

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Chirurgia bariatrica per la cura del diabete

Partecipanti

Antonio E. Pontiroli

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi
Divisione di Medicina 2, Ospedale San Paolo, Milano

Carlo Maria Rotella

Sezione di Malattie del Metabolismo e Diabetologia, Divisione di Endocrinologia
Università degli Studi e A.O. Careggi, Firenze

1) Chirurgia bariatrica. Più rischi o più benefici?

► **Antonio E. Pontiroli:** nell'obesità un calo significativo di peso ha svariati effetti positivi sul metabolismo glucidico e lipidico e sulla pressione arteriosa. Sfortunatamente la terapia dietetica - con e senza supporto psicologico - è inefficace nel lungo periodo in quanto l'obesità, salvo qualche eccezione, quasi invariabilmente ricompare (1).

La prevalenza dell'obesità - e in particolare di quella grave (grado III o morbigena) - sta aumentando in modo preoccupante; questo fatto, anche per le considerazioni precedenti, aiuta a capire la diffusione crescente della chirurgia bariatrica che rappresenta un tentativo di rendere il calo di peso un evento duraturo. Negli ultimi anni il numero di interventi è più che raddoppiato rispetto al passato (1).

Trattandosi di un intervento chirurgico, il primo quesito da porsi è il rischio di mortalità e morbilità legato a esso. Dall'insieme dei dati della letteratura è noto che il rischio di mortalità peri-operatoria è diversa con bendaggio gastrico, con gastroplastica verticale e con by-pass gastrico (0,05% vs. 0,50 e 0,31%) (1). Il palloncino intragastrico è in genere ben tollerato, pur con rari casi di gravi effetti collaterali (1). Il Registro Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Bariatrica riporta, nel periodo 1996-2006, 13871 interventi (bendaggio gastrico laparoscopico, LAGB; gastroplastica verticale, VBG; by-pass gastrico, GBP; diversione bilio-pancreatica, BPD; by-pass bilio-intestinale, BIBP) e conferma i dati prima esposti, quali una mortalità a 60 giorni di 0,1% per LAGB, di 0,15% per VBG, di 0,54% per GBP e di 0,8% per BPD. La causa più comune di morte (38%) è l'embolia polmonare (2). Secondo criteri attuali, quindi, la mortalità operatoria è bassa. Complicanze a lungo termine degli interventi chirurgici sono state poco descritte (3), anche se si pensa che, con il passare del tempo, l'efficacia di interventi, quali LAGB e GBP sia destinata a diminuire, forse per una dilatazione progressiva della parte prossimale dello stomaco (4).

D'altronde, gli studi con sufficiente durata del follow-up mostrano una consistente riduzione della mortalità e della morbilità nei soggetti operati rispetto a quelli che non hanno subito intervento chirurgico; almeno cinque lavori indicano una diminuzione della mortalità nei pazienti operati rispetto a quelli di controllo e si tratta di studi su popolazioni generali o su pazienti diabetici (5-9). Due studi di questi, pubblicati nel 2007, mostrano una signi-

ficativa riduzione della mortalità in generale e, in particolare, di quella legata a diabete, malattie cardiovascolari e cancro, mentre la mortalità per suicidio e per cause violente non si riduce o addirittura aumenta (8, 9). Situazioni antecedenti all'intervento possono non risolversi e il profilo psicologico e psichiatrico dei pazienti è stato studiato solo di rado in modo adeguato (10), per cui i motivi di tali insuccessi non sono al momento chiari.

🔊) **Carlo Maria Rotella:** per poter rispondere a questa domanda occorre considerare attentamente gli elementi che sono a disposizione in letteratura su questo argomento. L'obesità è una malattia cronica e mortale tanto che per poter far diagnosi si ricorre alla valutazione dell'indice di massa corporea (BMI), nella definizione del quale l'elemento di categorizzazione è rappresentato dall'aumento percentuale di mortalità (11). Quando si entra nel merito delle complicanze dell'obesità che determinano questo aumento di mortalità, si può rilevare come l'obesità viscerale sia responsabile delle complicanze metaboliche: diabete mellito tipo 2 (DMT2), iperlipoproteinemia, ipertensione arteriosa, iperuricemia e gotta. L'insieme di questi fattori determina un considerevole aumento del rischio di sviluppare malattie cardio e cerebrovascolari nei pazienti obesi. L'obesità sottocutanea è invece la causa di tutta una serie di altre malattie, quali cancro, disturbi della sfera sessuale, osteoartrite, insufficienza renale cronica, OSAS (*Obstruction Sleep Apnea Syndrome*) e calcolosi della colecisti. Se è relativamente facile determinare la percentuale del rischio di sviluppare queste condizioni morbose in una popolazione di pazienti obesi (che per definizione sono pazienti cronici e pertanto lo stato di malattia si è mantenuto per lungo tempo), è molto più difficile determinare con accuratezza la capacità degli interventi terapeutici atti a revertire tali condizioni morbose nel lungo termine. Questo è dovuto a due ordini di fattori: il primo è legato al fatto che per le complicanze metaboliche esistono dei marker biomorali o strumentali che permettono di monitorare, anche nel breve termine, la modificazione delle condizioni cliniche del paziente mentre, per le altre complicanze dell'obesità, questo non è per lo più possibile ed occorrono tempi molto lunghi per verificare gli effetti benefici della terapia. Qui cominciano ad apparire i limiti del paragone tra i due tipi di interventi proposti. Infatti, la terapia medica è stata basata per anni sulla sola dieta che ha ampiamente messo in luce i suoi limiti di efficacia nel lungo termine, il primo dei quali consiste nel fatto che la sola restrizione calorica determina una riduzione del metabolismo e, pertanto, della efficacia dell'intervento. Di questo non solo esistono evidenze cliniche, ma anche e soprattutto dimostrazioni sperimentali (12). Ci sono interventi medici più complessi per l'approccio al problema dell'obesità che integrano la restrizione calorica con un adeguato aumento dell'attività fisica, il tutto implementato con tecniche di induzione alla modificazione del comportamento di derivazione cognitivo-comportamentale. Anche se questi interventi si sono rivelati più efficaci della sola restrizione dietetica, la durata della loro efficacia è purtroppo ancora limitata nel tempo (13). Per questo, e per altri motivi, non esistono lavori sperimentali che dimostrino l'efficacia di una terapia medica dell'obesità nel lungo termine. Al contrario, gli interventi di chirurgia bariatrica, essendo in qualche modo più definitivi nel loro impianto terapeutico, hanno una maggiore probabilità di mostrare la loro efficacia nell'ottenere dei risultati di più lunga durata. A dispetto di questo, si è dovuto attendere più di 15 anni per poter valutare i risultati sulla mortalità dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica da parte del più largo studio su questo argomento: lo *Swedish Obese Subjects Study* (SOS) (8). In prima istanza occorre rilevare che la mortalità è stata ridotta in maniera significativa, rispetto ai controlli, solo nella coorte dei pazienti con BMI superiore a 45 e per un periodo di 18 anni di osservazione (8). Tra i vari tipi di intervento proposti, quello che ha mostrato una maggiore efficacia nell'indurre e nel mantenere una riduzione di peso per 15 anni si è rivelato il by-pass gastrico, con risultati significativamente migliori di quelli ottenuti con il *banding*. Questo dimostra che il rapporto efficacia/invasività è a favore degli interventi più altamente mutilanti ed irreversibili (8). Quando si cerca di valutare l'entità della riduzione di mortalità nei pazienti trattati con chirurgia bariatrica, paragonandola all'entità del calo del BMI, si può rilevare come, sulla base della riduzione del peso, ci si dovrebbe aspettare una diminuzione della mortalità di circa il 40%, mentre quella effettivamente ottenuta è del solo 20% (14). Varie sono le ipotesi per spiegare il fenomeno: in primis i possibili effetti negativi della chirurgia bariatrica, come ad esempio un'eccessiva perdita di massa muscolare, potrebbero attenuare il vantaggio del calo ponderale. Inoltre, i vantaggi metabolici della perdita di peso si osservano soprattutto per calo ponderale lieve-moderato; l'ulteriore perdita di peso ha effetti modesti e, parallelamente, si assiste ad una inversione della tendenza a ridurre la mortalità (15). Un calo ponderale marcato o molto rapido potrebbe determinare effetti negativi che in parte bilanciano i vantaggi della perdita di peso.

2) Intervento estetico o intervento in grado di influenzare il rischio di malattia/morte?

🔊) **Antonio E. Pontiroli:** l'intervento viene posto sulla base di un *agreement* tra chirurgo, medico, psicologo e psichiatra (16, 17). Da queste premesse non c'è spazio per interventi di tipo estetico. Occorre invece precisare quali sono i meccanismi attraverso cui la chirurgia può migliorare la prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*.

L'obesità, specialmente se di lunga durata, è ora riconosciuta come fattore di rischio maggiore per malattie cardiovascolari e per una ridotta aspettativa di vita; nell'obesità sono presenti – e tra loro correlate – insulino-resistenza, anomalie metaboliche (alti livelli di trigliceridi, insulinemia e glicemia, ridotti livelli di colesterolo HDL), flogosi sub-clinica, disfunzione endoteliale, steatosi epatica e ipertono simpatico (1). Queste alterazioni sono direttamente causate dall'aumento del tessuto adiposo che, infiltrato dai macrofagi, diventa un organo infiammatorio liberando diverse sostanze (adipochine) che mediano la comparsa di DMT2, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra e arteriosclerosi accelerata. Inoltre l'aumento di leptina, proporzionale all'incremento di peso, è considerato un fattore di rischio aggiuntivo (1, 18).

La perdita di peso ottenuta con chirurgia bariatrica migliora l'insulino-resistenza, la disfunzione endoteliale, l'ipertono simpatico e riduce i livelli circolanti di adipochine, leptina, PAI-1, molecole di adesione e globuli bianchi (1). Questi effetti si osservano sia con gli interventi di tipo restrittivo sia di tipo malassorbitivo, in genere in proporzione all'entità del dimagrimento (19). Da notare che i miglioramenti sono correlati alla perdita di massa grassa, non di quella magra (20); inoltre, con la chirurgia bariatrica si assiste a una perdita maggiore di grasso viscerale rispetto a quella di grasso sottocutaneo (1). Una delle modifiche cliniche più rapide consiste nella riduzione/scomparsa delle apnee notturne (fattore di rischio, tra l'altro, per l'ipertrofia ventricolare destra) (21), mentre la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (fattore di rischio per lo scompenso cardiaco congestizio) richiede un calo ponderale più evidente e la contemporanea riduzione della pressione arteriosa (22). Va infine ricordato il significativo miglioramento della qualità della vita riportato in molti studi e indagato con questionari appositi (1).

🔊) **Carlo Maria Rotella:** non è assolutamente pensabile che la chirurgia bariatrica possa essere presa in considerazione come intervento estetico per il semplice motivo che questo tipo di interventi ha in generale una mortalità postoperatoria che, pur non essendo elevata, è sicuramente superiore a quella della media degli interventi chirurgici di medicina estetica eseguiti in ambienti ospedalieri. I dati del registro italiano di chirurgia bariatrica riportano una mortalità entro 6 giorni dall'intervento dello 0,25%. Essa è influenzata da vari fattori, quali il tipo di intervento, la necessità di ricorrere ad un intervento aperto, un tempo più lungo di intervento, le comorbilità del paziente e il volume di interventi effettuati dal centro (2). Peraltro, lo studio SOS riporta una mortalità entro 90 giorni dall'intervento doppia rispetto al gruppo di controllo (anche se in un numero limitato di pazienti). Questo dato sicuramente deve essere meditato ed interpretato alla luce delle molteplici complicanze postoperatorie, caratteristica di questi interventi, che comunque rappresentano un ulteriore problema per la metodologia di approccio (8). Sicuramente la chirurgia bariatrica è in grado di curare in maniera significativa le complicanze metaboliche dell'obesità viscerale sia nel breve (2 anni) sia nel lungo termine (10 anni) (4). Per contro, è doveroso sottolineare che analoghi risultati si possono ottenere (anche nel medio termine: 4–5 anni) con un cambiamento dello stile di vita che produca una riduzione di più del 10% del peso iniziale, specie se rinforzato dall'uso di farmaci (23, 24). In aggiunta occorre ricordare che l'adozione di alcune misure dietetiche, come ad esempio la dieta mediterranea, è in grado di ridurre in maniera significativa il rischio cardiovascolare e la mortalità ad esso associata e di diminuire il basso grado di infiammazione correlato con l'obesità viscerale (25–29). Per aiutare la comprensione e la diffusione di questo messaggio, in Figura 1 è riportato un classico esempio di dieta mediterranea – ideato dall'autore – che può servire come base per un approccio di educazione alimentare. Se si valutano quindi le possibilità terapeutiche a disposizione, l'intervento di chirurgia bariatrica può rappresentare un'opzione per ridurre la morbilità dovuta alle complicanze metaboliche dell'obesità, ma non presenta dei particolari benefici che non vengano anche offerti dalla terapia medica, se intesa non come sola restrizione calorica, ma come approccio multifattoriale al problema.

3) Chirurgia bariatrica per tutti gli obesi o con indicazioni?

►) **Antonio E. Pontiroli:** la chirurgia bariatrica, che rappresenta un tentativo di ottenere un calo di peso duraturo, è indicata in pazienti con obesità di grado III, con età tra 18 e 65 anni, almeno 5 anni di malattia e dimostrazione di fallimento di tentativi non chirurgici di controllo del sovrappeso. Sono anche richieste: diagnosi di obesità primaria (cioè non secondaria a malattie endocrine); assenza di malattie psichiatriche e psicologiche o di abuso di sostanze alcoliche; provata capacità di comprendere la natura dell'intervento e di soddisfare le necessarie regole di comportamento prima, durante e dopo di esso. Queste sono in sintesi le linee guida tracciate nel 1991 nella *Consensus Conference del National Institutes of Health (NIH)* che indicano l'opzione della chirurgia bariatrica per soggetti con BMI >40 kg/m² (obesità morbigena o di classe III) o per BMI >35 kg/m² (obesità di classe II) con comorbidità associate (complicanze cardiopolmonari, DMT2, ipertensione arteriosa, osteoartrite, dislipidemia o *sleep apnea* (16).

Nel 1999 in Italia furono stilate le linee guida per il trattamento dell'obesità (LiGIO '99) che indicano i limiti ponderali per la prescrizione farmacologica (BMI ≥30 kg/m² o BMI ≥27 kg/m² con comorbidità associate) e quelli per la chirurgia bariatrica, simili a quelli del NIH.

In entrambe le linee guida, così come nelle successive, sono incluse raccomandazioni sulla necessità di modificare lo stile di vita (aumento dell'attività fisica e modifiche dietetiche) prima dell'intervento di chirurgia bariatrica.

La meta-analisi di Buchwald (19) ha considerato molti studi su interventi di chirurgia bariatrica evidenziando un significativo miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico e dell'ipertensione arteriosa nei soggetti sottoposti a intervento, dati confermati anche dallo studio SOS, dove a 10 anni si osserva una remissione significativa di diabete e iperuricemia nel gruppo trattato rispetto a quello in terapia convenzionale (4).

Nuove linee guida europee (*European Association for Endoscopic Surgery, EAES*) (17) e americane (*American Society for Bariatric Surgery, ASBS*) (30) hanno diminuito i limiti ponderali includendo, quindi, pazienti con obesità di classe I (BMI tra 30 e 35 kg/m²) con associate comorbidità in grado di essere curate o migliorate dalla perdita di peso.

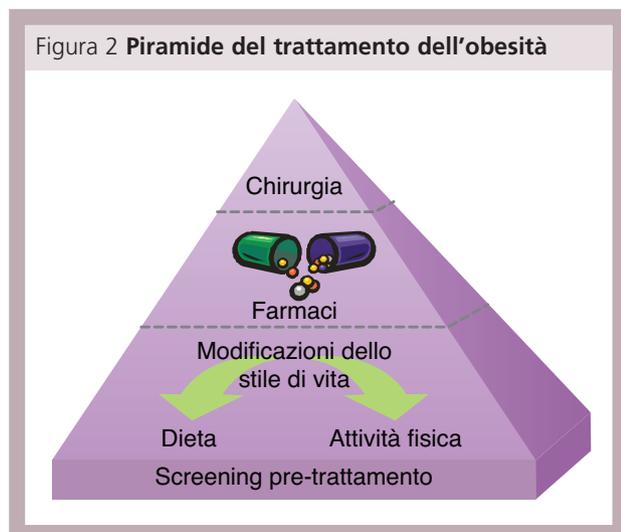
Studi recenti mostrano che risultati simili in termini di risoluzione/miglioramento delle condizioni di morbilità si ottengono in soggetti con questi limiti ponderali (31-33).

Le evidenze che si stanno accumulando sull'efficacia della chirurgia bariatrica a lungo termine e sul relativamente ridotto rischio operatorio (vedi sezione su chirurgia bariatrica più rischi o più benefici) porteranno, verosimilmente, a ulteriori riduzioni dei limiti ponderali per l'inclusione dei pazienti nelle procedure di chirurgia bariatrica.

►) **Carlo Maria Rotella:** da quanto detto, fino ad ora mi pare evidente che la chirurgia bariatrica non possa rappresentare un approccio iniziale al problema obesità. Vi è un largo consenso nella comunità scientifica internazionale della necessità di una gradualità dell'approccio. In Figura 2 è rappresentata la Piramide del Trattamento dell'Obesità. Partendo dal presupposto che la motivazione è il primo motore per un meccanismo di cambiamento

Figura 1 La dieta mediterranea





dello stile di vita, alla base della piramide occorre mettere una valutazione pre-trattamento per tutti i pazienti, eventualmente anche con l'utilizzo di test psicometrici che aiutino l'operatore a conoscere meglio il paziente ed a rinforzare l'aderenza al trattamento.

Il corpo centrale del trattamento deve essere basato sull'utilizzo di tecniche che aiutino il paziente ad effettuare un cambiamento dello stile di vita. Delle due componenti dell'intervento terapeutico, l'attività fisica ha assunto un ruolo molto più rilevante rispetto al passato e una implementazione di uno stile di vita più attivo deve precedere l'applicazione della restrizione alimentare. Numerose osservazioni di carattere epidemiologico indicano che i soggetti che svolgono una regolare attività fisica presentano una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari (fatali e non) e in generale di mortalità per qualunque causa

rispetto ai soggetti sedentari. Anche se il tipo, la durata e l'intensità dell'esercizio fisico dovrebbero essere ritagliati sulla base delle esigenze del singolo individuo secondo appropriate tabelle di allenamento, possiamo affermare che svolgere attività fisica aerobica, come camminare a passo svelto (3/4 km/h) per 60 minuti o andare in bicicletta almeno 50 minuti a una velocità di 20 km/h (mantenendo la frequenza cardiaca inferiore a 120 battiti al minuto) rappresenta un adeguato programma terapeutico finalizzato ad aumentare il dispendio energetico giornaliero, favorendo in tal modo la correzione dell'eccesso ponderale. L'attività fisica regolare si associa ad un aumento del 20-30% dei livelli di colesterolo HDL (comunemente definito buono) e a una riduzione significativa della pressione arteriosa e di marker infiammatori circolanti, come proteina C reattiva, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , fibrinogeno e interleuchina (IL)-6. Nonostante le informazioni attualmente disponibili siano numerose e concordanti, è noto che nei paesi industrializzati il livello di attività fisica è in costante declino, specie nelle fasce di età infantile e adolescenziale. L'eccessivo uso della televisione tra 5 e 15 anni si associa, in età adulta, a una maggiore probabilità di sviluppare obesità, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e abitudine tabagica. Ma cosa significa svolgere un'attività fisica aerobica? Un esercizio di tipo aerobico implica un'attività moderata che utilizza ossigeno per fornire l'energia necessaria alla contrazione muscolare. Si parla di lavoro aerobico, infatti, quando l'intensità dell'esercizio è leggera - o al massimo moderata - come durante la corsa lenta, la camminata veloce, il nuoto prolungato, la bicicletta su percorso pianeggiante, la cyclette e la pedana. Quello che è più importante rammentare, a proposito della capacità di indurre *hard end-points* sulla salute da parte della attività fisica, è che i pazienti che mostrano elevata capacità di svolgere un esercizio fisico (>8 *mets*) presentano una minore mortalità rispetto a quelli che ne mostrano una bassa (<5 *mets*) per un periodo di osservazione di 14 anni. Dei più attivi ne muore solo il 10%, mentre dei meno attivi il 50% (34).

I farmaci devono essere visti come importanti aiuti per mantenere il paziente aderente al programma terapeutico, attraverso la loro capacità di migliorare i risultati in termini di perdita di peso, ma non possiamo dire che essi possano rappresentare una soluzione indipendente al raggiungimento della perdita di peso.

La chirurgia bariatrica è una opzione in più per i pazienti con obesità grave che non hanno risposto ad interventi di terapia meno intensiva. Il numero dei pazienti obesi che richiede un diverso tipo di trattamento diminuisce progressivamente nella parte alta della piramide.

4) Chirurgia bariatrica: soluzione iniziale o soluzione finale?

🔊 **Antonio E. Pontiroli:** attualmente la chirurgia bariatrica è vista come "l'ultima risorsa" dopo una serie di tentativi dietetici e/o comportamentali senza successo (1, 16, 17, 30). Queste premesse fanno sì che l'intervento

venga effettuato quando già sono presenti le complicanze dell'obesità (diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra). In queste condizioni si osserva comunque una riduzione della prevalenza delle complicanze e ciò porta a un'aspettativa di vita migliore per i pazienti sottoposti a intervento rispetto a quelli in trattamento dietetico.

Ci si può quindi chiedere cosa potrebbe accadere se l'intervento chirurgico venisse effettuato in una fase più precoce nella storia naturale della malattia. Si sa infatti che la durata dell'obesità, più che l'obesità stessa, è un fattore di rischio significativo per la comparsa delle complicanze, tanto che si può calcolare che, dopo 25 anni di durata dell'obesità, il 50% dei pazienti diventa diabetico (35). D'altronde, più di un'esperienza indica che la chirurgia bariatrica previene la comparsa di nuovi casi di diabete e anche di ipertensione arteriosa (4, 15, 23); questi studi mostrano, tra l'altro, una riduzione del rischio relativo di sviluppare diabete nettamente superiore a quella che si osserva in studi di prevenzione non-chirurgica, basati sull'uso di farmaci e sulla modifica dello stile di vita (23, 37-40).

Possiamo quindi capire che, visti i benefici e l'avanzamento delle tecniche operatorie, con il passare degli anni le linee guida hanno indicato un'importante riduzione dei limiti ponderali per l'accesso alla pratica chirurgica (12, 18). Si deve anche tener conto del fatto che esistono diverse tecniche chirurgiche, da quelle meno invasive (palloncino intragastrico), a quelle mini-invasive e reversibili (LAGB) e a quelle più efficaci, più invasive e irreversibili (VBG, GBP, BIBP, BPD) (1). Questa disponibilità di tecniche può aiutare nella scelta dell'approccio più indicato per il singolo paziente.

Un'altra considerazione dovrebbe prevalere: da più parti si sottolinea che il ripetersi di perdita e riguadagno di peso, come si osserva nei pazienti sottoposti a dieta, sia di per sé fattore di rischio per malattie cardiovascolari (41). Un precoce intervento dovrebbe porre i pazienti al riparo da queste eventualità. Infine, anche se saggiamente tutte le linee guida suggeriscono che l'intervento dovrebbe essere preceduto da tentativi dietetici, ci si dovrebbe chiedere quali siano le reali possibilità di aderire a raccomandazioni per aumentare l'attività fisica, più che per ridurre l'introito alimentare, per un soggetto con obesità morbigena, magari con complicanze osteo-articolari.

🔊 **Carlo Maria Rotella:** la Società Italiana di Chirurgia Bariatrica ha codificato una serie di indicazioni e controindicazioni per la chirurgia bariatrica che sono per lo più condivise dalle altre Società Scientifiche del settore endocrino-metabolico.

Indicazioni:

- BMI >40 kg/m²
- BMI >35 kg/m² + alto rischio per cardiopatia ischemica (*coronary heart disease*, CHD)
- Età 18-60 anni
- Obesità presente da oltre 5 anni
- Ripetuti fallimenti alla terapia "medica"
- Pazienti in grado di seguire un follow-up a lungo termine (motivazione)

Controindicazioni:

- Obesità secondaria trattabile
- Elevato rischio anestesilogico
- Condizioni generali compromesse tali da ridurre significativamente l'aspettativa di vita
- Gravi patologie psichiatriche
- Abuso di alcol o droga
- Disturbi del comportamento alimentare

Alla luce dei risultati dell'SOS (8), mi sembrerebbe opportuno, all'interno delle indicazioni, elevare i *cut-off* di BMI in quanto, come ho già detto, questo studio ha mostrato come la mortalità nei pazienti trattati è stata ridotta in maniera significativa, rispetto ai controlli, solo nella coorte dei pazienti con BMI superiore a 45 e per un periodo di 18 anni di osservazione. Appare dunque irrimandabile che questo sia un argomento di discussione a livello congressuale, senza prendere in esagerata considerazione l'opinione dei singoli esperti. Vorrei peraltro sottolineare che la chirurgia bariatrica potrebbe rappresentare (ad oggi) una indicazione importante per quei pazienti grandi obesi con gravi complicanze osteoarticolari o con importante ereditarietà per tumori (es. colon-retto). Di queste compli-

canze dell'obesità si fa poca menzione, ma sono quelle che trarrebbero maggior benefici da una perdita di peso relativamente più rapida.

5) Chirurgia bariatrica: la cura del diabete per tutti?

🔊 **Antonio E. Pontiroli:** una significativa diminuzione del peso corporeo riduce la prevalenza del diabete, qualunque siano i mezzi per ottenere il calo ponderale. Vari autori, utilizzando diverse tecniche chirurgiche (4, 20, 42–45), dimostrarono una riduzione dei casi di diabete pre-esistenti. Una revisione sistematica della letteratura (19) mostra che i risultati sono poi stati confermati in vari studi. Anche con il palloncino intra-gastrico si è osservato, anche se in via temporanea, lo stesso effetto (1). In particolare, con la diversione bilio-pancreatica si assiste alla completa scomparsa, nella quasi totalità dei casi, delle varie componenti della sindrome metabolica (45). In alcuni studi erano presenti gruppi di controllo trattati con terapia dietetica tradizionale (4, 20).

Un significativo calo ponderale è anche in grado di prevenire la comparsa di nuovi casi di diabete; questo è stato osservato dopo GBP, LAGB e VBG (4, 20, 36).

I criteri utilizzati per definire la comparsa/scomparsa di diabete sono diversi in letteratura; si va dai questionari utilizzati nello studio SOS (4), alla glicemia a digiuno, all'emoglobina glicata (4, 43–45), fino al carico orale di glucosio (20, 44).

I meccanismi con cui si attua questa protezione sono probabilmente più di uno. Se da un lato (chirurgia restrittiva) è importante la riduzione ponderale (cui fa seguito la riduzione della resistenza insulinica, seguita da una riduzione della secrezione insulinica (46)), nella chirurgia malassorbitiva si osserva, ancora prima della riduzione del peso, un aumento della secrezione di *glucagon-like peptide* (GLP)-1 e di insulina e una riduzione della secrezione di *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) (47, 48).

In tempi recenti sono stati condotti studi in pazienti con diabete e con limiti di BMI inferiori a quelli della NIH *Consensus Conference* del 1991. Anche in questi pazienti, in studi aperti, controllati o randomizzati, si è assistito a una significativa riduzione della prevalenza di diabete (31–33).

Gli studi ci hanno insegnato che, per ridurre la mortalità cardiovascolare e generale nel DMT2, è indispensabile controllare l'iperglicemia, ma è anche richiesto il controllo dell'ipertensione arteriosa e, possibilmente, degli altri fattori di rischio. Nei pazienti obesi con DMT2 lo studio UKPDS 34 (49) dimostra una riduzione del rischio relativo di morte del 36%, lo studio PROACTIVE (50) una riduzione del rischio relativo (*main secondary end-point*) del 16% e lo STENO 2 (51) del 46%.

Gli studi di chirurgia bariatrica, in popolazioni di età inferiore, mostrano una mortalità nel gruppo di controllo nettamente minore (attorno al 5% in 5–7–10 anni) e una riduzione del rischio relativo dal 24 al 90% (7–9); la mortalità in questi studi è però decisamente superiore se si considerano i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (24% a 10 anni), con riduzione del rischio relativo del 24%. Uno studio in pazienti diabetici obesi mostra una mortalità nel gruppo di controllo del 28% in 6 anni (paragonabile quindi all'UKPDS 34) e una riduzione del rischio relativo nei pazienti operati del 66% (5). Saranno necessari, ovviamente, altri studi che confermino la capacità della chirurgia bariatrica di prevenire le complicanze del diabete – e soprattutto quelle cardiovascolari – nei pazienti obesi con DMT2.

Si pone quindi una riflessione, basata sulle evidenze fin qui ottenute: nella visione attuale il diabete è visto come malattia cronica in cui l'ottimizzazione della terapia è considerata come l'unico mezzo per minimizzare le complicanze croniche. Con la chirurgia bariatrica si offre la nozione, totalmente nuova, di una scomparsa della malattia in caso di successo nel calo ponderale (52). Questa riflessione ne sottintende un'altra: forse non tutti i pazienti diabetici obesi debbono essere sottoposti a chirurgia bariatrica, ma sicuramente tutti debbono conoscere questa possibilità e avere quindi accesso a questa procedura (52).

🔊 **Carlo Maria Rotella:** questo argomento è stato ampiamente oggetto di divulgazione dalla stampa laica, ma purtroppo è basato su un grosso fraintendimento, da parte dei giornalisti, di alcune affermazioni fatte durante una conferenza stampa nella quale si annunciava (forse con troppa enfasi?) il proponimento della Società Italiana di

Chirurgia Bariatrica di far partire un grosso studio multicentrico, randomizzato e controllato sui possibili effetti della chirurgia bariatrica nel far revertire in maniera permanente la condizione di DMT2 nei pazienti obesi. Il presupposto scientifico è stato già enunciato: la chirurgia bariatrica è in grado di curare in maniera significativa le complicanze metaboliche dell'obesità viscerale sia nel breve (2 anni) sia nel lungo termine (10 anni) (4). Se ho compreso bene l'*end-point* primario di questo studio, penso che occorrano almeno 10 anni per poter apprezzare la significatività dei risultati. Inoltre, non dobbiamo dimenticare che fra 10 anni le industrie farmaceutiche saranno capaci di fornirci molti più farmaci di quanti non ne abbiamo attualmente per curare l'obesità e le sue complicanze metaboliche, rendendo così la chirurgia bariatrica una mutilazione inutile.

Bibliografia

- Pontiroli AE. Surgical treatment of obesity: impact on diabetes and other comorbidities. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 1–6, 2008.
- Morino M, Toppino M, Forestieri P, et al. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg* 246: 1002–1007, 2007.
- Veronelli A, Ranieri R, Laneri M, et al. Gastric bezoars after adjustable gastric banding. *Obes Surg* 14: 796–797, 2004.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 351: 2683–2693, 2004.
- MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1: 213–220, 1997.
- Buchwald H, Williams SE, Matts JP, et al. Overall Mortality in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *J Am Coll Surg* 195: 327–331, 2002.
- Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 240: 416–423, 2004.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741–752, 2007.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357: 753–761, 2007.
- Pontiroli AE, Fossati A, Vedani P, et al. Post-surgery adherence to scheduled visits and compliance, more than personality disorders, predict outcome of bariatric restrictive surgery in morbidly obese patients. *Obes Surg* 17: 1492–1497, 2007.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341: 1097–1105, 1999.
- Valerio A, Cardile A, Cozzi V, et al. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest* 116: 2791–2798, 2006.
- Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2005.
- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 355: 763–778, 2006.
- Williamson, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 23: 1499–1504, 2000.
- NIH Consensus Development Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 115: 956–961, 1991.
- Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, et al. European Association for Endoscopic Surgery. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 19: 200–221, 2005.
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 14: 589–600, 2004.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292: 1724–1737, 2004.
- 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.
- Davis G, Patel JA, Gagne DJ. Pulmonary considerations in obesity and the bariatric surgical patient. *Med Clin North Am* 91: 433–442, 2007.
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Saibene A, et al. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension: effects of weight loss and of normalisation of blood pressure. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 1118–1123, 2004.
- 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.
- Mannucci E, Dicembrini I, Rotella F, Rotella CM. Orlistat and sibutramine beyond weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007.
- Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 70: 412–419, 1999.
- Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 161: 1857–1862, 2001.
- Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 113 Suppl 9B:13S–24S, 2002.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 107(10): 1372–1377, 2003.

29. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292(12): 1440-1446, 2004.
30. Buchwald H. Consensus Conference Panel. Bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg* 200: 593-604, 2005.
31. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144: 625-633, 2006.
32. Pontiroli AE, Laneri M, Veronelli A, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for obese patients with BMI < 35 kg/m². *Ann Intern Med On line*, 03/01/2007.
33. 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.
34. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346: 793-801, 2002.
35. Pontiroli AE. Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children. *Acta Diabetol* 41: 85-90, 2004.
36. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 17: 372-375, 1994.
37. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. 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.
38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; 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.
39. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
40. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096-1105, 2006.
41. Guagnano MT, Pace-Palitti V, Carrabs C, et al. Weight fluctuations could increase blood pressure in android obese women. *Clin Sci (Lond)* 96: 677-680, 1999.
42. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 222: 339-350, 1995.
43. Dixon JB, O'Brien PE. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care* 25: 358-363, 2002.
44. Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3555-3561, 2002.
45. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care* 28: 2406-2411, 2005.
46. Scavini M, Pontiroli AE, Folli F. Asymptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric banding. *N Engl J Med* 353: 2822-2823, 2005.
47. 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.
48. 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.
49. UKPDS study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
50. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
51. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008.
52. Cummings DE, Flum DR. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes. *JAMA* 299: 341-343, 2008.

