstigning, men den gennemsnitlige patient vil 20 år efter operationen have opretholdt ca. 80% af det initiale vægttab [7, 8].

EFFEKT AF BARIATRISK KIRURGI PÅ TYPE 2-DIABETES

Der er publiceret resultater fra 12 klinisk kontrollerede studier (Tabel 1) [9-20], hvor svært overvægtige patienter med type 2-diabetes er randomiseret til enten bariatrisk kirurgi eller medicinsk behandling. I de fleste af studierne benyttedes RYGB (n = 9 studier), mens der i færre anvendtes GS (n = 2), LAGB (n = 5) eller biliopankreatisk diversion (BPD) (n = 1), hvoraf sidstnævnte ikke udføres i Danmark. Den medicinske behandling varierede imellem studierne; i nogle blev pa-

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Bariatrisk kirurgi medfører et gennemsnitligt vægttab på 30-40 kg.
- ▶ Randomiserede studier viser, at bariatrisk kirurgi er medicinsk behandling overlegen i forhold til glykæmisk kontrol hos overvægtige patienter med type 2-diabetes.
- ▶ Størstedelen af patienterne vil opnå remission af diabetes, men nogle vil efterfølgende opleve recidiv af hyperglykæmi.
- ▶ Observationelle studier har vist en positiv effekt på mikro- og makrovaskulære diabeteskomplikationer og reduceret mortalitet efter bariatrisk kirurgi.

TABEL 1

Randomiserede kontrollerede studier, hvor bariatrisk kirurgi sammenlignes med medicinsk behandling/intensiv livsstilsmodifikation.

Reference	Opfølgning	BMI-inklusionskriterie, kg/m ²	Intervention		præ-OP-HbA _{1c} , %	ΔHbA _{1c} : post-OP - præ-OP, %-point	andel der opnår glykæmisk endepunkt, %	glykæmisk endepunkt	glykæmisk kontrol primært endepunkt?	vægttab, % af præ-OP-vægt
			behandling	n						
[9]	5 år	>35	RYGB	20	8,7	-2,0	37	HbA _{1c} < 6,5% +	Ja	28
			BPD	20	8,9	-2,5	63	Faste-PG < 5,6 mM ^a		31
			ILM/Med	20	8,5	-1,6	0			6,9
[10]	3 år	30-40	RYGB	20	8,6	-1,4	40	HbA _{1c} < 6,5% +	Ja	25
			LABG	21	7,9	-0,8	29	faste-PG < 7,0 mM ^a		15
			ILM/Med	20	7,0	+0,2	0			5,7
[11]	3 år	27-43	RYGB	50	9,3	-2,5	38	HbA _{1c} < 6,0%	Ja	25
			GS	50	9,5	-2,5	24			21
			Med	50	9,0	-0,6	5			4,2
[12]	2 år	30-40	RYGB	60	9,6	-3,1 ^d	75	HbA _{1c} < 7,0%	Ja ^c	24
			ILM/Med	60	9,6	-1,2 ^d	24			7,3
[20]	2 år	25-40	RYGB	34	9,3	-2,9 ^d	60	HbA _{1c} < 6,5% ^a	Ja	26
			ILM/Med	34	9,5	-1,3 ^d	2,5			4,4
[13]	1 år	30-45	RYGB	15	7,7	-1,3	60	HbA _{1c} < 6,0% ^a	Ja	26
			ILM/Med	17	7,3	-0,4	6			6,4
[14]	1 år	30-42	RYGB	19	8,2	-2,0 ^d	58	HbA _{1c} < 6,5% +	Ja	27 ^d
			ILM/Med	19	8,8	+0 ^d	16	faste-PG < 7 mM		7,4 ^d
[15]	1 år	>28	RYGB	31	10,5	-4,5 ^d	90	HbA _{1c} < 7,0 %	Nej	20 ^d
			Exanatid	34	10,5	-3,4 ^d	0			11 ^d
			Med	36	10,9	-2,7 ^d	0			1,8 ^d
[16]	6 mdr.	30-35	RYGB/GS/LABG	29	7,7	-1,2	65	HbA _{1c} < 6,5% +	Ja	21 ^d
			ILM/Med	28	7,9	+0,1	0	faste-PG < 7 mM ^a		2 ^d
[17]	2 år	30-40	LABG	30	7,8	-1,8	73	HbA _{1c} < 6,2% +	Ja	20
			Med	30	7,6	-0,4	13	faste-PG < 7 mM ^a		1,4
[18]	2 år	25-30	LABG	25	6,9	-0,8	52	Faste-PG < 7,0 mM +	Ja	14 ^d
			ILM/Med	26	7,2	+0,0	8	2-h-PG < 11,1 mM ^b		
[19]	1 år	30-45	LABG	23	8,4	-1,2	33	HbA _{1c} < 6,5% +	Ja	13 ^d
			ILM/Med	22	8,1	-1,0	23	faste-PG < 7 mM		7,6 ^d

BPD = biliopankreatisk diversion; BT = blodtryk; GS = gastrisk sleeve; HbA_{1c} = koncentration af glykeret hæmoglobin; ILM = intensiv livsstilsmodifikation; LABG = gastrisk banding; LDL = lavdensitetslipoprotein; Med = medicinsk behandling; OP = operativ; PG = plasmaglukosekoncentration; RYGB = Roux-en-Y-gastrisk bypass.

a) Uden samtidig farmakologisk antidiabetisk behandling.

b) Ved pausering af antidiabetika 2 dage forud for oral glukosebelastning.

c) Triple end point: HbA_{1c} < 7,0%, LDL-kolesterol < 2,59 mmol/l og systolisk BT < 130 mmHg.

d) Estimeret ud fra tilgængelige data.

tienterne behandlet efter vanlige retningslinjer, mens der i andre blev anvendt et mere intensivt medicinsk behandlingsregime med eller uden samtidig livsstilsintervention. Patientantallet i behandlingsgrupperne varierede fra 15 til 60, og opfølgningen var fra et til fem år. Studiepopulationerne varierede i diabetesvarighed (lang vs. kort) og glykæmisk kontrol (velreguleret vs. dysreguleret), ligesom graden af fedme varierede (BMI over vs. under 35 kg/m²). Endelig varierede endepunkterne, som i nogle studier var glykæmisk kontrol (HbA_{1c}) og i andre remission af type 2-diabetes (opnåelse af bestemte mål for fasteplasmaglukose og HbA_{1c} med eller uden brug af antidiabetika).

Konklusionen i alle studierne, bortset fra ét, hvor man sammenlignede LABG med medicinsk behandling [19], var, at bariatrisk kirurgi er farmakologisk behandling med/uden livsstilsintervention overlegen. HbA_{1c} reduceredes med 1,3-3,3 procentpoint efter RYGB/SG, mens ændringen i de medicinsk behandlede grupper varierede fra et fald på 1,6 procentpoint til en stigning på 0,2 procentpoint. Den gennemsnitlige forskel på HbA_{1c} ved kirurgi vs. medicinsk behandling var 1,1 procentpoint [21]. Tre studier har ≥ 3 års opfølgning: *Mingrone et al* rapporterede, at RYGB og BPD var intensiv medicinsk behandling overlegen i forhold til både vægttab og antallet af patienter, der opnåede det

For udvalgte patienter, der lider af svær overvægt og type 2-diabetes, kan overvægtskirurgi være en mulighed for at inducere et stort vægttab og forbedre den glykæmiske kontrol. De gavnlige effekter af kirurgi skal holdes op imod kirurgiske og medicinske komplikationer.



primære endepunkt med $HbA_{1c} < 6,5\%$ uden medicin efter fem år [9]. Således kunne 79% af patienterne i RYGB-gruppen klare sig uden antidiabetisk medicin. I studiet af *Schauer et al* blev patienter med dysreguleret type 2-diabetes (HbA_{1c} : 9,3%) randomiseret til RYGB, GS eller medicinsk behandling [11]. Efter tre år havde patienterne i de to operationsgrupper opnået bedre glykæmisk kontrol (HbA_{1c} : 6,7%, 7,0% og 8,0% efter hhv. RYGB, GS og medicinsk behandling) med brug af færre antidiabetiske præparater, og en større andel af patienterne i operationsgrupperne opnåede remission af diabetes [11]. Lignende resultater er rapporteret af *Courcoulas et al* efter tre års opfølgning [10].

I en metaanalyse af data primært fra observationelle studier med i alt 4.070 patienter med type 2-diabetes rapporteredes om diabetesremission hos ca. 80% af patienterne efter RYGB, men definition af remission af diabetes og længden på opfølgningsperioden var forskellig i studierne [5]. I en anden metaanalyse, hvor kun studier med ≥ 2 års opfølgning er medtaget, nåede man til en lignende konklusion med 67% af patienterne i remission. Remissionsraten af type 2-diabetes afhænger af, hvordan remission defineres. I et studie, hvor remission blev defineret konservativt som $HbA_{1c} < 6\%$ og samtidig fasteplasmaglukosekoncentration $< 5,6$ mmol/l uden samtidig medicinsk behandling, var raten 40% to år efter RYGB [22]. De nyeste resultater fra Dansk Fedmekirurgiregister viser, at 79% af de danske patienter med præoperativ type 2-diabetes klarede sig uden antidiabetiske behandling et år efter RYGB eller GS.

Samlet viser studierne således, at bariatrisk kirurgi resulterede i bedre glykæmisk kontrol og remission af diabetes hos en større andel af patienterne, end medicinsk behandling gjorde. Dertil kommer et markant større vægttab hos de opererede.

PRÆDIKTORER FOR REMISSION AF TYPE 2-DIABETES OG RISIKO FOR RECIDIV

Betacellefunktionen hos patienterne før operationen er

afgørende for, om de opnår fuld remission af type 2-diabetes. Remission ses derfor oftest hos patienter, der har haft kort diabetesvarighed og et højt niveau af faste-C-peptid (indikator for patientens insulinsekretionskapacitet), og som ikke bliver behandlet med insulin før operationen [23].

Nogle patienter vil efter initial remission af type 2-diabetes opleve recidiv af sygdommen. Hos nogle kan dette formentlig forklares ved en sekundær vægtstigning, hos andre med at alderen per se medfører nedsat glukosetolerance på grund af ændret kropssammensætning og aftagende insulinsekretion. Patienter med længst diabetesvarighed og præoperativ insulinbehandling vil være i størst risiko for at få recidiv af type 2-diabetes. I SOS-studiet havde 72% af patienterne remission af type 2-diabetes to år efter kirurgi, mens remissionsraten var reduceret til 36% efter ti år [7]. Tilsvarende tal er rapporteret af *Mingrone et al*, hvor 50% af patienterne havde recidiv af hyperglykæmi efter fem år [9], samt i et stort retrospektivt kohortestudie med 4.353 patienter, hvor 35% af patienterne med initial remission oplevede recidiv inden for en tiårsperiode [24]. Ved recidiv af type 2-diabetes vil de fleste patienters blodsukker kunne reguleres med færre eller lavere dosis af antidiabetiske præparater, og den glykæmiske kontrol vil fortsat være bedre, end den var præoperativt [9].

EFFEKT PÅ HYPERTENSION OG DYSLIPIDÆMI

I en nyligt publiceret metaanalyse med hovedsageligt observationelle studier med næsten 20.000 patienter fandt man, at 63% af patienterne havde bedring eller remission af hypertension efter kirurgi, mens det tilsvarende antal var 65% for bedring eller remission af dyslipidæmi [25]. I de randomiserede studier har effekten på hypertension og dyslipidæmi ikke været et primært endepunkt, og resultaterne varierer imellem studierne. Efter RYGB ses generelt en reduktion af triglyceridniveauet, samtidig med at koncentrationen af højdensitetslipoproteinkolesterol stiger, mens lavdensitets- og total kolesterolkoncentrationerne forbliver uændrede [11, 12]. Desuden ses en reduktion i antallet af både antihypertensiva og lipidsænkende medikamina efter kirurgi, mens antallet er uforandret eller øget i de medicinsk behandlede grupper [9, 11, 12].

Bariatrisk kirurgi har derudover en gavnlig effekt på en række andre fedmerelaterede komorbiditeter som leversteatose, polycystisk ovariesyndrom, søvnapnø og belastningsgener fra bevægeapparatet.

EFFEKT PÅ MIKRO- OG MAKROVASKULÆRE DIABETESKOMPLIKATIONER

Mikrovaskulære komplikationer

I SOS-studiet var kirurgi associeret med 50% reduktion i samlet forekomst af retino-, nefro- og neuropati hos

patienterne med diabetes sammenlignet med patienterne i kontrolgruppen [26]. Den kumulative incidens af de mikrovaskulære komplikationer var 21 tilfælde pr. 1.000 personår i kirurgi vs. 42 i kontrolgruppen efter en medianopfølgningstid på 18 år (*hazard ratio* (HR): 0,44 (95% konfidens-interval (KI): 0,34-0,56); $p < 0,001$) [26]. Der mangler generelt langtidssdata om mikrovaskulære komplikationer fra de randomiserede studier. I studiet af *Schauer et al* fandtes en signifikant nedsat albumin-kreatinin-ratio (risikomarkør for nefropati) efter både RYGB og SG modsat et uændret niveau efter medicinsk behandling [11]. Retrospektive studier har vist, at der efter kirurgi var en nedsat forekomst af mikrovaskulære komplikationer i forhold til kontrolgrupper [27], med mest konsistent effekt på albuminuri, mens effekten på retinopati ser ud til at afhænge af præoperativ status. Incidensen af nyopstået retinopati reduceres, mens der er rapporteret om både bedring, forværring og uændrede forhold hos patienter med eksisterende øjenssygdom [28]. Evidensen for en effekt af kirurgi på neuropati er yderst sparsom.

Makrovaskulære komplikationer

For det sammensatte endepunkt for kardiovaskulær sygdom i hjerte, hjerne og ekstremiteter fandt man i SOS-studiet en nedsat incidens efter kirurgi (HR: 0,68 (95% KI: 0,58-0,85)) [26]. Desuden sås lavere kardiovaskulær og total mortalitet (HR: 0,71 (95% KI: 0,54-0,92)) i operationsgruppen end i den ikkeopererede kontrolgruppe [7]. Retrospektive kohortestudier viser tilsvarende lavere mortalitet hos opererede patienter end hos overvægtige kontrolgrupper. *Eliasson et al* har rapporteret retrospektive data fra over 6.000 RYGB-opererede patienter med præoperativ type 2-diabetes og BMI-matchede kontrolpersoner med type 2-diabetes og fandt 58% nedsat total mortalitet og 59% nedsat kardiovaskulær mortalitet post-RYGB (HR: 0,41 (95% KI: 0,19-0,90)) [29]. Ingen af de randomiserede studier har statistisk styrke eller lang nok opfølgning til, at man med data derfra kan vurdere effekten på kardiovaskulær sygdom eller mortalitet, og således er alle data fra observationelle opgørelser.

KONKLUSION

Bariatrisk kirurgi inducerer et stort og blivende vægttab. Randomiserede studier af bariatrisk kirurgi vs. medicin/livsstilsintervention til behandling af svært overvægtige patienter med type 2-diabetes viser samstemmende, at kirurgi resulterer i bedre glykæmisk kontrol end intensiv farmakologisk behandling. Derudover ses der i observationelle studier en reduktion af mikro- og makrovaskulære komplikationer samt reduceret mortalitet efter kirurgi.

I en ny konsensusrapport udarbejdet af 45 internationale diabetesselskaber er »metabolisk kirurgi« ind-

ført i behandlingsalgoritmen for type 2-diabetes til patienter med et BMI > 40 kg/m² samt til patienter med et BMI > 35 kg/m² ved utilstrækkelig glykæmisk kontrol trods intensiv farmakologisk behandling og livsstilsintervention [30].

SUMMARY

Maria Saur Svane, Kirstine Nyvold Bojsen-Møller & Sten Madsbad:

Medical therapy versus bariatric surgery of obese patients with Type 2 diabetes

Ugeskr Læger 2016;178:V06160418

Bariatric surgery induces large and sustainable weight loss in obese patients and improves glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. Eleven randomized controlled trials have shown superior glycaemic outcomes after bariatric procedures vs medical therapy/intensive lifestyle interventions in obese patients with Type 2 diabetes. Furthermore, many patients experience remission of Type 2 diabetes after surgery but relapse may occur during follow-up. Data from observational studies show reduced incidence of micro- and macrovascular complications in addition to reduced cardiovascular and total mortality after surgery.

KORRESPONDANCE: Maria Saur Svane.

E-mail: maria.saur.svane@regionh.dk

ANTAGET: 30. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. (19. sep 2016).
2. Fildes A, Chariton J, Rudisill C et al. Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records. *Am J Public Health* 2015;105:e54-9.
3. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170:1566-75.
4. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373: 11-22.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrback K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.e5.
6. Puzifferri N, Roshek TB, Mayo HG et al. Long-term follow-up after bariatric surgery. *JAMA* 2014;312:934-42.
7. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) Trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
8. De Hollanda A, Ruiz T, Jiménez A et al. Patterns of weight loss response following gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2014;25:1177-83.
9. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:964-73.
10. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment. *JAMA Surg* 2015;15213:1-9.
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002-13.
12. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee W-J et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:413-22.
13. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59:945-53.

14. Halperin F, Ding S-A, Simonson DC et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes. *JAMA Surg* 2014;149:716.
15. Liang Z, Wu Q, Chen B et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101:50-6.
16. Parikh M, Chung M, Sheth S et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg* 2014;260:617-22.
17. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-23.
18. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:545-52.
19. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 2546-56.
20. Shah SS, Todkar JS, Phadake U et al. Gastric bypass vs. medical/lifestyle care for type 2 diabetes in South Asians with BMI 25-40 kg/m²: The COSMID Randomized Trial. *Diabetes* 2016;(suppl 65):A69.
21. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S et al. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:902-11.
22. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg* 2012;99:100-3.
23. Dixon JB, Chuang L-M, Chong K et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:20-6.
24. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013;23:93-102.
25. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012;98:1763-77.
26. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304.
27. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg* 2013;216:545-58.
28. Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:453.
29. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:847-54.
30. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-77.