

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.026

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241203.1059.002\(2024-12-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241203.1059.002(2024-12-03))

减肥手术与血清脂质代谢关联性的研究进展*

秦亚鑫,王和月,武毅,杨芮,韩建立[△]

(山西医科大学第三医院/山西白求恩医院/山西医院科学院/同济山西医院普通外科,太原 030032)

[摘要] 肥胖是一个非常普遍的公共卫生问题,是一种多因素起源的慢性代谢疾病,治疗选择有限。减肥手术被认为是肥胖症最有效的治疗方法,可减轻体重、改善新陈代谢。约有 60% 的肥胖患者合并有血脂水平的异常变化,而血脂异常被认为是动脉粥样硬化相关疾病发展的独立危险因素。减肥手术能够明显改善肥胖患者血清脂质谱,降低心血管疾病风险,但其具体机制尚无定论。该文从内脏脂肪组织质量变化、脂肪因子变化、胰岛素敏感性改善、胃肠道激素与肠道菌群、胆汁酸代谢途径、维生素与微量元素等方面介绍了减肥手术后血脂代谢变化的可能机制,期望在未来进一步明确减肥手术的降脂机制,为治疗血脂异常提供新的途径。

[关键词] 肥胖;减肥手术;血清脂质代谢;病理生理;综述

[中图分类号] R656.61 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)24-3821-07

Research progress on correlation between weight loss surgery and serum lipid metabolism*

QIN Yaxin, WANG Heyue, WU Yi, YANG Rui, HAN Jianli[△]

(Department of General Surgery, Third Hospital of Shanxi Medical University/Shanxi Bethune Hospital/Shanxi Academy of Medical Sciences/Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi 030032, China)

[Abstract] Obesity is a very common public health problem. It is a chronic metabolic disease of multifactorial origin with limited treatment options. Weight loss surgery is considered to be the most effective treatment option for obesity, which can reduce the body weight and improve metabolism. About 60% of obese patients have abnormal changes in blood lipid levels, and dyslipidemia is considered to be an independent risk factor for the development of atherosclerosis-related diseases. Weight loss surgery can significantly improve the serum lipid profile of obese patients and reduce the risk of cardiovascular disease, but its specific mechanism is still inconclusive. This paper introduces the possible mechanism of lipid metabolism changes from the aspects of the mass change of visceral tissues, adipokine changes, insulin sensitivity improvement, gastrointestinal hormones and intestinal flora, bile acid metabolism pathway, vitamins and trace elements. It is expected to further clarify the lipid-lowering mechanism of weight loss surgery in the future and provide a new way for the treatment of dyslipidemia.

[Key words] obesity; weight loss surgery; serum lipid metabolism; pathophysiology; review

据最新数据分析估计,共有 1.59 亿儿童和青少年及 8.79 亿成人患有肥胖症,中国女性的肥胖率从 1990 年的 2.0% 增加到 2022 年的 7.8%,而男性从 0.8% 增加到 8.9%^[1]。肥胖通常合并有各种系统的代谢状况改变,其中血脂异常被认为是动脉粥样硬化相关疾病,如冠心病、缺血性脑血管疾病和周围血管疾病发展的独立危险因素。随着减肥手术的成熟和发展,其能够改善肥胖患者血清脂质谱,降低心血管疾病风险^[2]。目前关于减肥手术后血清脂质代谢水

平改善的机制尚无定论,本文总结了当前减肥手术改善血清脂质谱所涉及的可能机制,提出了未来探究该机制的新观点。

1 肥胖患者的血脂水平变化

肥胖是一种多因素起源的慢性代谢疾病,定义为身体脂肪组织积聚导致的超重,并根据每个人的 BMI 进行分类^[3]。约有 60% 的肥胖患者合并有血脂水平的异常变化,特别是对于严重肥胖患者(BMI ≥ 40 kg/m²),其血清脂质变化在动脉粥样硬化等心血管事件

* 基金项目:山西白求恩医院科研项目(2021YZ05)。△ 通信作者,E-mail:jianlihan999@163.com。

的发展中起核心作用,通常表现为空腹及餐后甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)水平降低及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平正常或者升高,其致病机制可能涉及内脏脂肪组织的变化、胰岛素抵抗、肝脂肪变性与免疫系统炎症等。虽然可以通过服用他汀类、贝特类药物降低 TG 及总胆固醇(total cholesterol, TC)水平,但高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)指标的异常也会增加肥胖患者心血管疾病的发生风险。

2 减肥手术对血脂水平的影响

减肥手术常规意义上分为缩胃手术与限制吸收型手术。缩胃手术通过改变胃的大小来限制食物的摄入量与消耗量,如袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)和可调节胃束带术。限制吸收型手术通过重组胃肠道解剖结构或绕过部分小肠来限制营养物质的吸收,如 Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)、胆胰分流术伴或不伴十二指肠转位术。此外,还有一些混合手术,如单吻合胃旁路术,通过同时缩小胃容积与创造胃吻合旁路来达成最大效率的代谢改变。目前,SG 与 RYGB 是最流行的术式,2 年随访体重减轻均达到了 60% 以上^[4]。

通过生活方式干预与药物虽然可以有效控制部分 BMI 不高的轻度肥胖患者的体重,但并不足以帮助患者进行长期的体重维持和代谢状况及合并症的缓解。相比之下,减肥手术可以明显并持久的减轻患者体重,改善和缓解与肥胖相关的代谢状况改变与合并症,其中包括血脂异常。在一项荟萃分析中^[5],报道了减肥手术后 2~5 年血脂异常患病率降低了 67%。另有研究^[6]表明,减肥手术可以降低肥胖患者心血管事件的发生率,且与肥胖患者总体死亡率降低相关。这些研究结论都证实减肥手术可以促进代谢恢复,降低肥胖患者心血管事件的发生风险。

目前关于减肥手术对于血清脂质谱影响的研究尚有争议。有研究^[7]表明,在实施减肥手术后空腹和餐后 TC 水平降低, HDL、TG 水平升高, LDL 水平降低。也有研究^[8]认为,减肥手术后血清脂质谱中仅有 TG 水平发生了变化。不同的研究之间的差异尚不明确,可能与手术方式、术后饮食、个人营养状况、运动或心理因素有关。

3 减肥手术诱导肥胖患者血脂水平变化的相关机制

3.1 内脏脂肪组织

与正常 BMI 人群相比,肥胖患者具有更多的脂肪组织质量占比,包括内脏脂肪组织与皮下脂肪组

织,皮下脂肪组织通常与瘦素水平相关,更多的是作为脂肪储存库存在,与胰岛素抵抗、血脂异常或动脉粥样硬化无关。内脏脂肪组织的蓄积是导致血脂水平变化的重要因素,并且与全身炎症及非酒精性脂肪肝的形成相关。同时,脂肪组织的蓄积位置通常会导致不同的代谢性疾病,如肝脏脂肪组织相较于内脏脂肪组织对葡萄糖代谢的影响更大;心外膜脂肪组织与较高的 LDL 和较低的 HDL 明显相关,这可能表明了心外膜脂肪组织分布与冠状动脉粥样硬化之间联系的可能机制^[9]。

减肥手术通过降低内脏脂肪组织质量改善血清脂质参数已在短期与长期的随访中得到证实。WEISS 等^[10]发现在减肥手术后 6 个月,无论男女和手术方式或是否存在代谢并发症,受试者内脏脂肪组织面积均低于基线水平的 35%,而皮下脂肪组织面积在随访时均低于基线水平的 32%,较低的内脏与皮下脂肪组织比与受试者血脂水平的改善有关。一项随访 14 年的研究^[11]表明,减肥手术所导致的血脂水平变化在不同的脂肪组织中不同。肝脏脂肪组织与 TG 水平相关性最强,而心外膜脂肪组织与 TC 水平相关性最强。AUCLAIR 等^[12]研究证实,皮下脂肪组织与内脏脂肪组织间存在明显的相关性,减肥手术不仅可以导致脂肪组织的质量明显下降,还能促进内脏脂肪组织向皮下脂肪组织的转移与代谢改善。

3.2 脂肪因子

脂肪因子是由脂肪组织产生的因子,在病态肥胖的情况下,人体储存了过量的皮下和内脏脂肪组织,表现出其脂肪因子谱的特征性失衡,其中最重要的是瘦素、抵抗素和脂联素,近年来还发现了更多调控脂质代谢相关的脂肪因子,如血管生成素样蛋白 3(angiotensin-like protein 3, ANGPTL3)、血管生成素样蛋白 4(angiotensin-like protein 4, ANGPTL4)^[13]、Visfatin、Chemerin 等^[14]。肥胖患者中白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的增加,会影响脂肪因子的分泌,并且由于脂肪细胞的特性,导致对胰岛素的敏感性降低、血管生成潜力下降、慢性炎症发生和脂肪分解活性增加,因此与代谢水平紊乱和心血管疾病密切相关。其中,脂联素循环水平升高与血清 HDL-C、TC/LDL-C 比值和抗氧化能力呈正相关。瘦素由脂肪细胞合成,通过下丘脑中的同源受体提供中枢体重控制,并且能够通过厌食肽刺激下丘脑来降低食欲,此外,由于脂肪细胞可以表达瘦素受体,瘦素还可通过环腺苷酸(cyclic adenylic acid, cAMP)、蛋白激酶 A、perilipin 和激素敏感性脂酶(hormone-sensitive lipase, HSL)介导的脂解途径触发脂肪分解,进而直接影响脂肪细胞代谢。脂解途径的具体过程是

cAMP 激活蛋白激酶 A,进而磷酸化细胞蛋白 perilipin,磷酸化的 perilipin 可激活 HSL 功能,将 TG 水解为甘油和脂肪酸。抵抗素大多由单核细胞/巨噬细胞产生,少量直接由脂肪细胞产生,参与调节炎症、代谢、自身免疫和部分心血管疾病中涉及的分子途径。抵抗素除参与血栓形成、血管生成和平滑肌细胞功能障碍外,还会导致内皮功能障碍,加剧动脉粥样硬化的发展。在巨噬细胞中,抵抗素已被证明可以调节与 TC 代谢相关基因的表达,如通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ ,PPAR γ)依赖性磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)信号通路参与甾醇调节元件结合蛋白的激活^[15]。ANGPTL3、ANGPTL4 家族在脂肪组织细胞中高表达,通过调节脂蛋白脂肪酶活性来协调 TC 代谢和脂肪分配^[16]。Visfatin 主要从内脏脂肪组织释放且通过激活 PI3K/Akt 信号通路来诱导内皮血管生成^[17]。Chemerin 参与各种生理和病理生理过程,它调节脂肪生成、胰岛素敏感性和免疫反应,在肥胖患者中表达升高,其与 BMI、C 反应蛋白和胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance,HOMA-IR)呈正相关,与 HDL 水平呈负相关。

ŠEBUNOVA 等^[18]研究发现,与对照组相比,腹腔镜 SG 和腹腔镜胃旁路术患者术后 1 年 TC、TG、LDL-C、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C reactive protein,hs-CRP)水平明显下降,HDL-C 水平升高。同时脂联素水平升高、瘦素水平降低,抵抗素水平虽然也表现为降低但并不明显。WOJCIECHOWSKA-KULIK 等^[19]也同样证实了无创减肥手术(BioEnterics 胃内球囊手术)后患者瘦素/脂联素比值明显下降,并且阐明瘦素水平的降低与 TC 水平和体重的下降呈正相关,瘦素/脂联素比值的下降与脂肪组织质量和体脂的下调呈正相关。部分前瞻性研究^[20]表明,减肥手术后脂联素相关基因变异参与调控了术后长期随访患者的脂质谱与循环脂联素水平的变化。BINI 等^[21]也发现了减肥手术后 ANGPTL4 水平降低,ANGPTL3 水平升高,并与脂质代谢和胰岛素敏感性高度相关,不同的手术方式之间存在差异,但该研究仍然证明了减肥手术后血脂水平变化与脂肪因子密切相关。关于其他的脂肪因子,作者期待更多的研究去证实其水平变化与血清脂质谱的关系。

3.3 胰岛素敏感性

胰岛素敏感性的损害通常出现在肥胖与 2 型糖尿病患者中,导致胰岛素抵抗^[22]。相较于正常个体,胰岛素抵抗通常会导致胰岛素靶组织无法充分处理

血糖,抑制内源性葡萄糖的生成和糖异生,进一步影响脂解能力。目前已有研究证实,二酰基甘油和神经酰胺作为介质诱导肝脏和骨骼肌中脂质代谢,同时,胰岛素抵抗患者线粒体功能与密度的降低加剧了这一进程^[22]。另外一项研究表明^[23],TC、脂多糖和细菌激活肝脏中的常驻巨噬细胞,释放促炎细胞因子,导致肝脏炎症和全身胰岛素抵抗。此外,肥胖患者过度的脂质积累,激活肌管中的核因子- κ B(一种在肌肉组织中快速表达的转录因子,诱导慢性炎症与部分癌症发生),导致线粒体呼吸能力下降、线粒体碎片化增加、线粒体吞噬增加、活性氧产生增加及胰岛素作用受损。作者认为胰岛素敏感性的改变与肥胖患者脂质代谢水平密切相关。

减肥手术已被证实能够明显改善胰岛素抵抗。一项多中心队列研究^[24]表明,减肥手术后的脂质积累与胰岛素抵抗相关,并且胰岛素抵抗明显先于脂质积累发生,这在一定程度上解释了减肥手术诱导的血脂水平变化与胰岛素敏感性改变密切相关。YILDIRIM 等^[25]也证实了减肥手术后极低密度脂蛋白与 TG 的产生率与胰岛素抵抗呈正相关,同时胰岛素介导的外周脂蛋白分解也得到了改善。

3.4 胃肠道激素

胃肠道相关的激素通常参与了肥胖与 2 型糖尿病的病理生理改变,包括生长激素释放肽、胰岛素、瘦素、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)、肽酪氨酸酪氨酸(peptide YY,PYY)和脂联素等。脂联素、瘦素、胰岛素相关的机制已在上文中阐述。生长激素释放肽与食欲相关,由胃底泌酸腺内分泌细胞分泌,通过刺激饥饿感增加能量摄入,生长激素释放肽水平升高会诱导脂肪生成,同时减少脂肪分解,导致肥胖和胰岛素抵抗。GLP-1 由脑干和小肠中的 L 细胞产生,然后在进餐时释放,导致胰岛素分泌,减少食物摄入,并减缓胃排空^[26-27]。同时,GLP-1 通过调控 AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)通路,调节 TC 诱导的细胞脂毒性,降低细胞 TC 水平,恢复胰岛 β 细胞功能^[28]。PYY 同样也被证实与胰岛素抵抗、脂质代谢及胆汁酸代谢密切相关^[29]。总的来说,胃肠道激素不仅可以控制饱腹感从物理的角度直接减少脂质摄入,同时,在代谢方面也起着至关重要的作用。

减肥手术后 PYY、GLP-1 和脂联素水平明显升高^[30]。SKURATOVSKAIA 等^[31]证实减肥手术后生长激素释放肽、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide,GIP)等均呈现出下降的趋势,并且伴随着脂质代谢的正常化。从代谢组学的角度上看,利拉鲁肽(GLP-1 受体激动

剂)对于血清脂质及脂蛋白参数的改变,也可以印证这一观点^[32]。

3.5 胆汁酸

胆汁酸参与了人体多种生理学及病理学功能,它由胆固醇在肝脏经由几种甾醇羟化酶羟基化和修饰后合成^[33]。胆汁酸在促进肠道对脂质、营养物质和维生素的吸收与运输方面发挥着重要作用,同时,它还扮演着信号分子和炎症因子的角色,能够迅速激活调控脂质、葡萄糖及能量代谢的核受体和相关细胞信号转导通路^[34]。目前关于胆汁酸的研究方向大多集中于胆汁酸受体:法尼醇 X 受体(Farnesol X receptor, FXR)和 Takeda-G 蛋白受体 5 (Takeda-G protein receptor 5, TGR5),二者均可以通过调节胆汁酸代谢影响脂质、葡萄糖和能量代谢^[33]。

FXR 在肝脏和肠道中高度表达,参与调节代谢各个方面的基因,如胆汁酸合成和转运、糖异生、脂肪生成和脂肪酸氧化等。CHIANG 等^[34]研究发现,相较于缺乏 FXR 的对照组小鼠,减肥手术成功地使实验组小鼠带来了明显的体重减轻与代谢改善。而另一项研究^[35]表明,小鼠肠道胆汁酸水平降低和随后的脂质吸收减少可能存在其他潜在机制,而不只是 FXR。尽管各项研究的手术方式及结果有所差异,但仍然证明了减肥手术后胆汁酸代谢水平诱导了血清脂质谱变化。

相较于 FXR, TGR5 通过调控蛋白激酶 A 细胞信号转导通路,调节胆汁酸代谢、GLP-1 的产生、胰岛素敏感性和能量消耗。有研究表明,与对照小鼠相比,缺乏 TGR5 的小鼠在减肥手术后的代谢改善并不明显^[36]。关于 TGR5 对血脂影响的研究较缺乏,但仍然能够进一步证明本节的观点。

3.6 肠道菌群

成年人胃肠道中的微生物群落庞大且丰富。越来越多的证据表明,肠道菌群参与多种生理和病理过程,许多因素会影响肠道菌群的组成,如饮食、药物、营养成分和内外环境改变^[37]。有研究^[38]发现,肠道菌群与循环血脂水平密切相关,可以影响血清 TG 和 HDL-C 水平,但其对 LDL-C 和 TC 水平的影响却很小。肠道菌群改变血浆脂质谱的机制研究尚不完全清楚,有研究^[39]认为肠道菌群参与脂质和胆汁酸代谢,影响宿主的血脂状况。此外,肠道菌群可能参与调节脂质吸收和肠道脂蛋白形成的改变。作者认为,减肥手术或许可以成为揭开肠道菌群影响血脂代谢的一个重要切入点。

有研究^[29,40-41]表明,减肥手术以肠道菌群为介质,改变人体血脂代谢、胰岛素敏感性、胆汁酸代谢及内脏脂肪组织分布。并且,不同减肥手术的术式,所

导致的肠道菌群丰富度变化与血脂水平变化也不尽相同。LÓPEZ-MONTOYA 等^[41]研究发现,RYGB 术后志贺氏菌丰富度明显增加,与 TG 水平呈正相关,与 HDL 水平呈负相关;同时梭杆菌丰富度也明显增加,并且与 HDL 水平呈负相关。TAN 等^[42]研究表明,对侧空肠旁路加近端环结扎术后小鼠厚壁菌门和变形菌门的丰度明显增加,同时血清 TC、TG 和游离脂肪酸水平明显降低。而有关 SG 的研究^[43]表明,SG 术后拟杆菌的丰度增加,而厚壁菌的丰度减少,伴随膳食能量、营养摄入量、血清葡萄糖、TC、LDL 水平的下降。尽管关于减肥手术通过肠道菌群种类的变化来调控血脂的机制尚未完全阐明,但不可否认的是,肠道菌群的变化引发了血清脂质谱及脂蛋白水平的改变。

3.7 维生素

维生素是目前比较有争议的热门研究课题之一,尤其是脂溶性维生素 D。多达 39 项随机对照试验的 meta 分析评估了补充维生素 D 对血脂的综合影响,发现补充维生素 D 能明显降低 TC、TG 和 LDL 水平,提高 HDL 水平,其作用机制可能与 DNA 甲基化、线粒体脂质 β 氧化和肉碱生物合成相关^[44]。近年来,越来越多的人发现,除脂溶性维生素 D 外,水溶性维生素也在脂质代谢过程中起着重要的作用。DAVID-DI 等^[45]研究发现,叶酸与 HDL-C、载脂蛋白 A-I 和维生素 B12 水平呈正相关,与 TG 水平呈负相关。相反,ALI 等^[46]研究发现,长期补充维生素 C、维生素 E 的大鼠,表现出较高的血清 TG、脂肪肝及 LDL 水平,而对胆固醇无明显影响,这可能与高水平的维生素 C 和维生素 E 诱导 WAT 中脂肪生成的分子调节机制有关。

关于维生素与血脂水平在减肥手术中的关联性的相关研究较少,但仍然能从这些文章中证实维生素参与调节了减肥手术介导的血清脂质代谢转复。RE-CZKOWICZ 等^[47]研究发现,术前维生素 D 水平诱导了减肥手术后肥胖患者的血清 TC 变化。也有部分研究表明,减肥手术后维生素 D 水平与脂肪因子变化明显相关^[18]。DAVIDDI 等^[45]也从维生素 B12 与叶酸的角度上表明,部分水溶性维生素在减肥手术后参与调节了血清脂质参数的改变。

3.8 微量元素

关于微量元素对于血清脂质谱及脂肪组织相关的研究尚不清楚,但仍然能够从部分文献中观察到微量元素可以影响脂质代谢的证据。一些研究认为,微量元素铬影响人体血清脂质谱,其机制可能与改善胰岛素敏感性和调节质膜葡萄糖转运体相关^[48],铜稳态

也被证实与致动脉粥样硬化血脂谱呈正相关,同时血清和脂肪组织铜和铜蛋白水平升高与瘦素和胰岛素水平有关。另外一项研究也证实了钒、钙、镁、锌与肥胖患者血清脂质代谢密切相关^[49]。

HASTUTI 等^[50]发现,减肥手术后患者锌、铜水平变化与葡萄糖、HDL 和 LDL 水平明显相关,且锌、铜水平变化与胰岛素敏感性的改变相关。这也充分证明了微量元素介导了减肥手术后血脂水平的变化。作者认为,微量元素介导人体代谢水平变化将成为未来的一个新切入点。

4 展 望

减肥手术对血脂异常有明显的治疗作用,术后短时间内肥胖症患者血清脂质谱即可得到明显改善,术前需接受药物治疗的血脂异常患者术后可以减少药物剂量,长期随访显示血脂异常甚至最终可以治愈。目前,肥胖症患病率在中国呈现逐年上升趋势,且适宜接受减肥手术的肥胖症患者有着更高的血脂异常风险,但在临床上并未得到足够的重视。

减肥手术与血清脂质谱改善的关系很复杂,如内脏脂肪组织质量降低、脂肪因子变化、胰岛素敏感性改善、胃肠道激素与肠道菌群改变、胆汁酸受体有无及维生素与微量元素变化等,均可引起减肥手术后血清脂质谱的改善。尽管各种因素相互独立,但作用机制仍然存在共通之处并相互影响。

综上所述,虽然血脂异常不是减肥手术的主要适应证,但是作为可降低心血管风险的因素之一,应该被允许纳入手术适应证的综合风险评估中。目前,中国的相关研究还处于起步阶段,期待今后有更多更大样本的相关临床试验,对减肥手术和血清脂质谱改善的关系做进一步的研究和探讨,为肥胖合并血脂异常患者的治疗提供更多的循证证据。

参考文献

[1] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3 663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2024, 403(10431): 1027-1050.

[2] CLIMENT E, BENAIGES D, GODAY A, et al. Morbid obesity and dyslipidaemia: the impact of bariatric surgery[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2020, 32(2): 79-86.

[3] LIN X, LI H. Obesity: Epidemiology, pathophysiol-

ogy, and therapeutics [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 706978.

[4] PETERLI R, WÖLNERHANSEN B K, PETERS T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the sm-boss randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(3): 255-265.

[5] RICCI C, GAETA M, RAUSA E, et al. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(3): 397-405.

[6] BUCHWALD H, VARCO R L, BOEN J R, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the surgical control of the hyperlipidemias[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(11): 1253-1261.

[7] CABRÉ N, GIL M, AMIGÓN, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy alters (1) H-NMR-measured lipoprotein and glycoprotein profile in patients with severe obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1343.

[8] KIM M K, KIM W, KWON H S, et al. Effects of bariatric surgery on metabolic and nutritional parameters in severely obese Korean patients with type 2 diabetes: a prospective 2-year follow up[J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(2): 221-227.

[9] NAGY E, JERMENDY A L, MERKELY B, et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(4): 864-874.

[10] WEISS R, APPELBAUM L, SCHWEIGER C, et al. Short-term dynamics and metabolic impact of abdominal fat depots after bariatric surgery[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1910-1915.

[11] HUNT S C, DAVIDSON L E, ADAMS T D, et al. Associations of visceral, subcutaneous, epicardial, and liver fat with metabolic disorders up to 14 years after weight loss surgery[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2021, 19(2): 83-92.

[12] AUCLAIR A, MARTIN J, BASTIEN M, et al. Is there a role for visceral adiposity in inducing type 2 diabetes remission in severely obese patients fol-

- lowing biliopancreatic diversion with duodenal switch surgery? [J]. *Obes Surg*, 2016, 26 (8): 1717-1727.
- [13] ZHANG R, ZHANG K. An updated ANGPTL3-4-8 model as a mechanism of triglyceride partitioning between fat and oxidative tissues [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 85: 101140.
- [14] KIRICHENKO T V, MARKINA Y V, BOGATYREVA A I, et al. The role of adipokines in inflammatory mechanisms of obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14982.
- [15] NAVA-SALAZAR S, FLORES-PLIEGO A, PÉREZ-MARTÍNEZ G, et al. Resistin modulates low-density lipoprotein cholesterol uptake in human placental explants via PCSK9 [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(11): 3242-3253.
- [16] SYLVERS-DAVIE K L, DAVIES B S J. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(4): E493-508.
- [17] AYDOĞAN BAYKARA R, KÜÇÜK A, TUZCU A, et al. The relationship of serum visfatin levels with clinical parameters, flow-mediated dilation, and carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(4): 1865-1874.
- [18] ŠEBUNOVA N, ŠTŠEPETOVA J, KULLI-SAAR T, et al. Changes in adipokine levels and metabolic profiles following bariatric surgery [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 33.
- [19] WOJCIECHOWSKA-KULIK A, BLUS E, KOWALCZYK Z, et al. The effect of noninvasive bariatric surgery on the levels of certain adipokines and atherosclerosis risk factors in patients with metabolic syndrome [J]. *J Am Coll Nutr*, 2020, 39(6): 481-487.
- [20] KOLIAKI C, KOKKINOS A. Comment on: adiponectin gene variant RS rs266729: relation to lipid profile changes and circulating adiponectin after bariatric surgery [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2018, 14(9): 1408-1410.
- [21] BINI S, D'ERASMO L, ASTIARRAGA B, et al. Differential effects of bariatric surgery on plasma levels of ANGPTL3 and ANGPTL4 [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(11): 2647-2654.
- [22] RODEN M, SHULMAN G I. The integrative biology of type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2019, 576 (7785): 51-60.
- [23] PAFILI K, RODEN M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans [J]. *Mol Metab*, 2021, 50: 101122.
- [24] TANG H, LING J, MENG H, et al. Temporal relationship between insulin resistance and lipid accumulation after bariatric surgery: a multicenter cohort study [J]. *Obes Surg*, 2023, 33 (6): 1720-1729.
- [25] YILDIRIM V, TER HORST K W, GILJAM-SE P W, et al. Bariatric surgery improves postprandial VLDL kinetics and restores insulin-mediated regulation of hepatic VLDL production [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(16): e166905.
- [26] ALHABEEB H, ALFAIZ A, KUTBI E, et al. Gut hormones in health and obesity: the upcoming role of short chain fatty acids [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 481.
- [27] GRIBBLE F M, REIMANN F. Metabolic messengers: glucagon-like peptide 1 [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2): 142-148.
- [28] LI R, SUN X, LI P, et al. GLP-1-induced AMPK activation inhibits PARP-1 and promotes LXR-mediated ABCA1 expression to protect pancreatic β -Cells against cholesterol-induced toxicity through cholesterol efflux [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 646113.
- [29] TU J, WANG Y, JIN L, et al. Bile acids, gut microbiota and metabolic surgery [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 929530.
- [30] SLOUHA E, ELKERSH E M, SHAY A, et al. Significance of hormone alteration following bariatric surgery [J]. *Cureus*, 2023, 15 (11): e49053.
- [31] SKURATOVSKAIA D, VULF M, CHASOV-SKIKH N, et al. The links of Ghrelin to incretins, insulin, glucagon, and leptin after bariatric surgery [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 612501.
- [32] ANGELIDI A M, KOKKINOS A, SANOUDOU D, et al. Early metabolomic, lipid and lipoprotein

- changes in response to medical and surgical therapeutic approaches to obesity [J]. *Metabolism*, 2023,138:155346.
- [33] DI GREGORIO M C, CAUTELA J, GALANTINI L. Physiology and physical chemistry of bile acids[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1780.
- [34] CHIANG J Y. Bile acids; regulation of synthesis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(10):1955-1966.
- [35] DING L, ZHANG E, YANG Q, et al. Vertical sleeve gastrectomy confers metabolic improvements by reducing intestinal bile acids and lipid absorption in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6):e2019388118.
- [36] DING L, SOUSA K M, JIN L, et al. Vertical sleeve gastrectomy activates GPBAR-1/TGR5 to sustain weight loss, improve fatty liver, and remit insulin resistance in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):760-773.
- [37] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1):55-71.
- [38] FU J, BONDER M J, CENIT M C, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids[J]. *Circ Res*, 2015, 117(9):817-824.
- [39] STALEY C, WEINGARDEN A R, KHORUTS A, et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101(1):47-64.
- [40] DONG T S, KATZKA W, YANG J C, et al. Microbial changes from bariatric surgery alters glucose-dependent insulintropic polypeptide and prevents fatty liver disease[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1):2167170.
- [41] LÓPEZ-MONTOYA P, CERQUEDA-GARCÍA D, RODRÍGUEZ-FLORES M, et al. Association of gut microbiota with atherogenic dyslipidemia, and its impact on serum lipid levels after bariatric surgery[J]. *Nutrients*, 2022, 14(17):3545.
- [42] TAN C, ZHENG Z, WAN X, et al. The role of gut microbiota and amino metabolism in the effects of improvement of islet β -cell function after modified jejunioileal bypass[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4809.
- [43] ÖZDEMİR A, YOZGAT A, ISGIN-ATICI K, et al. Potential associations between alterations in gut microbiome and obesity-related traits after the bariatric surgery[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2023, 36(3):981-996.
- [44] MENDOZA A, TAKEMOTO Y, CRUZADO K T, et al. Controlled lipid β -oxidation and carnitine biosynthesis by a vitamin D metabolite[J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(4):660-669.
- [45] DAVIDDI G, RICCI M A, DE VUONO S, et al. Folate and vitamin B12 in morbid obesity: the influence of folate on anti-atherogenic lipid profile[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2020, 90(3/4):295-301.
- [46] ALI M A, EL-TAHAN R A, KAMEL M A, et al. The diabetogenic effects of chronic supplementation of vitamin C or E in rats: interplay between liver and adipose tissues transcriptional machinery of lipid metabolism[J]. *Life Sci*, 2022, 306:120812.
- [47] RECZKOWICZ J, MIKA A, ANTOSIEWICZ J, et al. Bariatric surgery induced changes in blood cholesterol are modulated by vitamin D status[J]. *Nutrients*, 2022, 14(10):2000.
- [48] SUKSOMBOON N, POOLSUP N, YUWANAKORN A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(3):292-306.
- [49] TINKOV A A, BOGDANSKI P, SKRYPNIK D, et al. Trace element and mineral levels in serum, hair, and urine of obese women in relation to body composition, blood pressure, lipid profile, and insulin resistance[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5):689.
- [50] HASTUTI A, COSTAS-RODRÍGUEZ M, ANOSHKINA Y, et al. High-precision isotopic analysis of serum and whole blood Cu, Fe and Zn to assess possible homeostasis alterations due to bariatric surgery[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412(3):727-738.