

La chirurgia bariatrica come trattamento del diabete di tipo 2

Stefania Camastra¹, Chiara Chiellini², Roberta Petz², Amalia Gastaldelli², Ele Ferrannini¹

Riassunto. L'obesità ha raggiunto proporzioni epidemiche, predisponendo allo sviluppo di diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. La perdita di peso è un obiettivo importante, anche se spesso difficile da raggiungere con i trattamenti medici. La chirurgia bariatrica consente di ottenere risultati duraturi nel trattamento dell'obesità, ma il suo effetto si estende anche ad un significativo miglioramento del controllo glicemico, dell'insulino-resistenza, della funzione beta-cellulare e, in molti casi, della remissione del diabete. In questo articolo abbiamo esaminato l'effetto a lungo termine del bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB, una procedura prevalentemente restrittiva) in un paziente con diabete di tipo 2 mal controllato. Ad un anno dall'intervento, il paziente aveva perso il 30% del peso iniziale con un notevole miglioramento di tutte le condizioni cliniche associate: miglior controllo pressorio, sospensione della terapia ipocolesterolemizzante, completa remissione del diabete.

Parole chiave. Bypass gastrico Roux-en-Y, controllo glicemico, diabete, insulino-resistenza.

Descrizione del caso

Il signor FD, di anni 41, giungeva alla nostra osservazione per visita metabolica. Il paziente presentava obesità di classe II (indice di massa corporea (BMI) di 38,4 kg/m²), diabete mellito tipo 2 (T2DM) diagnosticato 7 anni prima, in trattamento con antidiabetici orali e insulina (quest'ultima da circa 4 mesi); presentava inoltre ipertensione arteriosa in terapia con ACE-inibitore (lisinopril), diuretico (idroclorotiazide), calcio antagonista (amlodipina), alfa bloccante (doxazosina), ipercolesterolemia in terapia da circa 1 anno con statina (atorvastatina da 20 mg), e steatosi epatica. Riferiva familiarità per T2DM, cardiopatia ischemica ed ipertensione arteriosa. Al momento della prima visita, la glicemia a digiuno era 273 mg/dl con emoglobina glicosilata (HbA1c) pari a 10,9%, in terapia con glibenclamide+metformina 5/500 mg per 3 volte/die ed insulina ad azione rapida 18 UI/die (in tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche cliniche del paziente). Il comportamento alimentare era caratterizzato da iperfagia prandiale mentre non si evidenziavano particolari disturbi della condotta alimentare.

In considerazione della presenza di obesità di classe II (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m²) complicata da diabete tipo 2, dello scarso controllo glicometabolico e del-

Summary. *Bariatric surgery as a treatment of type 2 diabetes.*

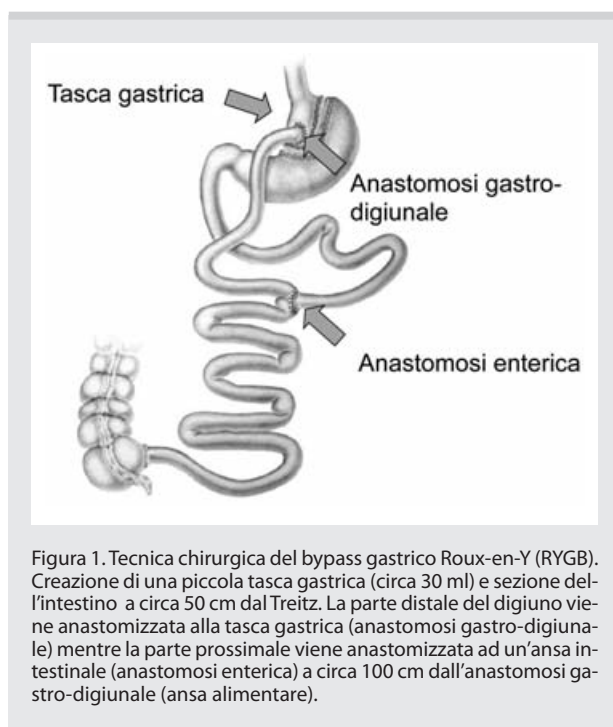
Obesity has reached epidemic proportions, predisposing to the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Weight loss is a major objective, although often difficult to achieve with medical treatments. Bariatric surgery has proven its efficacy in obtaining marked and sustained weight loss, and is also associated with a significant improvement in insulin resistance, beta cell function, lipid metabolism, blood pressure and even diabetes remission. We examined the long term effect of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB, a predominantly restrictive procedure) in a patient with uncontrolled type 2 diabetes. One year after surgery, the patient had lost 30% of initial weight with a significant improvement in blood pressure, withdrawal of cholesterol-lowering therapy, complete remission of diabetes.

Key words. Diabetes, glycemic control, insulin resistance, Roux-en-Y gastric bypass.

L'evidenza in letteratura di una elevata percentuale di risoluzione del diabete dopo interventi di chirurgia bariatrica¹, veniva posta indicazione alla terapia chirurgica in accordo alle linee guida internazionali². Dopo valutazione multidisciplinare (internistica, dietologica, psichiatrica, cardiologica, pneumologica, chirurgica) veniva confermata l'indicazione chirurgica e si decideva per l'intervento di bypass gastrico secondo Roux-en-Y per via laparoscopica (figura 1 alla pagina seguente).

Com'è noto, i livelli plasmatici di glucosio sono il risultato dell'equilibrio tra l'insulino-sensibilità tessutale (che si traduce nel rilascio di glucosio da parte del fegato e nell'utilizzazione di glucosio da parte del muscolo) e la funzione della beta-cellula pancreatica, cioè la capacità della beta cellula di rilasciare insulina in risposta ai cambiamenti della glicemia. L'alterazione di questo equilibrio è alla base dello sviluppo del diabete tipo 2. La sola glicemia non permette di identificare se il difetto sia dovuto alla diminuita secrezione insulinica o se ci sia un'alterazione dell'azione dell'insulina a livello periferico e/o epatico. Per questo motivo, allo scopo di studiare i meccanismi alla base dell'alterato controllo glicemico presenti nel nostro paziente e valutare gli effetti della perdita di peso con un intervento di chirurgia bariatrica, abbiamo sottoposto il signor FD ad alcuni test metabolici.

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa; ²Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa. Pervenuto il 13 dicembre 2010.



È stato eseguito uno studio basale che prevedeva un clamp euglicemico iperinsulinemico combinato con l'infusione di traccianti e, in un giorno diverso, un test con pasto misto (MTT, meal tolerance test). Il clamp euglicemico iperinsulinemico in combinazione con l'infusione di glucosio marcato con deuterio ($6,6\text{-H}_2\text{-glucosio}$), che è un isotopo stabile dell'idrogeno, permette la misura dell'insulino-resistenza periferica e della produzione epatica di glucosio (EGP)^{3,4}. Il test MTT consente di valutare la risposta glicemica ed insulinemica in condizioni fisiologiche e consiste nel somministrare al paziente un pasto standard di 510 kcal a composizione mista (55% di carboidrati, 16% proteine, 29% lipidi) con prelievi seriati per le 5 ore successive per il dosaggio di glucosio ed insulina plasmatici. Sette giorni prima dello studio basale, veniva sospesa, in questo paziente, la terapia antidiabetica orale allo scopo di evitare l'interferenza di questi farmaci sulla misura della insulino-resistenza tessutale e della secrezione di insulina. La sera prima dei test veniva somministrata solo la dose di insulina rapida.

Entrambi i test sono stati ripetuti dopo 1 anno dall'intervento di RYGB (studio post-RYGB).

Inoltre, poiché alla prima visita il paziente mostrava valori glicemici e di HbA1c molto elevati che ponevano un alto rischio anestesilogico e chirurgico, egli veniva posto a dieta moderatamente ipocalorica ed adeguata terapia antidiabetica al fine di ottenere un miglior controllo glicemico in vista dell'intervento programmato dopo circa 1 mese: in particolare venivano sospesi gli antidiabetici orali ed incrementata la terapia insulinica (in totale 58 UI al giorno). È noto che un miglior controllo metabolico riduce l'insulino-resistenza periferica nei pazienti diabetici^{5,6}; per questa ragione, allo scopo di valutare gli effetti sull'insulino-sensibilità tessutale di un buon controllo glicemico, circa una settimana prima dell'intervento il paziente è stato di nuovo sottoposto a clamp euglicemico iperinsulinemico (studio pre-RYGB).

Risultati

STUDIO BASALE

I risultati dello studio basale mostravano livelli plasmatici di insulina nella norma $15\mu\text{U/ml}$, ma marcata iperglicemia a digiuno (257 mg/dL). La produzione epatica di glucosio a digiuno era molto elevata (214 mg/min) se paragonata alla EGP media di soggetti non diabetici ($138 \pm 36\text{ mg/min}$, media \pm SD)⁷ indicativa della presenza di insulino-resistenza epatica. I risultati del clamp evidenziavano una ridotta utilizzazione periferica di glucosio ($M=1,97\text{ mg/kg}_{\text{fmm}}/\text{min}$) espressione di una marcata insulino-resistenza periferica (valori normali $8,5 \pm 2,7\text{ mg/kg}_{\text{fmm}}/\text{min}$)⁷.

Il Test MTT mostrava una curva glicemica tipica di un soggetto diabetico con una risposta insulinemica caratterizzata da normali livelli a digiuno ma ridotto incremento post prandiale a suggerire una alterata funzione beta cellulare (figura 2).

Nonostante il cattivo controllo glicemico, il paziente non mostrava alterazioni degli elettroliti. Anche il profilo lipidico era normale, a parte bassi livelli di colesterolo HDL, in terapia ipolipemizzante. È stato calcolato il Fatty Liver Index (FLI), un marcatore non solo di steatosi epatica, ma anche di rischio cardiovascolare, aterosclerosi precoce e insulino-resistenza⁸. Per il calcolo del FLI viene utilizzato un algoritmo basato su BMI, circonferenza vita, trigliceridi, e gamma glutamil transpeptidasi⁸. Per valori di $\text{FLI} \geq 60$, la probabilità di avere steatosi epatica è superiore al 78%; per valori inferiori a 20 la probabilità invece di non presentare tale patologia supera il 91%⁸. Nel caso clinico qui riportato, il valore di FLI alla prima visita era di⁸ 97 in accordo con l'evidenza ecografica di steatosi epatica.

STUDIO PRE-RYGB

Dopo un mese di dieta lievemente ipocalorica e terapia insulinica intensiva, il paziente aveva perso circa 2 kg di peso corporeo ($119,7\text{ kg}$). I valori di HbA1c erano diminuiti del 21% (da 10,9% a 8,6%). Il giorno del clamp euglicemico la glicemia a digiuno era 157 mg/dl con insulinemia di $12,6\mu\text{U/ml}$, la EGP era ridotta del 21,5% (168 mg/min) e i dati del clamp euglicemico iperinsulinemico mostravano un miglioramento del 112% della insulino-sensibilità periferica (valore M pari a $4,18\text{ mg/kg}_{\text{FFM}}/\text{min}$) (tabella 2, figura 3). Si osservava anche un lieve miglioramento di tutti i parametri metabolici compreso il FLI che si riduceva del 7% ($\text{FLI}=90$) (tabella 1).

STUDIO POST-RYGB

Un anno dopo l'intervento di bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB), il paziente aveva perso il 31% del suo peso iniziale, corrispondente ad un peso corporeo di $83,9\text{ kg}$ ed un BMI di $26,5\text{ kg/m}^2$. I valori glicemici erano completamente normalizzati richiedendo, già nei primi periodi post-intervento, la sospensione della terapia antidiabetica (insulina e antidiabetici orali). Il valore di HbA1c era nel range di normalità in assenza di terapia ($\text{HbA1c}=5,4\%$). In condizioni di digiuno, la glicemia era 96 mg/dl e la concentrazione plasmatica di insulina era pari a $5,6\mu\text{U/ml}$ (tabella 1). La EGP a digiuno era 144 mg/min , mostrando quindi una riduzione del 33% rispetto allo studio basale e dell'11% rispetto allo studio pre-RYGB (figura 3).

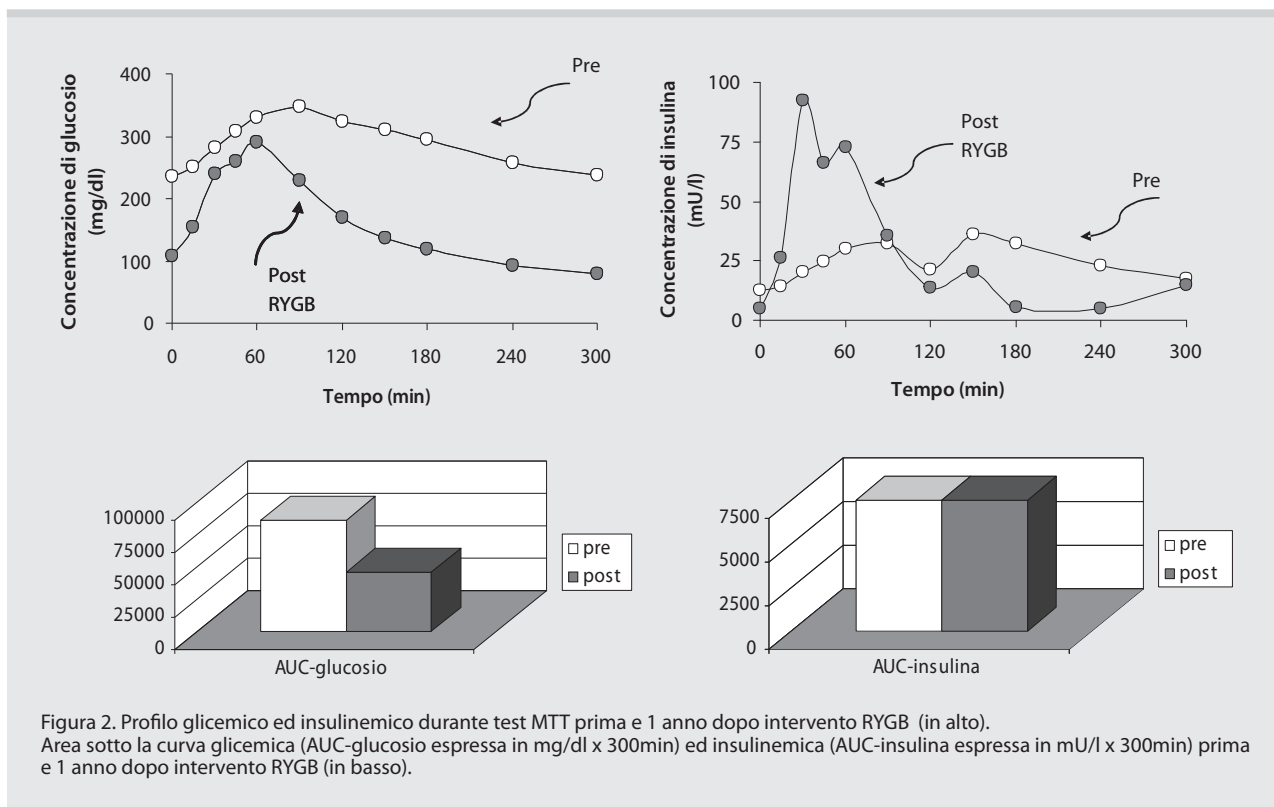


Figura 2. Profilo glicemico ed insulinemico durante test MTT prima e 1 anno dopo intervento RYGB (in alto). Area sotto la curva glicemica (AUC-glucosio espressa in mg/dl x 300min) ed insulinemica (AUC-insulina espressa in mU/l x 300min) prima e 1 anno dopo intervento RYGB (in basso).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche del paziente a livello basale, prima dell'intervento di bypass gastrico (pre-RYGB) e in seguito a perdita di peso dovuta all'intervento (post-RYGB).

	Basale	Pre-RYGB	Variazione rispetto alla visita basale	Post-RYGB	Variazione rispetto alla visita basale
Peso (kg)	121,6	119,7	-2%	83,9	-31%
BMI (kg/m ²)	38,4	37,8	-2%	26,5	-31%
Circonferenza vita (cm)	127	127	0%	96	-24%
Rapporto vita/fianchi	1,07	1,07	0%	0,97	-9%
Pressione sistolica (mmHg)	143	130	-9%	130	-9%
Pressione diastolica (mmHg)	83	78	-6%	70	-16%
FC (bpm)	74	72	-3%	60	-19%
Glicemia (mg/dL)	257	157	-39%	107	-58%
Emoglobina glicosilata (%)	10,9	8,6	-21%	5,4	-50%
GOT	19	20	5%	17	-11%
GPT	39	34	-13%	17	-56%
γGT	26	17	-35%	8	-69%
Trigliceridi (mg/dL)	143	64	-55%	80	-44%
Colesterolo totale (mg/dL)	106	91	-14%	116	9%
Colesterolo HDL (mg/dL)	36	38	6%	41	14%
Colesterolo LDL (mg/dL)	41	40	-2%	59	44%
Indice di steatosi epatica (FLI)	97	90	-7%	21	-78%

Tabella 2. Dati del clamp euglicemico iperinsulinemico (EHC).

	Basale	Pre-RYGB	Variazione rispetto alla visita basale	Post-RYGB	Variazione rispetto alla visita basale
EGP (mg/min)	214	168	-21%	144	-33%
EGP (mg/kg _{FFM} /min)	2,91	2,54	-13%	2,09	-28%
M (mg/min)	145	277	91%	524	261%
M (mg/kg _{FFM} /min)	1,97	4,18	112%	7,60	286%
HIR (mg/kg _{FFM} /min/pM)	46	32	-30%	12	-74%
M/I (μg/kg _{FFM} /min/pM)	20	52	160%	141	605%

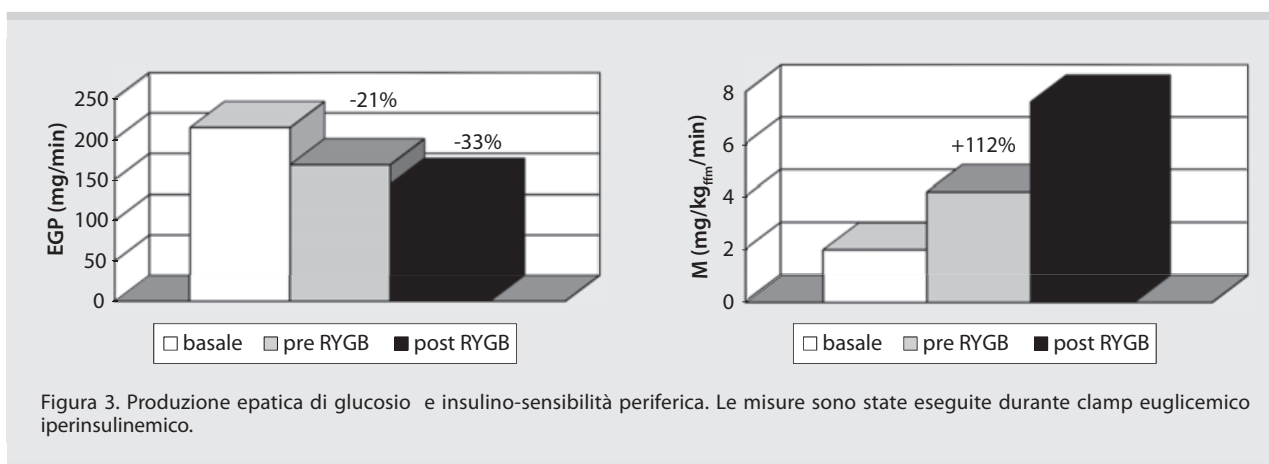


Figura 3. Produzione epatica di glucosio e insulino-sensibilità periferica. Le misure sono state eseguite durante clamp euglicemico iperinsulinemico.

Allo stesso modo l'insulino sensibilità periferica era quasi tre volte quella misurata durante lo studio basale e aumentata dell'82% rispetto allo studio pre-RYGB, raggiungendo valori di M pari a 7,6 mg/kg_{FFM}/min (figura 3)

I risultati del test MTT mostravano una curva glicemica caratterizzata da normali livelli glicemici pre-prandiali, da un rapido incremento glicemico post-prandiale seguito da altrettanto rapida normalizzazione ad indicare verosimilmente un più rapido assorbimento splancnico. L'area sotto la curva glicemica risultava quasi dimezzata rispetto al pre-intervento (AUC=46443 vs 86903 mg/dl x 300 min) (figura 2). Un andamento simile mostrava la curva insulinemica in risposta al pasto, caratterizzata da una pronta risposta all'incremento glicemico e da un altrettanto rapido ritorno ai livelli basali indicativi di un recupero della funzione beta-cellulare; la quantità totale di insulina prodotta in risposta al pasto (AUC) non era diversa rispetto al pre-intervento (AUC=7495 vs 7685 mU/l x 300 min) (figura 2).

Infine, il FLI a un anno dall'intervento di RYGB era 21, diminuendo di circa l'80% rispetto al valore iniziale ed avvicinandosi ai range di normalità.

Il profilo lipidico rimaneva nella norma nonostante la sospensione della terapia ipolipemizzante. Era stata anche sospesa la terapia con alfa bloccante e Ca-antagonista e i valori pressori erano ben controllati in terapia con ACE-inibitore e diuretico (lisinopril 20mg+ idroclorotiazide 12,5mg). Per prevenire il rischio di carenze nutrizionali il paziente assumeva regolarmente integratori multivitaminici e di oligoelementi.

Discussione

I risultati ottenuti in questo paziente dopo 1 anno dall'intervento di chirurgia bariatrica mostrano, a fronte di una riduzione ponderale che ha portato il paziente da obesità di classe II a lieve sovrappeso, un notevole miglioramento di tutte le condizioni cliniche associate: miglior controllo pressorio, sospensione della terapia ipocolesterolemizzante, completa remissione del diabete. Alla remissione del diabete corrispondeva la quasi normalizzazione dell'insulino-resistenza sia epatica che periferica ed il miglioramento della funzione della beta cellula pancreatica.

L'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute nel mondo e può essere associata a patologie croniche come il diabete di tipo 2, l'ipertensione, la dislipidemia, le malattie cardiovascolari, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, la steatoepatite non alcolica, alcuni tipi di cancro⁸⁻¹³. Studi epidemiologici, come quello del National Health and Nutrition Examination Survey¹⁴, hanno evidenziato che la prevalenza di ipertensione aumenta con il BMI (dal 24%, in soggetti magri, al 54% in soggetti con BMI ≥ 35 kg/m²), l'iperlipidemia (colesterolo >200 mg/dL) aumenta dal 40% al 48% e il rischio a 10 anni di sviluppare malattia cardiaca (misurato con il Framingham risk score) aumenta dal 3,1% al 5,6% negli uomini e dall'8% all'11,5% per le donne.

Non solo il rischio di malattia, ma anche quello di morte per eventi cardiovascolari è aumentato nei soggetti obesi¹⁵. La prevenzione e il trattamento dell'obesità sono dunque prioritari nella prevenzione della malattia cardiovascolare e delle sue complicanze.

Tra le principali strategie cliniche volte ad ottenere una riduzione del peso corporeo, quelle basate sul cambiamento dello stile di vita – attraverso una combinazione di dieta e attività fisica – raramente portano ad un mantenimento del peso perso, in particolare nei soggetti gravemente obesi (BMI > 40 kg/m²). Il trattamento farmacologico come strumento per ridurre il peso corporeo si è dimostrato meno efficace di quanto sperato^{16,17}.

Negli ultimi anni è sempre più frequente il ricorso alla chirurgia bariatrica come scelta terapeutica per l'obesità. È infatti ormai accertato che la chirurgia bariatrica è in grado di determinare non solo una importante riduzione del peso corporeo, riduzione che si mantiene anche a lungo termine¹⁸, ma anche di migliorare o risolvere le principali comorbidità associate (diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemie, apnee ostruttive del sonno)¹⁹. Inoltre, un recente studio retrospettivo indica che il RYGB è associato a riduzione della mortalità per tutte le cause e in particolare della mortalità per cause cardiovascolari e diabete²⁰. L'indicazione alla chirurgia si pone per pazienti con obesità di classe III (BMI > di 40 kg/m²) o con obesità di classe II (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m²) se associata a comorbidità². Gli interventi possono essere di tipo restrittivo come il bendaggio gastrico, la gastroplastica verticale o la sleeve gastrectomy, di tipo malassorbitivo come la diversione bilio-pancreatica (BPD) o di tipo misto come il bypass gastrico Roux-en-Y: in quest'ultimo la componente restrittiva è comunque prevalente. Una recente meta-analisi basata su oltre 135.000 pazienti ha evidenziato che la risoluzione del diabete di tipo 2 si osservava nel 78% dei pazienti sottoposti alla chirurgia bariatrica, in concomitanza alla perdita di circa il 56% dell'eccesso di peso (in media 38,5 kg). Nel 75% dei casi la risoluzione del diabete era mantenuta a più di due anni dall'intervento chirurgico¹.

I risultati ottenuti sul nostro paziente sono in linea con i dati della letteratura non solo relativamente alla remissione del diabete ed al miglioramento delle comorbidità associate all'obesità¹, ma anche al miglioramento della insulino-resistenza periferica e della funzione beta-cellulare²¹⁻²³. Quest'ultima suggerita dalla capacità della beta-cellula di rispondere più prontamente alle variazioni glicemiche.

I meccanismi che determinano il miglioramento del diabete dopo chirurgia bariatrica non sono del tutto noti. Probabilmente la restrizione calorica ha un ruolo importante, non solo in quanto induce riduzione di peso, ma anche perché determina miglioramento del controllo glicemico che, a sua volta, è di per sé in grado di migliorare l'insulino-resistenza: come è anche emerso dai test eseguiti nel nostro paziente in cui è evidente il migliora-

mento dell'IR dopo miglioramento del profilo glicemico già prima dell'intervento. Numerose evidenze suggeriscono che il miglioramento del controllo glicemico dopo alcuni tipi di chirurgia bariatrica come il RYGB e la diversione bilio-pancreatica (BPD), avviene molto rapidamente, spesso determinando la completa remissione del diabete e la conseguente sospensione della terapia farmacologica già dopo le prime settimane dopo l'intervento, molto prima quindi che si sia ottenuto un consistente calo ponderale²⁴. Per questo motivo sono state avanzate altre teorie sui meccanismi con i quali la chirurgia, determinando la manipolazione del tratto gastrointestinale, potrebbe condurre alla remissione del diabete. Fra le teorie avanzate, quelle più suggestive sono rappresentate dall'ipotesi dell'intestino distale e di quello prossimale. La prima suggerisce che la remissione del diabete derivi dal rapido rilascio del chimo nutritivo alla parte distale dell'intestino, stimolando così il rilascio di ormoni (per esempio il GLP-1) che influenzerebbero il rilascio di insulina e/o la sua azione, modulando quindi il controllo glicemico. La seconda teoria, invece, ipotizza che l'effetto sul metabolismo del glucosio dipenda dall'esclusione del duodeno e della parte prossimale del digiuno dal transito di nutrienti, il che porterebbe alla riduzione di segnali ormonali o neurali che interferirebbero con il metabolismo del glucosio²⁵. Nelle tecniche chirurgiche malassorbitive come la BPD, un ruolo importante è probabilmente svolto, oltre che dalle modificazioni entero-ormonali, anche dal malassorbimento dei nutrienti. È stato dimostrato che la BPD, determinando malassorbimento lipidico e contemporanea deplezione di grasso intramiocellulare, è in grado di normalizzare la sensibilità insulinica già dopo 6 mesi dall'intervento²⁶ e di normalizzare la funzione beta-cellulare nei pazienti diabetici quando il peso non è ancora completamente normalizzato²⁷. Nonostante che i meccanismi e la/e molecola/e coinvolta/e nel migliorare il profilo metabolico – e dunque il T2DM – dopo chirurgia bariatrica non siano stati ancora identificati, sembra tuttavia certa l'efficacia della chirurgia su questa patologia tanto che negli ultimi anni si tende a parlare, non più e non solo di chirurgia dell'obesità, quanto di chirurgia metabolica.

Conclusioni

La chirurgia bariatrica è in grado di determinare una importante riduzione di peso a lungo termine con conseguente miglioramento delle comorbidità associate e riduzione della mortalità. Nel paziente diabetico determina un miglioramento della insulino-resistenza e della funzione beta-cellulare e, in un'alta percentuale dei casi, completa remissione del diabete anche a lungo termine. Anche se i meccanismi coinvolti non sono completamente chiariti, la chirurgia bariatrica può essere considerata non solo una terapia per l'obesità grave, ma anche una valida alternativa per il trattamento del T2DM nel paziente obeso.

Bibliografia

- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-56.
- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* 2009; 17, suppl 1: S1-70.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-223.
- Gastaldelli A, Natali A, Vettor R, Corradini SG. Insulin resistance, adipose depots and gut: interactions and pathological implications. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 310-9.
- Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Koltzman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-34.
- Laakso M, Uusitupa M, Takala J, Majander H, Reijonen T, Penttila I. Effects of hypocaloric diet and insulin therapy on metabolic control and mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism* 1988; 37: 1092-100.
- Natali A, Toschi E, Camastra S, Gastaldelli A, Group L, Ferrannini E. Determinants of postabsorptive endogenous glucose output in non-diabetic subjects. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetologia* 2000; 43: 1266-72.
- Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49: 1537-44.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105-20.
- Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 496-506.
- Crawford AG, Cote C, Couto J, et al. Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: findings from the GE Centricity Electronic Medical Record database. *Popul Health Manag* 2010; 13: 151-61.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 93-100.
- Nguyen NT, Nguyen XM, Wooldridge JB, Slone JA, Lane JS. Association of obesity with risk of coronary heart disease: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6: 465-9.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *New Engl Journal Med* 1999; 341: 1097-105.
- Bray GA. Medical therapy for obesity. *J Mt Sinai Hosp N Y* 2010; 77: 407-17.
- Robinson JR, Niswender KD. What are the risks and the benefits of current and emerging weight-loss medications? *Curr Diab Rep* 2009; 9: 368-75.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
- Dixon JB, Dixon AF, 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.
- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005; 118: 51-7.
- Guldstrand M, Ahren B, Adamson U. Improved beta-cell function after standardized weight reduction in severely obese subjects. *Am J Physiol* 2003; 284: E557-65.
- Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes* 2009; 33 Suppl 1: S33-40.
- Rubino F, R'Bibo S L, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 102-9.
- Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S, Ferrannini E. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002; 51: 144-51.
- Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, Frascerra S, Mingrone G, Ferrannini E. Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes care* 2007; 30: 1002-4.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Amalia Gastaldelli
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Fisiologia Clinica
Unità Rischio Cardiometabolico
Via Giuseppe Moruzzi, 1
56124 Pisa
E-mail: amalia@ifc.cnr.it