비만인 제2형 당뇨병 치료를 위한 배리아트릭 수술의 적절한 시기

김갑중, 김태아, 강원미, 김영미, 안수민*

한림대학교 성심병원, 당뇨수술 및 고도비만수술센터

Appropriate Timing of Bariatric Surgery in Obese Type 2 Diabetes Patients

Kab Choong Kim, Tae-ah Kim, Won Me Kang, Young Mi Kim, Soo Min Ahn*

Gastrointestinal Diabetes Surgery Center, Hallym University Sacred Heart Hospital, Department of Surgery, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

To combat the associated pandemics of obesity and type 2 diabetes mellitus, clinicians need every tool they can get. Currently, bariatric/metabolic surgery is widely accepted as the most effective treatment for weight loss and glycemic control. Nonetheless, the impact noted in clinical studies seems to have predominantly been on the numerical reductions of bodyweight and blood glucose level after surgery. Past and recent evidence about the role of bariatric surgery in the different stages of the clinical course of type 2 diabetes were presented in this paper. Given the evidence on the efficacy of bariatric surgery for obese patients with type 2 diabetes ranging from pre-diabetes through a long-standing diabetic state with established or end-stage macro- and micro-vascular complications, the overall conclusions are that end organ damage is expected to either stabilize or improve postoperatively in most cases. However, some of these clinical outcomes have not been assessed with a robust method, and many cases are not supported by randomized clinical trials. Available evidence strongly advocates in favor of bariatric surgery in the early phase of this course, possibly in the pre-diabetic or very early diabetic stages. To reserve surgery to more advanced and complicated stages of the disease seems to confer fewer benefits in the clinical course of diabetes and might expose these more frail patients to the possible side effects of a rapid weight loss.

Key words: Type 2 diabetes, Obesity, Surgery, Timing

서론

최근 전 세계적으로 급속히 확산되고 있는 비만과 더불어, 제2형 당뇨병의 유병률이 급증하고 있다. 이는 국가 의료시스템과 경제에 커다란 부담 요소가 되고 있다. 칼로리 섭취 감소와 생활방식 개선을 통해서 얻어지는 체중 감량은 제2형 당뇨병의 치료뿐만 아니라, 고위험 비만환자군에서 당뇨병 발생 예방의 초석이 된다.¹ 그러나, 고도비만 환자가 생활방식 개선 만을 통해서 목표에 하는 체중 감량에 도달하기는 매우 어렵고, 이를 유지하는 것 또한 어렵다.² 현재, 배리아트릭 수술은 고도비만 환자의 체중을 감량하기 위한 가장 효과적인 방법이며, 체질량지수가 35 kg/m^2 이상인면서 제2형 당뇨병을 동반한 성인 환자의 경우에 권고된다. 특히 당뇨병이나 그 이외의 동반 질환이

생활방식 개선이나 약물치료만으로 조절되기 어려운 경우에 권고되고 있다.^{1,3}

제2형 당뇨병은 매우 긴 병력을 거치는 만성질환으로서, 일반적으로 공복혈당장애와 내당능장애로 특징지어지는 긴 당뇨병전단계를 거친 후에 진단된다. 명백한 고혈당이 발현되면서, 혈당 조절의 수준과 심혈관계 위험인자의 공존 여부에 따라서 대혈관 및 미세혈관의 합병증을 유발시키는 병리 과정이 시작되고, 그 후유증들이 축적되어 간다. 궁극적으로 대혈관과 미세혈관에 주요한 문제들이 발생되며 손상된 기관별로 장애가 발생하고, 환자의 사망까지 유발시키게 된다. 배리아트릭 수술에 의한 체중 감량은 이러한 임상적 경과를 멈추게 하거나 또는 지연시키기도 하지만, 그 자체로 인해서 다른 부가적인 합병증을 만들 수도 있다.¹ 여러 문헌에서 언급된 바와 같이 최근의

Corresponding author Soo Min Ahn <http://orcid.org/0000-0002-2854-5032>
 Gastrointestinal Diabetes Surgery Center, Hallym University Sacred Heart Hospital,
 Department of Surgery, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro
 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
 Tel +82-31-380-1875 Fax +82-31-385-0157 E-mail smahn@hallym.ac.kr

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가이드라인은 비만인 당뇨병자에게 배리아트릭 수술 적용을 지지하고 있지만, 당뇨병의 임상적인 진행 과정 중에서, 수술의 적용 시기 자체가 '위험대비 혜택 비율'에 이득이 될 수 있는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 남아있다. 임상적인 악화를 방지하기 위해서 당뇨병 진행 과정 중 조기에 수술을 적용하는 것이 좋을지, 아니면 최대한의 약물 치료 전략만으로는 조절되지 않는 환자만을 위해서 보류하는 것이 옳은지에 대한 의문이 계속 제기 되고 있다. 국제당뇨연맹(International Diabetes Federation, IDF)의 당뇨병 역학 및 예방 팀은 2011년에 이러한 질문에 대한 해답을 얻으려는 최초의 시도를 하였다.⁴ 이 시기에 IDF는 어떤 환자가 수술받을 자격조건을 갖는지에 대해서만 특징적으로 분류하였다. 그러나, '어느 정도의 우선순위를 가지고 수술을 의뢰하는 것이 합당한가'에 대해서는 전반적으로 고려된 것이 없었다. IDF는 성명서에 충실하게 판단하자면, 생활방식 개선과 metformin 투여로 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 동반한 체질량지수 40 kg/m² 이상인 고도비만 환자에게는 배리아트릭 수술을 고려해야 한다. 체질량지수 35-40 kg/m² 정도의 제2형 당뇨병 환자도 수술 치료의 자격조건을 가진다고 제안하였는데, 이 경우에는 만일 환자가 완전히 최적화된 전통적인 치료에도 불구하고 당뇨병이 거의 조절되지 않거나, 특히 체중이 증가하고 있거나 고혈압, 이상지질혈증 또는 폐쇄성수면무호흡증과 같이 체중변화에 반응하는 동반질환을 가진 경우에 우선적으로 고려될 수 있다고 하였다.⁴ 2011년에 발표된 이 성명서는 충분한 타당성을 가지지만, 최근에 발표된 의미 있는 연구 결과들이 포함되지는 않았다. 본 논문에서는 비만환자에서 제2형 당뇨병 발생의 예방과 치료에 있어서 배리아트릭 수술의 효과에 관한 최근의 새로운 증거들을 간략히 점검하고, 제2형 당뇨병의 임상적 경과 과정 중 배리아트릭 수술의 적용을 위한 적절한 시기를 선택하는 데 고려해야 할 사항들을 검토하고자 한다.

제2형 당뇨병 발현 '예방'을 위한 배리아트릭 수술 적용

고도비만환자에서 제2형 당뇨병 발현을 예방하는 배리아트릭 수술의 잠재적인 효과는 Swedish Obesity Subjects (SOS) study에서 조사된 바 있다. 이 연구는 수술치료로 유도되는 체중감량이 제2형 당뇨병, 심혈관질환, 암 발생률 및 전체 사망률에 미치는 효과에 관한 정보를 제공한 최초의 장기 전향적 연구이다.⁵ SOS study는 다양한 종류의 배리아트릭 수술을 받은 2,010명의 비만환자와 일반적인 치료를 받은 2,037명의 환자를 대상으로 하였다. 최근의 조사결과에 따르면, 일반적인 치료를 받은 환자군과 비교하였을 때 수술적 치료를 받은 환자군에서 제2형 당뇨병의 발생 위험도가 수술 후 2년, 10년 및 15년 후 각각 96%, 84% 및 78% 감소한 것으로 나타났다.⁶ 흥미로운 것은,

수술 전 체질량지수가 배리아트릭 수술의 당뇨병 예방 효과의 예측인자가 되지 못했다는 사실이다. 이런 예방 효과는 배리아트릭 수술 적용에 관한 체질량지수 임계치인 35 kg/m²보다 낮은 환자군에서도 나타났다.⁵ 이와 대조적으로, 정상 공복혈당 환자와 비교하였을 때, 오히려 수술 전 공복혈당 장애가 있는 환자가 배리아트릭 수술 후에 더욱 현저하게 제2형 당뇨병 발생 예방 효과를 갖는 것으로 나타났다.⁵ '치료효과 발현 치료증례 수(number needed to treat, NNT)'는 정상 공복혈당을 가진 환자군에서 10년 후에 7.0인 것과 대조적으로, 당뇨병 단계 환자 군에서는 1.3에 불과하였다.⁵ 이러한 결과들은 비만인 환자에서 제2형 당뇨병 발현을 예방하는 배리아트릭 수술의 유용성을 강조하고 있다. 특히 수술 전 체질량지수와 큰 관련없이 고위험 환자군에서 제2형 당뇨병 발생을 예방하는 배리아트릭 수술의 유용성을 보다 강력하게 주장할 수 있는 근거로 인용될 수 있다.

비만대사 수술을 통한 제2형 당뇨병 관해와 관련된 요인

1990년대 말 약 10년간에 이루어진 여러 선구적인 연구들 이후에도^{7,8}, 수많은 관찰 연구들을 통해서 비만인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당을 개선하거나 심지어는 정상화시키는 배리아트릭 수술의 효능이 계속 증명되어왔다.⁹ 최근 발표된, 네 개의 전향적 무작위 비교 연구들은 제2형 당뇨병 관해 유도에 있어서 전통적인 치료법보다 수술적 치료가 더 우세함을 객관적으로 증명하고 있다.¹⁰⁻¹³ Dixon 등¹⁰은 체질량지수가 30-40 kg/m²이고 최근 2년 이내에 제2형 당뇨병이 진단된 환자들을, 체중감량을 주목적으로 하는 조절형위밴드군과 전통적인 치료프로그램군으로 무작위 배정하였다. 2년간의 추적관찰 기간 후, 수술군에서는 73%, 비수술군에서는 13%의 제2형 당뇨병 관해를 얻을 수 있었다. Schauer 등¹¹은 체질량지수가 27-43 kg/m²이면서 내과적 치료로 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 가진 비만환자들을 내과적 집중치료군과 내과적치료와 함께 트와이위우회술(Roux-en-Y gastric bypass) 또는 위소매절제술(sleeve gastrectomy)을 시행한 환자군으로 무작위 배정하였다. 연구의 1차 치료종결점은 치료 12개월 후에 당화혈색소 수치가 6.0% 이하인 환자의 비율이었다. 각 군에서 1차 치료종결점에 도달한 환자의 비율은, 내과적 치료군에서 12%였고, 트와이위우회술군에서 42%였으며, 위소매절제술군에서 37%였다. 혈당조절과 체중감량면에서 수술군에서 모두 우세한 결과를 보였다. Mingrone 등¹²은 체질량지수 35 kg/m²를 초과하는 비만환자 중 당뇨병의 경과가 최소한 5년 이상이면서 당화혈색소가 7.0% 이상인 환자들에게 전통적인 내과적 치료 또는 트와이위우회술이나 담췌우회술을 받도록 무작위 배정하였다. 2년 후, 내과적치료를 받은 환자군에서는 제2형 당뇨병의 관해가 전혀 없었던 반면, 트와이우회술군과 담췌우회술

군에서는 각각 75%와 95%의 관해율을 나타내었다. Ikramuddin 등¹³은 체질량지수 30-40 kg/m²인 제2형 당뇨병 환자들을 집중적인 생활 방식 개선 및 내과적치료와 함께 르와이위우회술을 시행한 환자군과 수술을 시행하지 않은 환자군으로 무작위 배정하였다. 이 연구의 주요 치료 목표는 당화혈색소 7.0% 미만, 저밀도 지질단백질 100 mg/dL, 수축기 혈압 130 mmHg로 설정하였다. 12개월 후 수술군과 비수술군에서 각각 49%와 19%의 1차 치료목표점을 달성하였다. 이 네 가지의 연구결과를 비교하는 것은 연구 포함기준, 적용된 술기 및 결과 평가 기준이 다르므로 다소 어렵다. 그러나 일반적으로 유추할 수 있는 사실은 체질량지수가 30 kg/m² 이상의 제2형 당뇨병 환자에서 시행된 비만대사수술이 제2형 당뇨병 또는 대사질환을 개선하는 데 있어서 최적화된 생활방식 및 약물 치료적인 접근보다 항상 우세한 결과를 보인다는 것이다.

이러한 효과의 이면에는, 수술이 최적의 임상 조건에서 이루어지고 대사적으로 가장 효과적인 술기가 적용되었다 할지라도, 일부의 제2형 당뇨병 환자는 수술 후 완전 관해나 혈당 개선 효과를 얻지 못한 채로 남아 있을 수 있는 가능성이 있다. 제2형 당뇨병 관해나 개선 효과에 관해서 수술에 관한 긍정적인 예측인자와 부정적인 예측인자들을 동시에 가정할 수 있지만, 그중에서 조금 더 일관성 있게 거론되고 있는 것이 제2형 당뇨병의 병기, 즉 진행 정도이다. 어떤 수술 방법을 막론하고 제2형 당뇨병의 병기가 짧을수록 더 높은 당뇨병 관해의 기회를 갖는다는 것이 밝혀져 있다.^{14,15} 이러한 관찰연구 결과는 충분히 예측될 수 있는 것인데, 내당능장애가 전격적인 고혈당으로 발전하면서 촉발되는 췌장 베타세포 기능 쇠퇴는 지속적으로 진행한다는 사실 때문이다. 배리아트릭 수술이 비가역적인 베타세포 부전으로 진행하기 이전에 조기에 제2형 당뇨병 환자에게 적용된다면, 보다 긴 기간 동안 제2형 당뇨병 관해 효과를 환자가 누릴 수 있다는 가능성도 기대할 수 있을 것이다. 이런 관찰 연구는 당뇨병 치료 단계 중에서, 조기에 배리아트릭 수술을 고려해야 한다고 주장하는 IDF의 제안을 옹호하고 있다.⁴

진행된 제2형 당뇨병과 합병증을 가진 환자에 적용된 배리아트릭 수술

Swedish Obese Subject study는 비만환자에서 체중감량이 주요 심혈관 질환의 감소와 관련 있음을 최초로 증명한 침습적 치료에 관한 연구이다.¹⁶ 심근경색과 뇌경색 등의 치명적인 심혈관질환의 첫 번째 발생 빈도는 비교군보다 수술군에서 현저히 낮았다.¹⁶ 이러한 결과는 일반적인 고도비만 환자군에서도 관찰되며, 제2형 당뇨병을 동반한 비만환자에서만 특별히 관찰된 결과는 아니다. SOS study에서 가장 흥미로운 결과들 중 하나는, 심혈관질환 증세 발현이 비교군과 수술

군에서 모두 수술 전 체질량지수와는 관련이 없었다는 것이다. 오히려 수술군에서 나타난 낮은 심혈관질환 발생률의 대부분이 고인슐린 혈증 환자들에서 관찰되었다.¹⁶ 이와 같은 사실로 추측해 볼 때, 제2형 당뇨병 환자에서 배리아트릭 수술을 시행한다면, 대혈관질환 발생에 대한 특별한 예방적 효과가 나타날 수 있다는 예측을 가능하게 한다.

SOS study는 배리아트릭 수술의 주요 효과에 대한 유일한 전향적 비교 연구이다. 최근에 들어서는 배리아트릭 수술을 받은 경우(2,580명)와 그렇지 않은 경우(13,371명)의 제2형 당뇨병 환자에서, 대혈관 또는 미세혈관 질환 발현율이 시간에 축적된 보건의료 데이터베이스를 통해서 후향적으로 관찰되고 분석되었다.¹⁷ 이 연구에서 평가된 주요한 결과들은 심근경색, 뇌경색과 이로 인한 전체 사망 등의 모든 대혈관질환의 첫 번째 발현이나, 또는 새롭게 진단된 실명, 망막수술, 비손상성 사지절단, 혈액투석 등의 미세혈관질환의 첫 번째 발현에 관한 것이다. 여기에서는 경동맥, 심근동맥 및 하지혈관폐색 치료 병력 및 새로 진단된 울혈성 심부전이나 협심증 등의 혈관 질환도 포함되어 평가되었다. 결과적으로, 이러한 모든 대혈관 또는 미세혈관질환 발생 위험도가 낮은 환자들은 배리아트릭 수술을 받았던 사실과의 연관성이 발견되었다.¹⁷

비록 잘 디자인된 무작위 연구 결과는 아니지만, 수술로 유도된 체중감량이 제2형 당뇨병의 대혈관과 미세혈관 합병증을 예방할 수 있다는 가능성이 여러 우수한 전향적 또는 후향적 연구에 의해서 제시되고 있다. 이미 진행되거나 말기 합병증을 가진 환자에게 체중감량이 오히려 퇴행적 결과를 가져올 수 있다는 증거는 거의 보고된 바 없다. Heneghan 등¹⁸은 최근에 시행한 전향적 연구에서, 미세알부민뇨증의 존재로 측정된 당뇨병성 신병증의 임상 경과에 대해서 보고하였다. 수술 전 미세알부민뇨증을 가진 제2형 당뇨병 환자에서, 평균 추적관찰기간 66개월 동안 당뇨병성 신질환이 58.3% 해소되었다.¹⁸ 알부민뇨증을 개선하는 수술의 잠재적 효과가 최근 미세혈관합병증에 대한 배리아트릭 수술 효과 연구에서 추가적으로 밝혀졌다.¹⁹ 그러나, 동일한 논문 내에서도 진행된 당뇨병성 신질환을 가진 환자에 대한 수술 효과는 아직도 불분명한 것으로 결론 내리고 있다. 더욱이 이미 손상을 받은 신장에, 수술로 인한 추가적인 손상이 겹칠 수도 있는 가능성이 있다. 결과적으로 배리아트릭 수술 자체의 합병증을 견뎌낼 수 있는 신기능 임계치에 대한 잔여 신기능의 대응 수준에 의해서 영향을 받을 수 있을 것이다.¹⁹

역학적인 관점에서 보면, 말기 신질환 환자는 전체 사망률 증가와 관계가 있다.²⁰ 당뇨병성 망막증에 대해서도 유사한 시나리오를 생각할 수 있다.¹⁹ 당뇨병성망막증에 대한 배리아트릭 수술의 예방 효과는 몇 가지 후향적 연구에서 보고된 바 있다.^{17,21,22} 그러나 이미 진행된 망막증인 경우엔, 일부 환자에서는 소멸되었으나, 다른 일부에서는 계속 진행한 것으로 관찰되었다.^{21,22} 이러한 혼재된 양상은, 수술 당시

질병의 중증도에 따라서 합병증이 난치성으로 계속 진행될 수 있음을 시사한다.¹⁹

이미 진행된 대혈관 합병증을 가진 제2형 당뇨병 환자에 대한 배리아트릭 수술 효과 연구는 거의 없다. 이러한 특징적 환자군을 대상으로 수집된 자료가 거의 없기 때문인데, 따라서 현재로서는 이를 평가하는 것 자체가 시기상조이다. 당뇨병의 병기에 관계없이, 이미 허혈성 심질환을 가지고 있는 환자가 SOS study에 포함되어 있었는데, 수술 군과 대조군에 각각 21명과 14명이었다. 수술군의 체중감량은 만족할 만한 수준이었고, 흉통, 호흡곤란 등으로 정의되는 임상 양상들은 유의하게 호전되었다. 그러나, 심근경색, 관상동맥개통술 시행 여부, 심혈관질환으로 인한 사망 등을 포함하여, 새롭게 이차적으로 발생한 심혈관질환들은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.²³ 마찬가지로, 중증의 수축기 심부전을 가진 비만환자에서 시행된 소규모의 전향적 대조군 연구 결과, 수술 후 체중감량은 기능 개선과 유의하게 관련 있었으나, 심박출량 증가에 있어서는 흔재된 양상을 보였다. 일부 환자들에서 기능은 호전되었으나, 다른 환자에서는 전혀 변화를 보이지 않는 경우도 있었다.²⁴ 비록 어느 정도 임상적인 개선이 관찰되었다 하더라도, 배리아트릭 수술에 의해 유도된 체중감량이 심혈관질환의 최종 운명까지 변화시킬 수 있는지를 증명할 수 있는 설득력 있는 연구 결과는 현재까지 없다. 이미 허혈성 심질환을 가진 환자에서 추가적인 심혈관 증세를 예방할 수 있다는 객관적 증거가 없고, 심부전을 가진 환자에서 심장의 기능이나 구조에 대한 일관된 개선 양상도 관찰되지 않고 있다. 더구나, 역학적 관점에서 볼 때, 심부전을 가진 환자에서 체중 감량은 높은 사망률과 유의하게 관련 있었다.²⁰ SOS study는, 전통적인 치료와 비교하여, 배리아트릭 수술을 받은 고도비만 환자에서 전체 심혈관질환 감소와¹⁶ 전체 사망률 감소를²⁵ 최초로 증명하였다. 수술적 치료를 받은 고도비만환자에서 낮은 전체 사망률은 몇 개의 다른 후향적 연구에서도 밝혀져 있다.²⁶ SOS study를 포함한 이러한 연구들의 대부분은 대개 비교적 낮은 사망 위험도를 가진 젊은 여자 환자를 대상으로 하고 있다. Maciejewski 등²⁷은 최근의 연구에서 동반질환에 대한 부담이 보다 높은 고령의 남성환자 코호트 내에서 수술 후 생존율에 관한 조사를 하였다. 그러나, 수술 후 전체 사망률 감소를 발견하지는 못하였다. 이 연구에서 배리아트릭 수술이 더 나은 생존율과 관련을 가지지 못했던 한 가지 이유는, 이 고령의 코호트는 전체적으로 더 높은 수술 전후 사망률을 갖기 때문이었다. 또한 알려진 대로 진행된 동반질환을 가진 고령의 환자는 체중 감량에 의한 건강상의 이득이 비교적 낮은 데 기인한다.²⁷ 따라서 수술을 생애의 후반이나 만성적인 동반질환을 가진 상태로까지 보류하는 것은, 비교적 젊고 건강한 환자의 생존율에 유리하게 작용하는 배리아트릭 수술의 잠재적인 혜택을 감소시킬 수도 있다.

요 약

배리아트릭 수술은 제2형 당뇨병 발현 고위험 비만환자에서 예방 효과를 가진다. 병기가 짧은 제2형 당뇨병 환자의 관해를 위한 수술의 효능 또한 매우 설득력 있는 증거들에 의해 강력한 지지를 받고 있다. 수술로 유도된 체중감량은 대혈관 및 미세혈관 합병증의 발현을 예방하거나 지연하는 잠재적인 효과를 갖는다. 현재로서는, 진행된 당뇨병 합병증 자체에 대한 치료 효과는 미약하고, 이미 장기간 진행된 제2형당뇨병을 가지고 있거나, 복합적인 합병증을 가진 환자는 전체 사망률 감소의 혜택을 보지 못한다. 배리아트릭 수술을 비만인 제2형 당뇨병 환자에게 보다 조기에 적용하자는 주장이 설득력을 얻고 있으며, 제2형 당뇨병 발현 예방 효과에 대한 강력한 증거들에 비추어 볼 때, 당뇨병 고위험군 환자나 당뇨병 전단계의 비만환자에게도 확대 적용할 수 있는 가능성이 있다.

중심단어: 제2형 당뇨병, 비만, 수술, 시기

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 (Suppl 1):S14-80.
2. Look AHEAD Research Group, 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.
3. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:1683-701.
4. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:628-42.
5. 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.
6. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, Jacobson P, Romeo S, Svensson PA, et al. Evaluation of current eligibility criteria for bariatric

- surgery: diabetes prevention and risk factor changes in the Swedish obese subjects (SOS) study. *Diabetes Care* 2013;36:1335-40.
7. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-50.
 8. MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997;1:213-20.
 9. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
 10. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-23.
 11. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
 12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
 13. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2240-9.
 14. Dixon JB, Dixon AE, O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Homeostatic model assessment*. *Diabet Med* 2003;20:127-34.
 15. Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg* 2010;20:1245-50.
 16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
 17. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, Cull DL, Bour ES, Oliver TL, 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;216:545-56.
 18. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:7-14.
 19. Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:453.
 20. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:13-22.
 21. Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Cheruvu CV, Varughese GI. Bariatric surgery and diabetic retinopathy: a pilot analysis. *Obes Surg* 2012;22:515-6.
 22. Thomas RL, Prior SL, Barry JD, Luzio SD, Eyre N, Caplin S, et al. Does bariatric surgery adversely impact on diabetic retinopathy in persons with morbid obesity and type 2 diabetes? A pilot study. *J Diabetes Complications* 2014;28:191-5.
 23. Delling L, Karason K, Olbers T, Sjöström D, Wahlstrand B, Carlsson B, et al. Feasibility of bariatric surgery as a strategy for secondary prevention in cardiovascular disease: a report from the Swedish obese subjects trial. *J Obes* 2010;2010:102341.
 24. Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, Mathier MA. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol* 2008;31:516-20.
 25. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
 26. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011;253:484-7.
 27. Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, Kavee AL, Kahwati LC, Henderson WG, et al. Survival among high-risk patients after bariatric surgery. *JAMA* 2011;305:2419-26.