

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS) Barcelona, Spain

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

Il trattamento chirurgico dei pazienti con sindrome metabolica

La sindrome metabolica è strettamente associata con obesità patologica e porta a un aumento del rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari e la mortalità correlata. La chirurgia bariatrica è considerata un'opzione efficace per la gestione di questa condizione. Alcune meta-analisi, e in particolare una meta-analisi Cochrane, suggeriscono che la chirurgia bariatrica può ridurre in modo significativo il peso corporeo, risolvere o curare molti degli effetti della sindrome metabolica, tra cui il diabete tipo 2, l'ipertensione, l'iperlipidemia e migliorare la sopravvivenza a lungo termine. La chirurgia, in aggiunta alla terapia esistente, potrebbe quindi essere considerata un trattamento ottimale per i pazienti con sindrome metabolica e obesità patologica.

Il trattamento chirurgico del diabete tipo 2 in pazienti in sovrappeso e obesi

La prevalenza di diabete aumenta in tutto il mondo e la maggior parte dei casi è di diabete tipo 2, che è fortemente associato con una diminuita attività fisica e l'obesità. La relazione tra diabete tipo 2 e l'obesità è stata stabilita da due studi di popolazione che mostrano che il rischio relativo, aggiustato per età, di sviluppare diabete tipo 2 per le persone con un indice di massa

corporea (BMI) ≥ 35 kg/m² è 93 (95% intervallo di confidenza (IC) = 81-107) per le donne e 42 (95% IC 22-81) per gli uomini rispetto a coloro che hanno un BMI < 22 e < 23 kg/m², rispettivamente. Il tasso di mortalità tra le persone con diabete tipo 2 è aumentato a causa della maggiore incidenza di malattia macrovascolare.

L'obiettivo principale del trattamento del diabete tipo 2 è la prevenzione di queste complicanze. Tuttavia, il vantaggio di ottimizzare la glicemia per prevenire la mortalità cardiovascolare non è chiaro. Recenti metanalisi di studi randomizzati e controllati (RCT), che hanno messo a confronto il controllo glicemico intensivo con il controllo glicemico convenzionale, non hanno mostrato significative differenze per la mortalità cardiovascolare. Inoltre, il controllo glicemico intensivo aumenta il rischio d'ipoglicemia.

La maggior parte dei pazienti diabetici tipo 2 è in sovrappeso o obesa (BMI > 30 kg/m²) e ha aumentato l'adiposità viscerale. Inoltre, si ritiene che l'accumulo di lipidi in organi quali il fegato, muscolo scheletrico, e b-cellule del pancreas, possa indurre resistenza all'insulina e sindrome metabolica con aumento del rischio cardiovascolare attraverso un processo noto come "lipotossicità". La perdita di peso è in grado di ripristinare la sensibilità all'insulina e, in alcuni pazienti, può anche determinare la remissione del diabete tipo 2. Tuttavia, il mantenimento del peso con la terapia medica e dietetica convenzionale è un problema e la maggior parte dei pazienti riacquista il peso nel tempo. L'incapacità di mantenere la perdita di peso favorisce la comparsa del diabete tipo 2.

Chirurgia bariatrica e diabete

La chirurgia bariatrica può offrire una soluzione più duratura. Recenti meta-analisi di 16 studi, con 6.131 pazienti e con una media di 17,3 mesi di follow-up, hanno provato che la chirurgia bariatrica può essere superiore alla terapia medica convenzionale nel raggiungimento di una maggiore perdita di peso, nella riduzione di HbA_{1c} e glicemia a digiuno e nel favorire la remissione del diabete. La percentuale di remissione complessiva del diabete tipo 2 in questa meta-analisi era del 63,5% con la chirurgia bariatrica contro il 15,6% del gruppo convenzionale ($p < 0,001$). Questi dati sono stati anche confermati in singoli studi. Tuttavia, la definizione di remissione del diabete tipo 2 varia tra gli studi. Per standardizzare la definizione di remissione completa del diabete tipo 2 dopo chirurgia bariatrica, l'*American Diabetes Association* (ADA) ha suggerito una definizione basata sul ritorno a valori "normali" di indici del metabolismo del glucosio (HbA_{1c} e FPG) per almeno 1 anno, senza assunzione di farmaci anti-diabetici.

Tre studi hanno confrontato il trattamento convenzionale con vari tipi di procedure chirurgiche nel trattamento del diabete tipo 2. Dixon et al. hanno studiato un totale di 60 pazienti obesi (BMI 30-40 kg/m²) con recente diagnosi (< 2 anni) di diabete tipo 2, randomizzati al banding gastrico regolabile laparoscopico (AGB) e modifica dello stile di vita o a un ridotto apporto energetico con una maggiore attività fisica. Prima dell'intervento il 90% dei pazienti aveva un trattamento farmacologico per il diabete. Al basale l'HbA_{1c} media dei gruppi era in chirurgia del 7,8 e del 7,6% nel trattamento convenzio-

nale. La remissione del diabete tipo 2 (FPG < 7,0 mmol/L e HbA_{1c} < 6,2%, in assenza di terapia ipoglicemizzante) a 2 anni è stata il 73% nel gruppo di chirurgia e il 13% nel gruppo in trattamento tradizionale ($p < ,001$) (Fig. 1). Nel gruppo chirurgico non si sono verificate complicanze maggiori e il 10% dei pazienti in chirurgia ha avuto necessità di una revisione entro 1 anno. Come atteso, il grado di perdita di peso post-operatorio è stato molto ben correlato con la remissione del diabete. Ikrumuddin et al. in uno studio multicentrico hanno messo a confronto in pazienti con diabete tipo 2, con una durata minima di malattia di 6 mesi e BMI tra 30 e 40 kg/m², il Roux-en-Y bypass gastrico (RYGB) con lo stile di vita e gestione medica intensiva. Un totale di 60 pazienti è stato incluso in ciascun gruppo. Dopo 1 anno, il 49% dei pazienti in RYGB e il 19% in trattamento convenzionale hanno conseguito l'endpoint primario (HbA_{1c} < 7,0%, livello di colesterolo < 2,59 mmol/L e pressione sistolica < 130 mmHg) (Fig. 2). Una HbA_{1c} < 6,0% è stata osservata nel 44% del RYGB e nel 9% nel management

medico. Mingrone et al. hanno randomizzato 60 pazienti con diabete tipo 2, con una durata minima di malattia di 5 anni e BMI ≥ 35 kg/m², al trattamento medico convenzionale o a un intervento chirurgico [bypass gastrico o diversione biliopancreatica (BPD)]. La remissione del diabete tipo 2 a 2 anni (FPG < 5,6 mmol/L, HbA_{1c} < 6,5%, senza farmaci anti-diabetici) è stata osservata nel 75% di bypass gastrico e nel 95% di BPD. Nessun paziente del gruppo in terapia convenzionale ha raggiunto l'obiettivo. Un paziente in ogni gruppo chirurgico ha richiesto un'operazione supplementare entro 1 anno dopo la chirurgia primaria. Tre studi hanno incluso pazienti con diabete tipo 2 e BMI inferiore rispetto a quello attualmente raccomandato per il trattamento chirurgico. In tutti gli studi l'intervento chirurgico è stato superiore allo stile di vita per raggiungere il controllo glicemico. Questi dati suggerirebbero che i pazienti con BMI 30-35 kg/m² potrebbero beneficiare del trattamento chirurgico. Tuttavia un follow-up a lungo termine è necessario per trarre conclusioni definitive.

Risultati a lungo termine del trattamento chirurgico del diabete tipo 2

Lo studio SOS presenta il più lungo follow-up disponibile dei pazienti dopo chirurgia bariatrica. È uno studio prospettico che confronta la chirurgia con un approccio convenzionale per il trattamento dell'obesità, nel quale, però, sono inoltre disponibili i dati sull'incidenza e la remissione di diabete tipo 2. Dopo 10 anni, l'incidenza di diabete tipo 2 è significativamente bassa nel gruppo chirurgico (7% vs 24%, $p < 0,001$). I pazienti dopo l'intervento chirurgico hanno mostrato una maggiore probabilità di avere la remissione del diabete tipo 2; tuttavia, il tasso di remissione dopo 10 anni era la metà di quello osservato dopo 2 anni, 36 e 72%, rispettivamente. Similmente, la ricomparsa del diabete tipo 2 dopo chirurgia bariatrica è stata osservata anche in altri studi, con il 19-43% dei pazienti che iniziano farmaci anti-diabetici 5 o più anni dopo la chirurgia. Maggiore tasso di recidi-

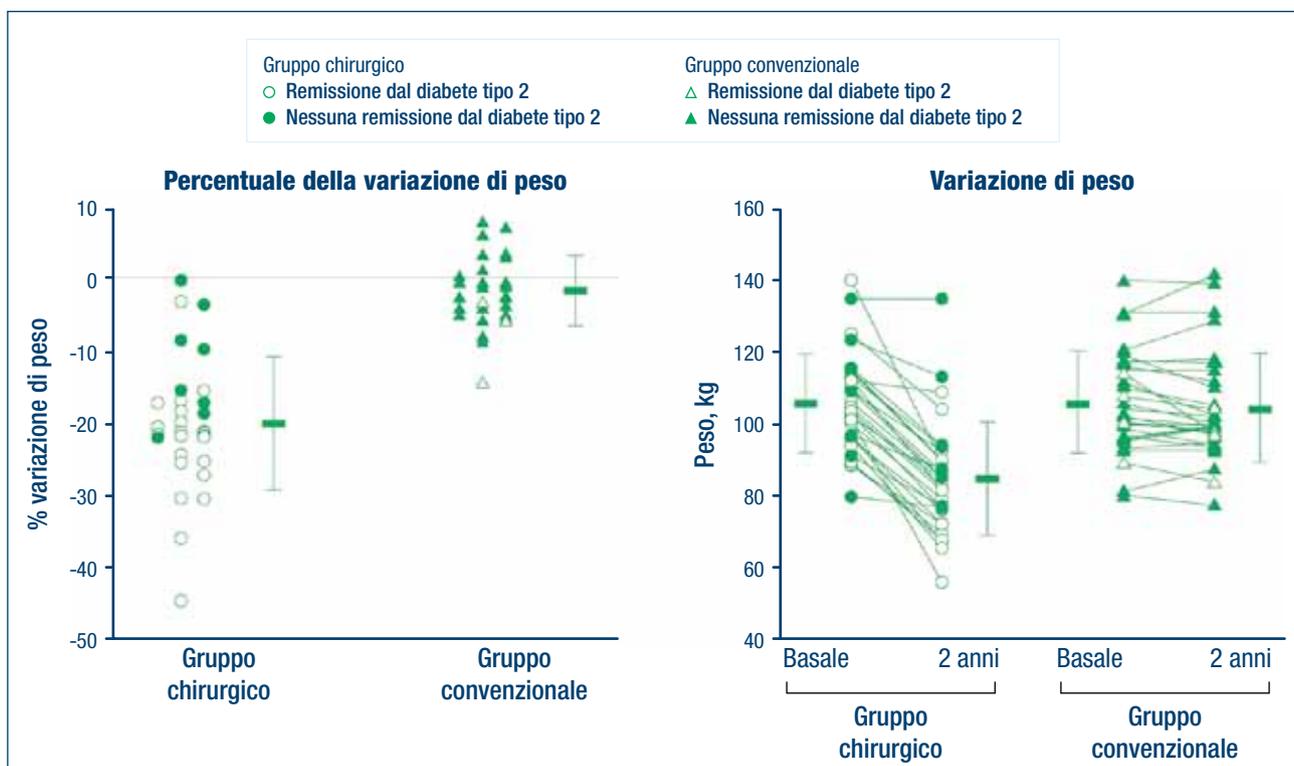
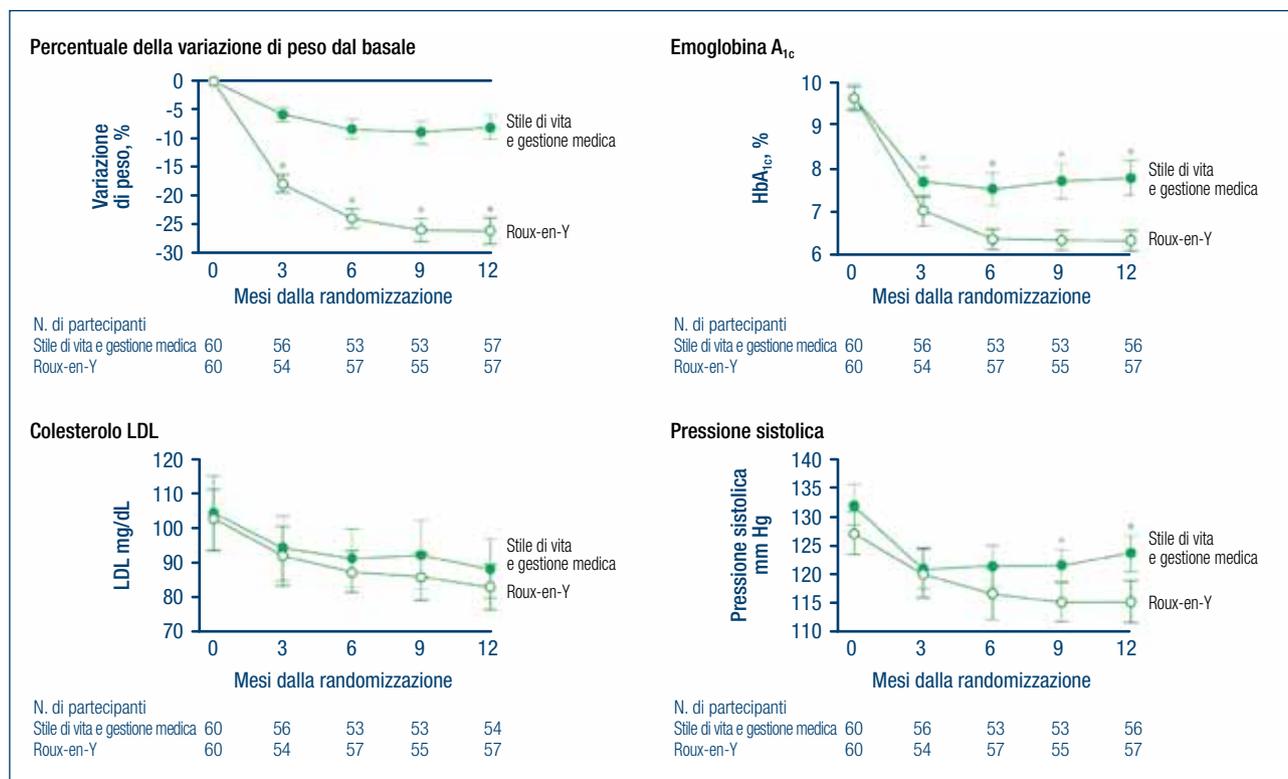


Figura 1.

Remissione dal diabete tipo 2 e perdita di peso nei soggetti trattati con chirurgia bariatrica o approccio tradizionale. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (da Dixon et al., 2008, mod.).

**Figura 2.**

Effetti del bypass gastrico in confronto alla terapia tradizionale su riduzione del peso, HbA_{1c}, LDL e pressione arteriosa in diabetici tipo 2. I dati sono espressi come media ± errore standard (da Ikramuddin et al., 2013, mod.).

va del diabete tipo 2 è stato osservato tra i pazienti che riacquistano peso e tra coloro che sono stati trattati con insulina prima dell'intervento. Tuttavia, nonostante che circa la metà dei pazienti abbia avuto bisogno di farmaci anti-diabetici, si osserva comunque un migliore controllo della malattia rispetto a prima della chirurgia e un minor rischio di complicanze macrovascolari. Nello studio SOS è stata trovata una significativa riduzione del 44% nell'incidenza d'infarto miocardico a 13 anni nel sottogruppo di pazienti con diabete tipo 2.

Tecniche chirurgiche a confronto: bypass gastrico e sleeve gastrectomy

Una recente meta-analisi ha cercato di confrontare bypass gastrico a *sleeve gastrectomy* nel trattamento del diabete tipo 2. La conclusione è stata che il bypass gastrico è più efficace per il trattamento del diabete tipo 2. Comunque, finora, nessuna

conclusione definitiva può essere tratta su quale procedura è più efficace nel trattamento di diabete tipo 2. Studi randomizzati sono necessari per rispondere a questa domanda in futuro. Bisogna considerare che anche se la *sleeve gastrectomy* è risultata inferiore nel trattamento del diabete tipo 2, dovrebbe comunque essere presa in considerazione quando è pianificato un intervento chirurgico per i pazienti con diabete tipo 2. In caso di problemi, può essere facilmente convertita in bypass gastrico o in altre soluzioni chirurgiche.

Possibili meccanismi favorenti il controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica

La perdita di peso, come discusso in precedenza, ha influenza sul controllo del diabete tipo 2. Nonostante la perdita di peso, a breve termine (7 giorni), la sola restrizione calorica può aumentare la sensibilità e la secrezione di insulina. Inoltre, è stato

osservato che il controllo metabolico peggiora con l'aumento dell'importo totale di calorie, anche se la perdita di peso è mantenuta. La restrizione calorica può in parte spiegare il rapido miglioramento della glicemia dopo la chirurgia bariatrica ma altri meccanismi possono svolgere un ruolo importante.

La teoria delle incretine suggerisce che l'aumentato rilascio del *glucagone-like peptide-1* (GLP-1) e del peptide YY (PYY), a causa del rapido arrivo dei nutrienti alla parte distale piccolo intestino, è responsabile di un migliore metabolismo del glucosio.

Un'altra teoria si concentra sul ruolo dell'esclusione di nutrienti dal duodeno e digiuno. Questa teoria suggerisce che l'arrivo diretto di nutrienti nel piccolo intestino prossimale può stimolare il rilascio di un non identificato fattore anti-incretinico, che sarebbe responsabile di una diminuzione della secrezione di incretine.

Tuttavia, negli ultimi anni si è costatato che il GLP-1, l'aumento di perdita di peso e il metabolismo del glucosio migliorano anche dopo *sleeve gastrectomy*, operazione in cui

i nutrienti sono a diretto contatto con l'intestino prossimale.

Recentemente è stata proposta l'ipotesi "intestino/regolazione epatica". Si suggerisce che l'arrivo di cibo nel piccolo intestino distale dopo bypass gastrico attivi gli enzimi gluconeogenici e aumenti le concentrazioni di glucosio nella vena porta. Ciò si traduce in una maggiore soppressione della produzione di glucosio epatico da parte dell'insulina e in un miglioramento dell'omeostasi del glucosio.

Recenti studi dimostrano che i cambiamenti di microbiota umano potrebbero avere un impatto sulla perdita di peso e sul controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica. L'intestino crasso ha una varietà di microbi responsabili di diversi processi metabolici. I *bacteroidetes* e i *firmicutes* sono dominanti nell'intestino umano. Nelle persone obese vi è una carica ridotta di *bacteroidetes*, mentre gli individui con diabete hanno ridotte quantità di *firmicutes* e clostridi. Il bypass gastrico può alterare la popolazione microbiota con riduzione proporzionale in *firmicutes* e aumento della gammadproteobacteria. Tuttavia, l'impatto del microbiota sul metabolismo e i cambia-

menti osservati dopo RYGB non sono pienamente compresi.

Gestione integrata del paziente nel post-chirurgico

L'obesità patologica è una malattia permanente. Il medico curante è responsabile per il follow-up non solo prima, ma soprattutto dopo l'operazione. Ragionevolmente, il risultato del trattamento è legato, tra gli altri fattori, alla capacità del paziente di aderire a un follow-up a lungo termine. I pazienti devono essere istruiti sull'importanza del consumo di adeguate quantità di proteine per evitare una sproporzionata perdita di massa magra e sull'evitare l'ingestione di cibi molto dolci per prevenire la sindrome *dumping*. I pazienti diabetici dovrebbero avere un aggiustamento della terapia senza ritardi dopo l'intervento, al fine di minimizzare i rischi d'ipoglicemia. Nella maggior parte dei pazienti i farmaci possono essere sospesi durante il primo o il secondo giorno post-operatorio.

Una valutazione psicologica è obbligatoria per tutti i pazienti prima della chirurgia ba-

riatrice. I pazienti devono procedere a una valutazione della loro capacità di apprendere i cambiamenti nutrizionali e comportamentali dopo l'operazione. Dopo l'intervento chirurgico, soprattutto RYGB, i pazienti dovrebbero eliminare l'assunzione di alcol. Ogni paziente deve essere sottoposto a una corretta valutazione nutrizionale, prima della chirurgia bariatrica ed essere quindi seguiti da un nutrizionista che ha familiarità con il tipo di dieta da avviarsi nel post-operatorio. Inoltre, i pazienti devono essere avvisati di masticare con attenzione piccoli bocconi di cibo prima di deglutire e anche di seguire una sana alimentazione, con un apporto minimo proteico da 1,0 a 1,5 g/kg di peso corporeo ideale al giorno. Una supplementazione nutrizionale normale per i pazienti dopo chirurgia bariatrica dovrebbe contenere multivitamine e integratori minerali.

Il futuro della chirurgia bariatrica

Il trattamento chirurgico del diabete tipo 2 migliora il controllo glicemico e permette la remissione a lungo termine in almeno un terzo dei casi. Tuttavia, il trattamento chi-

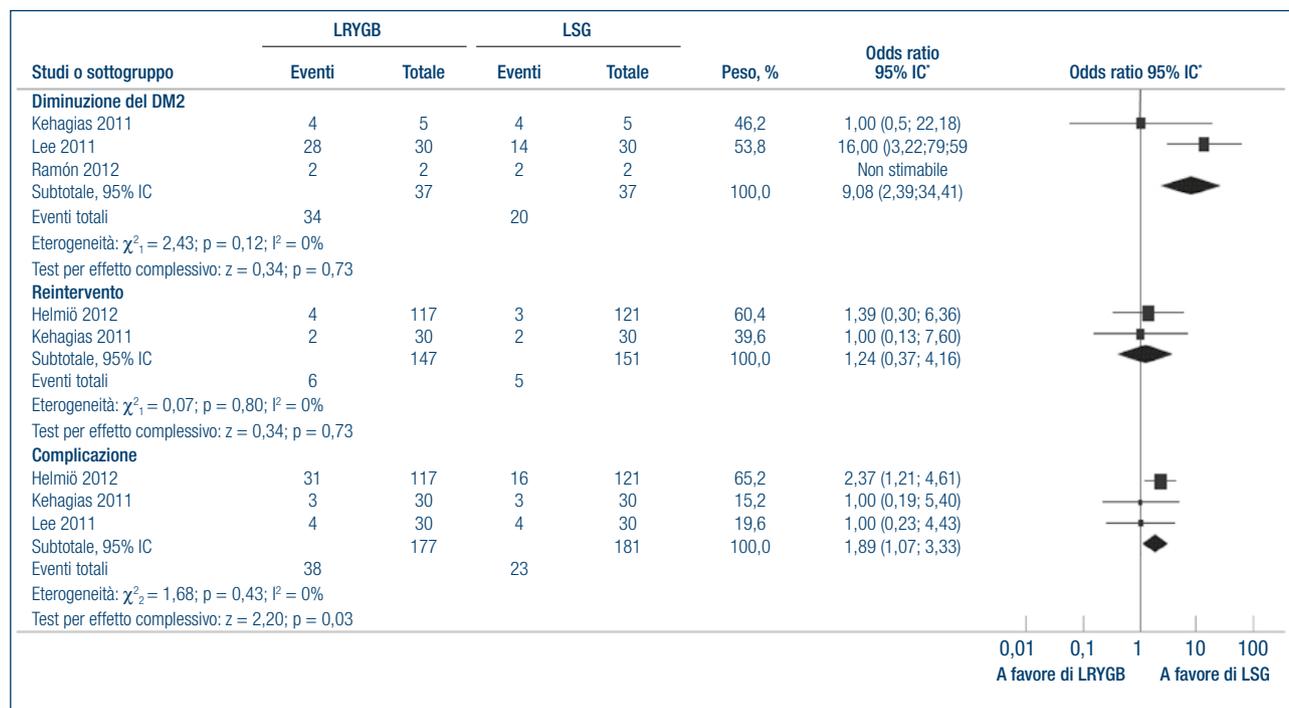


Figura 3.

Meta-analisi degli studi che hanno confrontato la remissione del diabete tipo 2 (DM2), reintervento e tassi di complicanze tra Roux-en-Y bypass gastrico (LRYGB) e *sleeve gastrectomy* (LSG) (da Li et al., 2013, mod.).

chirurgico sembra essere molto più vantaggioso nel prevenire piuttosto che curare il diabete tipo 2. Le persone con IGT sono ad alto rischio per lo sviluppo di diabete e malattia macrovascolare. Lo studio SOS mostra che la chirurgia bariatrica sostanzialmente diminuisce l'incidenza di diabete tipo 2, in particolare tra i pazienti con IGT. Studi futuri dovrebbero esplorare i benefici del trattamento chirurgico in soggetti con IGT. L'altra questione importante è l'impatto di un intervento chirurgico sulla malattia microvascolare. È noto che un buon controllo del diabete, anche con i farmaci, può ridurre il rischio di complicazioni microvascolari tra i pazienti con diabete tipo 2. Nessuno studio ha esplorato l'effetto della chirurgia bariatrica nel ridurre le complicanze microvascolari del diabete tipo 2. Tali dati potrebbero migliorare la nostra conoscenza circa l'efficienza della chirurgia bariatrica nel trattamento di diabete tipo 2. Dati a lungo termine sono anche necessari per valutare l'effetto della chirurgia bariatrica sulle complicanze macrovascolari. Infine, anche se i dati sono molto incorag-

gianti, è evidente che questo tipo di approccio per curare il diabete deve essere riservato ai soli pazienti fortemente motivati e adeguatamente informati circa l'implicazione che una tale procedura chirurgica avrà sulla loro vita futura.

Bibliografia di riferimento

- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. *How do we define cure of diabetes?* Diabetes Care 2009;32:2133-5.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. *Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects.* N Engl J Med 2012;367:695-704.
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.* JAMA 2008;299:316-23.
- Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. *Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial.* JAMA 2013;309:2240-9.
- Jiménez A, Ceriello A, Casamitjana R, et al. *Re-mission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy is associated with a distinct glycemic profile.* Ann Surg 2015;261:316-22.
- Li JF, Lai DD, Ni B, et al. *Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Can J Surg 2013;56:E158-E164.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. *Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes.* N Engl J Med 2012;366:1577-85.
- Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. *Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis.* Obes Surg 2014;24:437-55.
- Sjostrom L. *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – A prospective controlled intervention study of bariatric surgery.* J Intern Med 2013;273:219-34.
- Yamamoto H, Kaida S, Yamaguchi T, et al. *Potential mechanisms mediating improved glycemic control after bariatric/metabolic surgery.* Surg Today 2015 Feb 21 [Epub ahead of print].