

Le adipochine dopo chirurgia bariatrica. Il recupero metabolico stabile nel tempo

Gian Franco Adami, Renzo Cordera

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

INTRODUZIONE: OBESITÀ E CHIRURGIA BARIATRICA

L'obesità è una malattia molto complessa dovuta a un aumento dimensionale del grasso corporeo sia percentualmente sia in valore assoluto, e ogni paziente obeso presenta o è destinato a presentare nel corso della sua vita una o più alterazioni metaboliche di differente grado e di differente rilevanza clinica. La stragrande maggioranza degli individui obesi presenta un aumento della resistenza periferica all'insulina, che può sfociare in un vero e proprio diabete mellito di tipo 2, e nel contempo tende a manifestare ipertensione arteriosa e difetti del metabolismo lipidico, che predispongono alle malattie cardiovascolari (1-3). Infine ricordiamo che l'obesità è una malattia ad andamento cronico tipicamente progressivo, che di conseguenza negli anni evolve in quadri clinici e metabolici sempre più complessi: per questo motivo, la speranza di vita dei soggetti obesi è a ogni età sensibilmente inferiore rispetto a quella degli individui magri loro coetanei (4-7).

La chirurgia bariatrica è la metodica terapeutica più efficace per combattere l'obesità. I diversi interventi non si limitano a determinare un sensibile calo ponderale: il peso corporeo si riduce sostanzialmente verso la normalità rimanendo immutato pressoché indefinitamente, e il recupero del peso o la recidiva dell'obesità sono eventi rari che si verificano unicamente in una minoranza di pazienti (8-10). Inoltre, il calo ponderale stabile dopo l'in-

tervento è accompagnato nella grande maggioranza dei soggetti operati dal netto miglioramento o dalla remissione definitiva delle conseguenze metaboliche dell'obesità: l'insulino-resistenza si riduce sino alla normalizzazione e nella maggioranza dei pazienti con diabete mellito tipo 2 si assiste a una completa normalizzazione delle glicemie (11-14), così come l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia aterogena spesso scompaiono (15-16). Questo spiega assai bene la più bassa mortalità per malattie vascolari e la più elevata speranza di vita che i soggetti post-obesi dopo chirurgia bariatrica presentano rispetto

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

ai pazienti obesi che non hanno invece ricevuto la terapia chirurgica (17-18).

Il calo ponderale è determinato per le metodiche di restrizione gastrica, come il Bendaggio Gastrico (LSGB), il Bypass Gastrico (RYGBP) e la Sleeve Gastrectomy (SG), dalla limitazione forzata dell'introduzione di cibo e per la Deversione Biliopancreatica (BPD) o per la BPD con deviazione duodenale (DSBPD) da una limitazione permanente dell'assorbimento intestinale di substrati ad alto contenuto energetico. Quando la spesa energetica di una massa corporea ridotta arriva a corrispondere al ridotto introito energetico (per LSGB, per RYGBP o per SG) o al ridotto assorbimento intestinale dei substrati (per BPD o per DSBPD), il calo ponderale si arresta, e il peso corporeo rimane costante a meno che nei suddetti termini non si verifichino ulteriori modificazioni (19-21).

BENEFICI METABOLICI DELLA CHIRURGIA BARIATRICA: NON SOLO CALO DI PESO

I meccanismi che dopo chirurgia bariatrica determinano i benefici metabolici sono invece ancora soltanto parzialmente conosciuti. In genere si osservano significativi miglioramenti già dalle prime settimane dopo l'intervento, quando il peso corporeo è ancora elevato e il soggetto è ancora francamente obeso: di conseguenza, è necessario ammettere che le condizioni metaboliche dei pazienti siano influenzate da variabili che sono in gran parte indipendenti dal suo peso corporeo o dalle eventuali condizioni di obesità.

Le nuove condizioni anatomiche e funzionali conseguenti a interventi di RYGBP e BPD/DSBPD comportano che una parte dell'intestino tenue sia transitata da cibi indigeriti o solo parzialmente digeriti, e ciò determina inevitabilmente notevoli alterazioni dell'assetto entero-ormonale. A breve termine dopo RYGBP e BPD, è stato osservato un evidente aumento di produzione di un polipeptide intestinale insulino-tropo (gastrointestinal insulintropic polypeptide, GIP) e di un polipeptide simile al glucagone (glucagon-like peptide 1, GLP-1), che determinano una potente stimolazione della secrezione insulinica, un ritardo dello svuotamento gastrico e l'inibizione centrale della sensazione di fame (22-26). Questi nuovi eventi fisiopatologici, determinati dalle nuove condizioni anatomiche e funzionali del tratto gastrointestinale superiore, giustificano almeno in parte

sia il miglioramento della tolleranza al glucosio sia la riduzione globale dell'introito di cibo che si verificano già dalle prime fasi postoperatorie. Inoltre il transito di alimenti non completamente processati nel tenue distale favorisce la secrezione intestinale di PYY, un entero-oromone che stimola fortemente l'insorgenza di sazietà agendo direttamente sui centri ipotalamici di regolazione. Questa sazietà "precoca", vale a dire avvertita dopo l'introduzione di minime quantità di cibo, nel paziente operato di RYGBP o BPD provoca una immediata riduzione dell'introito globale di cibo e quindi sensibile calo ponderale già dalle prime settimane dall'intervento (27-28). È stato anche ipotizzato che la derivazione quasi totale della circolazione entero-epatica dei sali biliari, che si verifica dopo BPD e DSBPD e in piccola parte anche dopo RYGBP, e le modificazioni dell'ecologia del microbiota intestinale che ne derivano, possano giocare un ruolo non indifferente nella riduzione del peso corporeo e nella normalizzazione della tolleranza glucidica (29-31). Accanto a ciò, per BPD, DSBPD e RYGBP con lunga ansa biliopancreatica, interventi in cui è presente una limitazione dell'assorbimento lipidico, nell'organismo si verifica una vera e propria deprivazione di grassi già dai primi giorni postoperatori, e quindi una riduzione dello stoccaggio intracellulare di lipidi: questo fenomeno, che si instaura precocemente, riduce di per sé la resistenza insulinica e migliora la tolleranza glucidica (32). Infine dopo SG e dopo RYGBP il sistema grelinico deputato alla stimolazione dell'appetito viene anatomicamente o funzionalmente escluso; ciò influenza profondamente il bilancio tra fame e sazietà e contribuisce in modo non indifferente al calo ponderale precoce postoperatorio (33-35).

In conclusione il riassetto della fisiologia gastrointestinale che avviene dopo gli interventi contribuisce sostanzialmente alla normalizzazione o al miglioramento dell'atteggiamento metabolico del soggetto post-obeso operato, e nei due terzi circa dei casi gli effetti positivi si mantengono stabilmente alla lunga distanza (8-10, 36-40). Tuttavia in alcuni soggetti, il peso tende a essere recuperato nel corso degli anni sino al ritorno a condizioni di vera e propria obesità; in altri casi, anche se il peso rimane a livelli fisiologici, vengono progressivamente persi i benefici metabolici che erano ben evidenti nei primi periodi di follow-up e il diabete di tipo 2 e la dislipidemia possono recidivare. In questo articolo ci proponiamo una revisione narrativa della letteratura circa i meccanismi

Tabella 1 ♦ Le principali adipochine: cellule di produzione, concentrazione ematica nell'obesità, azione sulla resistenza insulinica ed effetti della chirurgia bariatrica

ADIPOCHINA	PRODUZIONE	OBSITÀ	RESISTENZA INSULINICA	CHIRURGIA BARIATRICA	ALTRI EFFETTI DESCRITTI
leptina	adipociti	↑	↑	↓	riduce spese energetiche riduce l'introito di cibo
adiponectina	adipociti	↓		↑	stimola spese energetiche stimola beta-cellule
TNFα e IL-1β	adipociti displasici, macrofagi, fibroblasti, granulociti, immunoblasti	↑	↓	↓	causa infiammazione di basso grado
visfatina	adipociti		↑	↑	espresso dagli adipociti centrali
resistina	adipociti, immunoblasti	↑	↑	↓	
apelina	adipociti, SNC, cellule GI	↑	↓	↓	modula introito di cibo riduce la lipolisi
vasfina	adipociti, linfociti, monociti, epatociti,	↑	↑	↓	
RBP	adipociti, epatociti,	↑	↓	↓	
FGFN	adipociti, osteociti, epatociti				incrementa la termogenesi
BMP-4 e 7	adipociti periferici, cellule GI	↓	↑		incrementa PPAR γ stimola adipogenesi bruna
DPP4	adipociti, cellule GI	↑			

fisiologici che stanno alla base degli esiti metabolici a lungo termine degli interventi di chirurgia bariatrica, focalizzando la nostra attenzione principalmente sulle adipochine, proteine ad azione endocrina e paracrina secrete specificamente o quasi specificamente dal tessuto adiposo.

LE ADIPOCHINE

Tradizionalmente, la funzione principale del tessuto adiposo è il deposito di trigliceridi sotto forma di grasso in condizioni di surplus energetico, e il loro rilascio nei periodi in cui la disponibilità di cibo e quindi di energia diventa scarsa; inoltre il tessuto adiposo fornisce protezione meccanica agli organi interni, e per le sue caratteristiche fisiche gioca un ruolo fondamentale come isolante termico per il mantenimento di una temperatura

corporea costante. Molto recentemente, è stato dimostrato che il tessuto adiposo funziona anche come un complesso organo endocrino atipico, che secerne particolari peptidi bioattivi, le cosiddette adipochine (41-42). Sebbene l'intera serie di adipochine prodotte nell'organismo non sia stata ancora identificata, si ritiene che il tessuto adiposo umano possa secernere più di seicento tipi di proteine che esercitano una azione ormonale contribuendo alla regolazione dell'appetito e della sazietà, al coordinamento della secrezione e della sensibilità insulinica, al controllo della distribuzione del grasso e al mantenimento del bilancio energetico e di adeguate funzioni endoteliali. Inoltre le adipochine sono coinvolte nei meccanismi dell'infiammazione, influenzano la pressione arteriosa e interferiscono nel sistema di regolazione dell'omeostasi (42). Per lo stretto legame che esiste tra l'obesità da una parte e le sue comorbidità di tipo infiammatorio, me-

tabolico a cardiovascolare dall'altra, le alterazioni delle funzionalità del sistema di secrezione delle adipochine potrebbe avere quindi una grande rilevanza e un notevole significato clinico (41-44) (Tab. 1).

LA LEPTINA

La scoperta della leptina nel 1994 può essere considerata la pietra miliare nella ricerca sul ruolo e sul significato clinico e fisiopatologico delle adipochine (45). La leptina è una proteina secreta sostanzialmente dal tessuto adiposo e presenta una concentrazione plasmatica direttamente proporzionale alle dimensioni dei depositi adiposi dell'organismo. La leptina rappresenta un segnale di sazietà per azione diretta sui centri ipotalamici e controlla quindi l'introito di cibo globale: se le dimensioni dei depositi adiposi si riducono, anche la sua produzione e la sua concentrazione plasmatica si riducono, la sua azione sul sistema nervoso centrale viene meno e il soggetto è indotto a mangiare di più per ripristinare le dimensioni dei depositi adiposi e indirettamente quindi a riportare il livello plasmatico di leptina ai valori originali, e viceversa accade quando le dimensioni del tessuto adiposo aumentano. La leptina quindi esercita uno stretto anche se non immediato controllo sul peso corporeo, impedendone sostanzialmente le oscillazioni nel tempo. Inoltre la leptina influenza e tende a ridurre la spesa energetica dell'organismo e può agire come insulino-sensibilizzante regolando la massa beta-cellulare e l'apoptosi (45-47).

L'ADIPONECTINA

Anche l'adiponectina è secreta specificamente dagli adipociti, e presenta un forte effetto insulino-sensibilizzante e antinfiammatorio ed ha intense attività antiapoptotiche sulle cellule beta (48-50). Inoltre l'adiponectina, una delle proteine maggiormente rappresentate da un punto di vista quantitativo nel nostro organismo, stimola il dispendio energetico agendo a livello centrale, quindi facilita il calo ponderale: la sua concentrazione ematica negli individui magri è sensibilmente superiore a quella osservata nei soggetti in sovrappeso o nei pazienti obesi, e in condizioni fisiologiche esiste una stretta correlazione inversa tra dimensioni dei depositi adiposi e concentrazione ematica di adiponectina. Inoltre l'adiponectina stimola sia la secrezione insulinica sia la esocitosi dei

granuli di insulina dalle beta-cellule, e quindi favorisce una normale metabolizzazione del glucosio. Numerosi studi clinici hanno infine evidenziato che la concentrazione ematica di adiponectina è associata negativamente a numerosi aspetti della sindrome metabolica, come l'insulino-resistenza, l'accumulo di grasso viscerale, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia (48-51).

LA FAMIGLIA DI ADIPONECTINE DIVIENE SEMPRE PIÙ NUMEROSA

FGF21 è una proteina prodotta dal fegato, dal tessuto adiposo e dal muscolo scheletrico, stimola la captazione del glucosio da parte degli adipociti, aumenta la termogenesi e il dispendio energetico e favorisce la metabolizzazione dei grassi: queste azioni determinano complessivamente un sostanziale miglioramento della utilizzazione del glucosio e dei lipidi e favoriscono il benessere metabolico (52-53). BMP-4 e 7 sono proteine prodotte in tessuti diversi (tessuto adiposo, placenta, tiroide, pelle, apparato gastro-intestinale) che regolano l'adipogenesi bianca e bruna e il dispendio energetico durante la vita embrionale e fetale (54-55). Nell'adulto BMP-4 e 7 sono prodotti nei grandi adipociti del tessuto adiposo periferico, aumentano i recettori attivati per la proliferazione del perossisoma gamma (PPAR γ) e spingono i preadipociti a divenire adipociti di tipo bruno. Nella obesità centrale di tipo ipertrofico, la resistenza degli adipociti all'azione di BMP 4 può contribuire a limitare la capacità di espandersi del tessuto adiposo e quindi contrastare l'insorgere di condizioni di obesità (56-57). Viceversa la vaspina è abbondantemente presente nel tessuto adiposo di tipo viscerale; una elevata concentrazione ematica di vaspina è associata infatti con obesità centrale, con ridotta sensibilità insulinica e con scarso benessere metabolico, e si associa generalmente a un incremento della concentrazione di leptina (58-59). L'apelinina, oltre ad essere una proteina secreta dal tessuto adiposo, è prodotta anche nel sistema nervoso centrale, nel muscolo cardiaco e nello stomaco (48, 60). L'apelinina contribuisce a regolare il metabolismo del glucosio e la pressione arteriosa. Inoltre modula l'introito di cibo, la lipolisi, l'omeostasi dei fluidi e cardiovascolare, la proliferazione cellulare e l'angiogenesi (60-61). Nei pazienti con obesità o diabete di tipo 2 un aumento della concentrazione ematica di apelinina è un sintomo di resistenza alla apelinina stessa, come adattamento ad alti

livelli nel sangue per cause endogene (42). La visfatina è prodotta, oltre che nel tessuto adiposo viscerale, anche in altri tipi di cellule, tra cui i linfociti, i monociti e gli epatociti (62). La visfatina e l'insulina presentano l'identico recettore seppure in siti cellulari diversi. Gli studi circa gli effetti della visfatina sull'azione insulinica e sulle dimensioni dei depositi adiposi prima e dopo calo ponderale non hanno peraltro ancora fornito dati certi (63). La resistina è prodotta non solo dagli adipociti ma anche da cellule a tipo immunocompetente (64). Tra altre azioni, la resistina riduce la sensibilità periferica all'insulina agendo su specifici recettori di membrana, ed è stata quindi ritenuta una proteina chiave di volta nei complessi rapporti che esistono tra sovrappeso, obesità, insulino-resistenza e diabete (65-66). La Retinol Binding Protein 4 (RBP4) è prodotta dal fegato e dagli adipociti maturi, e rappresenta l'unica proteina con funzioni di trasportatore per il retinolo. La concentrazione ematica di RBP 4 è particolarmente alta nelle donne in post-menopausa e nei pazienti con obesità viscerale o diabete di tipo 2, e il valore di RBP4 risulta positivamente associato con la gravità della insulino-resistenza e con la comparsa di obesità centrale nel bambino e nell'adolescente (67-69). Il tessuto adiposo è una sorgente aggiuntiva di DPP-4 (70), un efficacissimo antagonista competitivo del GIP e del GLP-1. La rapida degradazione del GIP e del GLP-1 conseguente all'azione del DPP-4 porta a gravi condizioni di insulino-resistenza, a un accelerato svuotamento gastrico e a un incremento di produzione di glucagone, effetti che determinano un rapido aumento della concentrazione di glucosio nel sangue e l'insorgenza di diabete mellito (71). Nel tessuto adiposo dell'uomo il DPP-4 è prodotto in maniera maggiore se sono presenti condizioni di displasia tissutale locale; come vedremo, quando esiste un incremento dimensionale dei depositi adiposi di solito sono presenti zone di tessuto adiposo disfunzionale: per conseguenza la secrezione di DPP-4 aumenta, determinando la comparsa o il peggioramento del diabete di tipo 2 (72-73). La proteina TNF α è una adipochina con proprietà pro-infiammatorie che è prodotta da cellule mesenchimali come i monociti e i macrofagi (42): per quanto riguarda il tessuto adiposo, TNF α non è specificamente secreta dagli adipociti ma dalle cellule mesenchimali che sono presenti nell'ambito di un tessuto adiposo disfunzionale. Ovviamente quanto maggiori sono le porzioni del tessuto adiposo divenuto displasico, e quanto maggiore è il grado

di displasia, tanto maggiore sarà la produzione e la secrezione di TNF α : infatti un incremento della produzione di TNF α si associa positivamente con il grado di obesità. TNF α induce nell'organismo uno stato di infiammazione di grado lieve che tra le altre cose ostacola notevolmente sia la secrezione insulinica sia l'entrata dell'insulina nel milieu intracellulare di muscoli, fegato e adipociti (74-75) e promuove globalmente l'apoptosi cellulare. La proteina Il-1 β è una citochina con proprietà pro-infiammatorie anch'essa secreta dalle cellule immunitarie del tessuto adiposo displasico, che può giocare un ruolo primario nei processi di distruzione e apoptosi delle cellule beta del pancreas, contribuendo anch'essa all'insorgenza e/o alla progressione del diabete di tipo 2 (76); non a caso nel paziente con obesità e diabete la secrezione di Il-1 β aumenta in corrispondenza del peggioramento delle condizioni metaboliche. In particolare, Il-1 β sarebbe una proteina in grado di aggravare anche per via paracrina quelle condizioni di infiammazione di basso grado nell'ambito del tessuto adiposo, le quali corrispondono a un aumento ulteriore delle secrezioni di adipochine pro-infiammatorie come il TNF α e quindi rappresentano la causa fondamentale dell'insorgenza delle complicazioni metaboliche dell'obesità (77).

ADIPOCHINE, OBESITÀ, INFIAMMAZIONE A BASSO GRADO E INSULINO-RESISTENZA

Nei soggetti in sovrappeso e nei pazienti obesi, una concomitanza di fattori genetici, epigenetici e ambientali favorisce la positivizzazione del bilancio energetico, e ciò spinge inesorabilmente all'incremento ponderale e a modificazioni talora marcate delle dimensioni, della distribuzione, delle funzioni e della composizione cellulare del tessuto adiposo. Come è stato accennato, l'incremento dimensionale del tessuto adiposo influenza profondamente la biologia degli adipociti, e quindi determina modificazione della produzione e della secrezione delle adipochine. In condizioni fisiologiche, l'incremento delle dimensioni del tessuto adiposo può corrispondere e cambiamenti armonici e proporzionali del "pattern" adipochine. Tra le persone obese, circa il 20% dei soggetti rimane normalmente sensibile all'insulina e con un atteggiamento metabolico normale, e forma quindi un gruppo di pazienti obesi "metabolicamente sani", nei quali, nonostante l'incremento delle dimensioni, verisi-

milmente la distribuzione e la composizione del tessuto adiposo rimangono quelle fisiologiche e il quadro delle adipochine nel sangue sostanzialmente normale (78-79). Non esistono peraltro studi longitudinali in proposito, e non sappiamo se un obeso “metabolicamente sano” non sia con l’andare degli anni destinato a divenire intollerante al glucosio, diabetico, dislipidemico o iperteso. Nella maggior parte degli individui obesi viceversa l’incremento ponderale è sostenuto anche da un accumulo di tessuto adiposo morfologicamente e funzionalmente anormale: il grasso si deposita in regioni ectopiche sostituendo in parte tessuti di altro tipo, gli adipociti diventano ipertrofici e sono in condizioni di ipossia e di stress cellulare, il tessuto adiposo è infiltrato da elementi di tipo infiammatorio come monociti, macrofagi e granulociti neutrofili. In altre parole, nei pazienti obesi il tessuto adiposo che si accumula può divenire displasico in diversa misura, e in condizioni di displasia il tessuto adiposo produce quelle proteine che causano nell’intero organismo uno stato di infiammazione di basso grado, la quale a sua volta predispone all’arteriosclerosi, al cancro e alle malattie cardiovascolari (80-85). Come è stato accennato, le adipochine, e in particolare quelle prodotte nel tessuto adiposo displasico, possono alterare i segnali insulinici e i recettori insulinici presenti sulle membrane cellulari con meccanismi molto complessi, che non sono ancora completamente conosciuti e che sono attualmente in studio nei più importanti laboratori di ricerca metabolica. Da un punto di vista di fisiologia cellulare, le adipochine pro-infiammatorie regolano con molecole a tipo inibitorio la captazione e la sintesi di glucosio da parte di muscolo, fegato e tessuto adiposo, la neoglicogenogenesi epatica e la sensibilità periferica all’insulina (41, 80). Accanto all’abnorme accumulo di tessuto adiposo, altri fattori ambientali o micro-ambientali, come l’ipossia, lo stress cronico, la resistenza insulinica o l’iperproduzione di ormoni steroidei possono portare non solo a una disfunzione del tessuto adiposo, caratterizzata come abbiamo visto da infiltrazione tissutale di macrofagi, linfociti, fibroblasti e cellule endoteliali, ma anche a deposizione di grasso ectopico (86). A questo, come in un circolo vizioso, fa seguito la iperproduzione di adipochine di tipo pro-infiammatorie che aggravano a loro volta la situazione metabolica e portano a un ulteriore incremento della resistenza insulinica e diminuzione della secrezione delle cellule beta (87-88). L’infiltrazione del

tessuto adiposo con cellule di tipo endoteliale e infiammatorio può aumentare anche se non si incrementano le dimensioni globali del tessuto adiposo e il peso corporeo rimane quindi nell’intervallo di normalità, e ciò determina anche in una persona non obesa la comparsa delle complicazioni caratteristiche dell’obesità (41, 80-82, 85, 89-90).

In conclusione, nel soggetto sovrappeso e nel paziente obeso la salute metabolica sembra essere relativamente indipendente dalle dimensioni del tessuto adiposo, e la comparsa di alterazioni metaboliche dipende sostanzialmente dalla distribuzione del grasso e dalla composizione, dalla morfologia e dalla fisiologia del tessuto adiposo, e di conseguenza dalla produzione e dalla secrezione di adipochine. Nella cosiddetta obesità benigna i pazienti possono presentare un grado di obesità estremo senza grossolane alterazioni della sensibilità insulinica e mantenere a lungo una buona salute cardiovascolare, mentre in altri individui può comparire il diabete di tipo 2 o gravi malattie cardiovascolari, anche se con peso normale o con lieve sovrappeso.

LE ADIPOCHINE E LA CHIRURGIA BARIATRICA

A lungo termine dopo chirurgia bariatrica, la grande maggioranza dei pazienti operati conduce una vita del tutto normale, e questa è la più chiara dimostrazione che essi hanno uno stato nutrizionale e metabolico sostanzialmente normale. Quindi, possiamo realisticamente ipotizzare che dopo l’intervento il pool proteico sia rimasto entro limiti del tutto fisiologici normali e che il calo ponderale si sia verificato principalmente per riduzione dimensionale dei settori adiposi. Come è stato accennato, sino a non molto tempo fa il tessuto adiposo era considerato un tessuto omogeneo e metabolicamente quasi inerte, e si riteneva che una sua eventuale riduzione dimensionale anche massiva non comportasse sostanziali modifiche della sua composizione e struttura. Abbiamo visto che il tessuto adiposo presenta invece una configurazione complessa, un’intensa attività endocrina e paracrina ed è quindi possibile ipotizzare che la composizione e la qualità delle porzioni di tessuto adiposo perso possa essere molto rilevante nel determinare gli esiti metabolici dell’intervento.

Negli anni passati sono stati condotti molti studi specifici per gli effetti degli interventi di chirurgia bariatrica.

trica sulla concentrazione ematica delle adipochine. La leptina sostanzialmente riflette il grado di adiposità del soggetto. Dopo un intervento di chirurgia bariatrica la concentrazione ematica di leptina si riduce durante il periodo di perdita di peso, rimane sostanzialmente immutata se il peso corporeo è mantenuto stabile e si incrementa parallelamente a una eventuale ripresa ponderale (63, 91-95). La rapida riduzione della concentrazione ematica di leptina nelle prime fasi postoperatorie dopo RYGBP e BPD non correlata al decremento dimensionale del tessuto adiposo è verisimilmente legata alla interruzione temporanea dell'introito di cibo (96-97). Il rapido ripristino delle sensibilità alla leptina sembra sia da ascrivere allo spiccato miglioramento della sensibilità insulinica che si verifica già nelle prime fasi dopo l'intervento. Tuttavia dati di studi recenti su pazienti sottoposti a BPD hanno dimostrato un ruolo solo marginale della produzione leptinica nel recupero della fisiologica azione dell'insulina. In ogni caso la riduzione della concentrazione ematica di leptina e quindi il miglioramento delle sensibilità alla leptina può giocare un ruolo non indifferente nei meccanismi di mantenimento del peso corporeo nel follow-up a lungo termine (91). La perdita di peso dopo chirurgia bariatrica è accompagnata costantemente da un marcato incremento della concentrazione ematica di adiponectina (63, 91, 98-102). L'adiponectina è un potente agente insulino-sensibilizzante con proprietà antinfiammatorie, e, soprattutto a lungo termine, l'aumento della secrezione e della concentrazione ematica di adiponectina giustifica in gran parte i benefici metabolici che si ottengono nella maggior parte dei pazienti operati (42, 48). Inoltre l'adiponectina facilita il calo ponderale, soprattutto il mantenimento di un peso ridotto, in quanto presenta spiccate azioni di stimolo del dispendio energetico per azione centrale (51). È stato osservato che una concentrazione elevata di adiponectina nel sangue è associata a una riduzione del rischio cardiovascolare, e questo può riflettere la riduzione delle morbidità e della mortalità cardiovascolare osservata dopo gastropastica o RYGBP (103). Nei pazienti diabetici, a differenza della leptina, l'incremento postoperatorio della concentrazione ematica di adiponectina sembra collegata più al miglioramento complessivo dell'azione insulinica che non semplicemente alla riduzione dimensionale dei settori adiposi (91, 104-105). Il miglioramento dell'azione insulinica determinato precocemente dall'azione degli ormoni

gastrointestinali favorirebbe la produzione di adiponectina, che si opporrebbe direttamente all'azione delle citochine pro-infiammatorie. La produzione di adipochine e citochine pro-infiammatorie a sua volta si ridurrebbe sia per riduzione dimensionale dei settori adiposi con decremento della produzione di leptina, sia per progressiva scomparsa del tessuto adiposo displastico, con decremento della produzione di TNF α , Il-1 β , apelina e vaspina ad altre adipochine a azione simile. In altri termini, l'esito metabolico dell'intervento a lungo termine risulterebbe sostanzialmente funzione dell'equilibrio tra fattori anti e pro infiammatori (106).

Tuttavia gli studi condotti sino ad ora sulla produzione e la secrezione delle altre adipochine dopo chirurgia bariatrica forniscono unicamente risultati parziali e sostanzialmente inconclusivi e contraddittori (85). Le classiche citochine pro-infiammatorie, come TNF α e Il-1 β , sono in larghissima parte prodotte da tessuti mesenchimali non adiposi, dove svolgono sostanzialmente una azione paracrina, e quindi la concentrazione ematica risulta trascurabile (42, 48): infatti le modificazioni post-chirurgia bariatrica della concentrazione ematica di TNF α e Il-1 β sono per solito inapparenti o non clinicamente rilevanti (100, 102, 107-109). I livelli plasmatici di visfatina aumentano dopo chirurgia bariatrica e per solito sono correlate positivamente con la riduzione della circonferenza addominale, e quindi con il decremento dimensionale del tessuto adiposo viscerale (110-111): inoltre la visfatina ha un ben documentato effetto insulino-mimetico (112), e questo può indicare che un suo incremento postoperatorio può giocare un ruolo nel determinare il complessivo miglioramento dell'azione insulinica. Gli effetti della chirurgia bariatrica sulla concentrazione ematica di resistina non forniscono dati conclusivi. Alcuni studi hanno dimostrato una netta riduzione della resistina circolante dopo RYGBP (113-115) e una correlazione positiva tra decremento del livello serico di resistina e l'aumento della tolleranza glicidica (114-116), mentre altri non hanno evidenziato modificazioni apprezzabili del livello di resistina nel sangue nonostante un esito metabolico favorevole (64, 116-117). La produzione di apelina nel tessuto adiposo è risultata positivamente associata alla riduzione delle sensibilità insulinica e in soggetti obesi con ridotta azione insulinica dopo chirurgia bariatrica è stato messo in evidenza un marcato decremento della concentrazione ematica di apelina parallelo al miglioramento dell'azio-

ne insulinica (118-119). Parimenti, il livello ematico di vaspina si riduce dopo la perdita di peso postoperatoria (120-122), anche se i valori ottenuti sembrano riflettere più l'azione insulinica che il grado di obesità. Anche livelli di RBP si riducono, ancora una volta testimoniando un miglioramento dell'attività insulinica e il ripristino postoperatorio della sensibilità al glucosio (123-125).

Come è stato accennato, quando ne vengono accumulate grandi quantità, o quando per decenni è presente nell'organismo in misura eccessiva, il tessuto adiposo va incontro a una trasformazione e diviene displasico (126-128). La displasia del tessuto adiposo comporta alterazioni nella composizione del tessuto adiposo stesso, con un aumento intra-tissutale di cellule di tipo immunitario, macrofagi, cellule linfoidi, granulociti e elementi di tipo flogistico, che spingono gli adipociti alla apoptosi, alla fibrosi e all'autofagia. Accanto a queste modificazioni della struttura morfo-funzionale, la displasia adiposa è caratterizzata dall'accumulo del cosiddetto grasso epicardico, deposito di tessuto adiposo di tipo viscerale e displastico che si forma nel mediastino e intorno alle cavità cardiache. D'altro lato il grasso può essere depositato nell'ambito di tessuti non adiposi, e infiltrare diversi organi, come il fegato, il pancreas, il muscolo scheletrico e il miocardio, e si forma il cosiddetto tessuto adiposo ectopico (129-131). I tessuti adiposi distopici ed ectopici possono provocare alterazioni nella produzione e nella secrezione di adipochine e quindi causare evidenti modificazioni del pattern delle citochine dell'organismo, determinando quell'aumento della sensibilità insulinica e provocando quella infiammazione cronica di basso grado che sono caratteristiche dell'obesità e della sindrome metabolica. Il massiccio calo ponderale causato dalla chirurgia bariatrica potrebbe portare alla demolizione non solo di tessuto adiposo a composizione fisiologica, ma anche di tessuto adiposo displastico con conseguente liberazione delle cellule di cui era infiltrato. Questo fenomeno potrebbe essere, come è stato accennato, controbalanciato da una secrezione aumentata di agenti anti-infiammatori, come l'adiponectina o la visfatina, ma potrebbe anche portare a alterazioni del pattern della adipochine o delle citochine con una predominanza degli elementi a tipo pro-infiammatorio, e impedire quindi una stabile e completa guarigione metabolica. Pertanto, dopo un intervento bariatrico, nonostante un calo ponderale soddisfacente, un incremento della produzio-

ne o della secrezione di $TNF\alpha$, di $IL-1\beta$, di vaspina, di apelin o di resistina sia in termini assoluti sia in termini relativi potrebbe giustificare la recidiva del diabete, così come la mancata normalizzazione della attività leptinica potrebbe influenzare l'introito di cibo postoperatorio ed essere alla base di un recupero ponderale sino alla recidiva dell'obesità. Ma questo per fortuna non è un evento frequente. Sappiamo che il diabete di tipo 2 deve essere considerato una malattia progressiva per un graduale deterioramento nel tempo della secrezione insulinica dovuta alla apoptosi delle cellule beta del pancreas (132-133): di conseguenza, a lungo e a lunghissimo termine dopo l'intervento nei pazienti preoperatoriamente diabetici dovrebbe inevitabilmente verificarsi un peggioramento progressivo delle condizioni metaboliche e pertanto la recidiva del diabete dovrebbe essere la regola. Invece nella realtà più di tre quarti dei pazienti diabetici operati di RYGBP o BPD mantiene indefinitamente un metabolismo glucidico perfettamente normale o quasi normale, mentre il diabete recidiva solo in una minoranza dei casi. Poiché gli effetti gastrointestinali dell'intervento sono simili in tutti i pazienti, possiamo ipotizzare che i risultati metabolici positivi a lungo termine siano sostanzialmente dovuti al mantenimento di un bilancio ottimale tra le proteine anti e pro-infiammatorie. Questa ipotesi è avvalorata dalla correlazione positiva tra la concentrazione ematica di adiponectina e la secrezione di insulina osservata nei pazienti con stabile remissione postchirurgica del diabete (91). Inoltre, è noto che la prevalenza di diabete di tipo 2 tra i pazienti post-obesi operati di chirurgia bariatrica è molto più bassa rispetto a quella della popolazione generale (136). Questo suggerisce la presenza di un fattore che previene il naturale declino della secrezione insulinica nel corso dei decenni, che può essere rappresentato dal ripristino di un equilibrio fisiologico tra la secrezione e la produzione di adipochine pro e di adipochine anti-infiammatorie.

CONCLUSIONI E INDIRIZZI PER LA RICERCA FUTURA

La maggior parte della letteratura degli ultimi dieci anni ha ritenuto che gli effetti metabolici positivi della chirurgia bariatrica non dipendenti dal peso calo ponderale fossero sostanzialmente determinati da fattori legati alle modificazioni anatomiche e funzionali del tratto gastro-intestinale causate specificamente dall'intervento.

Poiché i buoni risultati ponderali e metabolici venivano mantenuti stabilmente nel tempo in circa tre quarti dei pazienti, è stato sempre ritenuto che gli effetti gastrointestinali funzionassero permanentemente. Tuttavia, anche se il pattern entero-ormonale dopo BPD a RYGBP non si modifica negli anni, negli individui che prima dell'intervento erano diabetici a lungo termine possiamo osservare una recidiva del diabete in circa un terzo dei pazienti operati spesso indipendentemente dal recupero ponderale (11-14). Pertanto dobbiamo ritenere che le modificazioni anatomo-funzionali del tratto gastrointestinale che riescono a mantenere un peso stabilmente ridotto non siano in grado di assicurare a lungo termine livelli glicemici nella norma. Di conseguenza, per un mantenimento negli anni di un compenso metabolico è necessario ipotizzare l'intervento di altri fattori.

Nella maggior parte dei pazienti con grave obesità sono presenti alterazioni del pattern di adipochine di maggiore o minore entità che riflettono una displasia adiposa di diverso grado. Dopo un calo ponderale massivo conseguente alla chirurgia bariatrica, si verificano modificazioni assai profonde della secrezione e della produzione di adipochine, che verisimilmente dipendono dalla quantità e dalla composizione sia del tessuto adiposo perso sia di quello che rimane. La produzione e la secrezione di proteine di tipo anti-infiammatorio, come l'adiponectina e la visfatina, contribuiscono alla risoluzione delle complicanze metaboliche, mentre la predominanza di proteine pro-infiammatorie in termini sia assoluti sia relativi può essere associata a risultati metabolici e/o ponderali postoperatori negativi, quali il riacquisto di peso o alla recidiva del diabete o dell'obesità.

Possiamo quindi ipotizzare che, dopo la perdita di peso iniziale e gli effetti benefici delle modificazioni del pattern entero-ormonale, la produzione e la secrezione di adipochine e di citochine giochino un ruolo fondamentale del determinare i risultati a lungo e a lunghissimo termine della chirurgia bariatrica. Attualmente, la morfologia e la composizione del tessuto adiposo in condizioni di obesità estrema è ancora scarsamente conosciuta, e pochi dati sono a disposizione circa la morfologia del tessuto adiposo in condizioni di displasia e il relativo pattern di adipochine. Inoltre la composizione cellulare e l'attività funzionale del tessuto adiposo dopo massivo calo ponderale ottenuto con o senza la chirurgia è ancora in larga parte sconosciuta.

Infine abbiamo scarse informazioni sul pattern ematico di adipochine e di citochine a lungo termine dopo chirurgia bariatrica, con i relativi correlati clinici in termini sia di calo ponderale sia di risultati metabolici. Ogni settore corporeo che consuma energia comunica con il sistema che la assorbe (il tratto gastrointestinale) e con il sistema che la immagazzina (il tessuto adiposo). Un adeguato stato di salute implica un accurato bilancio tra introiti e spese energetiche e quindi un'adeguata funzione adipochinica e citochinica per la comunicazione intra-tissutale. Quindi, per una vera e propria guarigione dall'obesità la stabile normalizzazione del peso deve corrispondere a una normalizzazione del pattern di adipochine.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec 14; 444(7121): 875-80. PubMed PMID: 17167476.
2. LeRoith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Sep; 116(Suppl 1): S4-6. doi: 10.1055/s-2008-1081488. Epub 2008 Sep 5. PubMed PMID: 18777452.
3. Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine*. 2000 Oct; 13(2): 155-65. PubMed PMID: 11186217.
4. Sjöström LV. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1992 Feb; 55(2 Suppl): 516S-523S. PubMed PMID: 1531097.
5. Kushner RF. Body weight and mortality. *Nutr Rev* 51: 127-36. 9, 1993.
6. Mason J, Willett WC, Stampfer MJ et al. Body weight and mortality in women. *N Engl J Med* 333: 677-85, 1995.
7. Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM et al. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women. *Arch Intern Med* 156: 958-63, 1996.
8. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 8; 8:CD003641. doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4. PubMed PMID: 25105982.
9. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014 Mar; 149(3): 275-87. doi: 10.1001/

- jamasurg.2013.3654. PubMed PMID: 24352617; PubMed Central PMCID: PMC3962512.
10. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC, Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013 Oct 22; 347: f5934. doi: 10.1136/bmj.f5934. PubMed PMID: 24149519; PubMed Central PMCID: PMC3806364.
 11. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009 Mar; 122(3): 248-256. e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041. PubMed PMID: 19272486.
 12. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care*. 2005 Oct; 28(10): 2406-11. PubMed PMID: 16186271.
 13. Pories WJ, Mehoff JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. *Surg Clin North Am*. 2011 Aug; 91(4):821-36, viii. doi: 10.1016/j.suc.2011.04.008. Epub 2011 Jun 8. PubMed PMID: 21787970.
 14. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003 Oct; 238(4): 467-84 PubMed PMID: 14530719; PubMed Central PMCID: PMC1360104.
 15. Adami G, Murelli F, Carlini F, Papadia F, Scopinaro N. Long-term effect of biliopancreatic diversion on blood pressure in hypertensive obese patients. *Am J Hypertens*. 2005 Jun; 18(6): 780-4. PubMed PMID: 15925736.
 16. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000 Oct; 10(5): 428-35. PMID: 11054247.
 17. Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357: 753-61, 2007.
 18. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741-52, 2007.
 19. Forbes GB. Human Body composition, Growth, aging, nutrition, and activity. Influence of nutrition. Springer, New York, 1987, pp. 209-247.
 20. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion. In Minimally invasive bariatric and metabolic surgery, principles and technical aspects, Lucchese M and Scopinaro N eds, Springer, New York, 2015, pp. 209-226.
 21. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct; 10(10): 575-84. doi:10.1038/nrgastro.2013.119. Epub 2013 Jul 9. PubMed PMID: 23835488.
 22. Falkén Y, Hellström PM, Holst JJ, Näslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul; 96(7): 2227-35. doi: 10.1210/jc.2010-2876. Epub 2011 May 4. PubMed PMID: 21543426.
 23. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bøjsen-Møller KN, Kielgast U, Worm D, Almdal T, Naver LS, Hvolris LE, Rehfeld JF, Wulff BS, Clausen TR, Hansen DL, Holst JJ, Madsbad S. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012 Jul; 22(7): 1084-96. doi: 10.1007/s11695-012-0621-4. PubMed PMID: 22359255.
 24. Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Dec; 13(6): 983-8. doi:10.1016/j.coph.2013.09.014. Epub 2013 Oct 22. PubMed PMID: 24161809.
 25. Mingrone G, Nolfi G, Gissey GC, Iaconelli A, Leccesi L, Guidone C, Nanni G, Holst JJ. Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia*. 2009 May; 52(5): 873-81. doi: 10.1007/s00125-009-1288-9. Epub 2009 Feb 20. PubMed PMID: 19229515.
 26. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG. Biliopancreatic diversion in rats is associated with intestinal hypertrophy and with increased GLP-1, GLP-2 and PYY levels. *Obes Surg*. 2007 Sep; 17(9): 1193-8. PubMed PMID: 18074494.
 27. Major P, Matłok M, Pędziwiatr M, Migaczewski M, Zub-Pokrowiecka A, Radkowiak D, Winiarski M, Zychowicz A, Fedak D, Budzyński A. Changes in levels of selected incretins and appetite-controlling hormones

- following surgical treatment for morbid obesity. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015 Sep; 10(3): 458-65. doi: 10.5114/wiitm.2015.54003. Epub 2015 Sep 11. PubMed PMID: 26649096; PubMed Central PMCID: PMC4653250.
28. Beckman LM, Beckman TR, Sibley SD, Thomas W, Ikramuddin S, Kellogg TA, Chatei MA, Bloom SR, le Roux CW, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Mar; 35(2): 169-80. doi: 10.1177/0148607110381403. PubMed PMID: 21378246; PubMed Central PMCID: PMC4284080.
29. Peat CM, Kleiman SC, Bulik CM, Carroll IM. The Intestinal Microbiome in Bariatric Surgery Patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Nov; 23(6):496-503. doi: 10.1002/erv.2400. Epub 2015 Oct 1. PubMed PMID: 26426680.
30. Aron-Wisnewsky J, Clement K. The effects of gastrointestinal surgery on gut microbiota: potential contribution to improved insulin sensitivity. *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Nov; 16(11): 454. doi: 10.1007/s11883-014-0454-9. PubMed PMID: 25214424.
31. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg*. 2013 Jun; 148(6):563-9. doi: 10.1001/jamasurg.2013.5. PubMed PMID: 23571517; PubMed Central PMCID: PMC4392891.
32. Adami GF, Parodi RC, Papadia F, Marinari G, Camerini G, Corvisieri R, Scopinaro N. Magnetic resonance spectroscopy facilitates assessment of intramyocellular lipid changes: a preliminary short-term study following biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2005 Oct; 15(9): 1233-7. PubMed PMID: 16259877.
33. Samat A, Malin SK, Huang H, Schauer PR, Kirwan JP, Kashyap SR. Ghrelin suppression is associated with weight loss and insulin action following gastric bypass surgery at 12 months in obese adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct; 15(10): 963-6. doi: 10.1111/dom.12118. Epub 2013 May 21. PubMed PMID: 23679188.
34. Mans E, Serra-Prat M, Palomera E, Suñol X, Clavé P. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiation, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test. *Am J Clin Nutr*. 2015 Sep; 102(3): 540-7. doi: 10.3945/ajcn.114.104307. Epub 2015 Jul 22. PubMed PMID: 26201818.
35. Anderson B, Switzer NJ, Almamar A, Shi X, Birch DW, Karmali S. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on plasma ghrelin levels: a systematic review. *Obes Surg*. 2013 Sep; 23(9): 1476-80. doi: 10.1007/s11695-013-0999-7 PubMed PMID: 23794092.
36. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*. 1998 Sep; 22(9): 936-46. PubMed PMID: 9717419.
37. Hunter Mehaffey J, Turrentine FE, Miller MS, Schirmer BD, Hollowell PT. Roux-en-Y gastric bypass 10-year follow-up: the found population. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Dec 1. pii: S1550-7289(15)01052-7. doi: 10.1016/j.soard.2015.11.012. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26948446.
38. Mehaffey JH, LaPar DJ, Clement KC, Turrentine FE, Miller MS, Hollowell PT, Schirmer BD. 10-Year Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Ann Surg*. 2015 Dec 29. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26720434.
39. Obeid NR, Malick W, Concors SJ, Fielding GA, Kurian MS, Ren-Fielding CJ. Long-term outcomes after Roux-en-Y gastric bypass: 10- to 13-year data. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jan; 12(1): 11-20. doi: 10.1016/j.soard.2015.04.011. Epub 2015 Apr 23. PubMed PMID: 26410537.
40. Biter LU, Gadiot RP, Grotenhuis BA, Dunkelgrün M, van Mil SR, Zengerink HJ, Smulders JF, Mannaerts GH. The Sleeve Bypass Trial: a multicentre randomized controlled trial comparing the long term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass for morbid obesity in terms of excess BMI loss percentage and quality of life. *BMC Obes*. 2015 Aug 26; 2: 30. doi:10.1186/s40608-015-0058-0. eCollection 2015. PubMed PMID: 26316928; PubMed Central PMCID: PMC4550059.
41. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Jun 12; 4: 71. doi: 10.3389/fendo.2013.00071. eCollection 2013. PubMed PMID: 23781214; PubMed Central PMCID: PMC3679475.
42. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015 Jul; 36(7): 461-70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014. Epub 2015 May 25. PubMed PMID: 26022934.
43. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008 Feb; 34(1): 2-11. PubMed PMID: 18093861.

44. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004 Sep; 92(3): 347-55. PubMed PMID: 5469638.
45. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015 Jan; 64(1): 131-45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.016. Epub 2014 Oct 23.
46. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2014 Jan 21; 3(3): 230-40. doi: 10.1016/j.molmet.2014.01.005. eCollection 2014 Jun. PubMed PMID: 24749053; PubMed Central PMCID: PMC3986498.
47. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 Oct; 301(4):E567-84. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011. Epub 2011 Jul 26. PubMed PMID: 21791620; PubMed Central PMCID: PMC3191548.
48. Blüher M: Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Manage* 3: 389-40, 2013.
49. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jun; 2(6): 488-99. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70176-1. Epub 2013 Dec 30. PubMed PMID: 24731659.
50. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab.* 2013 Apr 19; 2(3): 133-41. doi:10.1016/j.molmet.2013.04.001. PubMed PMID: 24049728; PubMed Central PMCID: PMC3773837.
51. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia.* 2012 Sep; 55(9): 2319-26. doi:10.1007/s00125-012-2598-x. Epub 2012 Jun 12. PubMed PMID: 22688349.
52. Itoh N. FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 Jul 7; 5: 107. doi:10.3389/fendo.2014.00107. eCollection 2014. PubMed PMID: 25071723; PubMed Central PMCID: PMC4083219.
53. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005 Jun; 115(6): 1627-35. Epub 2005 May 2. PubMed PMID: 15902306; PubMed Central PMCID: PMC1088017.
54. Schulz TJ, Huang P, Huang TL, Xue R, McDougall LE, Townsend KL, Cypess AM, Mishina Y, Gussoni E, Tseng YH. Brown-fat paucity due to impaired BMP signaling induces compensatory browning of white fat. *Nature.* 2013 Mar 21; 495(7441): 379-83. doi: 10.1038/nature11943. Epub 2013 Mar 13. PubMed PMID: 23485971; PubMed Central PMCID: PMC3623555.
55. Tseng YH, Kokkottou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, Tran TT, Suzuki R, Espinoza DO, Yamamoto Y, Ahrens MJ, Dudley AT, Norris AW, Kulkarni RN, Kahn CR. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature.* 2008 Aug 21; 454(7207): 1000-4. doi:10.1038/nature07221. PubMed PMID: 18719589; PubMed Central PMCID: PMC2745972.
56. Gustafson B, Smith U. The WNT inhibitor Dickkopf 1 and bone morphogenetic protein 4 rescue adipogenesis in hypertrophic obesity in humans. *Diabetes.* 2012 May; 61(5): 1217-24. doi: 10.2337/db11-1419. Epub 2012 Mar 23. PubMed PMID: 22447857; PubMed Central PMCID: PMC3331742.
57. Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Hoffmann JM, Svensson PA, Grimsby J, Rondinone C, Smith U. BMP4 and BMP Antagonists Regulate Human White and Beige Adipogenesis. *Diabetes.* 2015 May; 64(5): 1670-81. doi: 10.2337/db14-1127. Epub 2015 Jan 20. PubMed PMID: 25605802.
58. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, Hashimoto I, Okada T, Yasuhara A, Nakatsuka A, Shikata K, Hourai S, Futami J, Watanabe E, Matsuki Y, Hiramatsu R, Akagi S, Makino H, Kanwar YS. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Jul 26; 102(30): 10610-5. Epub 2005 Jul 19. PubMed PMID: 16030142; PubMed Central PMCID: PMC1180799.
59. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008 Feb; 57(2): 372-7. Epub 2007 Nov 8. PubMed PMID: 17991760.
60. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011 Aug; 40(1): 1-9. doi: 10.1007/s12020-011-9507-9. PubMed PMID: 21725702.

61. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Ape-
lin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005 Apr; 146(4): 1764-71. Epub 2005 Jan 27. PubMed PMID: 15677759.
62. Tokunaga A, Miura A, Okauchi Y, Segawa K, Fukuhara A, Okita K, Takahashi M, Funahashi T, Miyagawa J, Shimomura I, Yamagata K. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects. *Endocr J*. 2008 Mar; 55(1): 205-12. Epub 2008 Feb 13. PubMed PMID: 18270432.
63. Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Jun 10; 4: 69. doi: 10.3389/fendo.2013.00069. eCollection 2013. PubMed PMID: 23772224; PubMed Central PMCID: PMC3677351.
64. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep; 61(3): 332-8. PubMed PMID: 15355449.
65. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M, Di Mario U, Baroni MG. Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. *Diabetes*. 2002 Mar; 51(3): 860-2. PubMed PMID: 11872692.
66. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Jan-Feb; 13(1): 18-23. PubMed PMID: 11750858.
67. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32 Suppl 2: S362-7. doi: 10.2337/dc09-S340. PubMed PMID: 19875582; PubMed Central PMCID: PMC2811453.
68. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15; 354(24): 2552-63. PubMed PMID: 16775236.
69. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug; 69(2): 208-15. Epub 2007 Dec 10. PubMed PMID: 18081728.
70. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, Eckardt K, Kaufman JM, Ryden M, Müller S, Hanisch FG, Ruige J, Arner P, Sell H, Eckel J. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011 Jul; 60(7): 1917-25. doi: 10.2337/db10-1707. Epub 2011 May 18. PubMed PMID: 21593202; PubMed Central PMCID: PMC3121429.
71. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013 Jun 4; 17(6): 819-37. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008. Epub 2013 May 16. PubMed PMID: 23684623.
72. Sell H, Blüher M, Klötting N, Schlich R, Willems M, Ruppe F, Knoefel WT, Dietrich A, Fielding BA, Arner P, Frayn KN, Eckel J. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013 Dec; 36(12): 4083-90. doi: 10.2337/dc13-0496. Epub 2013 Oct 15. PubMed PMID: 24130353; PubMed Central PMCID: PMC3836153.
73. Das SS, Hayashi H, Sato T, Yamada R, Hiratsuka M, Hirasawa N. Regulation of dipeptidyl peptidase 4 production in adipocytes by glucose. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 May 24; 7: 185-94. doi: 10.2147/DMSO.S62610. eCollection 2014. PubMed PMID: 24920931; PubMed Central PMCID: PMC4043708.
74. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013 Jan 2; 216(1): T37-45. doi: 10.1530/JOE-12-0278. Print 2013 Jan. PubMed PMID: 22991412.
75. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett*. 2008 Jan 9; 582(1): 117-31. Epub 2007 Nov 26. PubMed PMID: 18037376; PubMed Central PMCID: PMC4304634.
76. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehlers JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12; 356(15): 1517-26. PubMed PMID: 17429083.
77. Dalmás E, Venteclef N, Caer C, Poitou C, Cremer I, Aron-Wisnewsky J, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri

- SV, Clément K, André S, Guerre-Millo M. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 α -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 Jun; 63(6): 1966-77. doi: 10.2337/db13-1511. Epub 2014 Feb 11. PubMed PMID: 24520123.
78. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol*. 2014 Dec; 171(6): R209-19. doi: 10.1530/EJE-14-0540. Epub 2014 Jul 10. PubMed PMID: 25012199.
 79. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997 Sep 1; 100(5): 1166-73. PubMed PMID: 9303923; PubMed Central PMCID: PMC508292.
 80. Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C, Joven J. Insulin resistance, inflammation, and obesity: role of monocyte chemoattractant protein-1 (or CCL2) in the regulation of metabolism. *Mediators Inflamm*. 2010. pii: 326580. doi: 10.1155/2010/326580. Epub 2010 Sep 23. PubMed PMID: 20936118; PubMed Central PMCID: PMC2948922. Wang nakayama 2010.
 81. Malavazos AE, Cereda E, Morricone L, Coman C, Corsi MM, Ambrosi B. Monocyte chemoattractant protein 1: a possible link between visceral adipose tissue-associated inflammation and subclinical echocardiographic abnormalities in uncomplicated obesity. *Eur J Endocrinol*. 2005 Dec; 153(6): 871-7. PubMed PMID: 16322393. Trayhurn 2005.
 82. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001 Aug; 60(3): 349-56. PubMed PMID: 11681809.
 83. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance—a mini-review. *Gerontology* 55(4):379-86, 2009. doi: 10.1159/000212758. Epub 2009 Apr 8. PubMed PMID: 19365105.
 84. Trayhurn P. Adipose tissue in obesity—an inflammatory issue. *Endocrinology*. 2005 Mar; 146(3): 1003-5. PubMed PMID: 15713941.
 85. Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Jun 10; 4: 69. doi: 10.3389/fendo.2013.00069. eCollection 2013. PubMed PMID: 23772224; PubMed Central PMCID: PMC3677351.
 86. Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M, Youn BS, Blüher M. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One*. 2014 Jun 26; 9(6): e99785. doi: 10.1371/journal.pone.0099785. eCollection 2014. PubMed PMID: 24968098; PubMed Central PMCID: PMC4072672.
 87. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015 Jan; 64(1): 131-45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.016. Epub 2014 Oct 23. PubMed PMID: 25497344.
 88. Schleinitz D, Böttcher Y, Blüher M, Kovacs P. The genetics of fat distribution. *Diabetologia*. 2014 Jul; 57(7): 1276-86. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z. Epub 2014 Mar 16. PubMed PMID: 24632736.
 89. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Dec; 15(4): 277-87. doi: 10.1007/s11154-014-9301-0. PubMed PMID: 25344447.
 90. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr; 27(2): 163-77. doi:10.1016/j.beem.2013.02.005. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23731879.
 91. Adami GF, Gradaschi R, Andraghetti G, Scopinaro N, Cordera R. Serum Leptin and Adiponectin Concentration in Type 2 Diabetes Patients in the Short and Long Term Following Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*. 2016 Mar 17. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26989058.
 92. Adami GF, Cordera R, Campostano A, Bressani A, Cella F, Scopinaro N. Serum leptin and weight loss in severely obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Aug; 22(8): 822-4. PubMed PMID: 9725645.
 93. Leyvraz C, Verdumo C, Suter M, Paroz A, Calmes JM, Marques-Vidal PM, Giusti V. Changes in gene expression profile in human subcutaneous adipose tissue during significant weight loss. *Obes Facts*. 2012; 5(3): 440-51. doi: 10.1159/000341137. Epub 2012 Jun 30. PubMed PMID: 22797372.
 94. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, Simón I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004 Jun; 12(6):962-71. PubMed PMID: 15229336.

95. Lee WJ, Chen CY, Chong K, Lee YC, Chen SC, Lee SD. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Nov-Dec; 7(6):683-90. doi:10.1016/j.soard.2011.07.009. Epub 2011 Jul 31. PubMed PMID: 21996600.
96. Marinari GM, Camerini G, Cella F, Scopinaro N, Adami GF. Short-term changes in serum leptin concentration following biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2000 Oct; 10(5): 442-4. PubMed PMID: 11054249.
97. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bøjsen-Møller KN, Kielgast U, Worm D, Almdal T, Naver LS, Hvolris LE, Rehfeld JF, Wulff BS, Clausen TR, Hansen DL, Holst JJ, Madsbad S. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012 Jul; 22(7): 1084-96. doi: 10.1007/s11695-012-0621-4. PubMed PMID: 22359255.
98. Salani B, Briatore L, Andraghetti G, Adami GF, Maggi D, Cordera R. High-molecular weight adiponectin isoforms increase after biliopancreatic diversion in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Sep; 14(9): 1511-4. PubMed PMID: 17030961.
99. Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg*. 2010 May; 20(5): 559-68. doi: 10.1007/s11695-010-0089-z. Epub 2010 Feb 23. PubMed PMID: 20177811.
100. Appachi S, Kashyap SR. 'Adiposopathy' and cardiovascular disease: the benefits of bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Sep; 28(5): 540-6. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283642a33. PubMed PMID: 23928918.
101. Chen J, Spagnoli A, Torquati A. Omental gene expression of adiponectin correlates with degree of insulin sensitivity before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2012 Mar; 22(3): 472-7. doi: 10.1007/s11695-011-0568-x. PubMed PMID: 22161113; PubMed Central PMCID: PMC3381935.
102. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragón-Alonso A, Pascual-Díaz M, Pérez-Paredes M, Lozano-Almela ML. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012 Jun; 22(6): 950-5. doi: 10.1007/s11695-012-0643-y. PubMed PMID: 22527592.
103. Côté M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, Wareham NJ, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Khaw KT. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). *Am J Cardiol*. 2011 Aug; 108(3): 367-73. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.053. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21550577.
104. Scopinaro N, Camerini G, Papadia F, Andraghetti G, Cordera R, Adami GF. Long-term clinical and functional impact of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in morbidly and non-morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 May; 12(4):822-7. doi: 10.1016/j.soard.2015.12.011. Epub 2015 Dec 10. PubMed PMID: 26947789.
105. Hirsch FF, Pareja JC, Geloneze SR, Chaim E, Cazzo E, Geloneze B. Comparison of metabolic effects of surgical-induced massive weight loss in patients with long-term remission versus non-remission of type 2 diabetes. *Obes Surg*. 2012 Jun; 22(6): 910-7. doi: 10.1007/s11695-012-0589-0. PubMed PMID: 22246393.
106. Chen J, Pamuklar Z, Spagnoli A, Torquati A. Serum leptin levels are inversely correlated with omental gene expression of adiponectin and markedly decreased after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*. 2012 May; 26(5): 1476-80. doi:10.1007/s00464-011-2059-5. Epub 2011 Dec 17. PubMed PMID: 22179449; PubMed Central PMCID: PMC3391743.
107. Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012 Aug; 61(8): 789-807. doi: 10.1007/s00011-012-0473-3. Epub 2012 May 16. PubMed PMID: 22588278.
108. Sams VG, Blackledge C, Wijayatunga N, Barlow P, Mancini M, Mancini G, Moustaid-Moussa N. Effect of bariatric surgery on systemic and adipose tissue inflammation. *Surg Endosc*. 2015 Oct 30. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26514136.
109. Netto BD, Bettini SC, Clemente AP, Ferreira JP, Boritza K, Souza Sde F, Von der Heyde ME, Earthman CP, Dâmaso AR. Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obes Surg*. 2015 Jun; 25(6): 1010-8. doi: 10.1007/s11695-014-1484-7. PubMed PMID: 25403776.
110. Botella-Carretero JI, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Peromingo R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The increase in serum visfatin after bariatric surgery

- in morbidly obese women is modulated by weight loss, waist circumference, and presence or absence of diabetes before surgery. *Obes Surg.* 2008 Aug; 18(8): 1000-6. doi: 10.1007/s11695-007-9369-7. Epub 2008 Mar 19. PubMed PMID: 18350343.
111. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, Rojo-Martínez G, Garrido-Sánchez L, Bermudez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F, Soriguer F. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Oct; 15(10): 2391-5. PubMed PMID: 17925464.
 112. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005 Jan 21; 307(5708): 426-30. Epub 2004 .
 113. Edwards C, Hindle AK, Fu S, Brody F. Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2011 Jun; 25(6): 1962-8. doi: 10.1007/s00464-010-1494-z. Epub 2010 Dec 22. PubMed PMID: 21181202.
 114. Marantos G(1), Daskalakis M, Karkavitsas N, Mataliotakis I, Papadakis JA, Melissas J. Changes in metabolic profile and adipoinsular axis in morbidly obese premenopausal females treated with restrictive bariatric surgery. *World J Surg.* 2011 Sep; 35(9): 2022-30. doi: 10.1007/s00268-011-1165-9
 115. Jankiewicz-Wika J, Kołomecki K, Cywiński J, Piestrzeniewicz K, Świętosławski J, Stępień H, Komorowski J. Impact of vertical banded gastroplasty on body weight, insulin resistance, adipocytokine, inflammation and metabolic syndrome markers in morbidly obese patients. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(2): 109-19. PubMed PMID: 21528472. 111.
 116. Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, Weiss H, Graziadei I, Kaser S, Ebenbichler CF, Stadlmann S, Moser PL, Tilg H. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol.* 2009 Oct; 51(4): 765-77. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.016. Epub 2009 Jul 5. PubMed PMID: 19664840.
 117. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T, Samaha FF. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005 May-Jun; 9(3): 161-5. PubMed PMID: 16080635.
 118. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2009 Nov; 19(11): 1574-80. doi: 10.1007/s11695-009-9955-y. Epub 2009 Sep 15. PubMed PMID: 19756893.
 119. Krist J, Wieder K, Klötting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, Schön MR, Gärtner D, Dietrich A, Shang E, Lohmann T, Dreßler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes Facts* 6(1): 57-69, 2013. doi: 10.1159/000348667. Epub 2013 Feb 21. PubMed PMID: 23429279.
 120. Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, Kim KS, Song YS, Jang YJ. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modification by insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Nov; 18(11): 2105-10. doi: 10.1038/oby.2010.60. Epub 2010 Mar 25. PubMed PMID: 20339362.
 121. Handisurya A, Riedl M, Vila G, Maier C, Clodi M, Prikszovich T, Ludvik B, Prager G, Luger A, Kautzky-Willer A. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg.* 2010 Feb; 20(2): 198-203. doi: 10.1007/s11695-009-9882-y. Epub 2009 Jun 9. PubMed PMID: 19506980.
 122. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jan 6; 339(1): 430-6. Epub 2005 Nov 15. PubMed PMID: 16298335.
 123. Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E, Weiss H, Patsch JR, Ebenbichler CF. Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Nov; 16(11): 2439-44. doi: 10.1038/oby.2008.391. Epub 2008 Aug 14. PubMed PMID: 18719670.
 124. Haider DG, Schindler K, Prager G, Bohdjalian A, Luger A, Wolzt M, Ludvik B. Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar; 92(3): 1168-71. Epub 2006 Dec 12. PubMed PMID: 17164313.

125. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug; 69(2): 208-15. Epub 2007 Dec 10. PubMed PMID: 18081728.
126. Schrover IM, Spiering W, Leiner T, Visseren FL. Adipose Tissue Dysfunction: Clinical Relevance and Diagnostic Possibilities. *Horm Metab Res*. 2016 Apr; 48(4): 213-25. doi: 10.1055/s-0042-103243. Epub 2016 Apr 11. PubMed PMID: 27065460.
127. Popovic DS, Tomic-Nagic D, Stokic E. Relation of resistin, leptin and adiponectin--trinity of adipose tissue dysfunction assessment. *Eur J Intern Med*. 2014 Jul; 25(6): e80-1. doi: 10.1016/j.ejim.2014.05.003. Epub 2014 May 21. PubMed PMID: 24856865.
128. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr; 27(2): 163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23731879.
129. Gaborit B, Jacquier A, Kober F, Abdesselam I, Cuisset T, Boullu-Ciocca S, Emungania O, Alessi MC, Clément K, Bernard M, Dutour A. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat: lesser decrease in epicardial fat compared to visceral fat loss and no change in myocardial triglyceride content. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 9; 60(15): 1381-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.016. Epub 2012 Aug 29. PubMed PMID: 22939560.
130. Laurens C, Moro C. Intramyocellular fat storage in metabolic diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Dec 19. pii: /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2015-0045/hmbci-2015-0045.xml. doi: 10.1515/hmbci-2015-0045. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26741351.
131. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, Budui SL, Zoico E, Zamboni GA, Mazzali G. Predictors of Ectopic Fat in Humans. *Curr Obes Rep*. 2014 Dec; 3(4): 404-13. doi: 10.1007/s13679-014-0126-7. PubMed PMID: 26626917.
132. Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, Veldhuis JD, Butler PC. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care* 29: 717-8, 2006.
133. Saisho Y, Butler AE, Manesso E, Elashoff D, Rizza RA, Butler PC. β -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging. *Diabetes Care* 36: 111-7, 2013.
134. Grams J, Garvey WT. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr Obes Rep*. 2015 Jun; 4(2): 287-302. doi: 10.1007/s13679-015-0155-x. PubMed PMID: 26627223.
135. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, Davies M, Goyder E. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 107(3): 320-31, 2015.
136. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 22(9): 936-46, 1998.