

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 il diabetico in sovrappeso?

Partecipanti

Frida Leonetti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma "Sapienza"

Sebastio Perrini

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari

1) Vi sono evidenze cliniche che dimostrino come le differenti tecniche di chirurgia bariatrica siano in grado di migliorare il controllo metabolico nel paziente diabetico fino a determinare una completa remissione della malattia?

🔊 **Frida Leonetti:** secondo una recente meta-analisi (Buchwald et al, 2009), comprendente 621 studi con 135.246 pazienti obesi e diabetici tipo 2 sottoposti a diversi interventi di chirurgia bariatrica, il diabete mellito sembra essere risolto o migliorato nella maggior parte dei pazienti operati (1). Nella gran parte degli studi la risoluzione del diabete era definita con valori di glicemia a digiuno <100 mg/dL e/o emoglobina glicata (HbA_{1c}) <6% in assenza di terapia ipoglicemizzante.

Secondo questa meta-analisi, nei 621 studi presi in considerazione la risoluzione/miglioramento del diabete si osservava nell'86,6% dei pazienti (Tabella 1) e vi era inoltre una progressiva relazione tra la risoluzione del diabete e il calo ponderale ottenuto in funzione della procedura chirurgica adottata. Pertanto, la risoluzione era maggiore nei pazienti sottoposti a diversione bilio-pancreatica (95,1%), seguita dal by-pass gastrico (80,3%), dalla gastroplastica (79,7%) e infine dal bendaggio gastrico (56,7%).

Questi dati dimostrano che la chirurgia bariatrica rappresenta un mezzo potente ed efficace per il trattamento del diabete tipo 2 (DMT2) nei pazienti con obesità patologica. Peraltro, nonostante i numerosi avanzamenti compiuti nel campo della terapia farmacologica del diabete, un compenso glicemico ottimale si ottiene, ad oggi, in meno del 50% dei pazienti diabetici trattati con sola terapia medica (2). Pertanto, si rendono sempre più necessari studi clinici randomizzati che valutino i rischi/benefici della chirurgia bariatrica per pazienti diabetici, con particolare riguardo al follow-up a lungo termine del controllo metabolico e delle complicanze acute e soprattutto croniche della malattia.

Accanto a questa stretta correlazione fra calo ponderale e miglioramento del quadro glicometabolico, negli ultimi anni alcuni studi hanno mostrato come la correzione dell'iperglicemia sembra precedere il calo ponderale per un possibile effetto diretto del rimaneggiamento gastrointestinale ottenuto con l'intervento chirurgico. Da queste osservazioni è stato proposto il termine di chirurgia "metabolica" rivolta al paziente con DMT2, a prescindere dal-

Tabella 1 Effetti delle diverse procedure di chirurgia bariatrica sull'obesità e su alcune comorbidità

	Bendaggio gastrico	By-pass gastrico	Diversione bilio-pancreatica
Perdita dell'eccedenza ponderale	46,2%	59,5%	63,3%
Mortalità	0,1%	0,5%	1,1%
Risoluzione del diabete	56,7%	80,3%	95,1%
Risoluzione della dislipidemia	59%	97%	99%
Risoluzione dell'ipertensione	43%	68%	83%

l'entità dell'eccedenza ponderale, da diabetici con obesità più moderate fino anche a prospettarla in pazienti in sovrappeso.

L'intervento maggiormente eseguito è il bendaggio gastrico laparoscopico, intervento totalmente reversibile, mentre il più indicato attualmente negli Stati Uniti in un paziente diabetico è il by-pass gastrico.

🔊 **Sebastio Perrini:** recenti evidenze cliniche indicano come il maggiore effetto della chirurgia bariatrica consista in una piena e rapida remissione del DMT2, una malattia precedentemente considerata immutabile e poco responsiva alle comuni terapie antidiabetiche. In una meta-analisi sugli esiti della chirurgia bariatrica Buchwald et al. hanno dimostrato come 1417 su 1846 pazienti diabetici (76,8%) raggiungevano una completa remissione del diabete dopo l'intervento chirurgico (3). Inoltre, la stessa meta-analisi evidenziava come la percentuale di pazienti che otteneva una completa risoluzione della malattia diabetica era procedura-dipendente, mostrando un progressivo incremento dal 47,9% del bendaggio gastrico, all'83,7% del by-pass gastrico (*Roux-en-Y gastric*, RYGB), al 98,9% della diversione bilio-pancreatica. Negli ultimi anni altri studi clinici hanno dimostrato i benefici a lungo termine della terapia chirurgica, non solo in relazione al controllo metabolico della malattia diabetica, ma anche di calo ponderale e riduzione dell'eccesso di morbilità e mortalità associato alla grave obesità. Il maggiore di questi studi è indubbiamente lo *Swedish Obesity Subjects (SOS) Study*, uno studio controllato della durata di 10 anni in cui l'outcome di un gruppo di pazienti obesi trattati con tecniche chirurgiche (principalmente by-pass gastrico e bendaggio gastrico) era comparato con l'outcome di un gruppo di pazienti obesi lasciati in trattamento medico (4). Anche se l'obiettivo principale dello studio non era rappresentato dalla remissione del diabete, dei 1.703 pazienti obesi reclutati nello studio SOS, sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica e seguiti per 10 anni, 118 erano affetti da DMT2. Contemporaneamente, nel gruppo di controllo che riceveva terapia medica, 77 erano i pazienti con diagnosi di DMT2. A due anni dall'inizio dello studio il gruppo dei pazienti diabetici sottoposto a intervento di chirurgia bariatrica mostrava un significativo miglioramento del controllo glicemico che in molti casi aveva determinato l'abbandono della terapia medica. Al contrario, il fabbisogno della terapia medica nei pazienti diabetici del gruppo controllo risultava essere significativamente aumentato. Il follow-up a 10 anni dello stesso studio dimostrava come la percentuale di pazienti che raggiungeva una risoluzione clinica completa di diabete, dislipidemia, ipertensione e iperuricemia era maggiore nel gruppo sottoposto a chirurgia bariatrica rispetto al gruppo di controllo (5, 6). Inoltre, mentre nel gruppo di controllo il 25% dei pazienti privi di alterazioni metaboliche al momento del reclutamento diventava diabetico nel corso dei 10 anni di follow-up, l'incidenza di nuovi casi di diabete nel gruppo sottoposto a chirurgia bariatrica era solo del 7%, con un rischio relativo di sviluppare diabete pari a 0,25 (95%CI: 0,17-0,38) (5). Sebbene tutti questi dati appaiano essere incoraggianti e indicare una alta probabilità di risoluzione di una malattia metabolica cronica, è anche vero che tali dati derivano da studi che presentano importanti limiti. Per esempio, la maggior parte dei pazienti reclutati è costituita da donne bianche con obesità grave (*body mass index* (BMI) maggiore di 40 kg/m²) e, quindi, non rappresentativa dell'intera comunità dei pazienti diabetici tipo 2. Nello studio SOS solo il 20% dei pazienti reclutati era affetto da diabete franco o da alterata tolleranza al glucosio. In ogni caso, la maggior parte degli studi risulta essere osservazionale e non strutturata, come gli studi clinici controllati randomizzati. Al fine di poter trarre indicazioni definitive dall'uso della chirurgia bariatrica come presidio terapeutico per il controllo metabolico nel paziente diabetico sono necessari diversi trial rando-

mizzati in grado di valutare gli effetti delle varie procedure bariatriche in pazienti con minore grado di obesità e quindi con un fenotipo clinico più vicino a quello espresso dalla maggior parte dei diabetici tipo 2.

2) Può il solo BMI rappresentare un indicatore sufficiente per la selezione dei pazienti diabetici tipo 2 candidati all'intervento di chirurgia bariatrica?

►) **Frida Leonetti:** secondo le diverse linee guida nazionali e internazionali, allo stato attuale non vi sono ancora evidenze sufficientemente solide da raccomandare la chirurgia bariatrica nei pazienti diabetici con BMI <35. Tuttavia, le ultime linee guida prendono in considerazione la possibilità di includere pazienti con BMI anche fra 32 e 35 in casi di severo e duraturo scompenso glicemico (7). Infatti, pur se secondo un recente parere di esperti la chirurgia bariatrica non trova indicazione specifica per pazienti diabetici con BMI <30, tuttavia l'opzione chirurgica può essere presa in considerazione per tutti i pazienti di età compresa tra i 19 e i 55 anni affetti da DMT2 con un alto grado di scompenso glicometabolico e in presenza di altre comorbidità, quali dislipidemia e sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS).

Alcuni studi hanno dimostrato un netto miglioramento del controllo glicometabolico in pazienti diabetici con obesità lieve o anche in sovrappeso sottoposti a chirurgia bariatrica (8). Ramos et al, in un lavoro del 2009, hanno valutato l'effetto dell'esclusione duodeno-digiunale effettuata per via laparoscopica su un gruppo di 20 pazienti diabetici tipo 2 con BMI <30 (9). In questo studio dopo tre mesi dall'intervento si osservava un calo ponderale, pari al 7,8% del peso iniziale, che rimaneva stabile anche a sei mesi. Ciò che emerge di interessante da questo lavoro è che, nonostante la stabilizzazione del peso corporeo, si assisteva a una riduzione statisticamente significativa della glicemia basale e di HbA_{1c} e a un aumento dei livelli di C-peptide. Dei 20 pazienti studiati, dopo 6 mesi soltanto 2 (10%) assumevano ancora terapia ipoglicemizzante ed entrambi mostravano una durata di malattia maggiore rispetto agli altri. Questi risultati suggeriscono il ruolo predittivo della durata di malattia, così come del grado di scompenso glicemico, nella risoluzione/miglioramento del diabete dopo intervento di chirurgia bariatrica.

Quindi, il solo BMI non basta a selezionare il paziente diabetico candidato alla chirurgia bariatrica, ma vanno valutati anche altri fattori, quali i livelli dell'HbA_{1c} e la presenza di altre comorbidità. Il rischio chirurgico, infatti, deve essere confrontato con il rischio globale del paziente comprendente le complicanze a lungo termine di un diabete scarsamente controllato: il rapporto rischio/beneficio può infatti deporre a favore della terapia chirurgica anche in un paziente in sovrappeso scarsamente responsivo alla terapia convenzionale.

►) **Sebastio Perrini:** DMT2 e obesità sono strettamente correlati e almeno il 50% dei pazienti diabetici è obeso. Il trattamento precoce e intensivo del DMT2 è stato dimostrato essere in grado di ridurre le complicanze a lungo termine della malattia diabetica e il calo ponderale intenzionale è risultato associato a una riduzione della mortalità nel paziente obeso e diabetico (10). Come già accennato, numerosi studi clinici hanno mostrato, negli ultimi anni, i benefici a lungo termine della terapia chirurgica bariatrica, non solo in termini di calo ponderale, ma anche di risoluzione della malattia diabetica e di riduzione dell'eccesso di morbilità e mortalità associato alla patologia metabolica.

Le indicazioni generali alla terapia chirurgica dell'obesità sono state codificate, già nel 1991, da un *panel* di esperti riunito sotto l'egida dei *National Institutes of Health* (11) e possono essere così schematizzate: a) BMI >40 kg/m² (o BMI >35 kg/m² in presenza di comorbidità); b) età compresa tra 18 e 60 anni; c) obesità di durata superiore ai cinque anni; d) dimostrato fallimento di precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere la perdita di peso con tecniche non chirurgiche; e) piena disponibilità a un prolungato follow-up post operatorio. Recenti studi hanno evidenziato come le differenti tecniche di intervento della chirurgia bariatrica siano in grado di ottenere un miglioramento o la remissione del DMT2 in pazienti con BMI superiore a 35 kg/m², apparentemente con bassa incidenza di complicazioni e mortalità nel breve e medio termine (12). Tuttavia, recenti evidenze cliniche suggeriscono che la soglia di un BMI di 35 kg/m² non rappresenta nel diabetico un accurato parametro in grado di predire l'efficacia della chirurgia bariatrica sul controllo metabolico. In alcuni casi i fallimenti della chirurgia bariatrica, valutati nella

mancata capacità di promuovere un controllo metabolico nel paziente obeso diabetico tipo 2, potrebbero dipendere da difetti genetici della funzione β -cellulare del pancreas, gravi stati di insulino-resistenza su base genetica, malattie endocrine ed esocrine del pancreas, infezioni e alterazioni del sistema immune (13). Recentemente Dixon e coll. hanno dimostrato che il controllo metabolico in pazienti obesi con DMT2, sottoposti a chirurgia bariatrica, era significativamente correlato al grado di riduzione del peso corporeo e ai più bassi livelli basali di HbA_{1c} (14). Nello stesso studio gli autori evidenziavano anche che il beneficio della perdita di peso sul compenso metabolico, ottenuto nei pazienti con BMI compreso fra 35 e 40 kg/m², non era significativamente differente da quello osservato in pazienti con BMI tra 30 e 35 kg/m². È da considerare, però, la possibilità che in pazienti di età compresa tra 30 e 50 anni e con un BMI leggermente inferiore o superiore a 30 kg/m² la malattia diabetica possa riconoscere un meccanismo autoimmunitario e quindi identificabile come diabete autoimmune dell'adulto (LADA: *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Infatti, in uno studio condotto sulla caratterizzazione fenotipica del LADA Buzzetti e coll. dimostravano che il BMI dei 193 pazienti reclutati di età media di 52 anni era di $27 \pm 5,16$ (15). Ne consegue che le indagini per l'identificazione di un diabete su base autoimmune dovrebbero essere parte di approfondita valutazione metabolica e genetica, in grado di fenotipizzare e genotipizzare il paziente diabetico in sovrappeso/obeso prima di avviarlo alla chirurgia bariatrica.

3) La risoluzione/miglioramento del diabete dipende dal calo ponderale o prevale l'effetto metabolico conseguente al rimaneggiamento intestinale?

🔊 **Frida Leonetti:** poiché il calo ponderale associato a restrizione calorica determina una riduzione significativa della glicemia basale e un aumento della sensibilità insulinica, l'effetto antidiabetico della chirurgia bariatrica è stato inizialmente interpretato come effetto della sola perdita di peso indotta dalla diminuzione di substrati ingeriti/assorbiti per l'intervento. Tuttavia, come già accennato, diversi autori hanno dimostrato che il controllo glicemico veniva ripristinato precocemente dopo l'intervento, prima che si verificasse un significativo calo ponderale, suggerendo come possibile meccanismo responsabile un effetto diretto del rimaneggiamento intestinale previsto dalla procedura adottata. Numerose pubblicazioni hanno puntato l'attenzione sull'importanza degli ormoni gastrointestinali (*glucagon-like peptide* (GLP)-1, peptide YY (PYY), *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) nella regolazione del metabolismo glucidico (12). Nel lavoro di Ramos et al, in cui veniva effettuata un'esclusione laparoscopica del duodeno e del digiuno, si otteneva la riduzione di HbA_{1c} e dunque un miglior controllo glicemico e l'aumento del C-peptide, ad espressione di una migliorata funzione pancreatica come probabile conseguenza della stimolazione incretinica. L'idea di by-passare il duodeno e il digiuno prossimale come mezzo per raggiungere il controllo glicemico era stata sviluppata inizialmente in modelli animali da Rubino et al. (16). Questi autori sostenevano che il by-pass del primo tratto intestinale potesse direttamente migliorare il DMT2 e che tale miglioramento non fosse quindi solo secondario al calo ponderale. Queste osservazioni hanno suggerito un potenziale ruolo dell'intestino prossimale nella patogenesi della malattia diabetica e avanzato l'ipotesi di un approccio terapeutico alternativo nella gestione del DMT2. Successivamente, DePaula et al. (17) hanno sottoposto un gruppo di 56 pazienti diabetici con BMI compreso tra 20 e 34 kg/m² a intervento di *sleeve gastrectomy* (stomaco a "manica", usualmente primo step della diversione bilio-pancreatica, attualmente spesso intervento definitivo) associato a interposizione ileale, dimostrando dopo l'intervento un aumento significativo dei livelli basali e dopo stimolo di GLP-1, GIP e PYY e un decremento significativo di glucagone e di grelina, che si mantenevano ancora dopo circa un anno e mezzo. Il cambiamento significativo dell'assetto ormonale conseguente all'intervento si associava a un importante miglioramento a livello metabolico. In particolare, il 64,7% dei casi mostrava una remissione del diabete (definita per valori di HbA_{1c} inferiori al 6%), il 26,5% mostrava un adeguato controllo metabolico (definito per valori di HbA_{1c} compresi tra 6,1% e 7%) e il restante 8,8% mostrava una HbA_{1c} maggiore di 7%, ma comunque significativamente migliorata rispetto ai valori pre-operatori.

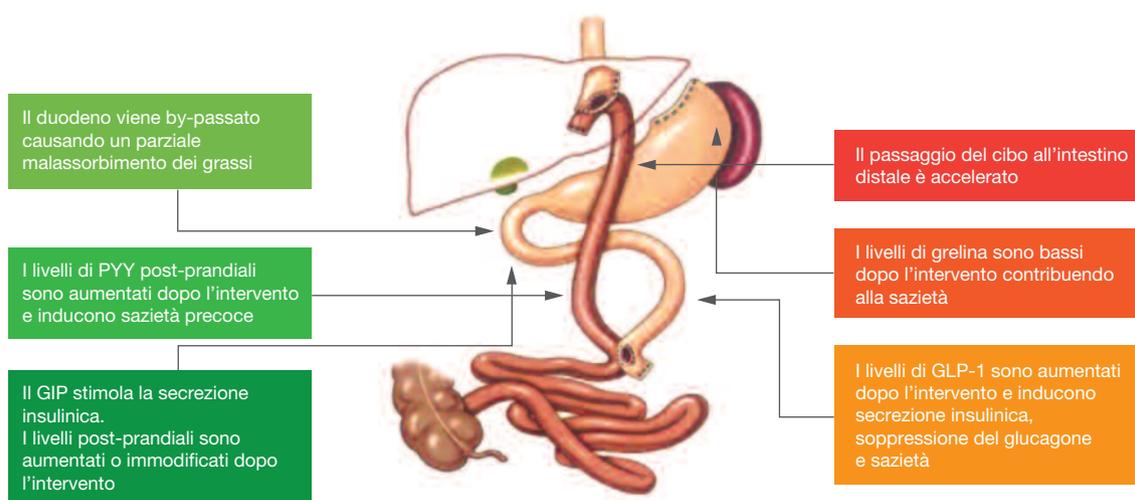
Nel successo della chirurgia bariatrica e metabolica il ruolo della grelina, polipeptide di 28 aminoacidi secreto dal fondo gastrico e dall'intestino prossimale, deve ancora essere ben delucidato. Attualmente la grelina è l'unico ormone oressizzante noto e, nel topo e nell'uomo, la sua somministrazione conduce a un aumento dell'introito calorico.

I livelli di grelina aumentano prima del pasto e si sopprimono nel periodo post-prandiale, in proporzione alla quota di calorie ingerite (18). Bassi livelli plasmatici di grelina sono associati a elevati livelli di insulinemia e di insulino-resistenza, suggerendo un ruolo della grelina nel ricambio glucidico (19).

Pertanto, la remissione e/o miglioramento del DMT2 che si verificano dopo la cosiddetta chirurgia metabolica potrebbero non essere esclusivamente da attribuire alla restrizione calorica o al malassorbimento intestinale, ma anche a tutta una serie di fattori endocrini che si modificano in relazione all'intervento stesso (Figura 1).

▮) **Sebastio Perrini:** in questi ultimi anni diverse sono le evidenze sperimentali che dimostrano come la riduzione del peso corporeo rappresenti uno dei principali meccanismi attraverso i quali la chirurgia bariatrica determina una risoluzione della malattia metabolica nel paziente diabetico tipo 2 in sovrappeso (12). È importante sottolineare, però, che il meccanismo d'azione della chirurgia bariatrica sul controllo metabolico e sulla riduzione del peso corporeo è diverso in funzione del tipo di intervento. Il calo ponderale medio ottenuto è senz'altro superiore sia per gli interventi di tipo malassorbitivo sia per quelli di tipo restrittivo. Mentre gli interventi malassorbitivi sono in grado di produrre una perdita del 65–75% del sovrappeso iniziale, il calo di peso osservato nei pazienti trattati con by-pass gastrico si attesta intorno al 55–65% del sovrappeso iniziale e quello riscontrato nei pazienti trattati con bendaggio gastrico regolabile corrisponde al 40–50% del sovrappeso iniziale (1, 12, 13). Meno chiari i dati relativi al recupero del peso perduto a lungo termine. Nella diversione bilio-pancreatica è riportata una sostanziale stabilità del peso (1). Nel caso della chirurgia restrittiva, in conseguenza al calo ponderale si corregge dapprima la resistenza insulinica, cui fanno seguito il miglioramento della tolleranza glucidica e la riduzione della secrezione insulinica (20). Per quanto riguarda la chirurgia malassorbitiva la diminuzione del peso non costituisce l'unico meccanismo responsabile del miglioramento del metabolismo glucidico e della normalizzazione della glicemia nei soggetti con diabete. È stato osservato che l'incremento della sensibilità insulinica e della secrezione β -cellulare si verificano entro poche settimane dall'intervento di diversione bilio-pancreatica o di by-pass gastrico, quando il calo ponderale è ancora modesto (20), indicando che altri fattori, oltre alla perdita di massa grassa, sono implicati nel miglioramento del metabolismo glucidico. A tal proposito, Cummings e coll. hanno dimostrato che pazienti sottoposti a intervento di by-pass gastrico mostravano bassi livelli di grelina e una riduzione dell'appetito rispetto al gruppo controllo trattato con solo programma dietetico (21). La grelina è un ormone secreto dallo stomaco e dal duodeno in grado di stimolare l'appetito. Risultati simili sono stati riscontrati per la grelina e il PYY nei pazienti sottoposti a intervento di by-pass gastrico *Roux-en-Y* (22). Il PYY è prodotto dalle cellule L del tratto gastroente-

Figura 1 Come gli ormoni gastrointestinali possono contribuire alla remissione del diabete tipo 2 dopo by-pass gastrico



rico - in particolare nell'intestino distale - ed è liberato nella circolazione dopo i pasti in relazione alle calorie ingerite. Diversi studi, condotti sia nei topi sia nell'uomo, hanno dimostrato la capacità del PYY di indurre una marcata inibizione della nutrizione. Gli obesi presentano livelli basali inferiori di PYY a digiuno e un limitato aumento post-prandiale, ma restano sensibili agli effetti inibitori sull'appetito a seguito di una somministrazione esogena (22). In linea con queste evidenze sperimentali, Garcia-Fuentes e coll. hanno evidenziato come pazienti sottoposti a intervento di by-pass gastrico mostravano una esagerata risposta post-prandiale nella secrezione di PYY che contribuiva in maniera significativa alla perdita di peso (23). Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di studi ha dimostrato come i pazienti sottoposti a intervento di by-pass gastrico *Roux-en-Y* sviluppano episodi severi di ipoglicemia iperinsulinemica che sembrano essere determinati da un aumento della capacità di stimolo sulla funzione secretoria β -cellulare (24). A tal proposito, nel 2005 Service e coll. hanno descritto, per la prima volta, 6 casi di grave ipoglicemia associata a iperinsulinemia tipicamente post-prandiale in soggetti sottoposti a intervento di by-pass gastrico (25). Successivamente sono stati segnalati altri casi simili in cui era stata accertata una diffusa iperplasia e ipertrofia delle insule pancreatiche, tanto da richiedere in casi isolati una pancreasectomia, al fine di controllare i sintomi neurologici associati alle gravi ipoglicemie. Il quadro istologico era compatibile con una cosiddetta nesidioblastosi che consiste in un'inappropriata ipersecrezione insulinica secondaria a iperplasia e ipertrofia congenita delle insule di Langerhans. Il GLP-1, prodotto dalle cellule L localizzate nella mucosa dell'ileo e del colon, potrebbe essere parte del meccanismo di azione in grado di determinare un aumento della funzione secretoria β -cellulare. Tale ipotesi è sostenuta da alcuni studi recenti che dimostrano come pazienti sottoposti a intervento di by-pass gastrico *Roux-en-Y* mostrano un importante incremento della secrezione post-prandiale di GLP-1 (22). Alla luce di questi dati, è verosimile che l'eccessiva secrezione di GLP-1 possa essere causa di iperplasia e ipertrofia delle insule di Langerhans e, quindi, delle ipoglicemie insulino-dipendenti descritte dopo by-pass gastrico *Roux-en-Y*. Oltre a questi episodi di ipoglicemie insulino-dipendenti, che sembrano essere maggiormente connesse al by-pass gastrico *Roux-en-Y* e che in alcuni casi potrebbero favorire un aumento dell'introito calorico e del peso corporeo, vi sono dati che indicano in un 5-10% il fallimento della chirurgia bariatrica, misurato attraverso una inadeguata perdita di peso o nel ritorno al peso iniziale (12). È indubbio che, in questi casi, il mancato miglioramento delle comorbidità associate al sovrappeso, quali malattia diabetica, asma e patologie cardiopolmonari, rappresentano un fallimento ben più serio dell'inadeguata perdita di peso.

4) Quali sono le possibili indicazioni/controindicazioni alla chirurgia bariatrica nel paziente diabetico tipo 2 con e senza obesità?

🗣️ **Frida Leonetti:** un'attenta selezione dei pazienti eleggibili per un intervento di chirurgia bariatrica è fondamentale per gli esiti positivi di questa chirurgia. Nel 1991 il *National Institutes of Health* (NIH) ha stabilito per primo le linee guida per la scelta dei pazienti candidati a chirurgia bariatrica. Negli anni sono stati sviluppati criteri di selezione più specifici che tenessero in considerazione, oltre al BMI e all'età già presenti nelle precedenti linee guida, anche le comorbidità correlate all'obesità (diabete, ipertensione, dislipidemia, OSAS, insufficienza venosa, artrosi) e il loro grado di severità. La novità dei nuovi criteri di selezione prevede la suddivisione dei pazienti eleggibili in fasce di età e di BMI, considerando la chirurgia bariatrica come un'alternativa valida anche per gradi di obesità minore o per il sovrappeso (7).

La chirurgia rimane a tutt'oggi appropriata per i pazienti con BMI >40 kg/m² o >35 kg/m² in presenza di comorbidità per classi di età intermedie (comprese tra 18-65 anni). Per i pazienti non inclusi in questa fascia di età la chirurgia bariatrica è considerata adeguata solo se in presenza di un alto grado di comorbidità (diabete e ipertensione arteriosa scarsamente controllati dalla terapia medica convenzionale). Per i pazienti inclusi nella fascia di BMI tra 32-34 kg/m² e con età intermedia la chirurgia bariatrica è considerata appropriata in presenza di DMT2 con un alto grado di scompenso glicemico, inteso per valori di HbA_{1c} $>9\%$ e al massimo della terapia medica. Sebbene non esistano evidenze scientifiche tali da indicare la chirurgia bariatrica nel paziente diabetico in sovrappeso, i recenti criteri di selezione non escludono l'opzione chirurgica per pazienti di età intermedia fortemente scompensati e scarsamente controllati dalla terapia medica.

►) **Sebastio Perrini:** le condizioni indicanti l'intervento chirurgico sono state già affrontate e, come visto, considerano eleggibili per la chirurgia bariatrica coloro che hanno un BMI superiore a 40 kg/m² o di almeno 35 ma, in questo caso, associato a comorbidità, quali diabete, ipertensione arteriosa, artriti in grado di limitare la funzione motoria e patologie cardiopolmonari (11). In passato il limite di età per l'indicazione all'intervento era compreso tra 18 e 60 anni, ma studi recenti hanno dimostrato che adolescenti e pazienti di età superiore ai 60 anni possono beneficiare dell'intervento di chirurgia bariatrica con un buon rapporto rischio/beneficio. Altri criteri di inclusione fanno riferimento alla capacità del paziente di comprendere la tecnica dell'intervento di chirurgia bariatrica, le relative conseguenze e la necessità di eseguire periodiche visite di controllo per un lungo periodo di tempo, di essere d'accordo nell'assunzione di vitamine e minerali e di riportare prontamente allo specialista eventuali segni clinici che possano sottendere una possibile complicanza (13). Le condizioni controindicanti l'approccio chirurgico sono viceversa le seguenti: a) obesità secondaria a causa endocrina suscettibile di trattamento specifico; b) rischio anestesiológico molto alto; c) presenza di patologie non correlate all'obesità che riducano l'aspettativa di vita; d) malattie psichiatriche severe; e) abuso di alcol o di droghe; f) bulimia nervosa (11, 13). In riferimento al rischio anestesiológico, va ricordato che la controindicazione all'intervento deriva dalla presenza delle patologie associate all'obesità, quali patologie cardiopolmonari e non adeguato controllo metabolico della malattia diabetica. In questi casi un miglioramento delle condizioni cliniche, ottenuto mediante un calo ponderale pre-operatorio, in alcuni casi anche modesto, può consentire l'indicazione all'operabilità del paziente. Le complicanze della chirurgia bariatrica si dividono in due gruppi: acute e croniche. Le complicanze acute si verificano nel 5–10% dei casi dei pazienti e dipendono dalla procedura chirurgica, dal rischio operatorio proprio di ciascun paziente, dall'età, e sono maggiormente costituite da emorragia, ostruzioni, deiscenze anatomiche, infezioni, aritmie ed emboli polmonari. Le complicanze croniche sono principalmente rappresentate da neuropatie determinate da deficit nutrizionali, ernie interne, anastomosi stenose, disturbi emotivi ed episodi di ipoglicemia. Diarrea cronica costituita da feci solo parzialmente digerite, flatulenza e alitosi sono elementi minori, ma che possono a loro volta influire sulla qualità di vita (13). Infine, l'impatto a lunghissimo termine dello stato di malassorbimento e sulla aspettativa e la qualità del paziente rimane *sub judice*.

La sottovalutazione o la non conoscenza di queste complicanze può però portare a esiti disastrosi.

È da considerare che i vari tipi di intervento, oltre ad avere, come abbiamo visto, un meccanismo d'azione diverso, forniscono risultati differenti e hanno complicanze diverse, presentando quindi un rapporto rischi/benefici per molti aspetti differente. Ogni singolo intervento ha inoltre i suoi specifici vantaggi e le sue specifiche complicanze. Una valutazione del rapporto rischi/benefici in termini generali è quindi estremamente difficile e in buona parte soggettiva.

5) Vi sono studi clinici controllati nei quali sono stati valutati i benefici della chirurgia bariatrica vs terapia medica antidiabetica aggressiva?

►) **Frida Leonetti:** attualmente, la letteratura è povera di trial clinici randomizzati che confrontino l'effetto della terapia chirurgica sull'obesità e sul DMT2 con la terapia medica convenzionale/intensiva, soprattutto con follow-up a lungo termine. L'unico studio con un follow-up a 10 anni è lo studio svedese SOS che prende in considerazione una popolazione di 4047 pazienti obesi, dei quali 2010 sottoposti a chirurgia bariatrica e 2037 trattati con terapia medica convenzionale (26). In questo studio i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico mostravano la massima perdita di peso dopo 1–2 anni dall'intervento, che rimaneva stabile fino a 10 anni. Il calo ponderale era del 32% del peso iniziale per i pazienti sottoposti a by-pass gastrico, del 25% per la gastroplastica verticale e del 20% per il bendaggio gastrico. Al contrario, i pazienti trattati con terapia medica manifestavano un calo ponderale non superiore al 2% durante tutto il periodo di follow-up. Durante i 10 anni la chirurgia bariatrica ha ridotto tutti i fattori di rischio cardiovascolare, fatta eccezione per l'ipercolesterolemia. Si sono verificate 101 morti nel gruppo chirurgico rispetto a 129 nel gruppo di controllo. Tra i fattori di rischio cardiovascolare veniva incluso anche il DMT2, che presentava le stesse percentuali di risoluzione a 10 anni riportate dalla sopra citata meta-analisi di Buchwald. Sebbene lo studio SOS valuti come end-point primario la mortalità per tutte le cause nei due bracci

ci di trattamento (chirurgico e medico), fornisce anche dati sull'andamento della malattia diabetica per un lungo periodo di follow-up.

Per quel che concerne la fascia di pazienti con obesità moderata oppure in sovrappeso, saranno necessari ulteriori trial atti a delineare i vantaggi e gli eventuali svantaggi di entrambe le terapie (medica e chirurgica), puntando l'accento non soltanto sulla risoluzione e/o sul controllo del diabete, ma soprattutto sull'andamento delle sue complicanze acute e croniche.

►) **Sebastio Perrini:** diverse evidenze cliniche dimostrano che le differenti tecniche di chirurgia bariatrica, comprendenti sia le tecniche convenzionali di chirurgia gastrointestinale sia le nuove procedure (by-pass duodenodigiunale, interposizione ileale, gastrectomia verticale a manica o *sleeve gastrectomy*), sono in grado di determinare una remissione o un miglioramento del DMT2 in pazienti con BMI >35 kg/m², apparentemente con una bassa percentuale di complicanze e mortalità nel breve e lungo periodo (27). Comunque, l'entità del campione e la durata del follow-up post-operatorio di questi studi risultano al momento non adeguatamente sufficienti ai fini di una esaustiva valutazione dell'efficacia e della sicurezza della chirurgia bariatrica nel trattamento del paziente obeso con DMT2. Le interpretazioni delle conclusioni degli studi condotti in pazienti con BMI inferiore a 30 kg/m², attraverso l'utilizzo delle nuove tecniche di chirurgia bariatrica e gastrointestinale in generale, rimangono particolarmente problematiche per l'esiguo numero dei pazienti studiati e il breve periodo di follow-up. Tuttavia, come già sottolineato, evidenze attualmente disponibili suggeriscono che l'indicazione di 35 kg/m² quale limite per la selezione dei pazienti da avviare alla chirurgia bariatrica non rappresenta un accurato parametro in grado di predire l'efficacia sul controllo metabolico. Infine, fino ad oggi non sono presenti studi nei quali la chirurgia bariatrica è stata comparata direttamente con una terapia medica intensa e strettamente mirata alla perdita di peso e al compenso metabolico, così come accaduto per il *Diabetes Prevention Project* (28) e il *Look AHEAD trial* (29).

Bibliografia

- 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, 2009.
- Spann SJ, Nutting PA, Galliher JM, et al. Management of type 2 diabetes in the primary care setting: A practice-based research network study. *Ann of Fam Med* 4: 23–31, 2006.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292: 1724–1737, 2004.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; 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.
- Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: Experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 32 (Suppl 7): S93–S97, 2008.
- Delling L, Karason K, Olbers T, et al. Feasibility of bariatric surgery as a strategy for secondary prevention in cardiovascular disease: A report from the Swedish obese subjects trial. *J Obes* 2010. Epub 2010 Aug 12.
- Yermilov I, McGory ML, Shekelle PW, et al. Appropriateness criteria for bariatric surgery: Beyond the NIH guidelines. *Obesity* 17: 1521–1527, 2009.
- Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m²: An integrative review of early studies. *Obes Surg* 20: 776–790, 2010.
- Ramos AC, Galvão Neto MP, de Souza YM, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI <30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg* 19: 307–312, 2009.
- Delahanty LM, Nathan DM. Implications of the diabetes prevention program and Look AHEAD clinical trials for lifestyle interventions. *J Am Diet Assoc* 108 (Suppl 1): S66–72, 2008.
- Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference draft Statement. *Obes Surg* 1: 257–266, 1991.
- Kashyap SR, Gattmaitan P, Brethauer S, Schauer P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: Weighing the impact for obese patients. *Cleve Clin J Med* 77: 468–476, 2010.
- Spanakis E, Gagnoli C. Bariatric surgery, safety and type 2 diabetes. *Obes Surg* 19: 363–368, 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.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30: 932–938, 2007.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: A new perspective for an old disease. *Ann Surg* 239: 1–11, 2004.

17. DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, et al. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg Endosc* 23: 1724-1732, 2009.
18. Pournaras DJ, le Roux CW. Ghrelin and metabolic surgery. *Int J Pept* 2010. Epub 2010 Jan 27.
19. Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Effect of ghrelin on glucose-insulin homeostasis: Therapeutic implications. *Int J Pept* 2010. Epub 2010 Feb 9.
20. Pories WJ. Bariatric surgery: Risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (Suppl 1): S89-96, 2008.
21. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 3: 109-115, 2007.
22. Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 150: 2518-2525, 2009.
23. Garcia-Fuentes E, Garrido-Sanchez L, Garcia-Almeida JM, et al. Different effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and open biliopancreatic diversion of Scopinaro on serum PYY and ghrelin levels. *Obes Surg* 18: 1424-1429, 2008.
24. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4678-4685, 2007.
25. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 353: 249-254, 2005.
26. 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.
27. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 251: 399-405, 2010.
28. 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.
29. Espeland MA, Bray GA, Neiberg R, Rejeski WJ, Knowler WC, Lang W, Cheskin LJ, Williamson D, Lewis CB, Wing R; Look Ahead Study Group. Describing patterns of weight changes using principal components analysis: Results from the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) research group. *Ann Epidemiol* 19: 701-710, 2009.

