

## Diabete e chirurgia bariatrica

Federica Vinciguerra, Lucia Frittitta

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

La chirurgia bariatrica o metabolica nel paziente affetto da obesità e diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è oramai parte integrante delle opzioni terapeutiche per la cura del diabete.

Essa rappresenta da diversi anni una strategia terapeutica efficace nel trattamento dell'obesità grave, essendo in grado di determinare non solo una perdita di peso che si mantiene a lungo termine ma soprattutto la remissione del diabete in una elevata percentuale di pazienti e il miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare associati all'obesità e al diabete: da qui la denominazione di chirurgia metabolica.

### CHIRURGIA BARIATRICA

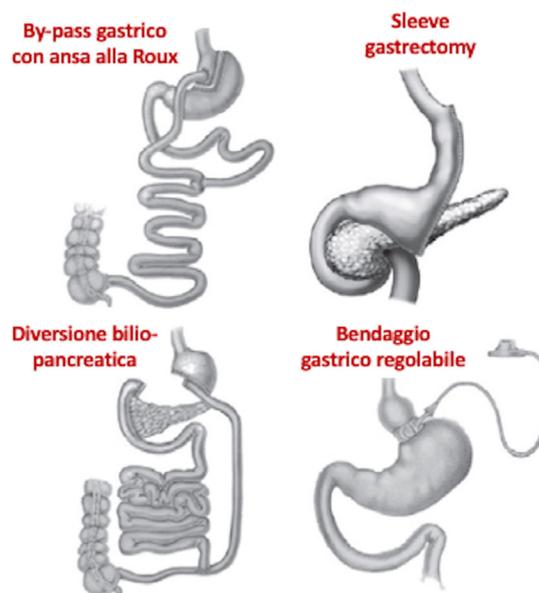
La chirurgia bariatrica a partire dai primi anni Cinquanta ha rappresentato un'opzione terapeutica per il trattamento dell'obesità grave. A partire dalla metà degli anni Novanta, l'approccio laparoscopico e minimamente invasivo alle procedure di chirurgia bariatrica ne ha ridotto significativamente i tassi di morbilità e mortalità peri-operatoria. Oggi, vengono eseguite annualmente circa 600.000 procedure di chirurgia bariatrica in tutto il mondo (1) e in Italia nel 2018 ne sono state eseguite 18.226 (2).

La principale distinzione tra le diverse tecniche chirurgiche si basa sul loro meccanismo d'azione in funzione della quale si distinguono (Fig. 1):

- *procedure puramente restrittive* che limitano l'introduzione di cibo in modo meccanico, riducendo le dimensioni dello stomaco e dunque la capacità gastrica quali la Sleeve Gastrectomy (SG) e il Bendaggio Gastrico Regolabile (BGR);
- *procedure puramente malassorbitive* che limitano in maniera rilevante l'assorbimento dei nutrienti attraverso il tratto intestinale determinando un importante deficit calorico quale la Deversione Biliopancreatica (DBP);
- *procedure miste* che esplicano la loro azione mediante entrambi i meccanismi in maniera funzionale come il *bypass gastrico*.

Esistono poi procedure più recenti quali il *Mini bypass gastrico* o *One Anastomosis Gastric Bypass* che è una variante del bypass gastrico con un'unica anastomosi tra stomaco e intestino. Le procedure più eseguite attualmente in Italia sono la SG, il mini bypass gastrico e il bypass gastrico (2).

Il decremento ponderale ottenuto con le diverse procedure chirurgiche può essere variabile in funzione del meccanismo d'azione specifico. La percentuale media di eccesso di peso perso riportata in letteratura varia tra il 47% dopo BGR, 48% dopo SG, 62% dopo bypass gastrico, e 70% dopo DBP (3-4). È evidente come la componente malassorbitiva e la lun-

**Figura 1** ◆ **Principali procedure chirurgiche bariatriche**

ghezza del tratto intestinale che vengono esclusi svolgono un ruolo importante nel determinare l'entità della perdita di peso e degli effetti metabolici (5). Le procedure con importante componente malassorbitiva, alterando in modo permanente l'anatomia gastro-intestinale, possono determinare, se non adeguatamente integrate, carenze vitaminiche e di micronutrienti nonché l'insorgenza di malnutrizione proteica. Tali carenze nutrizionali si verificano in misura differente a seconda del tipo d'intervento e derivano in parte dalla riduzione dell'introito calorico e dall'esclusione del transito degli alimenti in tratti di intestino ove fisiologicamente avviene l'assorbimento delle sostanze nutritive. La prevenzione di tali complicanze prevede un percorso nutrizionale specializzato al fine di fornire indicazioni dietetiche e comportamentali oltre che la supplementazione vitaminica e di micronutrienti appropriate alla procedura chirurgica eseguita.

#### EFFETTI SULLA REMISSIONE DEL DIABETE

Numerosi studi clinici hanno dimostrato i benefici della chirurgia bariatrica sul compenso glicometabolico e la remissione del diabete nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Negli ultimi 10 anni, sia studi osservazionali sia studi randomizzati controllati (RCT) hanno confrontato l'efficacia della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia medica convenzionale nel trattamento del DMT2 nel determinare la remissione del diabete e il miglioramento del compenso glicometabolico (6-11). Tali studi hanno dimostrato complessivamente la significativa superiorità del trattamento chirurgico rispetto alla terapia medica nel determinare il miglioramento del compenso e il raggiungimento dell'obiettivo glicemico desiderato.

Uno studio prospettico (SOS, Swedish Obese Study) su una ampia casistica di pazienti obesi seguiti per oltre 15 anni ha dimostrato che, 2 anni dopo l'intervento, il tasso di remissione del DMT2 era più elevato nel gruppo trattato con chirurgia bariatrica rispetto al gruppo di controllo seguito con terapia medica (72% vs 16%,  $p < 0,001$ ). La remissione del diabete, sebbene si riduca dopo 15 anni di follow-up, rimane comunque superiore nel gruppo trattato con chirurgia bariatrica rispetto ai controlli [30% vs 6,5%,  $p < 0,001$ ] (6).

Lo studio randomizzato e controllato di Mingrone e coll., ha dimostrato che la remissione del DMT2, 2 anni dopo l'intervento di chirurgia bariatrica, si otteneva nel 95% dei pazienti trattati con DBP, nel 75% di quelli con bypass gastrico e in nessun caso nel gruppo di controllo a terapia medica. Dopo un follow-up di 5 anni, tale remissione permaneva

nel 63% dei pazienti con DBP e nel 39% con bypass gastrico (7). È da evidenziare che nei soggetti che andavano incontro a recidiva, il controllo glicemico complessivo e l'uso di farmaci erano significativamente più bassi nei gruppi trattati chirurgicamente (7).

Un altro studio RCT ha confrontato gli effetti del bypass gastrico, BGR e del trattamento non chirurgico sulla remissione del diabete in soggetti con diabete e obesità di primo e secondo grado: la remissione parziale e completa si otteneva, dopo 3 anni di follow-up, nel 40% dei casi dopo bypass gastrico, nel 29% dopo BGR e in nessun caso nel gruppo di controllo (9). Lo studio di Cummings et al. (10) ha confrontato gli effetti del bypass gastrico, rispetto a una terapia medica intensiva combinata con un intervento sullo stile di vita, sulla remissione del T2DM dimostrando la remissione nel 60% dei casi nel gruppo chirurgico e nel 5.9% nel gruppo non chirurgico (10).

Lo studio STAMPEDE (Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently), infine, condotto su pazienti diabetici sottoposti esclusivamente a terapia medica convenzionale o ad intervento di chirurgia bariatrica (bypass gastrico o SG), ha dimostrato, dopo 5 anni di follow-up, la maggiore efficacia della terapia chirurgica nell'indurre riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (-2.1% nel gruppo chirurgia vs -0.3% nel gruppo terapia medica,  $p=0.003$ ). Inoltre, solo nel 5% dei pazienti trattato con terapia medica si raggiungevano valori di emoglobina glicosilata  $\leq 6\%$  rispetto al 29% in quelli con by-pass gastrico e al 23% con SG (11).

Una recente metanalisi degli studi RCT ha evidenziato che il tasso di remissione del DMT2 è significativamente più elevato dopo chirurgia bariatrica, rispetto alla terapia medica convenzionale, sia a 2 anni (53% vs 3.5%;  $p<0.001$ ) che a 5 anni (28% vs 3.8%;  $p<0.001$ ) (12).

L'effetto della chirurgia bariatrica nell'indurre la remissione del DMT2 è certamente influenzato dalla procedura chirurgica. Un recente studio multicentrico, che ha valutato l'efficacia delle due tecniche chirurgiche oggi più frequentemente eseguite a livello internazionale quali il by-pass gastrico e la sleeve gastrectomy, ha dimostrato un tasso di remissione più elevato nei soggetti con by-pass gastrico rispetto a quelli con sleeve gastrectomy (13). L'efficacia sembra decrescere progressivamente passando dalla diversione biliopancreatica/duodenal switch, al bypass gastrico fino al bendaggio gastrico regolabile (14).

Gli effetti della chirurgia bariatrica sul miglioramento e/o remissione del DMT2 dipendono in parte dal decremento ponderale ma sono stati descritti altri meccanismi. In particolare, gli effetti insulino-sensibilizzanti multiorgano, il miglioramento della funzione beta cellulare pancreatica, le alterazioni della secrezione di ormoni gastro-intestinali e la modulazione dei circuiti neuronali ipotalamici coinvolti nel bilancio energetico e nella regolazione dell'appetito, le alterazioni del gusto e le modifiche delle preferenze alimentari e dei comportamenti alimentari che seguono a una ristrutturazione delle vie di segnale intestino-cervello, le modificazioni del microbiota intestinale, l'aumento dell'attività metabolica del tessuto adiposo bruno (15-16).

Proprio tali effetti, non del tutto riproducibili con l'intervento sulla dieta e/o con la terapia medica, hanno reso la chirurgia metabolica un trattamento preferenziale in pazienti con diabete e obesità.

## EFFETTI SULLE COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

Gli effetti benefici della chirurgia bariatrica sul compenso glicemico e sui fattori di rischio cardiovascolari sembrano determinare a lungo termine una riduzione delle complicanze cardiovascolari associate alla patologia diabetica (17).

Le evidenze confermano, infatti, un significativo miglioramento dei fattori di rischio metabolici e cardiovascolari quali l'ipertensione e la dislipidemia. Una revisione sistematica di 73 studi, che ha analizzato 19.543 soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica, ha riportato il miglioramento e la remissione dell'ipertensione nel 63% dei soggetti e della dislipidemia nel 65%. I dati ecocardiografici, disponibili in un sottogruppo di soggetti, dimostravano una significativa riduzione della massa del ventricolo sinistro (18).

Diversi studi osservazionali, inoltre, hanno dimostrato una minore incidenza di eventi macrovascolari e di malattia coronarica nei soggetti obesi con DMT2 dopo chirurgia bariatrica rispetto ai controlli non trattati chirurgicamente (19-20). Una metanalisi di studi, condotti su soggetti con DMT2 e con almeno 5 anni di follow-up, ha evidenziato che

la chirurgia bariatrica è associata ad un'incidenza significativamente più bassa di eventi macrovascolari (rischio relativo 0.52, IC 95% 0.44-0.61), microvascolari (rischio relativo 0.37, IC 95% 0.30-0.46) e mortalità (rischio relativo 0.21, IC 95% 0.20-0.213) rispetto alla terapia medica (21). Tali dati sono stati confermati anche nello studio SOS, che dopo un follow-up di circa 18 anni, ha evidenziato una ridotta incidenza di complicanze macrovascolari e microvascolari nei pazienti trattati con chirurgia bariatrica rispetto al gruppo di controllo (6)

Anche nell'ambito delle complicanze microvascolari, è stata riportata un effetto favorevole della chirurgia metabolica nella patologia renale diabetica sia in termini di riduzione significativa del rapporto albumina-creatinina (7, 20, 22) sia di miglioramento della velocità di filtrazione glomerulare anche in soggetti con insufficienza renale cronica (23-24). È stata, inoltre, osservata un'incidenza di nefropatia diabetica inferiore di oltre il 50% a 5 e 10 anni nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (25-26). Al contrario, gli effetti della chirurgia sulle complicanze retiniche non sono sempre concordanti: è riportata una minore incidenza di retinopatia e minore progressione nei soggetti senza retinopatia o con retinopatia background prima della chirurgia. Viceversa, un peggioramento è stato descritto nei soggetti con retinopatia moderata o grave prima della chirurgia (27-28). Gli effetti benefici della chirurgia bariatrica sulla retinopatia, inoltre, non trovano conferma in tutti gli studi (29). I dati quinquennali dello studio STAMPEDE non hanno mostrato alcuna evidenza di beneficio del bypass gastrico o della SG rispetto allo stile di vita intensivo e alla terapia medica sui tassi di retinopatia (11). Si può ipotizzare che diversi fattori possano attenuare il potenziale impatto benefico di un migliore controllo glicemico ottenuto con la chirurgia bariatrica sull'incidenza della retinopatia. Questi includono un rapido miglioramento del controllo glicemico, la maggiore frequenza di ipoglicemie reattive e la carenza di vitamine, in particolare di vitamina A, eventi che possono verificarsi soprattutto dopo interventi di tipo malassorbitivo.

È stata osservata, infine, dopo chirurgia bariatrica un'incidenza inferiore, rispetto alla terapia medica, di neuropatia diabetica (25) nonché una riduzione significativa dei sintomi e della disabilità ad essa correlata (30-31).

## INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA CHIRURGIA BARIATRICA

Le società scientifiche internazionali quali l'International Diabetes Federation (IDF), l'American Diabetes Association (ADA) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) (32-34) hanno già da diversi anni inserito la chirurgia bariatrica tra le opzioni terapeutiche per il trattamento del DMT2 con obesità.

Le linee guida suggeriscono il ricorso a tale strategia terapeutica nei pazienti diabetici adulti (18-65 anni) con obesità di III grado ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ), indipendentemente dal loro compenso glicemico, e nei pazienti con obesità di II grado ( $BMI 35-40 \text{ kg/m}^2$ ) con scarso controllo glicemico nonostante un'appropriata terapia medica (35). La chirurgia bariatrica può essere, tuttavia, presa in considerazione anche nei pazienti con obesità di II grado ( $BMI 35-40 \text{ kg/m}^2$ ) in buon controllo glicemico o con obesità di I grado ( $BMI 30-35 \text{ kg/m}^2$ ) con scompenso glicemico nonostante un'appropriata terapia medica (35).

Tale trattamento non è raccomandato negli adolescenti (<18 anni) e negli anziani (> 65 anni), se non in casi particolari dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio (36). Nell'individuazione del paziente da avviare al trattamento chirurgico è necessario tener conto delle controindicazioni assolute a tale procedura quali la presenza di patologie psichiatriche, dipendenze da alcool o droghe, incapacità a partecipare ad un prolungato protocollo di follow-up, inabilità a prendersi cura di sé stessi o mancanza di un adeguato supporto familiare e sociale, tutte condizioni indispensabili per la corretta gestione di un trattamento chirurgico a lungo termine.

I fattori predittivi di remissione del DMT2 dopo chirurgia bariatrica ad oggi non sono completamente noti. Gli studi clinici hanno evidenziato che i tassi più elevati di remissione e il minore rischio di recidiva sono associati alla minore durata della patologia diabetica, ai livelli di C-peptide e al migliore controllo glicemico preoperatorio, all'utilizzo della terapia ipoglicemizzante orale rispetto a quella insulinica prima dell'intervento di chirurgia bariatrica (37).

Tali dati, pertanto, suggeriscono di effettuare un'attenta valutazione dei benefici attesi in pazienti candidati alla chirurgia bariatrica per il trattamento del DMT2 che tenga conto della gravità, della durata della patologia diabetica e della riserva beta cellulare residua.

La gestione del paziente richiede, sia nel momento della selezione che nel follow-up a lungo termine, l'intervento di un team multidisciplinare (medico esperto nella gestione dell'obesità, psicologo o psichiatra, nutrizionista e/o dietista, chirurgo bariatrico) con competenze di chirurgia bariatrica. Nel follow-up a lungo termine è necessario il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale e la prevenzione dell'insorgenza delle principali complicanze mediche e chirurgiche associate a un trattamento che modifica in maniera permanente l'anatomia gastro-intestinale.

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DIABETE PRIMA E DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

Prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre le complicanze peri operatorie legate all'iperglicemia, è raccomandata l'ottimizzazione del compenso glicemico attraverso l'utilizzo preferenziale di farmaci con maggiore effetto sul calo ponderale.

Il trattamento con metformina deve essere sospeso 24 ore prima dell'intervento. Nel periodo post-operatorio è necessario un monitoraggio glicemico intensivo per la possibile drammatica riduzione dei livelli glicemici che potrebbe necessitare la sospensione della terapia farmacologica. Nel primo periodo postoperatorio è sconsigliato l'uso di sulfaniluree per l'aumentato rischio di ipoglicemia e degli inibitori del trasportatore SGLT2 per l'eventuale disidratazione e comparsa di chetosi conseguenti rispettivamente alla riduzione fisiologica dell'introito idrico e calorico. In caso di valori glicemici non adeguati, è possibile riprendere la terapia con metformina a partire dal terzo giorno dall'intervento, a dosaggio ridotto rispetto al preoperatorio per l'aumentata disponibilità biologica del farmaco a seguito dell'intervento. Particolare attenzione richiede l'utilizzo di farmaci ad alto rischio di ipoglicemia quali la terapia insulinica o le sulfaniluree (38). Sebbene non siano in atto disponibili raccomandazioni sull'uso di altri farmaci per il trattamento del DMT2 dopo chirurgia bariatrica, un recente studio randomizzato e controllato ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Liraglutide dopo 26 settimane in pazienti con DMT2 persistente o ricorrente dopo bypass gastrico o sleeve gastrectomy, con effetti collaterali sovrapponibili a quelli già noti del farmaco (39). Un altro studio ha anche dimostrato la sicurezza e una modesta efficacia di Sitagliptin, in termini di riduzione dei livelli post-prandiali dopo 4 settimane, in pazienti diabetici sottoposti ad intervento di bypass gastrico (40).

## FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

I pazienti con DMT2 sono considerati in "remissione completa" se, per almeno un anno dopo l'intervento, mostrano un buon controllo metabolico (glicemia <100 mg/dl, HbA1c <6%) in assenza di terapia farmacologica. Se tale condizione si protrae per oltre 5 anni si considera "remissione prolungata".

I pazienti, invece, con valori di glicemia a digiuno tra 100-125 mg/dl e/o HbA1c <6.5%, in assenza di terapia farmacologica per almeno un anno dopo l'intervento, sono considerati in "remissione parziale".

Le indicazioni della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità (SICOB) indicano che tutti i soggetti con remissione parziale o completa del DMT2 devono comunque proseguire lo screening delle complicanze croniche come previsto nei soggetti con DMT2 (38).

È necessario, inoltre, un follow-up a lungo termine, per il monitoraggio dello stato di remissione o la presenza di eventuali recidive.

I dati di letteratura suggeriscono, infatti, che il DMT2 possa ripresentarsi da 3 a 15 anni dopo l'intervento chirurgico nel 25-53% dei pazienti che inizialmente hanno ottenuto la remissione della patologia diabetica (11, 41-42). Una maggiore durata del DMT2, la terapia insulinica, l'utilizzo di numerosi farmaci per la cura del DMT2, uno scarso controllo glicemico e livelli preoperatori più elevati di HbA1c, tutti espressione di una ridotta funzione beta-cellulare, sembrano essere i principali fattori di rischio pre-operatori per la ripresa di malattia dopo remissione (7, 43).

Inoltre, una ridotta perdita di peso dopo un anno dall'intervento chirurgico così come le procedure chirurgiche restrittive, a confronto con quelle malassorbitive, sembrano essere associate a un maggiore rischio di ripresa di malattia a lungo termine (13, 44). Questi dati avvalorano l'importanza di un corretto inquadramento preoperatorio per la corretta

selezione del paziente che tenga conto dei benefici attesi e di un monitoraggio a lungo termine per la prevenzione delle recidive.

Il paziente sottoposto a chirurgia bariatrica necessita, inoltre, di controlli periodici per la prevenzione delle complicanze mediche a lungo termine. Le linee guida raccomandano la supplementazione di micronutrienti, di minerali (ferro, calcio, zinco, selenio, magnesio, rame, cromo) e vitamine (B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, C, D), oggi disponibili in commercio in formulazioni precostituite (45-46) dopo ogni tipo di procedura chirurgica eccetto che il bendaggio gastrico per il quale tale supplementazione è indicata solo in caso di carenza. Nelle procedure a prevalente componente malassorbitiva è consigliata anche l'integrazione di vitamine liposolubili (A, E, K). È raccomandato il periodico monitoraggio biochimico al fine di individualizzare la supplementazione ed è, inoltre, consigliata la valutazione della densità minerale ossea ogni 2 anni.

## CONCLUSIONI

La chirurgia bariatrica è una valida opzione terapeutica nel trattamento del diabetico obeso. Ad oggi, se confrontata con la terapia medica convenzionale, ha dimostrato migliori risultati a lungo termine per quanto riguarda il decremento ponderale, il compenso glicometabolico, la remissione del diabete e le complicanze cardiovascolari, inclusa la mortalità. Essa, inoltre, inducendo un consistente decremento ponderale, è in grado di migliorare a lungo termine anche le altre complicanze correlate all'eccesso di peso (es. ipertensione arteriosa, dislipidemia, apnea notturna, patologie osteo-articolari).

Bisogna però sottolineare che i dati di confronto tra chirurgia bariatrica e terapia medica convenzionale per il DMT<sub>2</sub>, per quanto riguarda sia il compenso glicemico sia l'incidenza/progressione delle patologie cardiovascolari e renali così come per la mortalità, fanno in gran parte riferimento a casistiche nelle quali la terapia medica anti-iperglicemizzante non prevedeva l'uso dei farmaci innovativi quali gli inibitori SGLT-2 e gli agonisti del recettore del GLP-1. Tali farmaci hanno rivoluzionato la terapia medica del DMT<sub>2</sub> negli ultimi anni e sono, pertanto, necessari ulteriori studi di confronto a lungo termine per valutarne l'efficacia rispetto alla chirurgia bariatrica.

In conclusione, le evidenze scientifiche oggi disponibili suggeriscono che la chirurgia bariatrica è un'opzione che deve essere considerata e proposta al paziente diabetico obeso, a seguito però di un'accurata selezione e in presenza di un team multidisciplinare che ne garantisca il follow-up a lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg* 27(9): 2279-2289, 2017.
2. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche. Indagine Conoscitiva Anno 2018, 2019, [www.sicob.org](http://www.sicob.org).
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292(14): 1724-37, 2004.
4. Eid GM, Brethauer S, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for super obese patients: forty-eight percent excess weight loss after 6 to 8 years with 93% follow-up. *Ann Surg* 256(2): 262-5, 2012.
5. Abdeen G, le Roux CW. Mechanism underlying the weight loss and complications of roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 26(2): 410-21, 2016.
6. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 311: 2297-3304, 2014.
7. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single centre, randomized controlled trial. *Lancet* 386(9997): 964-73, 2015.

8. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(6): 413-422, 2015.
9. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs. lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 150(10): 931-40, 2015.
10. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs. intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia* 59(5): 945-53, 2016.
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 5-year outcomes. *N Engl J Med* 376(7): 641-651, 2017.
12. Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, et al. Outcomes of Bariatric Surgery Versus Medical Management for Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg* 29: 964-974, 2019.
13. McTigue KM, Wellman R, Nauman E, et al. Comparing the 5-Year Diabetes Outcomes of Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass: The National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORNet) Bariatric Study. *JAMA Surg*: e200087, 2020.
14. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122: 248-56, 2009.
15. Chondronikola M, Harris LL, Klein S, et al. Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass? *J Intern Med* 280(5): 476-486, 2016.
16. Tadross JA, le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *Int J Obes* 33(Suppl 1): S28-32, 2009.
17. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 351: 2683-2693, 2004.
18. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 98: 1763-77, 2012.
19. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity *JAMA*. 320(15): 1570-1582, 2018.
20. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA*, 2019, doi: 10.1001/jama.2019.14231.
21. Sheng B, Truong K, Spitler H, et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 27: 2724-2732, 2017.
22. Miras AD, Ravindra S, Humphreys A et al. Metabolic Changes and Diabetes Microvascular Complications 5 Years After Obesity Surgery. *Obes Surg* 29: 3907-3911, 2019.
23. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA, et al. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surg Endosc* 33(5): 1654-1660, 2019.
24. Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 69(3): 380-388, 2017.
25. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. *Ann Intern Med* 169(5): 300-310, 2018.
26. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P, et al. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes* 39(1): 169-75, 2015.
27. Thomas RL, Prior SL, Barry JD, et al. Does bariatric surgery adversely impact on diabetic retinopathy in persons with morbid obesity and type 2 diabetes? A pilot study. *J Diabetes Complications* 28(2): 191-5, 2014.
28. Kim YJ, Kim BH, Choi B, et al. Bariatric surgery is associated with less progression of diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 13(2): 352-360, 2017.
29. Chen Y, Laybourne JP, Sandinha MT, et al. Does bariatric surgery prevent progression of diabetic retinopathy? *Eye* 31(8): 1131-1139, 2017.
30. Aghili R, Malek M, Tanha K, et al. The Effect of Bariatric Surgery on Peripheral Polyneuropathy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 29: 3010-3020, 2019.

31. Casellini CM, Parson HK, Hodges K, et al. Bariatric Surgery Restores Cardiac and Sudomotor Autonomic C-Fiber Dysfunction towards Normal in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 11:e0154211, 2016.
32. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 32(28): 628-42, 2011.
33. Standards of medical care in diabetes-2012, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 35(Suppl 1): S11-63, 2012.
34. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. SID-AMD 2014, [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it).
35. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. SID-AMD 2018, [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it).
36. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. SIO-ADI 2016-2017, <https://sio-obesita.org>.
37. Yan W, Bai R, Li Y, et al. Analysis of Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass in 101 Chinese Patients. *Obes Surg* 29: 1867-1873, 2019.
38. Position statement: diabete e chirurgia bariatrica SID-SIO-SICOB, 2017, [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it).
39. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 549-59, 2019.
40. Shah A, Levesque K, Pierini E. et al. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab* 20(4): 1018-1023, 2018.
41. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 23: 93-102, 2013.
42. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 6(3): 254-259, 2010.
43. Debédat J, Sokolovska N, Coupaye M, et al. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care* 41: 2086-2095, 2018.
44. Aminian A, Vidal J, Salminen P, et al. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. *Diabetes Care* 43(3): 534-540, 2020.
45. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* 21 Suppl 1: S1-27, 2013.
46. Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts* 10(6): 597-632, 2017.