

Approccio clinico, diagnostico e terapeutico alla donna obesa

Silvia Martinelli, Ferruccio Santini

DIPARTIMENTO DI ENDOCRINOLOGIA E RENE. AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'obesità come una condizione cronica, caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute.

Si tratta di una condizione ad elevata incidenza e ad eziologia multifattoriale, accompagnata da un aumento del rischio di morbilità e mortalità, con una prevalenza in costante aumento in tutte le fasce d'età, tanto da giustificare il termine di "epidemia". Si calcola che circa un sesto della popolazione mondiale sia affetta da sovrappeso o obesità. Dati recenti indicano negli Stati Uniti una prevalenza di obesità nella popolazione adulta del 32.2% nel sesso maschile e del 35.5% nel sesso femminile¹. La prevalenza di questa condizione è in aumento anche nei paesi in via di sviluppo, in relazione con rapido il cambiamento delle abitudini di vita. Particolarmente preoccupante è l'aumento dell'incidenza dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti in quanto prelude ad un'ulteriore espansione della pandemia nei prossimi decenni.

In Italia 1 donna su 3 è sovrappeso o obesa². Il fenomeno si distribuisce diversamente sul territorio, seguendo un gradiente Sud-Nord, con una prevalenza maggiore nelle regioni meridionali (11,5%) rispetto a quelle settentrionali (9,2%)³. Numerosi studi che hanno esaminato l'associazione tra l'obesità e rischio di morte hanno dimostrato come, più che la semplice classificazione in base all'indice di massa corporeo, il fattore predittivo determinante sia rappresentato dall'accumulo addominale dell'adipe, misurabile con la circonferenza vita. A questo proposito è utile sottolineare come, dal punto di vista della localizzazione dell'adipe, si distinguono due modelli di obesità: da un lato la distribuzione periferica o ginoide, caratteristica della donna in età fertile, in cui il rapporto tra circonferenza vita e fianchi è a favore di quest'ultimo e che dal punto di vista metabolico si accompagna ad un normale profilo lipidico e glucidico. Dall'altra parte troviamo l'obesità centrale o androide, caratterizzata da un incremento della circonferenza della vita, caratteristico dell'uomo e della donna nel periodo post menopausale. Questo tipo di obesità è accompagnato da alterazioni importanti del profilo glucidico, con insulino-resistenza e/o diabete mellito e alterato profilo lipidico, con un aumento del rischio cardio-metabolico. Esiste infatti una relazione diretta tra incremento della circonfe-

renza vita (CV) e rischio cardiovascolare e questa relazione viene mantenuta anche negli individui normopeso, particolarmente nel sesso femminile^{4,5}.

Il motivo per cui in alcune donne, in particolare dopo la menopausa, l'accumulo di tessuto adiposo avvenga in maniera preferenziale a livello addominale non è completamente chiarito. Quello che è evidente è tuttavia una differenza tra le due sedi di localizzazione anche dal punto di vista strutturale; gli adipociti che si accumulano a livello gluteofemorale nell'obesità ginoide hanno dimensioni inferiori e una maggior sensibilità all'insulina; esiste inoltre una maggior densità di recettori estrogenici che, stimolati, favoriscono l'accumulo adiposo. Al contrario gli adipociti del tessuto adiposo centrale sono maggiormente responsivi allo stimolo androgenico e producono in quantità maggiore adipocitochine pro-infiammatorie che vengono drenate direttamente dal circolo portale a livello epatico. La diversa risposta del tessuto adiposo in relazione alla sua localizzazione a uno stimolo ormonale estrogenico o androgenico potrebbe essere una delle cause della diversa distribuzione ei due sessi e nella diverse fasi della vita della donna (Fig 1)⁶.

Lo studio INTERHEART, condotto allo scopo di valutare l'incidenza di infarto del miocardio in una popolazione di 27.000 soggetti obesi, ha mostrato un'associazione modesta tra la circonferenza vita e il rischio di infarto, che è correlato in maniera assai più significativa con il rapporto vita-fianchi⁷. In uno studio condotto su una popolazione di 163 donne obese italiane nella quale è stato calcolato il rischio cardiovascolare secondo 2 diversi algoritmi (Framingham e Progetto Cuore) il rapporto vita-fianchi, tra i vari parametri antropometrici, risultava il miglior indicatore di rischio e mortalità a indicare come la distribuzione del tessuto adiposo, più che la quantità di massa adiposa, sia da mettere in relazione con le complicanze cardiovascolari correlate all'obesità⁸. È stato ipotizzato che l'accumulo di tessuto sottocutaneo protegga gli altri tessuti dall'iperafflusso di lipidi e di conseguenza dalla lipotossicità⁹. Le alterazioni metaboliche tipiche dell'obesità viscerale si manifestano infatti anche in condizioni in cui si verifica la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo, come nell'ipercortisolismo o nella lipodistrofia¹⁰.

Il tessuto adiposo nel sesso femminile ricopre un ruolo determinante in tutte le fasi della vita. Una normale quantità di adi-pe è infatti necessaria per consentire un corretto sviluppo sessuale, in quanto l'epoca del menarca ha una relazione più

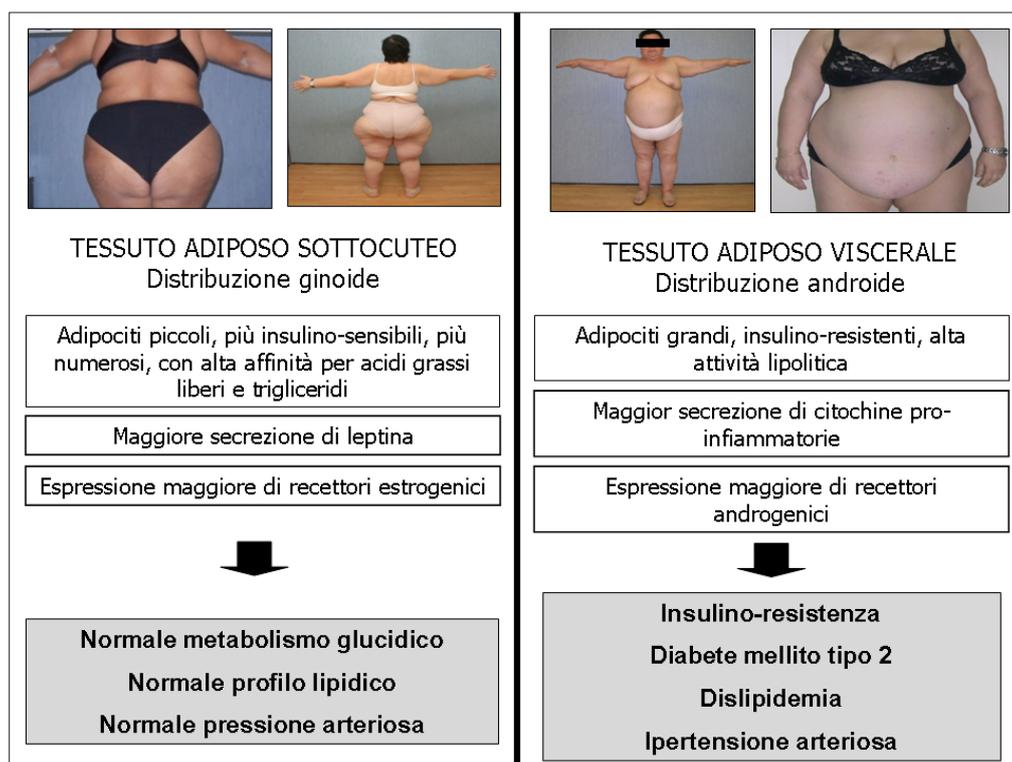


Fig. 1 - La diversa distribuzione del tessuto adiposo che si osserva nei due sessi e nelle diverse fasi della vita della donna è in relazione con differenze strutturali e funzionali tra gli adipociti sottocutanei e viscerali

stretta con il peso corporeo che con l'età cronologica. Nel periodo prepubere si osserva un progressivo incremento dei valori di leptina che modula a livello centrale la pulsatilità del GnRH e stimola l'asse GH/IGF1 permettendo l'attivazione della steroidogenesi ovarica e il completamento dello sviluppo puberale. Nelle bambine obese, che presentano valori di leptina circolanti maggiori rispetto alle coetanee normopeso, si assiste pertanto ad una presentazione più precoce del menarca. Nella donna adulta obesa si presentano numerose alterazioni della sfera riproduttiva, con un'aumentata frequenza di irregolarità mestruali e ridotta fertilità. Una volta intrapresa la gravidanza la donna obesa ha inoltre un aumentato rischio di morbidità, di parto pretermine e di aborto. Uno studio effettuato su un campione di donne obese, sovrappeso o normopeso valutate per infertilità ha dimostrato che le alterazioni sistemiche associate all'obesità (iperinsulinemia, dislipidemia, basso grado di infiammazione cronica) si ripercuotono direttamente sul microambiente in cui si sviluppa il follicolo ovarico e sono in relazione con il minor potere riproduttivo delle pazienti obese rispetto alle donne normopeso¹¹. Una delle condizioni che più frequentemente si associano all'obesità e al sovrappeso nel sesso femminile è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), caratterizzata da obesità prevalentemente viscerale, insulino-resistenza con conseguente iperinsulinemia e iperandrogenismo. L'iperinsulinemia, agendo sulle cellule della teca ovarica che risulta iperplastica, determina un'iper-attivazione dell'enzima P450-c17-alfa che costituisce l'enzima chiave nella biosintesi degli androgeni ovarici, bloccando lo sviluppo e la maturazione del follicolo dominante con conseguente anovulazione. L'insulina agisce anche a livello ipotalamico aumentando l'ampiezza del picco secretorio dell'LH, a livello epatico dove determina inibizione della sintesi di SHBG con conseguente aumento della quota di androgeni liberi circolanti, e a livello surrenalico dove stimola la produzione di androgeni.

INQUADRAMENTO CLINICO DELLA DONNA OBESA

Nel definire il grado e il tipo di obesità è necessario tenere presente che la singola misurazione dell'indice di massa corporea (IMC) non è sufficiente a descrivere il grado di obesità e deve essere accompagnata dalla misurazione di altri parametri antropometrici, primo fra tutti la circonferenza vita, ma anche la circonferenza fianchi e il loro rapporto (RVF). Per valori di IMC compresi tra 25 e 29,9 si parla di sovrappeso; tra 30 e 34,9 di obesità di grado I; tra 35 e 39,9 di grado II; con IMC superiore a 40 si parla di obesità di grado III. Il limite di 25 per differenziare il normopeso dal sovrappeso deriva dall'osservazione che per valori di IMC superiori a 25 aumenta significativamente il rischio di morbidità e mortalità. Un RVF maggiore di 1,0 nell'uomo e di 0,85 nella donna identifica un accumulo di adipose a livello addominale, che si associa ad un maggiore rischio di comorbidità. Se si considera il solo parametro della circonferenza vita, la soglia che deve essere considerata come indicatore dell'aumento del rischio, secondo il rapporto dell'Adult Treatment Panel III (ATP III), è di 102 cm nell'uomo e di 88 cm nella donna¹². Secondo una più recente definizione dell'International Diabetes Federation (IDF) si parla di obesità centrale quando la circonferenza della vita è maggiore di 94 centimetri nell'uomo o maggiore di 80 centimetri nella donna¹³.

L'approccio clinico iniziale alla paziente obesa non può prescindere inoltre da un'attenta anamnesi, mirata a stabilire l'età di insorgenza dell'obesità e la sua eventuale relazione con particolari eventi e fasi della vita, le eventuali patologie associate, la familiarità e lo stile di vita. Deve essere indagata la storia del peso e la sua variazione in risposta ad eventuali tentativi terapeutici passati. Risulta utile inoltre la valutazione comportamentale eseguita dal dietista e dallo psicologo allo scopo di indagare le abitudini alimentari del paziente. Lo scopo dell'inquadramento clinico iniziale è anche quello di escludere pos-

sibili cause di obesità che richiedano un indirizzo terapeutico specifico. A questo proposito è da tenere presente che in una percentuale stimata intorno al 95% dei casi, l'obesità è considerata essenziale, cioè dovuta ad una interazione tra fattori genetici, comportamentali e ambientali. Le forme di obesità secondaria, nel complesso meno del 5% del totale, riconoscono come patogenesi alterazioni genetiche, malattie neurologiche e psichiatriche, forme secondarie all'uso di farmaci e malattie endocrine. La valutazione del paziente obeso deve escludere queste forme secondarie di obesità in quanto, sebbene rare, una volta diagnosticate modificano l'approccio terapeutico.

Nel 1998 il National Heart, Lung & Blood Institute (NHLBI) ha pubblicato le linee guida per la gestione clinica del soggetto in sovrappeso e obeso, a cui successivamente ha fatto riferimento il gruppo italiano, che nel 1999 ha stilato le linee guida italiane (LiGIO '99) (14). La terapia dell'obesità, in accordo con le linee guida italiane, ha come obiettivo iniziale il conseguimento di un calo ponderale di almeno il 5-10% del peso di partenza e il mantenimento a lungo termine del risultato ottenuto. Bisogna infatti tenere conto del fatto che, essendo l'obesità una patologia cronica, tende a recidivare qualora il bilancio energetico non venga corretto stabilmente. L'approccio terapeutico al paziente obeso comprende le modificazioni dello stile di vita, la terapia farmacologica e, in caso di fallimento di queste, la chirurgia bariatrica. La scelta del trattamento dovrebbe essere individualizzata sulla base dell'età, del sesso, della storia del peso, del rischio individuale del paziente, delle sue caratteristiche metaboliche e psicocomportamentali e dei risultati ottenuti dai precedenti tentativi di calo ponderale.

MODIFICAZIONI DELLO STILE DI VITA

Il primo approccio da mettere in atto di fronte ad un paziente obeso è di tipo comportamentale con l'obiettivo di ottenere un cambiamento dello stile di vita. L'integrazione di dieta e attività fisica si è dimostrata efficace nel breve periodo ma poco valida nel mantenimento a lungo termine del calo ponderale ottenuto. La dieta ha lo scopo di ridurre l'introito calorico mantenendo un adeguato apporto di tutti i nutrienti. Affinché le modificazioni delle abitudini alimentari possano essere mantenute con successo nel lungo periodo, è necessario che i cambiamenti siano il più possibile calibrati sulle abitudini e le preferenze individuali, con un supporto continuativo che faciliti l'adesione alle misure adottate.

Gli interventi che determinano una riduzione ponderale attraverso la combinazione di una dieta ipocalorica e esercizio fisico hanno mostrato effetti metabolici positivi e una riduzione del rischio cardiovascolare. Un'attività fisica di tipo aerobico, di entità lieve/moderata e svolta in modo continuativo di circa 20-30 minuti al giorno, è in grado di determinare effetti favorevoli sui grassi di deposito e sul metabolismo dei nutrienti (ad esempio sugli acidi grassi liberi) e in generale effetti positivi sul tessuto adiposo coinvolto nei processi dismetabolici ed infiammatori¹⁵. Inoltre l'esercizio fisico amplifica la risposta anoressizzante secondaria all'introduzione di cibo¹⁶.

TERAPIA FARMACOLOGICA

In aggiunta alla terapia comportamentale, soprattutto quando questa non permetta di mantenere i risultati ottenuti nel lungo tempo, è possibile ricorrere all'ausilio di

farmaci che facilitino il calo ponderale. Secondo le "LiGio '99" la terapia farmacologica per l'obesità può essere presa in considerazione in pazienti con un IMC maggiore o uguale a 30 senza fattori di rischio o malattie concomitanti e in pazienti sovrappeso (IMC maggiore o uguale a 27) con fattori di rischio o malattie concomitanti quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo 2 e sindrome delle apnee ostruttive. Teoricamente, è possibile indurre un bilancio energetico negativo mediante farmaci che riducano l'apporto alimentare (agendo sull'assunzione o sull'assorbimento dei nutrienti) o che provochino un aumento della spesa calorica. Nella pratica, molte sostanze che agiscono attraverso questi meccanismi sono gravate da effetti indesiderati inaccettabili oppure hanno un'efficacia modesta e limitata nel lungo termine, per cui la storia della terapia farmacologica dell'obesità è caratterizzata da numerosi fallimenti.

L'uso degli ormoni tiroidei risale alla fine del 1800. Il principio teorico di questo trattamento si basava sul fatto che l'eccesso di ormoni tiroidei determina un aumento del metabolismo basale. Tuttavia, la condizione di tireotossicosi che consegue alla somministrazione di ormoni tiroidei, si accompagna ad importanti effetti collaterali e ad una perdita di massa magra. Successivamente sono state utilizzate sostanze ad azione anoressizzante (quali le amfetamine), in seguito abbandonate per gli effetti psicotropi e per l'induzione di dipendenza. Negli anni '70 sono stati utilizzati "cocktail" farmacologici, anch'essi sospesi perché associati ad eventi fatali. Fallimentari sono stati anche i tentativi con fenfluramina e dalla dexfenfluramina, possibili responsabili di fibrosi delle valvole cardiache e conseguente scompenso cardiocircolatorio. Nell'Ottobre 2008 è stato inoltre ritirato dal commercio il rimonabant, un nuovo farmaco anti-obesità appartenente alla famiglia degli inibitori del recettore degli endocannabinoidi, che aveva mostrato fino a quel momento buoni risultati per quanto concerne la perdita di peso¹⁷ e per gli effetti favorevoli su vari altri parametri antropometrici e metabolici quali la circonferenza vita, la pressione arteriosa e la dislipidemia. L'utilizzo del rimonabant è stato sospeso a causa della segnalazioni di gravi eventi avversi di tipo psichiatrico.

La sibutramina, sintetizzata nel 1980 come molecola anti-depressiva, aveva mostrato nel corso degli studi un'azione rilevante sulla perdita di peso ed è in quest'ultima direzione che il farmaco è stato studiato, sviluppato e registrato. Tuttavia, a seguito di una nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco del Gennaio 2010, che faceva seguito ad un comunicato dell'Agenzia Europea del Farmaco di Dicembre 2009, la sibutramina è stata rimossa dal mercato. Tale decisione deriva dalla dimostrazione di un lieve aumento di eventi cardiovascolari nei pazienti con patologia cardiovascolare che assumono sibutramina, a confronto con il placebo, ma il farmaco è ancora utilizzato negli Stati Uniti, seppur con alcune limitazioni, ed è stata richiesta una ri-ammissione in Europa.

Al momento attuale l'unico farmaco approvato in Italia per il trattamento dell'obesità è l'orlistat, un inibitore delle lipasi gastro-intestinali che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari, determinando la loro eliminazione con le feci. Orlistat è solo in minima parte assorbito, pertanto non ha azioni a livello sistemico. Orlistat può essere assunto immediatamente prima, durante o fino ad un'ora dopo ogni pasto principale, evitando di assumere il farmaco quando il pasto viene saltato o non con-

tiene grassi. L'efficacia è massima alla dose di 120 mg tre volte al giorno ma dosi inferiori possono essere utilizzate con successo e minori effetti collaterali. Quest'ultimi (feci oleose, diarrea, flatulenza, crampi addominali) sono dovuti ad un aumento del contenuto di grassi fecali e risultano attenuati se il paziente è istruito a seguire un regime dietetico a basso contenuto di lipidi. Orlistat, in base ai dati forniti da una metanalisi del 2007 che ha preso in considerazione 15 studi, per un totale di 9457 pazienti, è in grado di determinare una significativa riduzione del peso corporeo rispetto al placebo oltre a un miglioramento del profilo gluco-lipidico e della pressione arteriosa¹⁷. Lo studio Xenos, nel quale sono stati arruolati 3305 pazienti obesi, non affetti da diabete mellito tipo 2 o patologie cardiovascolari, randomizzati a orlistat (120 mg per 3 somministrazioni quotidiane) o placebo, associati a dieta ipocalorica e attività fisica, ha mostrato durante i 4 anni di trattamento, oltre ad un calo ponderale maggiore, anche una significativa riduzione dell'incidenza di diabete mellito tipo 2 nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica che assumevano il farmaco rispetto al gruppo di controllo¹⁸. Un ulteriore studio sul calo ponderale ottenuto con una dieta ipocalorica in 383 pazienti con obesità addominale, mostrava come l'aggiunta di orlistat alla modificazione dello stile di vita fosse associata ad miglior mantenimento del calo ponderale in 3 anni di follow-up e ad una ridotta incidenza di diabete mellito¹⁹. È possibile che l'effetto benefico di orlistat sul profilo metabolico non sia legato al solo calo ponderale. In uno studio in cui volontari diabetici venivano sottoposti a modificazioni dello stile di vita associate a placebo o orlistat, ottenendo un calo ponderale sovrapponibile nei due gruppi, veniva osservato un miglioramento più marcato del profilo lipidico e glucidico nei pazienti che assumevano il farmaco, verosimilmente riferibile al ridotto assorbimento di acidi grassi liberi²⁰. Il calo ponderale ottenuto con orlistat potrebbe essere messo in relazione anche con una modificazione del pattern di secrezione delle incretine; è stato ad esempio osservato come la riduzione dell'assorbimento di grassi e il loro conseguente aumento a livello intestinale, si associ ad un aumento dei livelli ematici di GLP-1 (glucagon-like peptide 1) che, oltre a stimolare la secrezione insulinica, svolge un'azione anoressizzante²¹.

TERAPIA CHIRURGICA

Nei pazienti in cui non è possibile ottenere una significativa e permanente perdita del peso corporeo con la terapia dietetico-comportamentale o farmacologica, o nei casi in cui il grado di obesità o le complicanze associate siano tali da minacciare seriamente lo stato di salute, trova indicazione la chirurgia bariatrica. Le "LiGio '99" prevedono la possibilità di ricorrere alla chirurgia bariatrica in soggetti con obesità grave, cioè con IMC maggiore o uguale a 40, e in soggetti con IMC maggiore di 35 in presenza di patologie associate. L'intervento deve essere preceduto e seguito da un programma integrato di supporto nutrizionale, fisico-riabilitativo e comportamentale, in considerazione del fatto che la chirurgia bariatrica richiede al paziente un'attiva partecipazione ad un programma rieducativo

di lunga durata. Se condotta in modo corretto, in un contesto multidisciplinare, la chirurgia bariatrica consente di ottenere un calo ponderale importante e mantenuto nel lungo termine, con un netto miglioramento della qualità di vita. La valutazione pre-chirurgica ha lo scopo di escludere cause secondarie di obesità, individuare eventuali controindicazioni all'intervento chirurgico, identificare le comorbidità ad essa associate ed impostare per esse una terapia adeguata che permetta di ridurre il rischio perioperatorio.

Numerosi studi hanno dimostrato come la chirurgia bariatrica abbia un effetto maggiore rispetto alla terapia medica sul calo ponderale e sul suo mantenimento nel lungo termine, oltre che sul miglioramento delle comorbidità (dislipidemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, sindrome delle apnee ostruttive)²². Il più ampio di questi studi, denominato SOS (Swedish Obese Subjects Study) è stato condotto in Svezia ed ha dimostrato in 10 anni di follow-up come in una popolazione di soggetti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica rispetto ad un gruppo di obesi trattati con terapia medica, fosse presente, non solo una differenza di peso significativa nei due gruppi (calo ponderale del 16% nel gruppo chirurgico, contro un incremento del 1,6% del gruppo di controllo), ma anche un miglioramento delle comorbidità (in particolare una riduzione dell'incidenza di diabete ed un miglior profilo metabolico) e una riduzione significativa della mortalità (ridotta del 24,6% nel gruppo chirurgico rispetto al gruppo di controllo)²³.

Gli interventi possono essere classificati, in base al meccanismo d'azione, in tre gruppi: interventi di tipo restrittivo (bendaggio gastrico regolabile, gastroplastica verticale), interventi di tipo misto (bypass gastrico) e interventi di tipo malassorbitivo (diversione bilio-pancreatica, con conservazione dello stomaco o con duodenal-switch).

In una recente metanalisi sugli esiti della chirurgia bariatrica²⁴ che ha preso in considerazione i risultati di 621 studi condotti con diversi tipi di procedure per un numero complessivo di circa 135.000 pazienti, veniva osservata, nei soggetti diabetici, una completa risoluzione della patologia nel 78,1% ed un miglioramento nel 86,6% dei pazienti. La percentuale di completa risoluzione del diabete risultava nettamente maggiore nei pazienti sottoposti ad interventi di tipo misto e malassorbitivo. Questa differenza è riferibile in parte alla diversa entità di calo ponderale ottenuto con le varie procedure ma è verosimilmente legata anche alla presenza di effetti metabolici specifici per ogni tipologia di intervento²⁵. Questi effetti risultano conseguenti ad una modificazione della secrezione endocrina gastrointestinale. L'intestino infatti secreta diversi ormoni che, oltre ad interferire sullo stimolo della fame e sulla sazietà, hanno effetti diretti sulla secrezione insulinica (incretine)²⁶⁻²⁸. È stato pertanto introdotto il concetto di "chirurgia metabolica", a indicare la potenzialità per alcuni interventi di agire favorevolmente sul metabolismo, indipendentemente dalla presenza di obesità e dal calo ponderale. Studi sono in corso per verificare il campo di applicazione di queste procedure chirurgiche nella terapia del diabete mellito di tipo II nei pazienti con obesità lieve.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. JAMA 2010 303(3):235-241.

2. Micciolo R, Di Francesco V, Fantin F, Canal L, Harris TB, Bosello O, Zamboni M. Prevalence of overweight and obesity in Italy (2001–2008): is there a rising obesity epidemic? *Ann Epidemiol* 2010 Apr;20(4):258-64.
3. VI rapporto sull'obesità in Italia. Istituto Auxologico Italiano. Milano: F. Angeli. Ed 2007.
4. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, Barter P, Tan CE, Van Gaal L, Wittchen HU, Massien C, Haffner SM. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007 Oct 23;116(17):1942-51.
5. Hanley AJ, Wagenknecht LE, Norris JM, Bryer-Ash M, Chen YI, Anderson AM, Bergman R, Haffner SM. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family study. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2079-86.
6. Ibrahim MM, Suchtaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews* 2010 11: 11–18.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.
8. Salvetti G, Santini F, Versari D, Virdis A, Fierabracci P, Scartabelli G, Pucci A, Galli G, Piaggi P, Taddei S, Vittori P, Salvetti A, Pinchera A. Fat distribution and cardiovascular risk in obese women *Obesity and Metabolism* 2008 4:202-207.
9. Frayn KN, Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45: 1201-1210.
10. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jun;34(6):949-59.
11. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, Lane M, Norman RJ. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1533-40.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
13. International Diabetes Federation: The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2005.
14. Caviezel F, Cuzzolaro M, Dalle Grave R, Marchesini G, Melchionda N, Scucchi S. (eds) *LiGIO'99 "Linee guida italiane obesità"*. 1999 Pendragon, Bologna, Italy.
15. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006 4(6):871-895.
16. Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat; *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95:1609-1616.
17. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007 8;335(7631):1194-9.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004 27(1): 155-61.
19. Richelsen B, Tonstad S, Rössner S, Toubro S, Niskanen L, Madsbad S, Mustajoki P, Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2007 30(1):27-32.
20. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 27(1): 33-40.
21. Damci T, Yalin S, Balci H, Osar Z, Korugan U, Ozyazar M, Ilkova H. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004 27:1077-80.
22. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
23. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32 Suppl 7:S93-7.
24. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach 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. Review.
25. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnani D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):741-9.
26. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng CH, Francois F, Gamagaris Z, Patterson C, Weinschel E, Fielding GA, Ren C, Blaser MJ. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg* 2008; 18: 1089-96.
27. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni G, Castagneto M, Calvani M, Mingrone G. Mechanism of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006; 55: 2005-31.
28. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243: 108-14.