

Diabete tipo 2 e chirurgia bariatrica

Paolo Sbraccia¹, Brunella Capaldo², Annamaria Ciccarone³, Frida Leonetti⁴,
Geltrude Mingrone⁵, Emanuela Orsi⁶, Roberto Vettor⁷, Lucia Frittitta⁸;
Gruppo di Lavoro SID “Diabete mellito e Chirurgia bariatrica”

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli Federico II, ³Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa, ⁴Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, ⁵Dipartimento di Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, ⁶UO di Endocrinologia, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Fondazione di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Milano, ⁷Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova, ⁸Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Catania

La maggior parte dei pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) è in sovrappeso o obesa e al tessuto adiposo (particolarmente quello viscerale) si riconosce oggi un ruolo patogenetico nell'indurre il difetto β -cellulare che causa la disglucemia prima e il diabete conclamato in seguito. Non desterebbero, quindi, particolare sorpresa le numerose dimostrazioni di miglioramento/risoluzione del diabete in diverse casistiche di pazienti obesi diabetici sottoposti alle varie tecniche di chirurgia bariatrica.

È stato tuttavia osservato da diversi autori che il miglioramento/risoluzione del diabete si verifica rapidamente e comunque prima che interventi che escludano tratti prossimali dell'intestino dal transito alimentare (per es. diversione bilio-pancreatica, DBP) abbiano indotto un significativo calo ponderale.

Tali dati hanno indotto a ipotizzare che l'intervento di per sé agisca, ad esempio, modificando la secrezione di ormoni gastrointestinali, con il risultato di aumentare il tono incretinico. Al momento, tuttavia, mancano dati che possano avvalorare tali ipotesi in modo certo, così come non è provato che gli interventi bariatrici abbiano un intrinseco effetto antidiabetico al di là della perdita di peso.

La chirurgia bariatrica è certamente costosa, pur se l'analisi dei costi andrebbe fatta a lungo termine, calcolando da un lato la riduzione delle varie terapie mediche (non solo antidiabetiche) e la eventuale diminuzione delle complicanze micro e macroangiopatiche e dall'altro i costi legati al follow-up dei pazienti operati, agli interventi dietetici mirati e alle

specifiche complicanze che possono svilupparsi, quali malnutrizione proteica, anemia e osteoporosi. In centri specializzati la mortalità post-operatoria a trenta giorni si è ridotta negli ultimi anni a valori dello 0,28%. Tale dato è molto confortante se si considera che esso è sovrapponibile al dato di mortalità dopo intervento di colecistectomia, ma verrebbe ritenuto del tutto inaccettabile se esso rappresentasse il rischio di morte causata da un farmaco antidiabetico. È evidente che, come in tutti gli interventi chirurgici elettivi, va analizzato il rapporto rischio-beneficio e quindi il rischio che ogni intervento chirurgico porta con sé, rispetto alla terapia medica in generale, andrebbe rapportato alla riduzione delle mortalità a lungo termine come dimostrato in una coorte di pazienti svedesi (1).

Tuttavia, per una conclusiva analisi del rapporto costi-benefici sarà necessario attendere i risultati di studi clinici randomizzati ben articolati nei quali l'intervento bariatrico venga paragonato alla migliore terapia medica (anti-iperghlicemica e di riduzione del rischio cardiovascolare) in aggiunta alla più efficace implementazione di un sano stile di vita.

Sulla base di queste rilevanti questioni scientifiche e delle conseguenti implicazioni terapeutiche, è stato organizzato dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) uno workshop, tenutosi a Roma lo scorso 15 aprile, con il fine di giungere a un documento di consenso sulla chirurgia bariatrica nel DMT2.

Questa Rassegna riassume gli argomenti discussi durante questo incontro.

Controllo glico-metabolico dopo la chirurgia: risoluzione, remissione o cura?

Numerose evidenze in letteratura dimostrano come la chirurgia bariatrica sia estremamente efficace sul diabete mellito, sebbene sia difficile stabilire se si tratti di risoluzione, remissione o addirittura cura della malattia.

Per risoluzione si intende la scomparsa di sintomi e segni di malattia e, nel caso del diabete, la risoluzione di esso dopo chirurgia bariatrica viene definita come glicemia <100 mg/dL ed emoglobina glicata (HbA_{1c}) <6%, in assenza di terapia farmacologica. Tuttavia in molti studi, soprattutto nel follow-up a lungo termine, è stata valutata la sola glicemia basale.

In una recente meta-analisi pubblicata da Buchwald (2) sono stati selezionati 621 studi dei 4.402 presenti in letteratura, per un totale di 135.246 pazienti, di cui il 22,3% diabetici. I risultati hanno mostrato che la percentuale di risoluzione aumenta passando dalla chirurgia restrittiva a quella malassorbitiva pura, in parallelo con la percentuale di eccesso di peso perduto.

Per remissione si può intendere o il miglioramento, ma non la scomparsa, dei sintomi e dei segni di malattia e quindi, nel caso specifico, una riduzione della glicemia a digiuno, dell'HbA_{1c} e del dosaggio dei farmaci oppure la presenza di un intervallo libero dai sintomi di malattia, cioè gli stessi criteri riportati per la risoluzione, ma per un periodo di tempo limitato.

Se consideriamo la prima accezione, la meta-analisi sopra citata mostra che, in una parte dei pazienti, il diabete migliora ma non si risolve e che l'insieme dei casi di risoluzione e miglioramento raggiunge quasi il 100% nel caso della DBP.

Se esaminiamo invece la seconda accezione, è necessario considerare il follow-up degli studi per comprendere se si tratta di una risoluzione definitiva o meno. A questo proposito, una recente review (3), che ha valutato il follow-up degli studi presenti in letteratura, ha mostrato che, negli studi di chirurgia malassorbitiva, in cui la percentuale di risoluzione si mantiene alta dopo molti anni, la qualità del follow-up è molto bassa, mentre negli studi di chirurgia restrittiva, in cui la qualità del follow-up è medio-alta, questa percentuale sembra diminuire con gli anni.

Per cura si intende infine la completa eradicazione della malattia, ovvero la correzione dei meccanismi patogenetici. Quindi, nel caso del DMT2 si deve avere un miglioramento sia della sensibilità insulinica (che è

più o meno fortemente ridotta ma si mantiene stabile nel tempo), sia della secrezione insulinica, il cui difetto è condizione necessaria per la comparsa della malattia e tende a peggiorare progressivamente (4).

Per quanto riguarda il miglioramento della sensibilità insulinica dopo chirurgia bariatrica, questo è commisurato all'entità del calo ponderale nel lungo periodo, ma non nel breve periodo, quando si osserva già una riduzione massimale dell'indice *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), a fronte di una perdita di peso di solo il 10% (5).

Questo dato fa pensare che il miglioramento iniziale della sensibilità insulinica sia da attribuire ad altri meccanismi e, in particolare, alla restrizione calorica che di per sé induce un incremento della sensibilità (6). In ogni caso, nel lungo periodo, vi è certamente una stretta relazione tra sensibilità insulinica e riduzione del *body mass index* (BMI), indipendentemente dal fatto che il calo ponderale sia stato ottenuto con dieta, by-pass gastrico (GBP) o DBP, sebbene con quest'ultima procedura l'effetto sensibilizzante sia maggiore di quanto atteso in base al calo ponderale ottenuto (5).

Per quanto riguarda la secrezione insulinica dopo chirurgia bariatrica, si osservano due fenomeni apparentemente opposti (5, 7). Da un lato si ha una riduzione del *set point* della capacità secretoria della β -cellula che si traduce in una diminuzione del tasso di secrezione e dell'insulinemia a digiuno così come dell'output totale di insulina in risposta a uno stimolo. Questo effetto è conseguente al miglioramento della sensibilità insulinica. Dall'altro lato si osserva un aumento del comportamento dinamico della β -cellula che esprime il miglioramento della secrezione insulinica e che si traduce in un incremento degli indici secretori, quali HOMA- β , *acute insulin response* (AIR) e indice insulinogenico, così come della sensibilità al glucosio della β -cellula.

Riguardo ai meccanismi di ripristino della funzione secretoria, studi clinici e sperimentali di chirurgia bariatrica fanno ipotizzare che il DMT2 sia il risultato di uno squilibrio neuroendocrino gastrointestinale, a favore di fattori anti-incretinici ancora ignoti che prevarrebbero sulle incretine, squilibrio che verrebbe corretto dall'intervento chirurgico (8). Tuttavia, bisogna ricordare che gli studi fin qui eseguiti non hanno fornito risultati univoci e che le modificazioni dei livelli incretinici potrebbero variare nelle diverse procedure chirurgiche (5, 9). Un altro meccanismo ipotizzabile per

spiegare il miglioramento della secrezione insulinica è la riduzione della gluco- e lipotossicità che consegue al rapido miglioramento del quadro metabolico e che spiegherebbe l'effetto non attribuibile alla perdita di peso prodotto da interventi, tra cui la DBP, che determinano un importante malassorbimento lipidico (5).

Se il ritorno della secrezione insulinica ai livelli geneticamente determinati è fondamentale per la risoluzione del diabete, è presumibile che il successo della chirurgia bariatrica dipenda sia dalla durata della malattia perché, con l'andare del tempo, è via via maggiore la quota di secrezione da recuperare, sia dal BMI del paziente in quanto l'entità del difetto β -cellulare iniziale nel soggetto non obeso o con un grado di obesità contenuto è verosimilmente maggiore.

In conclusione, il DMT2 viene risolto nella grande maggioranza dei pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica in misura proporzionale alla perdita di peso e quindi in funzione dell'intervento eseguito. Inoltre, gli effetti della chirurgia bariatrica sul diabete sono legati al miglioramento sia della sensibilità sia della secrezione insulinica e potrebbero variare in base alla durata della malattia e al grado di obesità. Sono tuttavia necessari ulteriori studi clinici, randomizzati, controllati e soprattutto con follow-up adeguato per durata e completezza, al fine di stabilire se la risoluzione del diabete rappresenti una semplice remissione o addirittura la cura della malattia.

Le tecniche di chirurgia bariatrica: tra limiti ed efficacia

La chirurgia bariatrica è stata recentemente proposta come il trattamento più efficace per la risoluzione del DMT2 nei pazienti obesi. Più di dieci anni fa Pories e colleghi dimostrarono che l'83% dei pazienti con DMT2 aveva normali livelli di glicemia e HbA_{1c} sette anni dopo GBP (10). Inoltre, il 99% dei pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati diventava normotollerante dopo l'intervento. Il meccanismo che sottende alla risoluzione del diabete sembra in alcuni casi indipendente dal calo ponderale e dovuto a una normalizzazione della sensibilità insulinica, con modalità e tempi diversi a seconda della procedura scelta.

La chirurgia bariatrica oggi dispone di interventi restrittivi, malassorbitivi e misti, tutti anche effettuabili per via laparoscopica (Figura 1).

Il bendaggio gastrico regolabile (BGR) rappresenta la principale procedura restrittiva. Essa è stata confrontata, in diversi studi, con la terapia medica convenzionale ed è risultata essere più efficace nel miglioramento dell'assetto glico-metabolico (11). Il calo ponderale ottenuto con BGR avviene in maniera graduale, passando dal 35% di perdita dell'eccesso di peso a 6 mesi, al 40% a 12 mesi e 50% a 24 mesi (12). Dati recenti della letteratura dimostrano che il BGR induce una risoluzione del DMT2 in circa il 70% dei pazienti a due anni dall'intervento (13). La risoluzione della malattia diabetica sembra dipendere esclusivamente dall'entità del calo ponderale ottenuto gradualmente e si verifica, pertanto, in tempi più lunghi rispetto alle procedure malassorbitive. Tuttavia, il bendaggio resta la procedura con maggior percentuale di recupero del peso corporeo a lungo termine e con più alta recidiva di diabete.

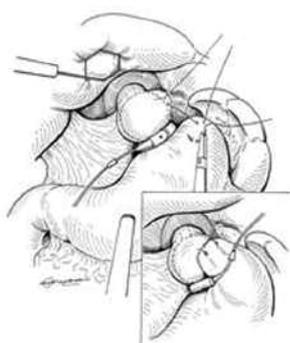
Un'altra procedura restrittiva, inizialmente considerata come il primo *step* della DBP, è la *sleeve gastrectomy* (SG). Dati preliminari (14) e ancora in fase di studio dimostrano che la SG, dopo un anno dall'intervento, ha un effetto sul calo ponderale superiore al bendaggio e simile al GBP e alla DBP. La risoluzione del DMT2 avviene nel 60% circa dei casi dopo 6 mesi dall'intervento di SG (15). Il meccanismo che sottende alla risoluzione del diabete è ancora, per gran parte, sconosciuto.

Opinioni divergenti propongono tanto meccanismi endocrini indipendenti dal calo ponderale, quanto meccanismi associati alla riduzione del peso. Mancano, tuttavia, dati più precisi sul miglioramento delle principali comorbidità e sul mantenimento del peso corporeo a lungo termine. Eventuali fallimenti terapeutici di tale procedura vengono generalmente trattati con la DBP.

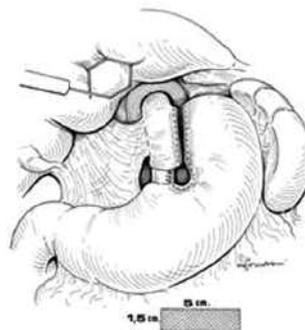
La procedura di chirurgia bariatrica fino ad oggi maggiormente utilizzata è il GBP. Essa induce una sostanziale perdita dell'eccesso ponderale (60-70%) e un significativo miglioramento delle comorbidità associate all'obesità, verosimilmente per meccanismi di regolazione endocrina (ghrelina, incretine) secondari all'intervento chirurgico stesso (16). In particolare, la letteratura è concorde nel sostenere che il DMT2 è approssimativamente risolto nell'80% dei pazienti operati di GBP (2).

Infine la DBP, associata o meno a *duodenal switch*, ha un impatto drammatico sulla perdita di peso nei primi 12 mesi post-operatori e più graduale in quelli successivi. Il 95% dei pazienti con un BMI inferiore a

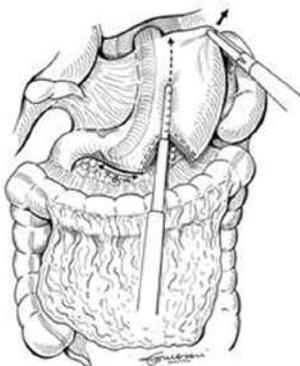
Figura 1 **Tecniche chirurgiche**



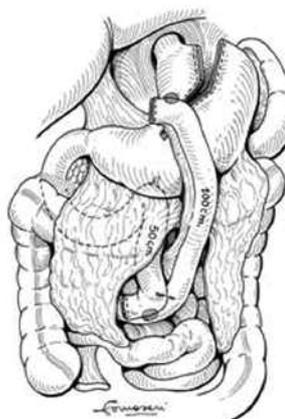
Bendaggio gastrico



Gastroplastica verticale



Sleeve gastrectomy



By-pass gastrico



Diversione bilio-pancreatica



Diversione bilio-pancreatica con duodenal switch

Da: Silecchia G, Elmore U, Perrotta N, Basso N. Tecniche di chirurgia bariatrica laparoscopica. In: *Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Tecniche chirurgiche - Chirurgia addominale*, 40-380. Elsevier Masson, 2003, (pubblicata con il permesso dell'Editore).

50 kg/m² e il 70% di quelli con BMI superiore a 50 ottengono una perdita dell'eccedenza ponderale del 50% (17). Inoltre, drammatici sono anche i risvolti sulle comorbidità: almeno il 90% dei pazienti con DMT2 interrompe la terapia ipoglicemizzante dopo 12–36 mesi. Alla base di tali risvolti, oltre al calo ponderale e alla restrizione calorica, sembra sottostare un meccanismo di tipo “incretinico”, potenziato dall'esclusione del bolo alimentare al transito nel tratto prossimale dell'intestino. L'isolamento chirurgico di una larga parte del piccolo intestino altera la normale distribuzione delle cellule endocrine intestinali, comportando un significativo aumento dei livelli sierici di *glucagon-like peptide* (GLP)-1 e una diminuzione dei livelli circolanti di leptina che risultano in un netto miglioramento della sensibilità insulinica (18).

Una meta-analisi, che ha analizzato 621 studi pubblicati dal 1990 al 2006 (2), ha dimostrato che la DBP comporta una maggior perdita di peso e un più significativo miglioramento di tutte le comorbidità rispetto a ogni altra procedura di chirurgia bariatrica.

Sebbene DBP, GBP e BGR si siano dimostrati più efficaci rispetto alla terapia medica convenzionale, l'efficacia relativa di ciascuna procedura non è stata ancora correttamente definita poiché mancano, al momento, studi di confronto tra popolazioni omogenee. I dati attualmente disponibili mostrano con certezza che la DBP ha un effetto sul calo ponderale e sul DMT2 maggiore e più duraturo rispetto a ogni altra procedura e per ogni grado di obesità.

Ruolo degli ormoni gastrointestinali nell'omeostasi glucidica e del metabolismo energetico

Il ruolo dell'intestino, non solo nella digestione e assorbimento dei vari nutrienti, ma anche come sistema anatomico-funzionale integrato nel controllo del metabolismo energetico, è diventato uno dei fondamenti della fisiologia e della fisiopatologia endocrino-metabolica. Le connessioni del tratto gastrointestinale con i maggiori sistemi di controllo sono assai complesse e hanno dato origine a una serie di assi funzionali spesso identificanti analoghi distretti anatomico-funzionali. Si è parlato infatti di asse entero-insulare, di incretine o di effetto incretinico, di asse gastro-entero-pancreatico-cerebrale e di ormoni

gastro-entero-pancreatici (19).

Le cellule entero-endocrine sono in grado di “sentire” le proprietà nutrizionali e non-nutrizionali del cibo, allorché esso attraversa il lume intestinale, rilasciando come risposta dei peptidi con attività prevalentemente saziante o regolatoria del metabolismo energetico. Il tratto gastrointestinale rappresenta la principale localizzazione di produzione di numerosi peptidi, anche se alcuni di essi sono pure riscontrabili, in più piccola quantità, in altre sedi, esterne al tratto gastrointestinale. Molti di questi peptidi sono inoltre presenti e sintetizzati a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e tra questi ci sono la colecistochinina (CCK), l'apolipoproteina (apo AIV) il GLP-1, l'ossintomodulina, il PYY, l'enterostatina, la ghrelina, il *gastrin-releasing peptide* (GRP), la neuromedina B (NMB) e, verosimilmente, anche il polipeptide pancreatico (PP). Gli ormoni gastrointestinali che vengono prodotti al di fuori del SNC e che regolano il bilancio energetico sono la leptina, l'insulina, il glucagone e l'amilina.

Gli ormoni gastrointestinali hanno recentemente ricevuto una speciale enfasi sulla scorta dell'osservazione che un deficit “dell'azione incretinica” può spiegare, almeno in parte, alcuni aspetti della fisiologia del DMT2 e in particolare le alterazioni della secrezione insulinica. Tale fatto ha indotto a sviluppare mezzi terapeutici atti a sostenere o correggere il deficit incretinico (GLP-1 analoghi e inibitori della dipeptil-peptidasi-4, DPP-4) (20).

Il tratto gastrointestinale e gli ormoni che si liberano in questo distretto rendono conto degli aggiustamenti precoci della glicemia che sono operativi dal momento dell'ingestione di un pasto all'assorbimento dei vari nutrienti, compresi i carboidrati. In effetti, due sono le componenti più importanti che consentono una ottimale risposta al pasto in termini di controllo della glicemia. La prima componente è data dalla necessità di ridurre la produzione epatica di glucosio che serve a mantenere adeguati livelli di glucosio ematico durante il digiuno; la seconda provvede a incrementare l'ingresso e l'utilizzazione del glucosio e degli altri nutrienti a livello dei tessuti insulino-dipendenti e segnatamente a livello del muscolo scheletrico.

La riduzione della produzione epatica di glucosio si ha in seguito all'aumento della secrezione insulinica e della riduzione dei livelli ematici del glucagone. Ambedue questi fenomeni non sono solo regolati dall'aumento dei livelli di glucosio successivi al pasto,

ma anche dalla secrezione di alcuni ormoni e di altri fattori gastrointestinali.

Si deve al gruppo di Creutzfeldt la concettualizzazione, negli anni '70, dell'esistenza di un asse entero-insulare. Oggi sappiamo che questa è una rete di comunicazione molto complicata. Ci sono ormoni sintetizzati e secreti nel tratto gastrointestinale, quali il *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) e il GLP-1, che sono liberati quando i nutrienti entrano nel tratto gastrointestinale. Tali peptidi hanno inoltre profonde interrelazioni con la rete neuropeptidergica presente a livello del SNC e segnatamente a livello ipotalamico che controlla il bilancio energetico (21). Hanno azioni sulla dinamica del tratto gastrointestinale, controllando il tempo di progressione e svuotamento gastrico, ma hanno anche azioni metaboliche periferiche interagendo con gli ormoni pancreatici.

L'effetto incretinico è definito dal rapporto fra la risposta dell'insulina alla somministrazione orale di glucosio e un'infusione endovenosa dell'esoso che produca uguali variazioni glicemiche. Numerosi dati sperimentali indicano che, oltre all'insufficienza della β -cellula e alla resistenza all'insulina, uno dei difetti più rilevanti nella genesi del DMT2 è una diminuzione dell'effetto incretinico per difetti della secrezione o azione degli ormoni gastrointestinali (22).

Il GIP ha un effetto di stimolo sulla secrezione insulinica glucosio-dipendente. Con livelli normali di glucosio l'effetto insulinotropico del GIP diminuisce o sparisce. Il GIP inibisce inoltre lo svuotamento gastrico. L'effetto incretinico è ridotto nel DMT2, con diminuzione dell'attività secretoria di GLP-1, mentre la secrezione del GIP è normale. Il soggetto con DMT2 è inoltre molto resistente agli effetti del GIP e anche alte concentrazioni sono relativamente inefficaci nell'aumentare la secrezione dell'insulina.

Nell' α -cellula pancreatica il proglucagone viene clivato con formazione di glucagone (il prodotto attivo) e di alcuni altri prodotti relativamente inattivi. Nelle cellule L dell'ileo la stessa molecola precursore viene clivata con generazione di almeno tre prodotti: l'oxyntomodulina, il GLP-1 e il GLP-2. Il GLP-1 è una incretina mentre il GLP-2 è un ormone importante per il trofismo del tratto gastrointestinale. Il GLP-1 stimola la secrezione dell'insulina, riduce la secrezione del glucagone in un modo glucosio-dipendente e, almeno in particolari condizioni sperimentali, aumenta la massa β -cellulare. Il GLP-1 induce inoltre un rallentamento dello svuotamento gastrico e riduce l'appetito (23).

Considerazioni conclusive

- L'asse entero-insulare rappresenta un'unità anatomico-funzionale di cruciale importanza nella regolazione del metabolismo intermedio.
- Esso estende la sua influenza a ed è influenzato da altri importanti sistemi di controllo come il SNC (*brain-gut-insular axis*).
- La rete di fattori chiamati in causa a supporto dell'effetto incretinico è di gran lunga più complessa di quanto possa essere descritto dalla fisiologia del GLP-1 e GIP.
- Le variazioni apportate sia farmacologicamente sia chirurgicamente all'asse entero-insulare possono avere importanti ripercussioni fisiologiche e fisiopatologiche sul metabolismo glucidico ed energetico e sulle patologie ad essi correlate (obesità, DMT2, sindrome metabolica).

Effetti della chirurgia bariatrica sugli ormoni gastrointestinali

By-pass gastrico

I dati concernenti l'effetto della chirurgia bariatrica (e in particolare del GBP) sulle concentrazioni plasmatiche di GLP-1 sono univoci e indicano un aumento significativo di questa incretina (24-29). L'incremento post-prandiale di GLP-1 favorisce la sensazione di sazietà e verosimilmente concorre ad aumentare la secrezione insulinica (25). È interessante notare come alcune evidenze sperimentali dimostrino che l'incremento dei livelli circolanti di GLP-1 non è correlato né proporzionale alla perdita di peso corporeo, ma si manifesta precocemente dopo l'intervento chirurgico (27). Inoltre, il calo ponderale dovuto a dieta ipocalorica, seguita per un mese da soggetti affetti da DMT2, non determina un incremento dei livelli di incretine comparabile a quello secondario a GBP, ma molto inferiore. Pertanto, sembrerebbe che sia il by-pass del duodeno e del digiuno prossimale [*foregut hypotesis* (30)], piuttosto che il calo ponderale, a stimolare la secrezione di GLP-1. I livelli di GLP-1 rimangono elevati anche a distanza di un anno dall'intervento chirurgico (31).

I dati sul GIP sono invece contraddittori. Infatti, mentre alcuni studiosi hanno riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di GIP, altri riferiscono che il GIP è ridotto e altri ancora invariato (28, 30, 32).

Diversione bilio-pancreatica

Dopo DBP i livelli circolanti di GLP-1 aumentano e tale dato è stato più volte confermato (33–37). Tuttavia, l'incremento della concentrazione di GLP-1 sembrerebbe minore rispetto a quanto osservato dopo GBP. Al contrario, la secrezione di GIP appare molto ridotta dopo l'intervento di DBP (12, 13) e ciò soprattutto nel caso di soggetti con DMT2 (38). La diminuzione dei livelli circolanti di GIP potrebbe, almeno in parte, spiegare l'aumento della sensibilità insulinica descritta dopo DBP ancor prima che si osservi un significativo decremento ponderale (35). A tal proposito, vi sono dati in letteratura che dimostrano come l'utilizzazione di antagonisti del GIP (come il Pro³-GIP) o l'assenza di recettori del GIP in animali transgenici determinino un netto miglioramento dell'insulino-resistenza, proteggendo gli animali stessi dagli effetti dannosi di una dieta iperlipidica sul metabolismo glucidico (39).

Bendaggio gastrico per via laparoscopica

La letteratura relativa alle modificazioni dei livelli plasmatici di incretine dopo bendaggio gastrico è scarsa e contraddittoria. Infatti, mentre un lavoro riporta che né il GLP-1 né il GIP si modificano in relazione all'intervento (40), l'altro riferisce un incremento del GLP-1 ma non fa menzione del GIP (41).

Effetti della restrizione calorica/calorie ponderale indotti dalla chirurgia bariatrica sul controllo glico-metabolico

Il difetto β -cellulare che conduce all'espressione clinica del DMT2 è l'ultimo di una concatenazione di eventi (insulino-resistenza, lipotossicità, infiammazione, stress ossidativo) che rappresentano la conseguenza fisiopatologica di un bilancio energetico cronicamente positivo con accumulo del surplus calorico, in forma di trigliceridi, nel tessuto adiposo e nelle sedi ectopiche (fegato, muscolo, isole pancreatiche). Qualsiasi tentativo di riportare nella norma il bilancio energetico, con conseguente calo ponderale, si traduce in una significativa riduzione del rischio di sviluppare diabete in soggetti a rischio (43–45) e in un miglioramento o normalizzazione dei valori glicemici in pazienti diabetici (2, 45).

È interessante notare come interventi di restrizione calorica più o meno drastici (*very low calorie diet*, VLCD) in pazienti obesi e diabetici inducano un rapido miglioramento dell'iperglicemia prima che si veri-

fichi un significativo calo ponderale (46–51). In particolare, è stato dimostrato che dopo 6 giorni (700 kcal/die) o 7 giorni (800 kcal/die) viene indotto, rispettivamente, un miglioramento della sensibilità e secrezione insulinica e della produzione epatica di glucosio pari a circa il 50% di quello ottenibile dopo sostanziale calo ponderale (6) e tale miglioramento si associa a una marcata riduzione dei depositi di lipidi intramio-cellulari (51). Risultati analoghi sono stati riportati in soggetti obesi diabetici dopo interventi di chirurgia bariatrica, specie quelli che riducono maggiormente l'introito calorico (5).

Alcune recenti osservazioni potrebbero contribuire a spiegare questi risultati. È stata ad esempio dimostrata l'esistenza di un asse intestino-cervello-fegato che consentirebbe di ridurre la produzione epatica di glucosio in presenza di lipidi nell'intestino prossimale (52). Tale meccanismo potrebbe essere desensibilizzato in presenza di una dieta cronicamente iperlipidica e ripristinato dopo pochi giorni di dieta ipocalorica e ipolipidica.

Più semplicemente potrebbe essere argomentato che la drastica riduzione di energia ingerita giornalmente consentirebbe di invertire il circolo vizioso di una parte dei sistemi che presiedono al mantenimento dell'omeostasi glicidica anche grazie, come detto, al graduale ma significativo depauperamento dei depositi ectopici di grasso. Si ottiene, quindi un miglioramento della sensibilità insulinica periferica ed epatica con riduzione della produzione epatica di glucosio, rimozione di parte della morsa lipo- e glucotossica sulla β -cellula e, probabilmente, miglioramento della disfunzione adipocitaria che rappresenterebbe, a causa della conseguente inespansibilità del tessuto adiposo, il *primum movens* delle alterazioni metaboliche associate (53).

Come descritto nel precedente paragrafo, è stata documentata da diversi autori una variazione dei livelli circolanti di alcuni ormoni gastrointestinali, specie il GLP-1, dopo interventi che escludevano il transito alimentare nel duodeno e nel digiuno prossimale (GBP e DBP). Tali dati hanno indotto a ipotizzare che l'intervento, di per sé, agisca modificando la secrezione di ormoni gastrointestinali con il risultato di aumentare il tono incretinico (30). Una ipotesi alternativa è stata generata nell'animale da esperimento nel quale l'esclusione per via chirurgica dell'intestino prossimale è in grado di stimolare la gluconeogenesi intestinale. L'innalzamento della glicemia portale stimolerebbe un asse neurale fegato-cervello-fegato che aumenterebbe la sensibilità insulinica epatica con con-

seguinte riduzione della produzione epatica di glucosio (54). Al momento, tuttavia, mancano dati che possano avvalorare tali ipotesi in modo certo, così come non è provato che gli interventi bariatrici abbiano un intrinseco effetto antidiabetico al di là della perdita di peso. In effetti, se si guardano le percentuali di remissione del diabete ottenute con le diverse tecniche di chirurgia bariatrica, si può facilmente notare come esse correlino in modo positivo con le percentuali del calo ponderale procurato dalle stesse (2).

Criteri di selezione del paziente diabetico

Nel 1991 furono redatte le prime linee guida *National Institute of Health* (NIH) nella *Consensus Development Conference on Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity* (55) che prendevano in considerazione il ricorso alla chirurgia bariatrica adottando i seguenti criteri:

- pazienti adulti con indice di massa corporea ≥ 40 kg/m² con precedente fallimento per terapie non chirurgiche;
- pazienti adulti con un indice di massa corporea ≥ 35 kg/m² con una o più gravi comorbidità, come DMT2, complicanze cardio-respiratorie, articolari e ridotta qualità della vita, quando la procedura chirurgica non presentava eccessivi rischi;
- per i giovani e gli adolescenti con obesità $>40\%$ non vi erano raccomandazioni all'intervento per insufficienza di studi clinici.

Dal 1991 ad oggi è stata prodotta un'ampia mole di dati ed evidenze scientifiche che, oltre a validare la chirurgia bariatrica per l'obesità grave, hanno sottolineato gli importanti e durevoli effetti sulla "risoluzione" o miglioramento delle manifestazioni cliniche del DMT2 (2). Le linee guida emanate successivamente dalle maggiori società scientifiche americane ed europee (56-58), oltre a confermare i criteri NIH, hanno ampliato l'indicazione alla chirurgia bariatrica in casi selezionati di adolescenti e anziani e confermato che non vi sono sufficienti prove per raccomandare l'intervento con BMI <35 kg/m². Nel 2009, per la prima volta, anche una società diabetologica, quale l'*American Diabetes Association* (ADA), ha inserito il capitolo della chirurgia bariatrica negli Standard di Cura del Diabete (59) con le seguenti raccomandazioni:

- la chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata in pazienti con BMI ≥ 35 kg/m² e DMT2, in particolare

se il raggiungimento di un buon controllo metabolico risulta difficoltoso con lo stile di vita e la terapia farmacologica;

- i pazienti con DMT2 che si sottopongono alla chirurgia bariatrica devono essere seguiti per tutta la vita, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete;
- nei pazienti con DMT2 con BMI <35 kg/m², allo stato attuale, non vi sono sufficienti evidenze scientifiche tali da raccomandare l'intervento, sebbene piccoli trial abbiano dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica.

Ridiscutere l'appropriatezza dei criteri di selezione dei pazienti è oggetto di ampia discussione nella comunità scientifica. In un recente articolo, basato su interviste semistrutturate a un panel di esperti (60), è indicata la necessità di ampliare il range del BMI e dell'età soprattutto in relazione alla severità delle patologie associate. In particolare, è confermato che la chirurgia bariatrica è sempre indicata nei pazienti con BMI ≥ 40 kg/m² di età compresa tra 19 e 64 anni, mentre nei diabetici con BMI >40 e con BMI tra 35 e 39 l'indicazione alla chirurgia bariatrica viene proposta anche in fasce di età comprese tra i 12 e 18 anni e superiori a 64 anni in presenza di HbA_{1c} $>9\%$ e di HbA_{1c} 7-9% al massimo della terapia medica. In pazienti con BMI compreso tra 32 e 34 (età compresa tra 19 e 64 anni) l'unica condizione che indica la chirurgia bariatrica è il diabete con un alto grado di scompenso glicemico (HbA_{1c} $>9\%$), al massimo della terapia medica.

Nella popolazione italiana, come annotato nel registro della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità (61), le percentuali complessive di interventi in età inferiore a 18 anni e superiore a 60 anni sono basse (rispettivamente 0,4% per adolescenti <18 anni, 1,8% tra i 60-65 anni e 0,3% per soggetti con età superiore a 65 anni) e questo riflette una differente epidemiologia e gravità dell'obesità, soprattutto in età adolescenziale, rispetto alle popolazioni USA.

Le controindicazioni specifiche per la chirurgia bariatrica riguardano:

- disturbi psicotici non stabilizzati;
- abuso di alcol e/o dipendenze da sostanze;
- incapacità a partecipare a un follow-up medico prolungato.

La valutazione per l'intervento chirurgico e il follow-up deve essere effettuata da un team multi-disciplinare con comprovata esperienza nella gestione dell'obesità e della chirurgia bariatrica (55-57).

Chirurgia bariatrica nel diabete: barriere, svantaggi, implicazioni economiche e prospettive di salute pubblica

Gli svantaggi della chirurgia bariatrica includono la mortalità e le complicanze perioperatorie, le complicanze a distanza, i deficit nutrizionali e l'ipoglicemia iperinsulinemica. Una recente meta-analisi, condotta su oltre 85.000 pazienti sottoposti a procedure bariatriche, ha riportato una mortalità operatoria (<30 giorni) complessivamente bassa (0,28%) con un rischio dello 0,18% per il bendaggio gastrico, dello 0,33 % per la gastroplastica, dello 0,44 % per il GBP e dello 0,77 % per la DBP.

L'approccio laparoscopico riduce la mortalità operatoria ad eccezione della DBP (1,1%) (62). Tuttavia, i database di *Medicare*, riferiti alla totalità dei pazienti bariatrici e non solo a quelli trattati in centri altamente specializzati, sono meno brillanti e riportano per il GBP una mortalità a 30 giorni pari al 2%. Anche la frequenza di complicanze perioperatorie varia in relazione al tipo di intervento (circa il 2% nel bendaggio gastrico e il 14% negli interventi di GBP e di DBP). La presenza di diabete, l'età >65 anni e la grave obesità sono fattori che aumentano la mortalità e la morbilità perioperatorie (62). Un aspetto importante è quello relativo alla frequenza di reintervento dovuto a complicanze acute (*slipping* nel bendaggio gastrico, ernie interne nel GBP), a complicanze tardive (reflusso gastro-esofageo, stenosi, ulcere sull'anastomosi) o alla ridotta efficacia sulla perdita di peso. I reinterventi sono risultati più frequenti nei pazienti sottoposti a bendaggio gastrico sia per la necessità di regolare il dispositivo sia perché questo intervento, insieme alla gastroplastica, è l'unico a poter essere convertito, in caso di insuccesso terapeutico, in procedure più complesse di tipo malassorbitivo. Dall'analisi complessiva della letteratura emerge che il successo della chirurgia bariatrica dipende da numerosi fattori, quali il grado di obesità e le condizioni cliniche del paziente, la complessità dell'intervento, ma anche l'esperienza e il volume di attività del centro di chirurgia bariatrica e la presenza di un team multidisciplinare dedicato. Le informazioni relative alle complicanze a lungo termine (intolleranze alimentari, *dumping* precoce e tardiva, colelitiasi, ecc.) sono scarse e soprattutto incomplete in quanto, nella maggior parte degli studi, i dati di follow-up non sono disponibili

per oltre il 50% dei pazienti. L'aspetto più critico della chirurgia bariatrica è quello legato all'insorgenza di deficit nutrizionali multipli (vitamine e micronutrienti) che si sviluppano in seguito alla riduzione della superficie assorbente (63). Nella Tabella 1 è schematizzato l'assorbimento dei nutrienti nelle diverse porzioni del tratto gastrointestinale. Su questa base è facilmente intuibile come l'entità dei deficit nutrizionali dipenda dal tipo di intervento, essendo limitata per le procedure restrittive e molto più marcata per quelle malassorbitive (63). La mancata correzione di tali deficit può portare allo sviluppo di anemia, neuropatia, iperomocisteinemia, iperparatiroidismo secondario e osteoporosi. È importante tener conto anche del fatto che nel 10-15% degli interventi malassorbitivi e di GBP permangono delle condizioni di deficit nutrizionale nonostante la supplementazione; in questi casi è necessario ricorrere a un trattamento sostitutivo per via parenterale. Recentemente le Società Scientifiche AACE/TOS/ASMBS hanno elaborato delle linee guida per la prevenzione e gestione degli stati carenziali con indicazioni sul programma di sorveglianza nutrizionale da attuare per le diverse procedure (56). È assolutamente necessario che i pazienti bariatrici siano sottoposti a periodici controlli clinico-strumentali per la valutazione dello stato metabolico-nutrizionale e per la prescrizione delle necessarie supplementazioni. Tali controlli, con cadenza trimestrale nel primo anno dopo l'intervento e successivamente annuale, sono utili sia per il mantenimento nel tempo dei benefici sul peso e sulle comorbilità sia per la prevenzione delle complicanze nutrizionali. Infine, sono stati segnalati casi di ipoglicemia iperinsulinemica in seguito agli interventi di GBP, verosimilmente causati da una eccessiva stimolazione del sistema incretinico (64).

L'analisi del profilo costo-efficacia della chirurgia bariatrica si basa sulla valutazione degli svantaggi, a fronte degli indubbi vantaggi (riduzione del peso e delle comorbilità, miglioramento della qualità della vita, recupero della capacità lavorativa) a cui si aggiunge la stima dei costi economici. Se da una parte si riducono i costi per la gestione del diabete e delle comorbilità, dall'altra vanno messi in conto i costi dell'intervento chirurgico, della terapia sostitutiva con vitamine e sali minerali e del follow-up clinico-nutrizionale. Alcune meta-analisi hanno dimostrato che, in soggetti con BMI >40 kg/m² o in soggetti con BMI

Tabella 1 Siti di assorbimento dei nutrienti, vitamine e sali minerali

Stomaco	Duodeno	Digiuno		Ileo
↑	↑	↑	↑	↑
Acqua	Ferro	Ac. folico	Fosforo	Folati
Alcol	Fosforo	Tiamina	Magnesio	Vit. B12
Rame	Magnesio	Riboflavina	Ferro	Vit. C
Iodio	Rame	Biotina	Zinco	Vit. D
Fluoro	Selenio	Niacina	Manganese	Vit. K
Molibdeno	Ac. folico	Pantotenato	Cromo	Magnesio
Fattore intrinseco	Tiamina	Vit. B6	Molibdeno	Acidi biliari
	Riboflavina	Vit. C	Aminoacidi	
	Biotina	Vit. A, D, E, K	Monosaccaridi	
	Niacina	Calcio	Acidi grassi	
	Vit. A, D, K, E			

>35kg/m² e comorbilità associate (compreso il diabete), le procedure bariatriche hanno un profilo costo-efficacia sicuramente favorevole (65). Nei soggetti obesi diabetici il profilo costo-efficacia della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia medica ottimale del diabete e del rischio cardiovascolare non è stato valutato. L'unico studio disponibile di confronto tra BGR per via laparoscopica e la terapia medica convenzionale ha mostrato un chiaro vantaggio dell'intervento chirurgico in termini di riduzione dei costi e di guadagno in salute (66). Questi dati, tuttavia, necessitano di essere confermati su casistiche più ampie di pazienti con differenti caratteristiche metaboliche e con follow-up più prolungati.

Conclusioni

Diabete e obesità sono spesso associati. È noto che una riduzione del 5-10% di peso corporeo determina un miglioramento dei livelli glicemici, ma è anche esperienza comune la difficoltà di mantenere a lungo il calo ponderale. Una delle conseguenze della ripresa del peso è anche il peggioramento del compenso glicemico. Per questo motivo la chirurgia bariatrica viene percepita oggi come l'unica terapia che permette una riduzione a lungo termine del peso corporeo.

Il workshop "Diabete tipo 2 e chirurgia bariatrica", organizzato dal Gruppo di Lavoro SID e che si è tenuto a Roma nell'aprile 2009, ha affrontato un argomento ultimamente molto dibattuto dalla comunità scienti-

fica internazionale e che ha trovato grande riscontro anche sui media e tra i pazienti affetti da diabete: il miglioramento o addirittura la guarigione del DMT2 dopo intervento di chirurgia bariatrica.

La chirurgia bariatrica permette di ottenere la normalizzazione dei livelli glicemici nei pazienti diabetici trattati, con percentuali di successo del 50-90% in base al tipo di intervento chirurgico effettuato e alle caratteristiche del diabete. In alcuni casi la normalizzazione dei livelli glicemici avviene precocemente (già nei primi giorni dopo l'intervento chirurgico), suggerendo un ruolo degli ormoni gastrointestinali, ma il meccanismo non è del tutto chiarito.

La chirurgia bariatrica, d'altra parte, ha costi elevati nel breve termine e presenta diversi rischi: è vero che le complicanze e la mortalità a breve termine si sono ridotte negli ultimi anni, ma spesso si evidenziano delle complicanze a lungo termine, come deficit di vitamine e minerali, osteoporosi e gravi ipoglicemie.

Il workshop ha visto la partecipazione di esperti nazionali e internazionali in questo campo e ha permesso di dibattere i "pro" e i "contro" della terapia bariatrica e soprattutto di mettere a confronto esperienze di centri nazionali e internazionali. Le conclusioni, che saranno riportate in una *Consensus*, hanno stabilito che la chirurgia bariatrica è efficace nel determinare un miglioramento e in alcuni casi la completa guarigione (glicemia nei limiti della norma in assenza di terapia) del DMT2 nei pazienti con obesità grave (BMI >35 kg/m²). Tuttavia, bisogna considerare che

dopo l'intervento è necessario un follow-up che dura tutta la vita.

I meccanismi che, in aggiunta alla perdita di peso, determinano un miglioramento/cura del DMT2 non sono ancora del tutto noti e soprattutto non è ancora chiaro quali pazienti diabetici possano trovare un maggior beneficio in termini di remissione della malattia dopo l'intervento chirurgico.

Pertanto, ulteriori studi sono indispensabili per individuare le caratteristiche del paziente diabetico (in termini di gravità dell'obesità, durata della malattia, funzione pancreatica residua) che servano a predire la remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica.

Bibliografia

- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741-752, 2007.
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122: 248-256.e5, 2009.
- Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 150: 94-103, 2009.
- U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 44: 1249-1258, 1995.
- Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 514-520, 2009.
- Kelley DE, Wing R, Buonocore C, et al. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1287-1293, 1993.
- Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 52: 1098-1103, 2003.
- Rubino F. Bariatric surgery: Effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 497-507, 2006.
- Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 574-579, 2008.
- Pories WJ, MacDonald KG. The surgical treatment of morbid obesity. *Curr Opin Gen Surg* 195-205, 1993.
- Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, et al. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: A 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 28: 2703-2709, 2005.
- Farrell TM, Haggerty SP, Overby DW, et al. Clinical application of laparoscopic bariatric surgery: An evidence-based review. *Surg Endosc* 23: 930-949, 2009.
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 299: 316-323, 2008.
- Silecchia G, Boru C, Pecchia A, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 16: 1138-1144, 2006.
- Rosenthal R, Li X, Samuel S, et al. Effect of sleeve gastrectomy on patients with diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2008 Nov 18. [Epub ahead of print].
- Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4227-4231, 2003.
- Anthone GJ. The duodenal switch operation for morbid obesity. *Surg Clin North* 85: 819-833, 2005.
- Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 55: 2025-2031, 2006.
- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 117: 13-23, 2007.
- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 117: 24-32, 2007.
- Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 132: 2116-2130, 2007.
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46-52, 1986.
- Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, et al. Clinical review: The extra-pancreatic effects of GLP-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1843-1852, 2009.
- Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, et al. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* 70: 1-4, 2004.
- le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 243: 108-114, 2006.
- Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. 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* 244: 741-749, 2006.
- Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2479-2485, 2008.
- Laferrère B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1709-1716, 2007.
- Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, et al. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* 16: 298-305, 2008.
- Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care* 31: S290-S296, 2008.
- Laferrère B, Tran H, Egger JR, et al. The increase in GLP-1 levels

- and incretin effect after Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGBP) persists up to 1 year in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Obesity* 15: 7, 2007.
32. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 240: 236–242, 2004.
 33. Gianetta E, Bloom SR, Sarson DL, et al. Behavior of plasma insulin and GIP in obese patients subjected to biliopancreatic bypass. *Boll Soc Ital Biol Sper* 56: 1922–1928, 1980.
 34. Patriiti A, Facchiano E, Sanna A, et al. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg* 14: 840–848, 2004.
 35. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 55: 2025–2031, 2006.
 36. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 32: 375–380, 2009.
 37. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 574–579, 2008.
 38. Mingrone G, Nolfi G, Castagneto Gissey G, et al. Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia* 52: 873–881, 2009.
 39. Irwin N, Hunter K, Flatt PR. Comparison of independent and combined chronic metabolic effects of GIP and CB1 receptor blockade in high-fat fed mice. *Peptides* 29: 1036–1041, 2008.
 40. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg* 18: 1089–1096, 2008.
 41. Carroll JF, Franks SF, Smith AB, et al. Visceral adipose tissue loss and insulin resistance 6 months after laparoscopic gastric banding surgery: A preliminary study. *Obes Surg* 19: 47–55, 2009.
 42. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350, 2001.
 43. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002.
 44. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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* 27: 155–161, 2004.
 45. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 917–925, 1985.
 46. Hughes TA, Gwynne JT, Switzer BR, et al. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am J Med* 77: 7–17, 1984.
 47. Felber JP, Meyer HU, Curchod B, et al. Effect of a 3-day fast on glucose storage and oxidation in obese hyperinsulinemic diabetics. *Metabolism* 30: 184–189, 1981.
 48. Wall JR, Pyke DA, Oakley WG. Effect of carbohydrate restriction in obese diabetics: Relationship of control to weight loss. *Br Med J* 1: 577–578, 1973.
 49. Greenfield M, Kolterman O, Olefsky J, Reaven G. The effect of ten days of fasting on various aspects of carbohydrate metabolism in obese diabetic subjects with significant fasting hyperglycemia. *Metabolism* 27: 1839–1852, 1978.
 50. Jazet IM, Schaart G, Gastaldelli A, et al. Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 51: 309–319, 2008.
 51. Lara-Castro C, Newcomer BR, Rowell J, et al. Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 57: 1–8, 2008.
 52. Wang PY, Caspi L, Lam CK, et al. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature* 452: 1012–1016, 2008.
 53. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol* 6: e237, 2008.
 54. Troy S, Soty M, Ribeiro L, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 8: 201–211, 2008.
 55. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 55 (Suppl. 2): 615S–619S, 1992.
 56. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, Spitz AF, Apovian CM, Livingston EH, Brolin R, Sarwer DB, Anderson WA, Dixon J. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocrine Practice* 14 (Suppl. 1): 1–83, 2008.
 57. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, Garcia Caballero M, Guisado Macias JA, Mittermair R, Morino M, Msika S, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EA; European Association for Endoscopic Surgery. Obesity Surgery: Evidence based guidelines of European association for Endoscopic surgery EAES. *Surg Endosc* 19: 200–221, 2005.
 58. Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obes* 31: 569–577, 2007.
 59. Standards of Medical Care in Diabetes – American Diabetes Association. *ADA. Diabetes Care* 32 (Suppl. 1): S25, 2009.
 60. Yermilov I, McGory ML, Shekelle PW, et al. Appropriateness Criteria for Bariatric Surgery: Beyond the NIH Guidelines. *Obesity* 2009 Apr 2. [Epub ahead of print].
 61. Linee guida S.I.C.O.B. http://www.sicob.org/Linee_guida.pdf

62. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 142: 621–635, 2007.
63. Shikora SA, Kim JJ, Tarnoff M. Nutrition and gastrointestinal complications of bariatric surgery. *Nutr Clin Pract* 22: 29–40, 2007.
64. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 353: 249–254, 2005.
65. Salem L, Jensen CC, Flum D. Are bariatric surgical outcomes worth their cost? A systematic review. *J Am Surg Coll* 200: 270–278, 2005.
66. Keating CL, Dixon JB, Moodie M, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: Modeled lifetime analysis. *Diabetes Care* 32: 567–574, 2009.

