

Effetti a breve termine della chirurgia bariatrica sulla lipemia postprandiale e sugli ormoni gastrointestinali in pazienti obesi con diabete di tipo 2



E. Griffo¹, G. Nosso¹, R. Lupoli¹, M. Cotugno¹, G. Saldalamacchia¹, G. Vitagliano¹, L. Angrisani², P.P. Cutolo², A.A. Rivellese¹, B. Capaldo¹
ettoregri@gmail.com

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli; ² Unità Operativa Complessa di Chirurgia Laparoscopica e Generale, Ospedale S. Giovanni Bosco, Napoli

Parole chiave: Trigliceridi postprandiali, Chirurgia bariatrica, Ormoni gastrointestinali

Key words: Postprandial triglycerides, Bariatric surgery, Gastrointestinal hormones

Il Giornale di AMD, 2013; 16:305-309

Riassunto

Premesse e scopo. La chirurgia bariatrica (CB) è in grado influenzare positivamente il profilo lipidico a digiuno in pazienti obesi con diabete di tipo 2 (DM2), tuttavia non vi sono dati sull'impatto della CB sulla lipemia postprandiale e sulle relazioni con gli entero-ormoni. Abbiamo valutato gli effetti a breve termine della CB sulla lipemia post-prandiale in pazienti con DM2 ed obesità e le possibili relazioni con le modifiche degli entero-ormoni.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 25 pazienti obesi con DM2 (età = 46 ± 8 anni, BMI = 44 ± 7 kg / m²), di cui quindici sottoposti a gastrectomia verticale (GV) e 10 a bypass gastrico (BPG). Poiché le variazioni di peso e dei principali parametri metabolici sono risultate simili con i due interventi, l'analisi è stata effettuata sull'intero campione. Abbiamo valutato la risposta lipidica ed entero-ormonale per 3 ore dopo un meal test (MT) somministrato prima e due settimane dopo CB.

Risultati. Dopo CB, si è osservata una significativa riduzione del peso corporeo, glicemia e insulinemia a digiuno, HOMA-IR, lipidi a digiuno e postprandiali ($p < 0.05$ - $p < 0.001$). In particolare, l'area incrementale sotto la curva (iAUC) dei trigliceridi plasmatici si riduceva del 70% ($p < 0.001$). La risposta del GLP-1 al pasto misto, sostanzialmente piatta nel pre-intervento, aumentava significativamente dopo due settimane ($p < 0.001$), mentre la risposta del GIP non si modificava significativamente. La grelina diminuiva significativamente dopo CB sia a digiuno che dopo MT ($p < 0.05$). La riduzione dei trigliceridi a digiuno correlava positivamente con la riduzione dell'insulino-resistenza ($p < 0.05$).

Conclusioni. La CB induce un miglioramento precoce della lipemia sia a digiuno che postprandiale. Tale migliora-

mento sembrerebbe ascrivibile al ridotto assorbimento intestinale dei lipidi conseguente alle modifiche del transito intestinale.

Summary

Background and aims. Bariatric surgery (BS) is able to positively influence fasting lipid profile in obese type 2 diabetic patients (T2DM) but no data is available on the impact of BS on postprandial lipid metabolism neither on its relation with incretin hormones. We evaluated the short-term effects of BS on postprandial lipemia in obese T2DM patients and the contribution of changes in gastrointestinal hormones.

Materials and methods. We studied 25 obese T2DM patients (age = 46 ± 8 years, BMI = 44 ± 7 kg/m²), of which fifteen underwent sleeve gastrectomy and ten underwent gastric bypass. Since the changes in body weight and in the main metabolic parameters were similar with the two interventions, data were pooled all together. Lipid and incretin hormone concentrations were evaluated in the fasting state and for 3 hours after ingestion of a liquid meal before and two weeks after BS.

Results. Two weeks after BS, there was a significant reduction in body weight, fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, HOMA-IR, fasting and postprandial plasma lipids ($p < 0.05$ - $p < 0.001$). In particular, the incremental area under the curve (iAUC) of plasma triglycerides decreased by 70% ($p < 0.001$). The meal-response of GLP-1, rather flat pre-operatively, increased significantly after 2 weeks ($p < 0.001$), while the response of GIP did not change significantly. Fasting and postprandial ghrelin decreased significantly postoperatively ($p < 0.05$). The reduction of fasting triglycerides correlated positively with the reduction of insulin resistance ($p < 0.05$).

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Conclusion. *BS leads to an early improvement of fasting and postprandial lipemia. This improvement is likely related to reduced intestinal lipid absorption consequent to changes in the intestinal transit of nutrients.*

Introduzione

È noto che gli interventi di chirurgia bariatrica attuati per la terapia dell'obesità morbigena sono in grado di influenzare positivamente il metabolismo glucidico e lipidico a digiuno in soggetti con DM2. Mentre il miglioramento della glicemia, mediato in parte dal ripristino dell'asse entero-insulare, è stato ampiamente documentato, non vi sono dati sul metabolismo lipidico postprandiale che, verosimilmente, dovrebbe essere fortemente influenzato dalla chirurgia bariatrica. Queste informazioni potrebbero avere un'importante ricaduta clinica dal momento che anche le alterazioni del metabolismo lipidico postprandiali rappresentano un fattore indipendente di rischio cardiovascolare⁽¹⁾. Inoltre, non è mai stato indagato se le modifiche degli entero-ormoni conseguenti alla CB siano in grado di influenzare il metabolismo lipidico. Questa ipotesi trova supporto in recenti studi che dimostrano che la terapia con incretino-mimetici o inibitori del DPP-IV esercita effetti benefici che vanno ben oltre il controllo glicemico, quali un netto miglioramento delle lipoproteine postprandiali^(2,3).

Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti a breve termine (2 settimane) della chirurgia bariatrica sul metabolismo glicolipidico a digiuno e post-prandiale in soggetti obesi con DM2 e valutare se tali effetti sono in relazione con le modifiche degli entero-ormoni (GLP-1, GIP e Grelina).

Metodi

Partecipanti

Sono stati studiati 25 pazienti obesi con DM2 (12 uomini e 13 donne) che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra 30 e 65 anni, indice di massa corporea (IMC) ≥ 35 kg/m², durata del DM2 > 6 mesi, scarso controllo del diabete in trattamento medico, assenza di trattamento con statine o altri farmaci ipolipemizzanti, eleggibilità alla chirurgia bariatrica (gastrectomia verticale, GV o Roux-en-Y bypass gastrico, BG). Tutti i partecipanti sono stati esaminati da un team multidisciplinare costituito da un diabetologo, un chirurgo bariatrico, uno psichiatra e un dietista. Quindici pazienti sono stati sottoposti a GV e dieci a BG. Le valutazioni cliniche e metaboliche dei partecipanti sono state condotte presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia della Università Federico II, mentre l'intervento chirurgico è stato eseguito presso il Dipartimento di Chirurgia dell'Ospedale S. Giovanni Bosco di Napoli. Tutti i pazienti sono stati

informati sui rischi e benefici relativi ad ogni procedura e hanno firmato il consenso informato prima di sottoporsi all'intervento chirurgico. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Disegno sperimentale

Tutti i partecipanti sono stati studiati prima e due settimane dopo l'intervento chirurgico. In entrambe le occasioni, sono stati raccolti i parametri antropometrici, clinici e di laboratorio insieme ai dati sulla terapia farmacologica. Inoltre, i livelli plasmatici di glucosio, insulina, lipidi ed entero-ormoni (GLP-1, GIP, Grelina) sono stati valutati a digiuno e per 3 ore dopo l'assunzione di un pasto misto.

Pasto misto

Al mattino dopo un digiuno di 12 ore, tutti i pazienti hanno consumato un pasto misto (Resource © ENERGY Nestlé Nutrition), che consisteva in un drink di 175 ml (304 kcal), contenente 41 g di carboidrati, 13 g di proteine e 9 g di lipidi. Tutti i pazienti sono stati invitati a consumare il pasto entro 30 min. I campioni di sangue sono stati prelevati ai tempi 0, 30, 60, 90, 120 e 180 min, raccolti in provette EDTA refrigerate ed immediatamente centrifugati a 4°C. Il plasma è stato conservato a -80 C fino al momento delle determinazioni.

Procedure di laboratorio

Le concentrazioni di colesterolo e trigliceridi sono state determinate con il metodo enzimatico-colorimetrico (ABX Diagnostics, Montpellier, Francia, Roche Diagnostics, Milano, Italia) sull'autoanalizzatore Cobas Mira (ABX Diagnostics, Montpellier, Francia). Le lipoproteine HDL sono state separate dal plasma mediante il metodo della precipitazione con acido fosfotungstico/cloruro di magnesio. Il colesterolo LDL a digiuno è stato calcolato con la formula di Friedewald. Le concentrazioni plasmatiche di glucosio sono state misurate con il metodo della glucosio-ossidasi. L'insulina plasmatica (DIA-Source ImmunoAssays S.A, Nivelles, Belgium), il GLP-1 attivo, il GIP e la Grelina totale (Linco Research, St Charles, MO, USA) sono stati determinati con il metodo ELISA sull'autoanalizzatore Triturus (Diagnostica Grifols, SA, Barcelona, Spagna).

Calcoli

L'indice HOMA-IR è stato calcolato con la seguente formula: glicemia a digiuno (mg / dl) x insulina a digiuno (μ U / l) / 405. Le aree incrementali della glicemia, insulina, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL ed entero-ormoni postprandiali sono state calcolate con il metodo trapezoidale come area sotto la curva escludendo i valori al basale (iAUC).

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard se non diversamente specificato. Le variabili non normalmente distribuite sono state analizzate dopo trasformazione logaritmica o con test non parametrici. Le variazioni delle diverse variabili prima e dopo chirurgia bariatrica sono stati valutati mediante Student t-test t per dati appaiati. L'associazione tra le variabili è stata valutata mediante l'analisi univariata. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita secondo i metodi standard utilizzando il pacchetto statistico SPSS (SPSS / PC; SPSS, Chicago, IL).

Risultati

Dal momento che le variazioni di peso e dei principali parametri metabolici ottenute due settimane dopo l'intervento sono risultate simili con i due interventi, l'analisi statistica è stata effettuata sull'intero campione. Le caratteristiche cliniche e la terapia farmacologica dei pazienti al basale e dopo CB sono riportate in tabella 1.

Due settimane dopo l'intervento, si è osservata una significativa riduzione dell'IMC (44 ± 7 vs 39 ± 7 kg/m², $p < 0.001$). La glicemia e l'insulinemia a digiuno si riducevano significativamente dopo CB con un marcato miglioramento della resistenza insulinica, come evidenziato dalla diminuzione del 50% dell'indice HOMA-IR (Tabella 2). La risposta glicemica al pasto test era significativamente ridotta rispetto al pre-intervento, mentre la risposta insulinica aumentava senza però raggiungere la significatività statistica (Tabella 2).

Lipidi

Dopo l'intervento chirurgico, si è osservato una significativa riduzione delle concentrazioni a digiuno di

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e terapia farmacologica dei pazienti prima e due settimane dopo chirurgia bariatrica.

	pre-CB	post-CB
M/F	12/13	-
Età (anni)	46 \pm 8	-
Durata del diabete (anni)	4 \pm 4	-
HbA1c (%)	8 \pm 2	-
<i>Terapia</i>		
Solo dieta	2/25	22/25
Ipoglicemizzanti orali	21/25	2/25
Ipoglicemizzanti orali + insulina	2/25	0/25
Insulina	0/25	1/25
Antiipertensivi	15/25	0/25
Ipolidemizzante	0/25	0/25

I dati sono espressi come Media \pm DS.

Tabella 2. Profilo glicemico ed insulinemico a digiuno e due settimane dopo pasto misto.

	pre-CB	post-CB
Glicemia basale (mg/dl)	170 \pm 15	125 \pm 7*
iAUC glicemia (mg/dl · 180 min)	8867 \pm 1147	5744 \pm 935#
Insulinemia basale (μ UI/ml)	28 \pm 3	19 \pm 2**
iAUC Insulinemia (μ UI/ml · 180)	5518 \pm 617	7385 \pm 1197
HOMA-IR	12 \pm 2	6 \pm 1**

I dati sono espressi come Media \pm DS.

** $P < 0.01$ vs. pre-CB; * $P \leq 0.001$ vs. pre-CB; # $P < 0.05$ vs. pre-CB.

TG, col-totale, col-LDL e col-HDL (Tabella 3). L'iAUC dei TG plasmatici durante test-meal diminuiva del 70% ($p < 0.001$), mentre non si osservava nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'iAUC del col-totale e del col-HDL (Tabella 3).

Analizzando la risposta lipidica postprandiale in base al tipo di intervento chirurgico (GV o BG), non è stata riscontrata alcuna differenza tra le due procedure chirurgiche utilizzate.

Entero-ormoni

Due settimane dopo CB, i livelli di grelina a digiuno e dopo test meal si riducevano significativamente (Tabella 3). I livelli a digiuno di GLP-1 attivo e di GIP non si modificavano significativamente due settimane dopo gli interventi chirurgici, mentre la risposta al pasto test, valutata come iAUC, aumentava significativamente solo per il GLP-1 attivo mentre rimaneva sostanzialmente immo modificata per il GIP totale (Tabella 3).

Tabella 3. Profilo lipidico ed entero-ormonale a digiuno e due settimane dopo pasto misto.

	pre-CB	post-CB
Grelina basale (pg/ml)	394 \pm 51	278 \pm 33#
iAUC grelina (pg/ml · 120 min)	-5779 \pm 1702	-1455 \pm 1491#
GLP-1 basale (pmol/L)	4 \pm 1	4 \pm 1
iAUC GLP-1 (pmol/L · 180 min)	36 \pm 30	1794 \pm 374*
GIP basale (pg/ml)	98 \pm 20	73 \pm 10
iAUC GIP (pg/ml · 180 min)	30129 \pm 2591	30516 \pm 3453
TG basale (mg/dl)	188 \pm 22	140 \pm 10**
iAUC TG (mg/dl · 180 min)	5262 \pm 1011	1562 \pm 553*
Col tot basale(mg/dl)	174 \pm 6	148 \pm 6*
iAUC col tot (mg/dl · 180 min)	-316 \pm 173	-510 \pm 189
HDLc basale (mg/dl)	37 \pm 2	30 \pm 2*
iAUC HDLc (mg/dl · 120 min)	-159 \pm 89	-192 \pm 90
LDLc basale (mg/dl)	119 \pm 30	100 \pm 28#

I dati sono espressi come Media \pm DS.

* $P \leq 0.001$ vs. pre-CB; ** $P < 0.01$ vs. pre-CB; # $P < 0.05$ vs. pre-CB.

Correlazioni

È stata evidenziata una correlazione significativa tra la riduzione dei TG a digiuno e il miglioramento della resistenza insulinica ($r = 0,477$, $p = 0,016$), mentre non è stata trovata alcuna correlazione tra le variazioni dei lipidi a digiuno e post-prandiali e le altre variabili analizzate.

Discussione e conclusione

I nostri dati dimostrano che le due procedure bariatriche, GV e BG, migliorano il profilo lipidico sia a digiuno che postprandiale e che tale effetto si verifica molto precocemente dopo l'intervento chirurgico. L'effetto benefico della chirurgia bariatrica sui lipidi plasmatici a digiuno è stato documentato in numerosi studi^(4,5). Saboya et al. hanno esaminato le variazioni a breve termine del profilo lipidico dopo BG dimostrando che i trigliceridi si riducevano significativamente un mese dopo l'intervento. Il col-HDL, invece, tendeva a diminuire nei giorni immediatamente successivi all'intervento per poi aumentare durante il follow-up⁽⁶⁾. In linea con queste osservazioni, noi abbiamo riscontrato una significativa riduzione del col-HDL due settimane dopo l'intervento chirurgico. Questo risultato non è del tutto inatteso in quanto il col-HDL tende a diminuire in tutte le condizioni altamente dinamiche, come l'immediato periodo postoperatorio che segue ad interventi di bariatriche. La diminuzione transitoria del col-HDL è stata osservata anche dopo interventi di tipo nutrizionale volti alla riduzione del peso ed è stata attribuita alla marcata riduzione dell'intake calorico e del contenuto di lipidi della dieta⁽⁷⁾. Successivamente, quando si raggiunge una condizione più stabile, il col-HDL tende ad aumentare nuovamente come peraltro riscontrato anche nei nostri pazienti tre mesi dopo l'intervento chirurgico (dati non mostrati).

Il principale risultato del nostro studio è stata la drammatica riduzione dei trigliceridi postprandiali. Già due settimane dopo l'intervento chirurgico, la risposta dei trigliceridi postprandiali era minima con una riduzione rispetto ai valori preoperatori di circa il 70%. Le due procedure, una restrittiva (GV) e l'altra restrittiva/malassorbitiva (BG), esplicano effetti analoghi sul metabolismo dei trigliceridi postprandiali. Questo risultato è in accordo con un recente studio che indica come il tipo di intervento chirurgico impatta principalmente sul metabolismo del colesterolo, piuttosto che su quello dei trigliceridi. Infatti, Benetti et al. hanno riportato una significativa riduzione dei livelli di colesterolo dopo procedure puramente malassorbitive (come la diversione biliopancreatica e il bypass biliointestinale), ma non dopo procedure puramente restrittive (bendaggio gastrico regolabile), mentre i trigliceridi diminuivano nella stessa misura con i due tipi di intervento⁽⁸⁾.

Studi su modelli animali hanno dimostrato che il GLP-1 o agonisti del recettore del GLP1 possono ridurre i trigliceridi postprandiali attraverso molteplici meccanismi: 1) riduzione della sintesi delle apolipoproteine B-48 e A-IV; 2) inibizione della lipasi gastrica e 3) riduzione del flusso linfatico intestinale⁽⁹⁾. Nei pazienti con DM2 la terapia incretinica si è dimostrata in grado di diminuire i trigliceridi postprandiali e le concentrazioni di apoB-48^(10,11). Nel complesso questi dati indicano che il GLP-1 gioca un ruolo importante nella regolazione del metabolismo lipidico. Nel nostro studio, la risposta del GLP-1 attivo al pasto misto è marcatamente aumentata 2 settimane dopo l'intervento chirurgico, a conferma che la chirurgia bariatrica è in grado di ripristinare il profilo di questa incretina grazie alle modifiche anatomiche che consentono il contatto di materiale alimentare indigerito con le cellule L dell'intestino distale. Sebbene non abbiamo trovato una correlazione significativa tra la risposta del GLP-1 e quella dei trigliceridi postprandiali dopo l'intervento chirurgico, non si può escludere che il precoce aumento del GLP-1 possa aver contribuito, almeno in parte, alla risposta piatta dei trigliceridi postprandiali. Poiché sia la GV che il BG causano un ridotto assorbimento di nutrienti, è probabile che la marcata riduzione dei TG postprandiali possa essere dovuta ad una riduzione dell'assorbimento di lipidi alimentari. Purtroppo, il numero limitato di pazienti studiati non consente di trarre una conclusione definitiva su questo aspetto. Tuttavia, indipendentemente dal meccanismo che ne è alla base, la riduzione dei trigliceridi postprandiali è clinicamente importante in quanto le alterazioni della lipemia postprandiale sono un fattore indipendente di rischio cardiovascolare⁽¹⁾. Nei nostri pazienti abbiamo, inoltre, osservato una riduzione significativa della grelina sia a digiuno che postprandiale. La grelina è un neuropeptide orezzante a cui è stato attribuito un effetto diabetogeno, per la sua azione inibente sulla secrezione insulinica⁽¹²⁾. La riduzione significativa della grelina dopo chirurgia bariatrica può contribuire a migliorare la secrezione insulinica e ridurre la glicemia a digiuno e, soprattutto, postprandiale.

Nel nostro studio, abbiamo trovato una correlazione significativa tra la diminuzione dei TG a digiuno e la riduzione della resistenza insulinica. È noto che i soggetti obesi con DM2 sono insulino-resistenti ed hanno un aumentato deposito di trigliceridi sia nel tessuto adiposo che nei tessuti non adiposi. L'accumulo di grasso innesca una complessa cascata di eventi che riduce ulteriormente la sensibilità all'insulina^(13,14). Su questa base, è probabile che il miglioramento della resistenza insulinica osservata precocemente dopo la chirurgia bariatrica possa aver causato la riduzione dei trigliceridi plasmatici; è possibile, tuttavia, che la caduta dei trigliceridi possa aver contribuito a migliorare la re-

sistenza all'insulina, come dimostrato da Mingrone et al. in pazienti sottoposti a diversione biliopancreatica⁽¹⁵⁾.

Come previsto dal protocollo, i nostri pazienti hanno ridotto drasticamente il loro apporto calorico subito dopo l'intervento chirurgico, e ciò potrebbe aver influenzato la risposta lipidica. Va considerato, tuttavia, che la riduzione dell'intake calorico avrebbe potuto influenzare la riduzione dei lipidi a digiuno, più che la risposta post-prandiale in quanto la composizione del pasto era identica prima e dopo l'interventi chirurgico.

In conclusione, la chirurgia bariatrica determina un miglioramento precoce del metabolismo lipidico sia a digiuno che post-prandiale. La riduzione dei trigliceridi a digiuno è associata ad un miglioramento della resistenza all'insulina mentre la riduzione della lipemia postprandiale è probabilmente correlata al ridotto assorbimento intestinale dei lipidi conseguente al modifiche del transito intestinale.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 24(4): 345-50, 2009.
2. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 212(1): 217-22, 2010.
3. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 24(10): 2943-52, 2008.
4. Madsbad S. The role of GLP-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2013.
5. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 24(4): 345-50, 2009.
6. Saboya C, Arasaki CH, Matos D, et al. Relationship between the preoperative body mass index and the resolution of metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass. *Metab Syndr Relat Disord* 10(4): 292-6, 2012.
7. Moustarah F, Gilbert A, Després JP, Tchernof A. Impact of gastrointestinal surgery on cardiometabolic risk. *Curr Atheroscler Rep* 14(6): 588-96, 2012.
8. Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, et al. Cholesterol Metabolism After Bariatric Surgery in Grade 3 Obesity: Differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care* 2012.
9. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, et al. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288(5): G943-9, 2005.
10. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 24(10): 2943-52, 2008.
11. Farr S, Adeli K. Incretin-based therapies for treatment of postprandial dyslipidemia in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol* 23(1): 56-61, 2012.
12. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery induced weight loss. *Obesity* 2013.
13. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 1801(3): 338-49, 2010.
14. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 22(6): 674-82, 2005.
15. Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 40(5): 599-605, 1997.

