

Ville Palomäki ja Petri Lehenkari

Lihavuus ja rasvakudoksen lieväasteinen tulehdustila

Lihavuus ja sen liitännäissairaudet yleistyvät ja kuormittavat terveydenhuoltoa. Ylimääräinen rasvakudos on altis lieväasteiselle kudoksen syöjäsolujen (makrofagien) aiheuttamalle tulehdukselle. Prosessissa vapautuvat tulehduksen välittäjäaineet myötävaikuttavat monien lihavuuden liitännäissairauksien kuten tyypin 2 diabeteksen sekä sydän- ja verisuonitautien syntyyn. Lieväasteisesti tulehtunut rasvakudos ymmärretään yhä enemmän aktiivisena toimijana lihavuuden haittojen taustalla. Esimerkiksi osa lihavuuskirurgian hyödyistä saattaakin välittyä juuri rasvakudoksen makrofagivälitteisen lieväasteisen tulehduksen vähentymisen kautta. Syvempi ymmärrys rasvakudoksen lieväasteisen tulehduksen mekanismeista saat-
taa tarjota tulevaisuudessa uusia keinoja lihavuuden ja sen liitännäissairauksien hoitoon.

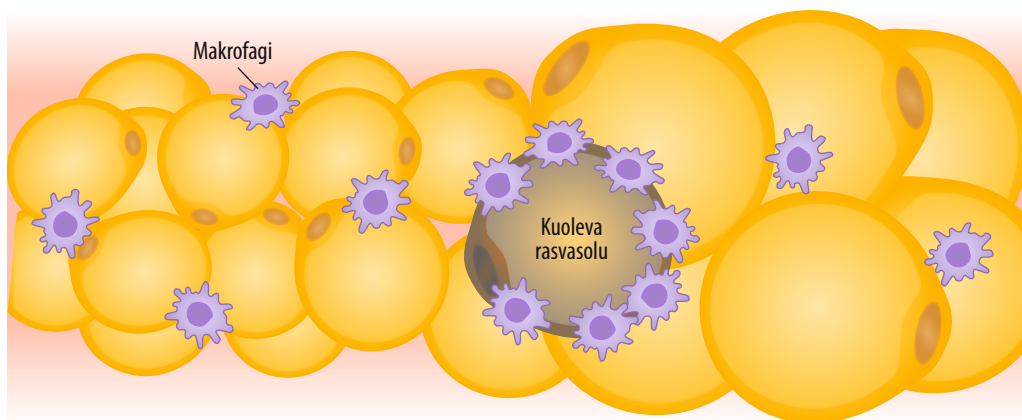
Lihavuus ja sen liitännäissairaudet kuormittavat yhä enemmän Suomen sekä muiden länsimaiden terveydenhuoltoa ja kansantaloutta. Ihmisellä elimistön rasvakudoksen pääasiallinen tarkoitus on toimia ylimääräisen energian varastona ja lämmöneristeenä. Vaikka lihavuus johtuu yksinkertaistetusti ravinnosta saadun energian ja sen kulutuksen epäsuhdasta, on sen synty- ja säätelyjärjestelmä monimutkainen ja sidoksissa elinolosuhteisiin ja -tapoihin. Erityisesti vyötärölle ja vatsaonteloon kerääntyvän rasvakudoksen haitallisuus on tunnettu pitkään. Ylimääräinen rasvakudos ymmärretään yhä useammin keskeisenä aktiivisena toimijana lihavuuden liitännäissairauksien synnyssä (1–3). Liiallisen rasvakudoksen ja lihavuuden liitännäissairauksien välinen yhteys näyttää käyvän rasvakudoksen lieväasteisen tulehduksen (low-grade inflammation) kautta (2,3). Sen synnyssä keskeisessä asemassa ovat kudoksessa toimivat syöjäsolut eli makrofagit (3).

Rasvakudoksen lieväasteinen tulehdus solutasolla

Lihavuuteen, erityisesti liitännäissairauksien ilmaantuessa, liittyy elimistön lieväasteinen tu-

lehdus ja makrofagien kertyminen rasvakudokseen (2). Mikroskooppisessa tarkastelussa rasvasoluille tyypillisiä muihin soluihin verrattuna ovat suuri koko ja solujen laitamille pakkautuvat soluelimet rasvapيسان täyttäessä muutoin tilan. Ylimääräisen energian varastoitua rasvasoluihin niiden koko edelleen kasvaa. Tämä on tyypillistä erityisesti vatsan alueen ”omena- tai androidityyppisessä” lihavuudessa. Rasvasolujen määrä voi myös lisääntyä, ja se liitetään useimmiten ”päärynä- tai gynekoidityyppiseen” lihavuuteen (4–6). Poikkeuksellisen suurikokoisiksi kasvaneiden rasvasolujen on osoitettu tuottavan muita enemmän tulehdusvälittäjäaineita (7).

Lihavuuden lisääntyessä ihonalaisrasvasolujen keskimääräisen halkaisijan suureneneminen pysähtyy mikroskooppisesti noin 75–80 µm:iin. Tämän rajan saavuttamiseen riittää naisilla keskimäärin painoindeksi 35 kg/m² ja miehillä jo painoindeksi 25 kg/m² (8). Tämän jälkeen rasvakudoksen määrä voi kasvaa solujen lukumäärän lisääntymisen myötä (hyperplasia), mutta näyttää siltä, että rasvakudostason tulehdusmuutokset ja myös lihavuuden systeemiset liitännäissairaudet alkavat lisääntyä rasvasolujen yksilöllisen varastointikapasiteetin rajan tultua vastaan (8–10).



KUVA 1. Lihavuuden yhteydessä osa rasvasoluista on alttiita läpikäymään ohjelmoituneen tulehduksellisen solukuoleman (pyroptoosi). Makrofagit hävittävät rasvasolun jäänteet ja rasvapisaran päivien tai viikkojen aikana. Tapahtuman sivutuotteena aiheutuu rasvakudoksen ja elimistön lieväästeinen tulehdustila, joka altistaa monille lihavuuden liitännäissairauksille.

Luuytimeistä lähtöisin olevat monosyytit muuttuvat kudoksissa makrofageiksi ja toimivat osana luontaista immuniteettia. Makrofagit tarkkailevat ja säätelevät paikallista tulehdusvastetta, puhdistavat elimistöstä taudinaiheuttajia taikka tarpeettomaksi käyneitä osia kuten kuolleita soluja tai niiden jäänteitä osana esimerkiksi haavan paranemiseen tähtäävää tulehdusprosessia (11). Aktivoituessaan nämä makrofagit tuottavat erilaisia tulehdusta edistäviä välittäjäaineita. Tavallisesti prosessi menee nopeasti ohi.

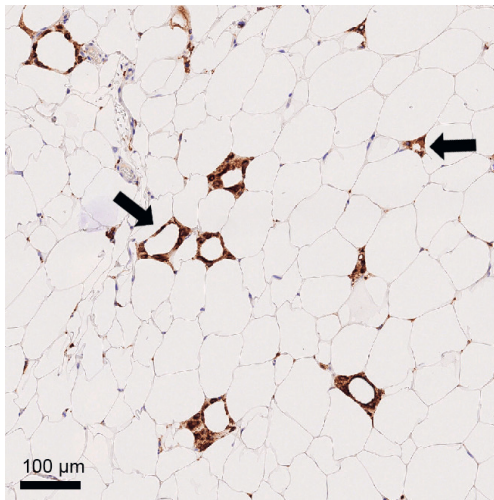
Joskus makrofagivälitteinen prosessi voi kuitenkin pitkittyä, kuten käy esimerkiksi viirusesinereaktioissa tai tuberkuloosissa (12). Tällöin tulehduksellinen makrofagien kertymä voi pysyä kohteen ympärillä viikkoja tai kuukausiakin. Mielenkiintoisesti vastaavan kaltaista toimintaa havaitaan myös rasvakudoksessa erityisesti lihavuuden yhteydessä. Kuolevan rasvasolun ympärille kertyy makrofageja, ja rasvasolu käy läpi ohjelmoituneen tulehduksellisen solukuoleman (pyroptoosi) (**KUVA 1**). Ilmiössä on viitteitä paitsi apoptoosista myös nekroosista (13).

Makrofagit hävittävät rasvapisaran ja solun jäänteet, mutta rasvapisaran koon takia tämä voi kestää jopa viikkoja (14). Tapahtumasarjan mikroskooppitarkastelussa makrofagien havaitaan kertyvän renkaaksi tai ”kruunuksi” rasvapisaran ympärille (”crown-like structure”, CLS) (**KUVA 2**). Nämä kudoksen syöjäsolukertymät

tuottavat monia tulehduksenvälittäjäaineita, ja CLS-rakenteet katsotaankin rasvakudoksen lieväästeisen tulehduksen tunnusomaiseksi merkiksi (15).

Rasvakudoksen makrofagit on jaettu klasista reittiä aktivoituihin M1-polarisoituneisiin eli tulehdusta lisääviin ja vaihtoehtoista reittiä aktivoituihin M2-polarisoituneisiin eli tulehdusta hillitseviin soluihin (3). Mallin käyttökelpoisuus on sittemmin kyseenalaistettu, sillä lihavuuteen liittyvät rasvakudoksen makrofagit eivät pintarakenteiltaan muistuta kumpakaan reittiä, ja kyseessä saattaakin olla useiden erilaisten makrofagijoukkojen yhdistelmä eikä kaikkia mekanismeja vielä tunneta (3,16). On kuvattu ennemminkin ”metabolista” reittiä aktivoituva makrofagijoukko, jonka ärsykkeinä voivat toimia esimerkiksi mikroympäristön vapaat rasvahapot ja suurentunut insuliini- tai glukoosipitoisuus (16).

Lihavuuden yhteydessä osa rasvasoluista on alttiita läpikäymään edellä kuvatun pyroptoosin. Tapahtuman käynnistäväksi syyksi on arveltu esimerkiksi paikallista hapenpuutetta, vapaiden radikaalien kertymistä ja näistä aiheutuva solukalvoston rasitusta (9,13,17). Myös vapaat rasvahapot, glukoosi, insuliini tai jopa bakteeriperäinen aines voivat toimia syöjäsolu- ja aktivoivana vaarasignaalina (9,16,18). Rasvakudokseen kertyvät haitalliset ympäristökemikaalit saattaisivat myös olla mahdollinen tapahtumaketjun käynnistäjä (19). Pelkkä ras-



KUVA 2. Mikroskooppikuva lihavuuteen sairastuneen potilaan ihonalaisrasvasta. Makrofagijoukko rasvakudoksessa puhdistaa kuolleen rasvasolun jäänteitä. Poikittaisleikkkeenä havaitaan rasvakudoksen lieväästeiselle tulehdukselle tunnusomainen makrofagien järjestäytyminen kruunun muotoon kuolleen rasvasolun jäänteiden ympärille (crown-like structure, CLS, nuolet) (CD68-vasta-aine).

vasolujen koon kasvaminen lihavuuden myötä ei näytä yksin selittävän alttiutta pyroptoosille (20,21). Prosessi on tulehduksellinen, ja makrofagit tuottavat sen aikana monia välittäjäaineita kuten interleukiineja ja tuumorinekroositekijöitä (12).

On arveltu, että vatsaontelon sisäinen rasvakudos voisi olla ihonalaista rasvaa alttiimpaa pyroptoosille jo vähäisemmän ylipainon yhteydessä (9,22). Kirjallisuudessa kudoksen syöjäsolujen määrän lisääntymistä rasvakudoksessa eli ”makrofagi-infiltraatiota” pidetään usein rasvakudoksen pitkäaikaisen tulehduksen mittarina (23,24). Viimeaikaisten tutkimustulosten valossa lihavuuden kannalta merkittävä syöjäsoluryhmä vaikuttavat olevan juuri CLS-rakenteisiin liittyvät syöjäsolut (21). Makrofagit ovat runsain rasvakudoksessa esiintyvä valkosolu-luokka, ja rasvakudoksen pitkäaikainen lieväästeinen tulehdus lihavuuden yhteydessä tarkoittaa käytännössä siis makrofagien kertymistä ja niiden toiminnasta johtuvaa tulehdusprosessia kudoksessa (3,24,25).

Makrofagien lisäksi viime aikoina on nousut esille neutrofiilisten granulosityttien rooli (26). Niihin liittyvä paradigma muuttuu, ja

neutrofiilien uskotaan makrofagien tapaan ilmentävän useita fenotyypppejä, joilla on myös muiden tulehdussolujen tulehdusprosessin säätelyyn liittyviä tehtäviä.

Lihavuuden liitännäissairaudet ja lieväästeinen tulehdus

Tyypin 2 diabetes. Lihavuuden yhteydessä rasvakudoksen lieväästeinen tulehdustila ja siihen liittyvät solutason muutokset heijastuvat koko elimistöön ja yhdistyvät vahvasti liitännäissairauksiin kuten tyypin 2 diabetekseen (27,28). Rasvakudoksen makrofagit tuottavat monia tulehdusvälittäjäaineita (muun muassa sytokiineja TNF α , IL-6 ja MCP-1), jotka houkuttelevat paikalle paitsi lisää tulehdussoluja niin myös vaikuttavat paikallisesti muihin rasvakudoksen soluihin tai verenkierron välityksellä koko elimistöön (28). Makrofageista vapautuvien sytokiinien on esimerkiksi osoitettu estävän insuliini vaikutusta rasvasoluissa, mikä on yksi tyypin 2 diabeteksen puhkeamiseen johtavista syistä (3,25,30).

Rasvakudoksen syöjäsoluaktiivisuuden on osoitettu korreloivan insuliiniresistenssin kehittymiseen sekä tulehdusta edistävien välittäjäaineiden pitoisuuksiin plasmassa (9,22,31). Rasvakudoksen makrofageja pidetäänkin lihavuuden liitännäissairauksien syntyyn vaikuttavien sytokiinien pääasiallisena lähteenä (2). Lieväästeisesti tulehtunut rasvakudos lihavuudessa toimii siten ikään kuin systeemistä tulehdusta ylläpitävänä haitallisena umpierityselimellä (1,32).

Muut sairaudet. Rasvakudoksesta vapautuvat tulehdusvälittäjäaineet ja mahdollisesti jopa tulehdussolujen siirtyminen muihin kudoksiin edistävät tulehdustilan ja siihen liittyvien sairauksien syntyä myös muissa elimissä (1,32–34). Näin syntyvä lihavuuteen liittyvä pitkäaikainen lieväästeinen elimistön tulehdustila myötävaikuttaa tyypin 2 diabeteksen ohella monien muidenkin tautiprosessien, esimerkiksi sydän- ja verisuonitautien, rasvamaksataudin ja uniapnean kehittymiseen (28,35). Lieväästeisellä tulehduksella saattaa myös olla osansa nivelrikkomuutosten synnyssä (36). Lihavuuteen liittyvä pitkäaikainen lieväästeinen tulehdus li-

sää pahanlaatuisten kasvaimien riskiä ja voi altistaa muistisairauksien kehittymiselle (37,38).

Lihavuuskirurgian vaikutukset. Siinä missä lihavuus altistaa monille sairauksille, esimerkiksi lihavuuskirurgian avulla aikaansaatu painon väheneminen vähentää lieväasteista tulehdusta ja tulehduksenvälittäjäaineiden pitoisuuksia sekä lievittää tai jopa parantaa lihavuuteen liittyviä sairauksia (39–41). Lihavuuskirurgia on tunnetusti erityisen hyvä ja konservatiivisia keinoja tehokkaampi tyypin 2 diabeteksen hoidossa (39,42). Se myös vähentää sydäntapahtumien, verisuonisairauksien ja syöpäkasvainten riskiä (43). Solutasolla lihavuuskirurgia vähentää rasvakudoksen lieväasteista tulehdusta ja juuri rasvakudoksen makrofagien aktiivisuutta (17,21). Tämä saattaa olla yksi mekanismeista, jolla lihavuuskirurgian teho tyypin 2 diabeteksen hoidossa välittyy. Eläinkokeista on saatu myös viitteitä, että tutut lääkeaineet asetyylilisäsylihappo ja metformiini vähentävät makrofagivälitteistä lihavuuteen liittyvää rasvakudoksen tulehdusta (44,45).

Lopuksi

Rasvakudoksen lieväasteinen tulehdus tarkoittaa käytännössä tulehduksellista prosessia, jossa makrofagit hävittävät kuolleiden rasvasolujen jäännöksiä. Prosessin sivutuotteena syöjäsoluista vapautuu lukuisia tulehduksenvälittäjäaineita, jotka myötävaikuttavat ja altistavat monille lihavuuden liitännäissairauksille kuten tyypin 2 diabetekselle. Viime aikoina on alettu ymmärtää makrofagien merkitys pitkäaikaisissa tulehdussairauksissa, ja esimerkiksi vastaavan kaltainen tulehdusprosessi saattaa olla keskeinen rasvamaksataudin edetessä kirroosiksi (46).

Parasta lihavuuden hoitoa olisi tietysti ylipainon kertymisen ehkäiseminen tai se, jos syystä tai toisesta lihoneet potilaat pystyisivät laihduttamaan takaisin normaalipainoisiksi. Tämä ei ole kuitenkaan arkipäivän realismia, vaan lihavuusepidemia laajenee edelleen ja laihdutusyritykset yleensä epäonnistuvat (47). Rasvakudoksen lieväasteinen tulehdus lihavuuden yhteydessä näyttäisi olevan keskeinen ylipainoon liittyvien haittojen synnyssä eikä me-

Ydinasiat

- ▶ Rasvakudoksen lieväasteinen tulehdus on keskeinen ylipainoon liittyvien haittojen ja liitännäissairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen ilmentymisessä.
- ▶ Käytännössä tämä tulehdus tarkoittaa makrofagien kertymistä ja niiden toiminnasta johtuvaa tulehdusprosessia rasvakudoksessa.
- ▶ Makrofagitoiminnan vähentyminen rasvakudoksessa saattaa olla yksi mekanismeista, jolla lihavuuskirurgian teho liitännäissairauksien hoidossa välittyy.

tabolisesti ”turvallisen” lihavuuden rajaa voida yksiselitteisesti määrittää (Heinonen ja Naukarinen tässä numerossa).

Nykyistä syvempi ymmärrys lieväasteisen tulehduksen syntymekanismeista voisi tarjota uusia keinoja lihavuuden liitännäissairauksien hoitoon. Lihavuuskirurgian jälkeen liitännäissairauksien helpottuminen lyhyellä aikajänteellä leikkauksesta, jo ennen painon merkittävää pienentymistä, on kiehtova, mutta huonosti mekanismeiltaan ymmärretty ilmiö. Pidemmän aikavälin muutosten havainnoinnin ohella saattaisi olla hyödyllistä tutkia tarkemmin myös lihavuusleikkauksen välittömien muutosten taustamekanismeja, jotka ikään kuin kytkevät liitännäissairaudet irti painon muutoksesta. ■

VILLE PALOMÄKI, LT , gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri

Pohjois-Savon hyvinvointialue, Kuopion yliopistollinen sairaala

PETRI LEHENKARI, LT, dosentti, kirurgian ja ortopedian erikoislääkäri

Syövän ja translationaalisen lääketieteen tutkimusyksikkö, Medical Research Center Oulu, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto

TEEMANUMERON ERIKOISTOIMITTAJAT

Niina Matikainen ja Jussi Naukarinen

SIDONNAISUUDET

Ville Palomäki: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BD, Olympus)

Petri Lehenkari: Luento-/asiantuntijapalkkio (Lehenkari Consulting Oy), luottamustoimet (PPSHP sairaanhoitopiirin tutkimuksen ohjausryhmä)

KIRJALLISUUTTA

- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, ym. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effect of weight loss. *Obes Surg* 2004;14:589–600.
- Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev* 2015;16:127–36.
- Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018;155:407–17.
- Drolet R, Richard C, Sniderman AD, ym. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:283–91.
- Joe AWB, Lin Y, Even Y, ym. Depot-specific differences in adipogenic progenitor abundance and proliferative response to high-fat diet. *Stem Cells* 2009;27:2563–70.
- Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, ym. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254–60.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, ym. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023–33.
- Laforest S, Labrecque J, Michaud A, ym. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:301–13.
- Giordano A, Murano I, Mondini E, ym. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res* 2013;54:2423–36.
- Maurizi G, Della Guardia L, Maurizi A, ym. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *J Cell Physiol* 2018;233:88–97.
- Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011;11:723–37.
- Hernandez-Pando R, Bornstein QL, Aguilar Leon D, ym. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells. *Immunology* 2000;100:352–8.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, ym. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46:2347–55.
- Gericke M, Weyer U, Braune J, ym. A method for long-term live imaging of tissue macrophages in adipose tissue explants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E1023–33.
- Haase J, Weyer U, Immig K, ym. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. *Diabetologia* 2014;57:562–71.
- Kratz M, Coats BR, Hisert KB, ym. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab* 2014;20:614–25.
- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, ym. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277–86.
- Hersoug LG, Möller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res Rev* 2018;31:153–63.
- Jackson E, Shoemaker R, Larian N, ym. Adipose tissue as a site of toxin accumulation. *Compr Physiol* 2017;7:1085.
- Jansen H, Vervoort G, Van Der Graaf M, ym. Liver fat content is linked to inflammatory changes in subcutaneous adipose tissue in type 2 diabetes patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:661–6.
- Palomäki V, Lehenkari P, Meriläinen S, ym. Dynamics of adipose tissue macrophage populations after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31:184–91.
- Camastra S, Vitali A, Anselmino M, ym. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep* 2017;7:1–11.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, ym. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–808.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, ym. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–30.
- Cai Z, Huang Y, He B. New insights into adipose tissue macrophages in obesity and insulin resistance. *Cells* 2022;11:1424.
- Riaz B, Sohn S. Neutrophils in inflammatory diseases: unraveling the impact of their derived molecules and heterogeneity. *Cells* 2023;12:2621.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785–8.
- Johnson AR, Justin Milner J, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* 2012;249:218–38.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175–84. [Tähän ei ole viitattu tekstissä. Lisättävä viittaus tekstiin tai poistettava viite luettelosta.]
- Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005;87:99–109.
- McLaughlin T, Deng A, Gonzales O, ym. Insulin resistance is associated with a modest increase in inflammation in subcutaneous adipose tissue of moderately obese women. *Diabetologia* 2008;51:2303–8.
- Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:55.
- Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front Immunol* 2019;10:1587.
- Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E166–74.
- Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab* 2008;34:658–63.
- Lehtovirta S, Kempainen A, Haapea M, ym. Effects of bariatric surgery on knee articular cartilage and osteoarthritis symptoms—a 12-month follow-up using T2 relaxation time and WOMAC osteoarthritis index. *J Magn Reson Imaging* 2024;60:2433–44.
- Selman A, Burns S, Reddy AP, ym. The role of obesity and diabetes in dementia. *Int J Mol Sci* 2022;23:9267.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2608–15.
- Pinkney J, Kerrigan D. Current status of bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes. *Obes Rev* 2004;5:69–78.
- Rao S. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012;61:789–807.
- le Roux C, Heneghan H. Bariatric surgery for obesity. *Med Clin North Am* 2018;102:165–82.
- Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia* 2018;61:257–64.
- Jing Y, Wu F, Li D, ym. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol* 2018;461:256–64.
- Sardi C, Martini E, Mello T, ym. Effect of acetylsalicylic acid on inflamed adipose tissue. Insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of diet-induced obesity. *Life Sci* 2021;264:118618.
- Itoh M, Kato H, Suganami T, ym. Hepatic crown-like structure: a unique histological feature in non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans. *PLoS One* 2013;8:e82163.
- Hainer V, Toplak H, Mitrouk A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* 2008;31:S269–77.