

## **Tratamiento Quirúrgico de la Diabetes Tipo 2, Bases Neuroendocrinas: A propósito de tres casos operados en el Hospital Rebagliati.**

Pedro J. Ríos Canturín<sup>1</sup>, Helmer Pérez Fernández<sup>2</sup>, Pedro O. Ríos Torres<sup>3</sup>

### **RESUMEN.**

**OBJETIVO:** Reportar una nueva estrategia quirúrgica en el tratamiento de la diabetes tipo 2, basada en datos fisiológicos neuroendocrinos recientemente publicados y en datos de cirugía bariátrica realizada en pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad mórbida.

**METODO:** La técnicas incluyen exclusión yeyunal o entero-omentectomía. Se reporta tres casos operados en el Hospital Rebagliati.

**RESULTADOS:** Dos pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a derivación biliodigestiva en Y de Roux, con exclusión yeyunal por patología quirúrgica preexistente (estenosis del conducto hepático, cáncer de cabeza de páncreas) no necesitaron continuar tomando hipoglicemiantes orales, al igual que un paciente diabético tipo 2 con obesidad mórbida sometido a entero-omentectomía más gastrectomía vertical.

**CONCLUSIONES:** Este es un reporte preliminar de dos técnicas quirúrgicas que condicionaron remisión de la diabetes tipo 2. Una basada en reducir el intestino delgado al límite inferior del rango normal (enterectomía), disminuyendo la porción de alta permeabilidad y llevando mas nutrientes al intestino distal con el objeto de incrementar la secreción de entero hormonas como glucagon like peptide -1 (GLP-1), peptido YY (PYY), y la otra basada en la exclusión yeyunal que disminuye el área absorbiva del intestino proximal y condiciona la llegada de mas nutrientes al intestino distal incrementando la secreción de GLP-1 y PYY.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes tipo 2, cirugía metabólica, bases fisiológicas neuroendocrinas.

*Rev Gastroenterol Perú; 2008; 28: 177-182*

### **ABSTRACT.**

**OBJECTIVE.** To report on a new surgical technique to treat type 2 diabetes, based on neuroendocrine physiology and bariatric surgery data to carry out in patient with morbid obesity associate to type 2 diabetes.

**METHOD.** The technique included jejunal exclusion or entero-omentectomy. To report three cases operated at the Rebagliati Hospital .

**RESULTS.** Two patients type 2 diabetic to carry out to bile digestive diversion with jejunal exclusion for hepatic duct stenosis and cephalic cancer of the pancreas do not need to take antidiabetic same one patient diabetic type 2 with morbid obesity to carry out to entero-omentectomy plus sleeve gastrectomy.

- 1 Cirujano, Departamento de Cirugía, Hospital Rebagliati
- 2 Endocrinólogo, Departamento de Enfermedades Sistémicas, Hospital Rebagliati
- 3 Medico-Cirujano, Ex Interno, Hospital Rebagliati .

**CONCLUSION.** This is the preliminary report of a surgical technique designed to remission type 2 diabetes. It is based on leaving the bowel in the lower limit of normal range (enterectomy), diminishing the highly permeable portions and taking more nutrients to the distal bowel to enhance the secretion of the GLP-1, PYY, so the jejunal exclusion taking more nutrients to the distal bowel to enhance the secretion of this incretins.

**KEY WORDS:** Diabetes type 2, metabolic surgery, based on neuroendocrine physiology

## INTRODUCCIÓN:

**E**n los últimos años el nuevo paradigma y su evolución sobre la etiología de la diabetes tipo 2, han revolucionado el conocimiento médico y quirúrgico. La diabetes tipo 2 es una enfermedad endocrina causada por hiperglicemia con resistencia a la insulina y asociada a hiperinsulinemia 1.5-2 veces mayor de lo normal, los islotes no son el sitio de la patología de la enfermedad, las células beta no son anormales aún cuando esta rodeado de tejido amiloideo y cuando la enfermedad progresa su función continua hasta los estadios tardíos de la enfermedad. El tratamiento médico convencional de la diabetes tipo 2, esta basado en el incremento de la sensibilidad a la insulina (metformina) y en casos más avanzados la insulina para vencer la resistencia a la hormona<sup>(1, 2)</sup>.

Las operaciones realizadas por obesidad mórbida asociadas a diabetes tipo 2, como el bypass gástrico y la derivación biliopancreática producen euglicemia en una semana sin necesidad de insulina y/o agentes hipoglicemiantes, los pacientes retornan y mantienen niveles plasmáticos de glucosa, hemoglobina glicosilada y insulina normales<sup>(3-5)</sup>.

En contraste a los diferentes tipos de tratamiento médico de la diabetes tipo 2, el bypass gástrico ha probado ser el primer tratamiento que demostró mejorar la morbimortalidad de la enfermedad disminuyendo las muertes cardiovasculares<sup>(6)</sup>. Quedo claro que algunos efectos metabólicos desconocidos y no relacionados a la pérdida de peso eran responsables de esa mejoría, así recientemente la exclusión duodenoyeyunal fue atribuida como la responsable de estos efectos metabólicos<sup>(7)</sup>.

Datos anatómicos, fisiológicos y evolutivos corroboraron que la diabetes tipo 2 era el resultado de un tracto digestivo preparado para recibir una dieta primitiva rica en fibra hipocalórica, mas no una dieta moderna hipercalórica fácilmente absorbible; como resultado de estos estudios Santoro describe una nueva técnica para el tratamiento de la diabetes tipo 2 sin exclusión duodenoyeyunal que incluye enterectomía y omentectomía<sup>(8)</sup>.

Estudios experimentales demostraron que la perfusión de hidratos de carbono a nivel del ileon produce un incremento del 80-100% de GLP-1 plasmático y la perfusión de lípidos tiene similar efecto<sup>(9)</sup>.

La llegada de mas nutrientes al intestino distal condicionada por la resección de áreas absortivas del intestino proximal (enterectomía), es el verdadero factor desencadenante de la mejora de la diabetes tipo 2, porque incrementa la secreción post prandial del glucagon like peptide -1 (GLP-1) y el poli-

péptido YY (PYY) que estimulan la secreción de la insulina por las células beta; la inesperada cura del bypass gástrico es porque la exclusión duodeno yeyunal al igual que la enterectomía disminuyen las áreas absortivas del intestino proximal e incrementa la llegada de nutrientes al ileon terminal<sup>(7-11)</sup>.

Entre otras acciones el GLP-1 bloquea la acción del glucagon (es una incretina), mantiene el trofismo y promueve la neogenesis de las células beta, causa saciedad central, lentifica el vaciamiento gástrico, lentifica el transito intestinal y disminuye la secreción ácida gástrica<sup>(12-19)</sup>.

La enterectomía a diferencia del tratamiento clínico tiene muy poco o ningún riesgo de hipoglicemia, porque las incretinas del intestino distal son liberadas con perfecta sincronía con la ingestión y la acción insulínica y estas incretinas son también glucosa dependiente<sup>(8)</sup>.

La grasa visceral firmemente ligada al síndrome pluri-metabólico incluye: obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, anomalías de la coagulación, marcadores inflamatorios y enfermedad hepática grasa no alcohólica<sup>(21-29)</sup>.

La grasa visceral produce cantidades significativas de resistencia, que reduce la sensibilidad a la insulina de los miocitos, hepatocitos y de los propios adipocitos, que pudiera explicar el incremento del riesgo de la diabetes tipo 2 asociado a la obesidad central, paralelamente debido a la resistencia a la insulina, la grasa visceral mantiene lipólisis significativa liberando ácidos grasos libres hacia el sistema portal, que por efecto randle inhibe aún mas la acción de la insulina<sup>(21-23)</sup>.

El exceso de grasa visceral es predictiva del aumento de riesgo cardiovascular sobretodo si esta asociado a hipertrigliceridemia, que por efecto randle produce inhibición de la acción de la insulina, disminución del clearance de la insulina y hiperinsulinismo, además la producción del plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) particularmente por el omento mayor, es responsable de la elevación del PAI-1 plasmático, que predispone los cuadros de aterotrombosis<sup>(23-25)</sup>.

La producción de las citoquinas esta alterada particularmente por la grasa visceral; las citoquinas pro inflamatorias TNF $\alpha$ , IL-6 están incrementadas y la citoquina insulina sensibilizadora la adiponectina esta disminuida, así mismo se postula que la citoquina TNF $\alpha$  produce apoptosis de las células hepáticas y del centro del apetito<sup>(26-28)</sup>.

El GLP-1 natural tiene vida media muy corta y es destruido por la dipeptidil-dipeptidase IV (DPP IV). La industria farmaceutica ha producido nuevas drogas que se están utilizando para la diabetes, los análogos del GLP-1 como la

exanatide y la liraglutida sin embargo estas son destruidas rápidamente por la DPP IV y actualmente se están probando asociados a inhibidores de la DPP IV como la sitagliptina y la vildagliptina aparentemente sin buenos resultados<sup>(30)</sup>.

Los diabéticos y los obesos tienen niveles de GLP-1 de y PYY normales, pero post prandiales bajos, así mismo tienen áreas de absorción alta en el intestino proximal por hipertrofia de la mucosa inducida por alimento de acuerdo a la hipótesis de Santoro, mediada por el GLP-2<sup>(18, 19, 31-34)</sup>.

Los datos recientes sugieren que la insuficiencia crónica de la producción de GLP-1 podría estar relacionada con una pérdida progresiva de células beta del páncreas ya que el GLP-1 es un factor trófico para esas células y un estimulador de su neogénesis<sup>(35)</sup>.

## MÉTODO.

### TECNICA OPERATORIA

**EXCLUSIÓN YEYUNAL :** Se secciona el yeyuno a 40 cm del ángulo de treitz, el asa distal es anastomosado a la vía biliar en forma laterolateral y el asa proximal se anastomosa al yeyuno en forma término lateral a 80 cm de la anastomosis yeyuno biliar Fig 1.

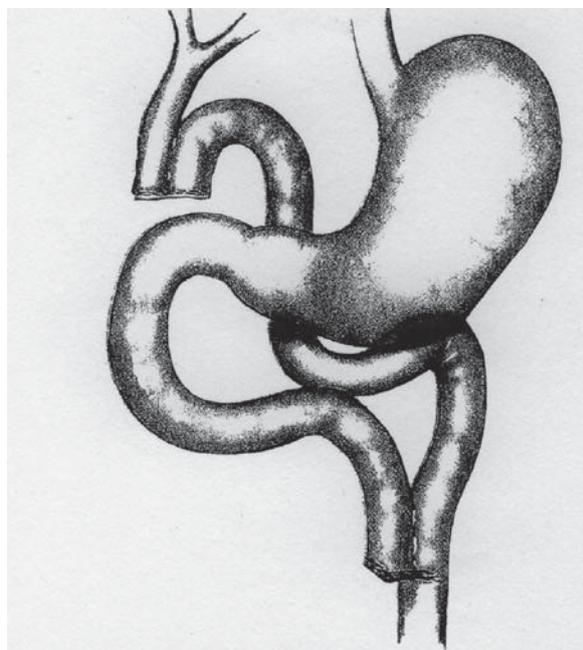


Fig 1. Derivación biliodigestiva en Y de Roux con exclusión yeyunal

**ENTERO-OMENTECTOMIA:** Se secciona el yeyuno a 40 cm del ángulo de treitz y el ileon a 260 cm de la válvula ileocecal, luego se realiza la enterectomía con su meso correspondiente y anastomosis término-terminal, dejando 300 cm de intestino delgado en total. Se completa la operación con la extirpación del epiploon mayor. Fig 2, Foto 1,2.

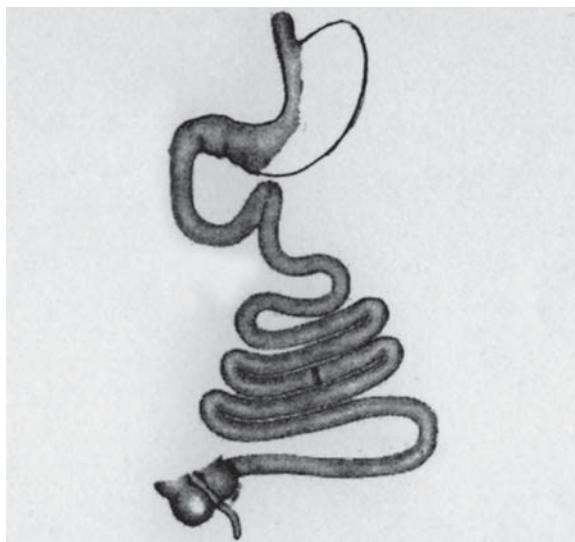


Fig 2. Entero-omentectomía



Foto 1. Omentectomía



Foto 2. Enterectomía (yeyuno distal)

Paciente 1. CCS, 68 años, sexo femenino, peso = 65 Kg., talla = 1.50 mts. antecedente DM tipo 2 desde hace 3 años, toma glibenclamida 5 mg. 1 tab./día, perfil metabólico pre operatorio: glucosa = 105 mg/dl, colesterol 230 mg/dl, triglicéridos = 114 mg/dl. El 6/2/2007 fue sometida a derivación hepático-yeyunal en Y de Roux por estenosis de la vía biliar, evolución favorable, alta el 16/2/07, en el post operatorio mediato luego de ingerir glibenclamida presenta cuadro de hipoglicemia por lo que acude a emergencia, se suspende antidiabéticos, en sus controles periódicos en consultorio externo se mantiene euglicémica. El 19/10/2007 hemoglobina glicosilada = 6.8%, péptido C = 3 ng/ml, perfil metabólico: glucosa = 108 mg/dl, colesterol = 201 mg/dl, triglicéridos = 136 mg/dl, Apolipoproteína A1 = 163 mg/dl, último control 16/01/2008 se mantiene euglicémica, no toma antidiabéticos.

Paciente 2, LRB, 79 años, sexo masculino, antecedente DM tipo 2 desde hace 1 año, toma glibenclamida 5 mg. 1 tab./día, perfil metabólico pre operatorio: glucosa = 203 mg/dl, colesterol = 250 mg/dl, triglicéridos 291 mg/dl, hemoglucotest pre operatorio 140. El 20/09/2006 fue sometido a derivación coledocoyeyunostomía en Y de Roux por cáncer de cabeza de páncreas localmente avanzado, evolución favorable, sus controles post operatorios de hemoglucotest muestran normalización de la glicemia en el PO 12, sale de alta el 3/10/2006. El 11/10/2006 acude a emergencia por desorientación y dificultad para hablar, la hija manifestó que estuvo tomando glibenclamida 1 tab./día, se le aplicó glucosa al 33% con buena respuesta, se suspende antidiabéticos orales, alta con indicación de controles periódicos por consultorio externo, manteniéndose euglicémico. El 1/06/2007 curva de tolerancia a la glucosa normal, péptido C = 2.3 ng/ml, hemoglobina glicosilada = no consignada en la historia clínica, perfil metabólico: glucosa = 110 mg/dl, colesterol = 99 mg/dl, triglicéridos = 92 mg/dl, en su control del 8/8/07 dolor intenso dorso lumbar, ascitis, fallece el 16/11/2007.

Paciente 3. TMM, 36 años, sexo femenino, peso = 112 Kg., talla = 1.69 mts, IMC = 39.2 Kg/m<sup>2</sup>, perfil metabólico pre operatorio: glucosa 125 mg/dl, colesterol total = 215 mg/dl, LDL colesterol 164 mg/dl, triglicéridos = 105 mg/dl. La paciente refiere 2 años de apnea del sueño ocasional, dolor de rodillas y diabetes tipo 2, toma metformina 500 mg. 2 tab./día, RQ = II, RN = normal. Operación. 17/09/07 entero-omentectomía mas gastrectomía vertical (Santoro II). Evolución favorable, recibió enoxaparina 60 mg/día, alta 25/09/07 con dieta licuada fraccionada, no suplemento vitamínico. Control 22/11/07, mejoría clínica, peso = 92 Kg., hemoglobina glicosilada = 5.9% (4.2%-6.3%), péptido C = 3.1 ng/ml (0.9-4), curva de tolerancia normal, perfil metabólico a los 2 meses de la operación: glucosa 93 mg/dl, colesterol = 174 mg/dl, triglicéridos 85 mg/dl, no está recibiendo tratamiento médico para la diabetes tipo 2, refiere saciedad precoz, no olor intenso de las heces.

## DISCUSIÓN.

En las últimas tres décadas se observó que muchas cirugías bariátricas podían revertir inmediatamente o mejorar en forma marcada la diabetes tipo 2, antes que la pérdida de

peso sea significativa<sup>(3)</sup>. Quedó claro que algunos efectos metabólicos desconocidos y no relacionados con la pérdida de peso eran responsables de esta mejora, así recientemente la exclusión duodeno yeyunal fue atribuida como responsable de estos efectos metabólicos<sup>(7)</sup>.

Un estudio experimental demostró que los hidratos de carbono y los lípidos perfundidos en el ileon incrementaban el GLP-1 plasmático en un 80-100%, así mismo los diabéticos y los obesos tienen niveles de GLP-1 normales en ayuno pero post prandiales bajos y además tienen segmentos de alta absorción en el intestino proximal; entonces es lógico pensar que los nutrientes no están estimulando adecuadamente el intestino distal<sup>(9,18,19,31)</sup>.

La dieta hipercalórica refinada abundante es absorbida en el intestino proximal, por la hipertrofia de la mucosa de esta área, así menos cantidad de nutrientes llegan al intestino distal y como consecuencia menor secreción de GLP-1, condicionando el desarrollo de la diabetes tipo 2, por lo tanto la resección del intestino dejando 40 cm. de yeyuno proximal y 260 cm. de ileon distal no tiene por objeto causar mala absorción porque no está reportado insuficiencia intestinal con 300 cm. de intestino delgado, el objetivo es disminuir áreas absorptivas del intestino proximal y formar un intestino proporcionalmente menor para que los nutrientes lleguen al intestino distal y así estimular la secreción más eficiente del GLP-1 y como consecuencia mejorar la secreción de insulina<sup>(31,8)</sup>.

Los pacientes 1 y 2 diabéticos tipo 2, fueron sometidos a derivación hepático yeyunal en Y de Roux, con exclusión yeyunal por patología pre-existente (estenosis de la vía biliar, cáncer de cabeza de páncreas), recibían antidiabéticos orales que fueron continuados en el post operatorio mediato, ambos pacientes presentaron episodio de hipoglicemia, que los obligó a acudir a emergencia y ha suspender en forma definitiva los antidiabéticos. La evaluación posterior mostró euglicemia constante, mejora del cuadro metabólico, hemoglobina glicosilada normal, péptido C normal, por lo que se deduce que la exclusión yeyunal incremento la llegada de los nutrientes al intestino delgado distal, intensificando la secreción de GLP-1 y PYY, con el consiguiente incremento de secreción de insulina y mejora del cuadro de diabetes<sup>(7)</sup>.

La paciente 3, obesa grado II, con DM tipo 2, fue sometida a entero-omentectomía mas gastrectomía vertical, observándose euglicemia en el post operatorio mediato, en este caso la enterectomía propició la llegada de mayor volumen de nutrientes al intestino distal, incrementándose la secreción de GLP-1 y PYY, con la consiguiente mejora de la diabetes. Además la resección de la grasa visceral fuente importante de resistina y del inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1 (PAI-1), tienen relación con mayor resistencia periférica a la insulina y con enfermedades aterotrombóticas asociadas al síndrome plurimetabólico, por lo tanto la resección de la grasa visceral se recomienda como una interferencia positiva al perfil metabólico alterado de los diabéticos<sup>(8)</sup>.

La cirugía bariátrica en los diabéticos tipo 2 asociados a obesidad mórbida debe ser temprana, por el gran chance de remisión completa, sin embargo la remisión es menos

probable en sujetos viejos y en los que tienen larga historia de diabetes tipo 2, porque la enfermedad se caracteriza por el progresivo deterioro de la función de las células beta y se recomienda la cirugía bariátrica temprana en obesos diabéticos con un IMC > 35 Kg /m<sup>2</sup>(3).

La hemoglobina glicosilada en los tres pacientes es normal, lo que nos indica que el nivel de glicemia fue normal en los 2 meses anteriores a la toma de muestra, así mismo el péptido C fue normal en los tres pacientes, lo que nos indica que la secreción de insulina es normal e indirectamente que la función de las células beta es adecuada(3).

La observación de una mejoría de la diabetes en pacientes no obesos, después de una cirugía con exclusión yeyunal por patología pre existente (estenosis del conducto hepático, cáncer de cabeza de páncreas) nos sugiere que los diabéticos no obesos con función adecuada de las células beta (péptido C normal), con pocos años de tratamiento médico, no insulino dependientes podrían ser sometidos a una cirugía sin exclusión duodeno yeyunal, como la entero-omentectomía de Santoro, con el objeto de mejorar la llegada de nutrientes al intestino distal y así incrementar la secreción del GLP-1 y el PYY, para estimular la secreción de insulina por las células beta del páncreas(7,8).

Pedro J. Ríos Canturín,  
Telf. 95236011, E-mail: prioscanturin@yahoo.com

#### BIBLIOGRAFIA.

- HICKEY MS, PORIES WJ, MACDONALD KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus, could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998;227:637-644.
- PORIES WJ. Diabetes, the evolution of a new paradigm. *Ann Surg* 2004;239:12-13.
- DIXON JB, PORIES WJ, O'BRIEN PE, et al. Surgery as an effective early intervention for diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 472-474.
- VALVERDE I, PUENTE J, MARTIN-DUCE A, et al. Changes in glucagon like peptide -1 (GLP-1) secretion after pancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg* 2005; 15(3): 387-97.
- PATRITI A, FACCHIANO E, SANNA A, et al. The enteroinsular axis and recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14 (6): 840-8.
- MACDONALD KG, LONG SD, SWANSON MS, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:213-220.
- RUBINO F, MARESCAUX J. The effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239:
- SANTORO S, VELHOTE MCP, MALZONI CE, et al. Entero-omentectomía adaptativa: Bases fisiológicas e evolucionárias de uma proposta cirúrgica auxiliar no tratamento de diabetes tipo 2, relato dos dois primeiros casos. *Einstein* 2004;2 (3): 197-202.
- LAYER P, HOLST JJ, GRANDT G et. Al. Ileal release of glucagon like peptide -1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40(5) :1074-82
- ULSHEN MH, HOYT EC, FULLER CR , et al. Increased ileal proglucagon expression after jejunectomy is not suppressed by inhibition of bowel growth. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (4):677-83.
- MASON EE. Ileal transposition and enteroglucagon/ GLP-1 in obesity (an diabetic?) *Surgery. Obes Surg* 1999;9 (3):223-8.
- KREYMANN B, WILLIAMS G, GHATEI MA, et al. Glucagon like peptide -1: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987 ; 2: 1300-4.
- MEIER JJ, GALLWITZ B, NAUCK MA. Glucagon like peptide -1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs* 2003; 17 (2):93-102.
- MEIER JJ, GALLWITZ B, SALMENS S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagons like peptide-1 in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2719-25.
- MEIER JJ, GETHMANN A, GOTZE O et. al. Glucagon like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006; 49:452-458.
- LAYER P, HOLST JJ, GRANDT D, et al. Ileal release of glucagon like peptide -1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1074-82.
- KASTIN AJ, AKERSTROM V, PAN W, et al. Interactions of glucagon like peptide-1 (GLP-1) with the blood-barrier. *J Mol Neurosci* 2002; 18:7-14.
- RANGANATH LR, BEETY JM, MORGAN LM, et al. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut* 1996; 38: 916-9.
- LUGARY R, DEI CAS A, UGOLOTTID, et al. Evidence for early impairment of glucagons like peptide -1 induced insulin secretion in human type 2 diabetes (non insulin dependent). *Horm Metab Res* 2002; 34 (3):150-4.
- BATTERHAM RL, BLOOM SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann NY Acad Sci* 2003;994:162-8.
- MC TERNAN CL, MCTERNAN PG, HARTE AL, et al. Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46-7.
- BARZILAI N, SHE L, LIU BQ, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48(1):94-98.

23. FELBER JP. Significance of the Randle-mechanism in the etiology of diabetes type 2. *Horm Metab Res Suppl* 1990;22: 11-7.
24. HANSEN E, HAJRI T, ABUNMRAD NN. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery* 2006; 139 (6): 711-6.
25. JUHAN-VAGUE L, ALESSI MC, MORANGE PE, et al. Hipofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med* 2000; 32: 78-84.
26. RAMOS EJB, XU Y, ROMANOVA I, et al. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery* 2003;134: 329-335.
27. BERGMAN RN, VAN CITTERS GW, MITTELMAN SD, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Investig Med* 2001;49:119-26.
28. FAIN JN, MADAN AK, HILER ML et. al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.
29. HARRISON SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (1): 68-76.
30. LAM NT, KIEFFER TJ. The multifaceted potential of glucagons like peptide -1 as a therapeutic agent . *Minerva Endocrinol* 2002; 27 (2) 79-93.
31. SANTORO S. Hipertrofia intestinal induzida por alimento e obesidade. *Einstein* 2005; 3: 310-312.
32. THULESEN J. Glucagon like peptide 2 (GLP-2) an intestinotrophic mediator. *Curr Protein Pept Sci* 2004; 5 (1): 51-65.
33. SHIN ED, ESTALL JL, IZZO A et. al. Mucosal adaptation to enteral nutrients is dependent, on the physiologic actions of glucagon like peptide-2 in mice. *Gastroenterology* 2005; 128 (5) :1340-53.
34. DRUCKER DJ. Glucagon like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation and apoptosis . *Mol Endocrinol* 2003; 17: 161-71.
35. PARIS M, TOURREL-CUZIN C, PLACHOT C, et al. Review: pancreatic beta-cell neogenesis revisited. *Exp Diabetes Res* 2004;5(2): 11-21.