

## Rassegna

# Meccanismi di reversibilità del diabete mellito di tipo 2 dopo chirurgia metabolica

## G. Mingrone

Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica S. Cuore, Roma

Corrispondenza: prof.ssa G. Mingrone, Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica S. Cuore, largo A. Gemelli 8, 00168 Roma  
e-mail: gmingrone@rm.unicatt.it

G It Diabetol Metab 2009;29:17-25

*Pervenuto in Redazione il 21-07-2008  
Accettato per la pubblicazione il 03-12-2008*

Parole chiave: chirurgia metabolica, diabete mellito di tipo 2, insulin-resistenza

Key words: metabolic surgery, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance

## RIASSUNTO

Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico intorno all'effetto della chirurgia bariatrica, più recentemente ribattezzata chirurgia metabolica, sul netto miglioramento del controllo metabolico del diabete di tipo 2. È interessante notare, però, che diversi tipi di chirurgia bariatrica hanno effetti differenti in termini di efficacia e velocità di cura del diabete.

Procedure chirurgiche puramente restrittive determinano una reversibilità del diabete nel 71,6% dei casi dopo gastroplastica verticale e nel 47,9% dopo bendaggio gastrico.

Procedure prevalentemente restrittive, come il bypass gastrico, inducono una reversibilità del diabete nell'83,8% dei pazienti. Il meccanismo d'azione del bypass gastrico sembra dipendere da un'augmentata secrezione di due ormoni prodotti nell'intestino tenue, il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e il peptide simil-glucagone 1 (GLP-1), che incrementano la secrezione insulinica.

Infine, gli interventi che agiscono prevalentemente inducendo malassorbimento, come la diversione bilio-pancreatica, agiscono sull'insulino-resistenza ripristinando una normale sensibilità all'insulina con conseguente riduzione della sua secrezione pancreatica.

Tuttavia, ulteriori studi sia sugli animali da esperimento sia mediante trial clinici controllati sono necessari per chiarire meglio il meccanismo d'azione della chirurgia bariatrica.

## SUMMARY

*Mechanisms of reversibility of type 2 diabetes after metabolic surgery*

*There is a great deal of scientific literature showing that bariatric surgery is able to revert or, at least, to improve type 2 diabetes mellitus. However, the degree of success and also the mechanism of action differ in relation to the type of operation.*

*Purely restrictive procedures revert diabetes in 71.6% of the cases of vertical gastroplasty and in 47.9% of gastric bandings. The mechanism of action seems to be essentially related to the weight loss.*

*Mainly restrictive procedures, like Roux-en-Y gastric bypass*

(RYGB), induce reversion of diabetes in 83.8% of the patients. RYGB's mechanism seems to depend on an increased secretion of both glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hormones enhancing insulin secretion.

Finally, mainly malabsorptive procedures, such as bilio-pancreatic diversion, act by normalizing insulin sensitivity with consequent reduction of the insulin secretion.

However, further studies, such as basic studies in diabetic animals and randomized clinical trials, are needed to elucidate the mechanism of action of bariatric surgery.

## Introduzione

Nel 1987 Pories<sup>1</sup> ha pubblicato l'interessante osservazione che la quasi totalità (99%) dei soggetti affetti da obesità grave associata a diabete di tipo 2 o a intolleranza ai carboidrati, e sottoposti a intervento di bypass gastrico, andava incontro a normalizzazione dei valori della glicemia. Questo effetto era, inoltre, molto precoce in quanto si manifestava entro i primi 10 giorni dall'intervento chirurgico, persino in soggetti sottoposti a terapia insulinica ad alto dosaggio.

Negli anni successivi, sia il nostro gruppo<sup>2-6</sup> sia altri autori<sup>7,8</sup> hanno dimostrato che entrambi i tipi di chirurgia bariatrica, quella restrittiva e quella il cui meccanismo d'azione è legato al malassorbimento, erano capaci di migliorare il compenso glicemico o di guarire completamente la malattia diabetica, già prima di un significativo calo ponderale.

È interessante notare che la reversibilità del diabete è stata descritta anche in soggetti normopeso affetti da diabete di tipo 2 dopo intervento di diversione bilio-pancreatica (BPD)<sup>9</sup>. Da una metanalisi pubblicata da Buchwald e coll. nel 2004<sup>10</sup> risulta che l'effetto della chirurgia bariatrica, in termini di miglioramento/risoluzione del diabete, è molto diverso a seconda della tecnica chirurgica adoperata. Mentre la reversibilità del diabete è riportata nel 98,9% dei pazienti sottoposti a BPD o alla sua variante, chiamata *duodenal switch*, questa si riduce all'83,7% nel bypass gastrico, al 71,6% nella gastroplastica e al 47,9% nel bendaggio gastrico.

Tutti questi tipi di chirurgia bariatrica differiscono fra di loro non solo per l'effetto sulla quantità di cibo che il paziente assume – tant'è che gli interventi di chirurgia bariatrica si dividono in tre categorie maggiori, gli interventi restrittivi puri, quelli che prevalentemente comportano malassorbimento e quelli misti – ma anche e soprattutto per il tratto di intestino che viene, come si suole dire, "bypassato", cioè escluso, dal transito alimentare.

## Interventi esclusivamente restrittivi

Questi interventi chirurgici agiscono limitando l'assunzione di cibo. Le due principali procedure sono il bendaggio gastrico aggiustabile per via laparoscopica (LAGB) e la gastroplastica verticale.

Nel LAGB (Fig. 1) si utilizza una fettuccia, spesso di silicone, per restringere la parte alta dello stomaco in maniera tale da

creare una piccola tasca che si svuota nella sottostante porzione gastrica. Il calibro dell'anello ottenuto con la fettuccia attorno allo stomaco può successivamente essere regolato in maniera da ottenere una restrizione efficace dell'apporto calorico.

La gastroplastica verticale, invece, consiste nella sutura delle pareti gastriche in continuazione con una linea ideale che prosegue lungo il margine sinistro dell'esofago creando, così, un sottile canale che limita l'assunzione di cibo.

La remissione del diabete è stata riportata in 32 pazienti su un campione di 50, un anno dopo LAGB<sup>11</sup>, mentre in 13 pazienti, corrispondenti al 26% del totale, si osservava un miglioramento del controllo glicemico. Soltanto il 10% del campione studiato mostrava una tolleranza ai carboidrati inalterata. Tuttavia, i pazienti che erano sottoposti a terapia insulinica passavano a terapia con ipoglicemizzanti orali e quelli che assumevano ipoglicemizzanti orali ne riducevano la dose di circa 1/3.

In un altro studio<sup>12</sup> si è osservato un marcato aumento della clearance metabolica dell'insulina, mentre la sua secrezione non si modificava significativamente.

Garrapa e coll.<sup>13</sup> hanno riportato che sia la glicemia sia l'insulinemia, dopo curva da carico orale di glucosio, diminuivano di poco, mentre si aveva un effetto marcato sulla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi.

In uno studio longitudinale di 4 anni effettuato su 73 soggetti affetti da obesità grave sottoposti a LAGB e in 43 sottoposti a dieta, Pontiroli e coll.<sup>14</sup> hanno dimostrato che il 17,2% dei soggetti sottoposti a dieta e nessuno di quelli nel gruppo del LAGB andava incontro a diabete di tipo 2 e che fra i soggetti già diabetici all'inizio dello studio il 45% dei pazienti nel gruppo LAGB andava incontro a remissione del diabete rispetto al 4% nel gruppo di controllo.

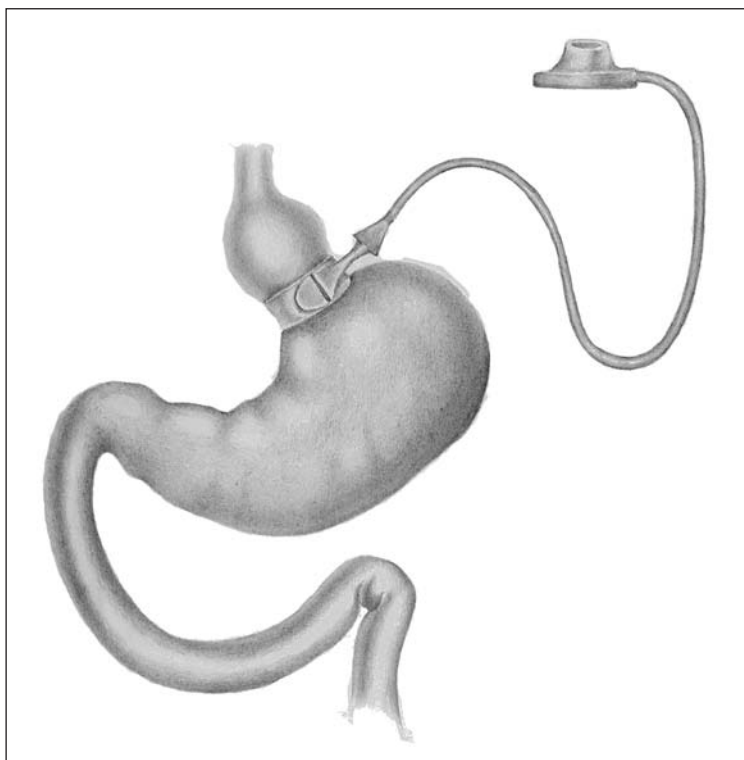
Da un trial randomizzato di confronto tra terapia medica e LAGB, condotto fra il dicembre 2002 e il dicembre 2006 in Australia<sup>15</sup> su 60 pazienti obesi (indice di massa corporea compreso fra 30 e 40 kg/m<sup>2</sup>) con diagnosi recente (< 2 anni) di diabete di tipo 2, è emerso che il 73% dei pazienti nel braccio chirurgico presentava una remissione del diabete, mentre solo il 13% andava incontro a remissione nel braccio medico. La remissione del diabete era, comunque, correlata col grado di calo ponderale.

## Interventi prevalentemente restrittivi

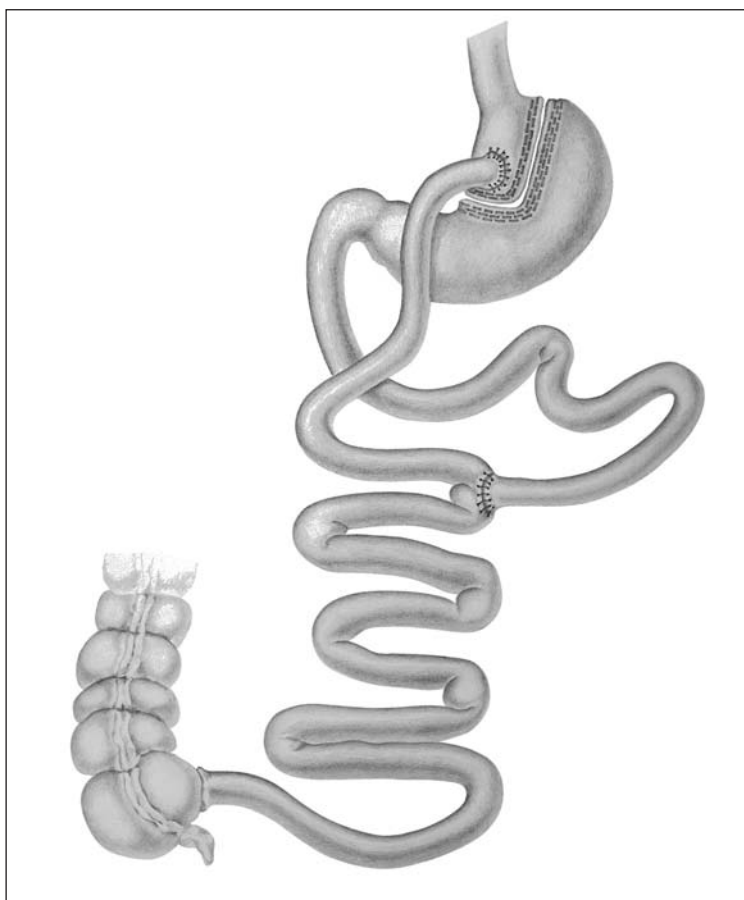
### Bypass gastrico Roux-en-Y

Il bypass gastrico (*Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB) è l'intervento di elezione nella chirurgia bariatrica, in particolare negli Stati Uniti. Esso consiste nel creare una piccola tasca gastrica, orientata verticalmente, che ha un volume generalmente inferiore a 30 ml (Fig. 2). Questo *reservoir* è completamente diviso dalla restante parte dello stomaco ed è anastomizzato, mediante un'anastomosi del tipo Roux-en-Y, col digiuno, il quale è sezionato a una distanza di 30-75 cm dal Treitz. La continuità intestinale è ripristinata con un'anasto-

**Figura 1** Bendaggio gastrico per via laparoscopica (LAGB). La capienza gastrica è ridotta mediante l'apposizione attorno alla porzione superiore del viscere di una fettuccia, spesso di silicone. Si crea, così, una piccola tasca che si svuota nella sottostante porzione gastrica. Il calibro dell'anello ottenuto con la fettuccia attorno allo stomaco può successivamente essere regolato in maniera da ottenere una restrizione efficace dell'apporto calorico.



**Figura 2** Bypass gastrico (RYGB). Consiste nel creare una piccola tasca gastrica, orientata verticalmente, che ha un volume generalmente inferiore a 30 ml. Questo reservoir è completamente diviso dalla restante parte dello stomaco ed è anastomizzato, mediante un'anastomosi del tipo Roux-en-Y, col digiuno, il quale è sezionato a una distanza di 30-75 cm dal Treitz. La continuità intestinale è ripristinata con un'anastomosi fra l'ansa prossimale, che trasporta il succo enterico biliare, e quella distale a una distanza di 75-100 cm dalla gastrodigiunostomia.



mosi fra l'ansa prossimale, che trasporta il succo enterico biliare, e quella distale a una distanza di 75-100 cm dalla gastroduodenostomia.

Nello Swedish Obese Subjects Study<sup>16</sup>, in cui un'ampia casistica di soggetti con obesità grave veniva sottoposta a intervento di gastroplastica verticale o bypass gastrico, l'incidenza di diabete di tipo 2 nei soggetti operati era del 7%, ossia era paragonabile alle percentuali osservate nella popolazione generale, mentre fra quelli non operati era del 24%. Ciò è confermato dall'osservazione che nei soggetti obesi trattati chirurgicamente, anche se non diabetici, il bypass gastrico migliora la sensibilità all'insulina misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, proporzionalmente alla perdita di peso, mentre dopo diversione bilio-pancreatica l'insulino-sensibilità viene completamente normalizzata molto tempo prima della normalizzazione del peso<sup>17</sup>. La remissione del diabete è riportata in circa l'83% dei casi<sup>18,19</sup>.

Dopo bypass gastrico il miglioramento della clearance metabolica del glucosio è prevalentemente dovuto all'aumento della secrezione insulinica, come dimostrato da Laferrère e coll.<sup>20,21</sup>. Questi autori hanno recentemente studiato l'effetto di una dieta a basso contenuto calorico (600-800 kcal al giorno con 70 g di proteine) rispetto a quello del bypass gastrico sui livelli di incretine e insulina dopo un carico orale di glucosio. I livelli di *glucagon-like peptide-1* (GLP1) aumentavano di circa 6 volte dopo carico di glucosio (picco: da  $17 \pm 6$  a  $112 \pm 54$  pmol/L,  $p < 0,001$ ) e l'effetto incretinico di 5 volte (da  $9,4 \pm 27,5\%$  a  $44,8 \pm 12,7\%$ ,  $p < 0,001$ ) con il bypass gastrico, ma non dopo la dieta. Essi, pertanto, concludono affermando che l'incremento di GLP1 dopo bypass gastrico gioca un ruolo determinante nel diminuire la glicemia postprandiale e nella risoluzione del diabete.

Inoltre, con questo intervento si osservava una ridotta clearance dell'insulina, cosa che contribuisce insieme all'aumentata secrezione alle più elevate concentrazioni di insulina circolante osservate<sup>22</sup>.

In uno studio effettuato su 205 soggetti con obesità grave e diabete, dei quali 133 hanno avuto un follow-up a 8 anni, solo l'8% dei pazienti in terapia insulinica prima della chirurgia bariatrica necessitava di integrazione insulinica dopo l'intervento, anche se con dosaggi significativamente più bassi. Tra i pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali solo il 6% continuava ad assumerli. Complessivamente, tenendo conto anche dei pazienti che non effettuavano terapia farmacologica al momento dell'intervento, il 68% non richiedeva alcuna terapia dopo il bypass<sup>23</sup>.

In uno studio prospettico effettuato su 31 soggetti affetti da obesità grave, di cui 14 erano normotolleranti, 8 avevano intolleranza ai carboidrati e 9 erano francamente diabetici, la sensibilità insulinica misurata dopo 2, 4, 6 e 12 mesi dal bypass mostrava una forte correlazione con l'entità del calo ponderale. Tuttavia, la sensibilità insulinica rimaneva significativamente al di sotto dei valori della popolazione normale<sup>24</sup>.

Un dato interessante è che dopo bypass gastrico l'80% dell'incremento della concentrazione plasmatica di adiponectina è dovuto alla sua forma ad alto peso molecolare<sup>25</sup>, la quale, d'altra parte, è correlata in maniera significativa al miglioramento della sensibilità insulinica.

Nei ratti Goto Kakizaki, che presentano un diabete insulino-resistente ma non sono obesi, l'esclusione del duodeno e del digiuno dal transito alimentare riduce la glicemia a digiuno e migliora la tolleranza ai carboidrati e l'utilizzazione del glucosio mediata dall'insulina<sup>26</sup>. Pertanto, è stato ipotizzato<sup>27</sup> che sia il digiuno prossimale a svolgere un ruolo centrale nel determinismo del diabete di tipo 2.

Nel 2005 Service e coll.<sup>28</sup> hanno descritto per la prima volta 6 casi di grave ipoglicemia associata a iperinsulinemia, tipicamente postprandiale, in soggetti sottoposti a intervento di bypass gastrico. Successivamente sono stati descritti altri casi simili<sup>29-31</sup> 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*, la quale consiste in un'inappropriata ipersecrezione insulinica secondaria a iperplasia e ipertrofia congenita delle insule di Langerhans. Istologicamente sono state descritte due forme di nesidioblastosi, una forma diffusa e una focale di iperplasia adenomatosa delle insule di Langerhans, legate a due diverse mutazioni genetiche. La forma diffusa è in generale una forma autosomica recessiva derivante da una mutazione che determina un'attivazione di due geni strettamente legati, il SUR, che codifica il recettore della sulfonilurea, e il KCNJ11, che codifica per i componenti dei canali del potassio nella  $\beta$ -cellula<sup>32</sup>.

Recentemente, Laferrère e coll.<sup>20</sup> hanno dimostrato che i livelli di GLP1 (totale e attivo) e di *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), sia a digiuno sia dopo carico orale di glucosio, erano significativamente aumentati un mese dopo RYGB in pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2.

Gli stessi autori<sup>21</sup> hanno successivamente pubblicato un altro studio su un gruppo di soggetti di controllo con obesità grave e diabete mellito di tipo 2 sottoposti a una dieta di 1000 kcal al giorno onde ottenere un calo ponderale paragonabile a quello indotto dall'intervento di RYGB.

In questi la risposta incretinica era profondamente differente rispetto ai pazienti operati nonostante fosse stato raggiunto lo stesso calo ponderale di circa 10 kg, ottenuto tuttavia in 2 mesi invece che in 1 mese come avveniva per i soggetti sottoposti a RYGB. Nei soggetti sottoposti a dieta i livelli circolanti di GLP1 dopo carico orale di glucosio diminuivano, dimostrando pertanto un comportamento inverso rispetto ai soggetti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica che mostravano, invece, un incremento dei livelli circolanti di GLP1, come già precedentemente descritto in un altro studio dagli stessi autori<sup>21</sup>. Infatti, mentre l'area sotto la curva (AUC) del GLP1 attivo dopo carico orale di glucosio diminuiva da  $6,43 \pm 3,69$  a  $4,25 \pm 0,96$  pmol/L · min dopo dieta, essa aumentava da  $7,38 \pm 2,98$  a  $10,88 \pm 4,94$  pmol/L · min dopo RYGB.

Alla luce di questi dati<sup>20,21</sup>, è verosimile che l'eccessiva secrezione di GLP1 possa essere la causa di iperplasia e ipertrofia delle insule di Langerhans e, quindi, delle ipoglicemie insulino-dipendenti descritte dopo RYGB.

## Interventi che inducono prevalentemente malassorbimento

### Diversione bilio-pancreatica

La BPD consiste<sup>33</sup> in una gastrectomia distale con volume gastrico residuo di circa 300-400 ml e interruzione del duodeno. L'ileo viene sezionato a una distanza di 2,5 metri dalla valvola ileo-cecale ed è quindi anastomizzato col *reservoir* gastrico costituendo così il tratto alimentare (Fig. 3). I succhi bilio-pancreatici invece percorrono il duodeno, il digiuno e buona parte dell'ileo, il cosiddetto tratto biliare, per confluire mediante un'anastomosi termino-laterale nel tratto alimentare a una distanza di 50 cm dalla valvola ileo-cecale. In questa parte d'ileo terminale di circa 50 cm, detta tratto comune, in cui i succhi bilio-pancreatici possono mescolarsi col cibo, avviene l'assorbimento di gran parte dei nutrienti, in particolare i lipidi, sebbene i carboidrati e le proteine siano assorbiti anche nella parte di ileo più a monte.

La sensibilità insulinica, misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, viene completamente normalizzata dalla BPD nei grandi obesi sia normo-tolleranti ma insulino-resistenti<sup>34,35</sup> sia in quelli con intolleranza ai carboidrati<sup>36</sup> o anche francamente diabetici<sup>3,6,36</sup>.

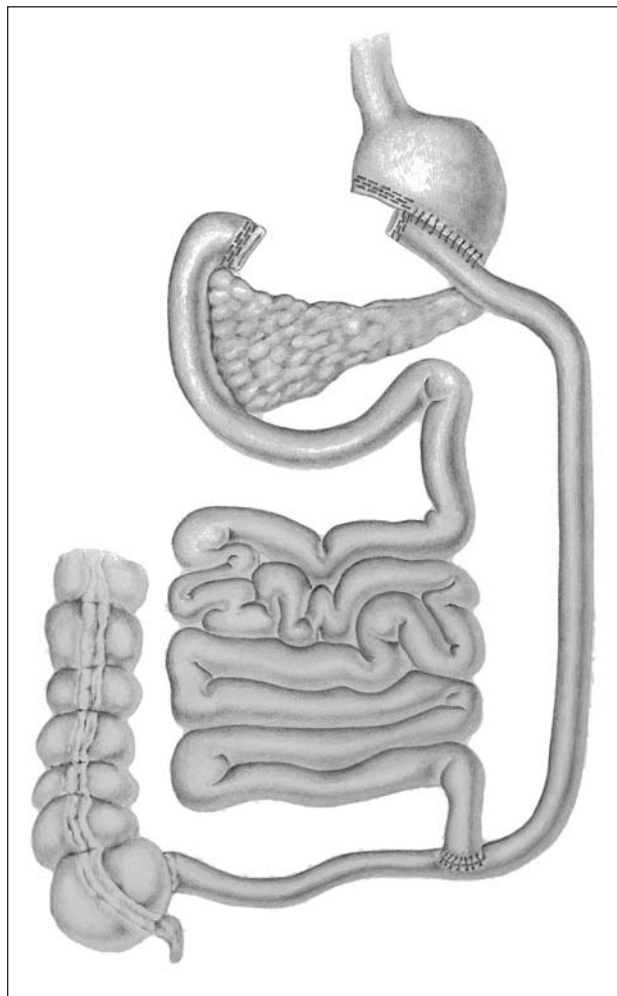
A questo punto va ricordato che, la BPD, sebbene opportunamente modificata in maniera da lasciare un *reservoir* gastrico più ampio, è stata anche capace di curare il diabete di tipo 2 in due giovani sorelle di peso normale affette da iperchilomicronemia familiare secondaria a deficit di lipoproteinlipasi<sup>9</sup>.

La normalizzazione della sensibilità all'insulina, che si manifesta dopo appena una settimana dall'intervento, determina a livello pancreatico una forte riduzione della secrezione insulinica al fine di mantenere l'euglicemia<sup>3</sup>. A distanza di due anni dall'intervento, quando questi grandi obesi sono dimagriti, pur avendo un indice di massa corporea che spesso è superiore a 30 kg/m<sup>2</sup> per cui per definizione sono ancora obesi, la sensibilità all'insulina diventa addirittura superiore a quella dei soggetti normali<sup>5</sup>. Tuttavia, se i soggetti diabetici studiati avevano una lunga storia di malattia con compromissione della capacità secretoria, il compenso glicemico ottimale veniva raggiunto prevalentemente grazie alla normalizzazione della sensibilità tissutale all'insulina<sup>36</sup>. È, pertanto, importante sottolineare che nei soggetti diabetici con un lungo decorso di malattia è necessario misurare la secrezione insulinica dopo carico orale di glucosio prima dell'intervento, in quanto l'efficacia della BPD nel curare il diabete dipende anche dalla capacità secretoria della  $\beta$ -cellula.

Nel 2003 Polyzogopoulou e coll.<sup>37</sup> hanno dimostrato che dopo BPD vi è anche normalizzazione della risposta acuta dell'insulina al glucosio somministrato per via endovenosa (IVGTT).

Pochi studi sono stati, tuttavia, effettuati su ampie casistiche di soggetti sottoposti a BPD. Scopinaro e coll.<sup>38</sup> riportano che su 1540 grandi obesi sottoposti a diversione bilio-pancreatica 312 erano affetti da diabete mellito di tipo 2. Questi soggetti sono stati studiati periodicamente fino a 10 anni dal-

l'intervento chirurgico e nessuno di loro ha mostrato una recidiva del diabete. In un altro studio, Scopinaro e coll.<sup>39</sup> riportano una risoluzione del diabete del 74% entro il primo mese dall'intervento di BPD e del 97% dopo il primo anno. Nella diversione bilio-pancreatica il chimo passa direttamente nell'ileo che è anastomizzato con lo stomaco; pertanto alcuni ricercatori hanno ipotizzato che gli effetti di questo



**Figura 3** Diversione bilio-pancreatica (BPD). In questo intervento si effettua una gastrectomia distale con volume gastrico residuo di circa 300-400 ml e interruzione del duodeno. L'ileo è resecato a una distanza di 2,5 metri dalla valvola ileo-cecale ed è anastomizzato col *reservoir* gastrico costituendo così il tratto alimentare. I succhi bilio-pancreatici percorrono invece il duodeno, il digiuno e buona parte dell'ileo, il cosiddetto tratto biliare, per confluire mediante un'anastomosi termino-laterale nel tratto alimentare a una distanza di 50 cm dalla valvola ileo-cecale. In questa parte di ileo terminale di circa 50 cm, detta tratto comune, i succhi bilio-pancreatici possono mescolarsi col cibo, avviene l'assorbimento di gran parte dei nutrienti, in particolare dei lipidi, sebbene i carboidrati e le proteine siano assorbiti anche nella parte di ileo più a monte.

intervento chirurgico sul metabolismo glucidico siano simili a quelli che avvengono nella trasposizione dell'ileo. Questa tecnica chirurgica sperimentale consiste nella trasposizione di un segmento isolato dell'ileo, provvisto della sua vascolarizzazione e innervazione, a livello del digiuno, subito dopo il legamento di Treitz. Tale tecnica permette di mantenere inalterata la lunghezza complessiva dell'intestino tenue pur provocando una modificazione della normale distribuzione delle cellule del sistema entero-endocrino.

Sperimentalmente, quando un tratto dell'ileo viene trasposto dopo il duodeno in ratti resi obesi mediante lesione dei nuclei ipotalamici ventro-mediali, si verifica una significativa riduzione dell'introduzione di calorie e una perdita di peso rilevante, la cui entità non sembra, però, dipendere dalla lunghezza dell'ileo trasposto<sup>40</sup>. Per contro, un altro esperimento ha dimostrato una correlazione stretta fra lunghezza dell'ileo trasposto e il calo ponderale osservato<sup>41</sup>. Comunque, è interessante notare che in questi animali si osserva un aumento significativo del peso del pancreas probabilmente legato all'effetto incretinico.

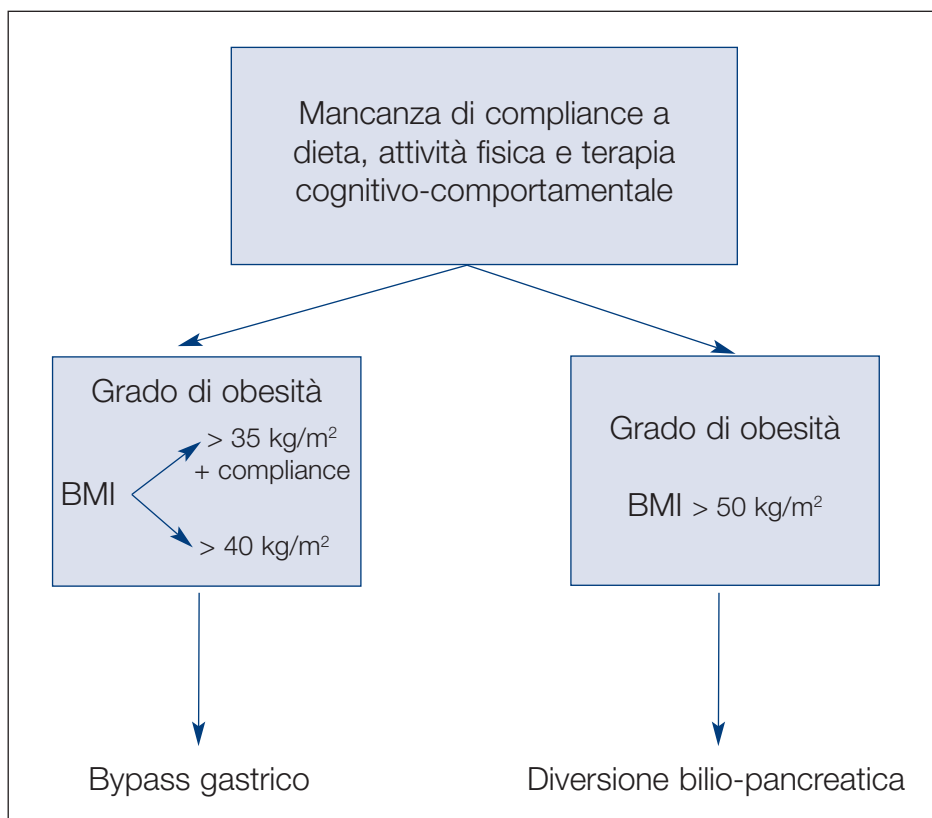
Nei ratti è stato anche confrontato l'effetto del bypass digiuno-ileale (85%) con la trasposizione di ileo<sup>42</sup> della lunghezza di 10 cm o di 20 cm. In tutti e tre i gruppi di animali si osserva un'importante riduzione dell'appetito e quindi del peso corporeo con incremento dell'enteroglucagone sia a digiuno sia dopo stimolo con pasto, mentre l'area sotto la curva dei livelli circolanti di gastrina, GLP, insulina e glucosio risultava significativamente ridotta.

Nei ratti Zücker, la trasposizione ileale determina calo ponderale e riduzione della preferenza per cibi ricchi in grassi<sup>43</sup>. L'effetto sulla riduzione dell'appetito sembra essere correlato all'incremento dei livelli di GLP1 e peptide YY<sup>44</sup>.

## Complicanze precoci e tardive della chirurgia bariatrica

Sebbene la mortalità postoperatoria del LAGB sia bassa (0,51%)<sup>45</sup>, è invece stata descritta una percentuale di complicanze maggiori nell'immediato postoperatorio intorno al 6%<sup>43</sup>. Le complicanze tardive che hanno richiesto un nuovo intervento sono, tuttavia, ben più elevate (15,2%). Fra queste vi era necessità di rimuovere il *banding* nel 14% dei casi e di convertire l'intervento in un'altra procedura bariatrica nel 6,2%<sup>46</sup>.

Per quanto riguarda il bypass gastrico effettuato per via laparoscopica, la mortalità operatoria è compresa fra lo 0% e l'1,5%<sup>47-50</sup>; mentre l'incidenza di complicanze maggiori, che includono deiscenze o stenosi dell'anastomosi, occlusione intestinale ed embolia polmonare, varia fra lo 0,6%<sup>47</sup> e il 6%<sup>51</sup>. Infine, una mortalità dello 0,4% è riportata nella BPD, mentre la percentuale di complicanze nel postoperatorio è dell'1,2% dovute essenzialmente a deiscenza e infezione della ferita<sup>52</sup>. Le complicanze a lungo termine<sup>52</sup> sono rappresentate da laparocele (8,7%) e ostruzione intestinale (1,2%).



**Figura 4** Flow-chart per l'indicazione alla chirurgia bariatrica e al tipo di intervento.

**Tabella 1** Percentuale di remissione o miglioramento e percentuale di incidenza del diabete di tipo 2 dopo interventi di chirurgia bariatrica.

		Tipo di intervento		
		LAGB	RYGB	BPD
Remissione del diabete	Precoce (no calo ponderale)	Ref. 14, 15	Ref. 20, 21, 26	Ref. 35-37 74% Ref. 39
	Tardiva (calo ponderale)	47,9% Ref. 10 45% Ref. 14 73% Ref. 15	83,7% Ref. 10 83% Ref. 18 83% Ref. 19	98,9% Ref. 10 97% Ref. 39
Miglioramento del controllo glicemico Incidenza di diabete dopo chirurgia bariatrica		26% Ref. 11  0% Ref. 14	68% Ref. 23 17% Ref. 18  7% Ref. 16	

LAGB: bendaggio gastrico per via laparoscopica; RYGB: bypass gastrico; BPD: diversione bilio-pancreatica.

Ref.: la bibliografia relativa alla remissione precoce del diabete non associata a valori percentuali si riferisce al meccanismo di risoluzione della malattia.

Nessuna complicanza nutrizionale è stata descritta nel LAGB a eccezione di un significativo deficit di folati (44%)<sup>53</sup>.

Un deficit di vitamina B<sub>12</sub> si osserva nel 12-70% dei pazienti operati di RYGB con macrocitemia nello 0,8% dei casi, senza tuttavia comparsa di anemia megaloblastica. Al contrario l'anemia sideropenica è frequente (63%)<sup>54</sup>. Nel RYGB è inoltre frequente un ridotto assorbimento del calcio, che normalmente viene assorbito nel duodeno e nel digiuno prossimale<sup>54</sup>. L'ipoproteinemia è meno frequente ed è solitamente secondaria a sarcopenia<sup>54</sup>.

Dopo BPD<sup>52</sup> si osserva anemia (5%) da deficit di ferro e/o folati, ulcera del moncone (3,2%), osteoporosi da ridotto assorbimento di calcio e vitamina D, ipoproteinemia (3%). Comunque, in casi isolati si possono osservare sintomi da carenza di altre vitamine liposolubili.

Nel nostro centro per lo studio e la cura dell'obesità, l'iter generalmente utilizzato per assegnare il paziente alla chirurgia bariatrica e segnatamente al tipo di intervento da eseguire è riassunto nella figura 4.

I pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia bariatrica vengono valutati mensilmente nel nostro *day hospital* per i primi tre mesi e successivamente ogni 6 mesi anche con dosaggio di vitamine idro- e liposolubili, ormoni tiroidei, proteine plasmatiche, albumina, elettroliti, transaminasi, indici del turnover osseo, sensibilità e secrezione insulinica.

## Conclusioni

La chirurgia bariatrica è efficace nel determinare risoluzione o remissione del diabete di tipo 2, nei soggetti obesi (Tab. 1). Tuttavia, il meccanismo d'azione è diverso a seconda della tecnica chirurgica adoperata. Infatti, gli interventi puramente restrittivi, come il bendaggio gastrico e la gastroplastica, sono efficaci in quanto restringendo l'introito calorico si riduce il peso corporeo e la massa grassa e, conseguentemente migliora l'insulino-resistenza. Gli interventi prevalentemente

restrittivi, come il bypass gastrico, inducono un'aumentata secrezione di incretine, soprattutto di GLP1, e stimolano di conseguenza la secrezione insulinica. Pertanto, pur non essendovi un significativo miglioramento dell'insulino-resistenza, si ottiene un importante effetto antidiabetico, che è conseguente all'ipersecrezione insulinica. L'effetto del GLP1 nello stimolare sia l'iperplasia sia l'ipertrofia delle insule pancreatiche comporta in casi estremi una nesidioblastosi con ipoglicemie postprandiali anche gravi. Infine, gli interventi che inducono prevalentemente malassorbimento, come la diversione bilio-pancreatica, determinano una precoce risoluzione dell'insulino-resistenza con conseguente riduzione della secrezione insulinica.

Ulteriori studi sono necessari per chiarire più dettagliatamente il meccanismo d'azione della chirurgia bariatrica nel diabete mellito di tipo 2.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. *The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass*. Ann Surg 1987;206:316-23.
2. Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Castagneto M et al. *Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: Role of plasma lipids*. Diabetologia 1997; 40:599-605.
3. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gnuli D, Mari A et al. *Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery*. Diabetes 2006;55:2025-31.
4. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G et al. *The mechanism of diabetes control after gastrointestinal*

- bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244:741-9.
5. Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, Frascerra S, Mingrone G et al. *Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: Long-term effects of bariatric surgery*. *Diabetes Care* 2007;30:1002-4.
  6. Salinari S, Bertuzzi A, Iaconelli A, Manco M, Mingrone G. *Twenty-four hour insulin secretion and beta cell NEFA oxidation in type 2 diabetic, morbidly obese patients before and after bariatric surgery*. *Diabetologia* 2008;51:1276-84.
  7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K et al. *Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2004;292:1724-37.
  8. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
  9. Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV, Krogh LN, Capristo E, Gastaldelli A et al. *Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency*. *Diabetes* 1999;48:1258-63.
  10. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K et al. *Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2004;292:1724-37.
  11. Dixon JB, O'Brien PE. *Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding*. *Diabetes Care* 2002;25:358-63.
  12. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, Desai C, Lefèbvre PJ. *Postgastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:364-9.
  13. Garrapa GG, Canibus P, Gatti C, Santangelo M, Frezza F, Feliciotti F et al. *Changes in body composition and insulin sensitivity in severely obese subjects after laparoscopic adjustable silicone gastric banding (LASGB)*. *Med Sci Monit* 2005;11:CR522-8.
  14. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P 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* 2005;28:2703-9.
  15. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial*. *JAMA* 2008;299:316-23.
  16. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
  17. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC et al. *Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients*. *Am J Med* 2005;118:51-7.
  18. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G et al. *Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus*. *Ann Surg* 2003;238:467-84.
  19. Sugeran HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. *Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss*. *Ann Surg* 2003;237:751-6.
  20. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J et al. *Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
  21. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A et al. *Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2479-85.
  22. Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zinman, B, Angel A. *Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: Sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity*. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:661-8.
  23. Smith SC, Edwards CB, Goodman G. *Changes in diabetic management after Roux-en-Y gastric bypass*. *Obes Surg* 1996; 6:345-50.
  24. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA. *The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery*. *Obes Res* 2001;9:763-9.
  25. Swarbrick MM, Austrheim-Smith IT, Stanhope KL, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM et al. *Circulating concentrations of high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery*. *Diabetologia* 2006;49:2552-8.
  26. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G et al. *The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes*. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
  27. 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* 2004;239:1-11.
  28. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. *Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery*. *N Engl J Med* 2005;353:249-54.
  29. Clancy TE, Moore FD Jr, Zinner MJ. *Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: Subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia*. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1116-9.
  30. Alvarez GC, Faria EN, Beck M, Girardon DT, Machado AC. *Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy as treatment for nesidioblastosis after gastric bypass surgery*. *Obes Surg* 2007;17:550-2.
  31. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB et al. *Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4678-85.
  32. Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F, Rahier J. *Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: The keys for differential diagnosis*. *Endocr Pathol* 2004;15:241-6.
  33. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. *Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man*. *Br J Surg* 1979;66:618-20.
  34. Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Castagneto M et al. *Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: Role of plasma lipids*. *Diabetologia* 1997;40:599-605.
  35. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S et al. *Insulin resistance in morbid obesity: Reversal with intramyocellular fat depletion*. *Diabetes* 2002;51:144-51.
  36. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G et al. *Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: Role of insulin sensitivity and beta cell function*. *Diabetologia* 2006; 49:2136-43.
  37. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. *Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery*. *Diabetes* 2003;52:1098-103.

38. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. *Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: A long-term follow-up study.* Diabetes Care 2005;28:2406-11.
39. Scopinaro N, Papadia F, Camerini G, Marinari G, Civalleri D, Adami GF. *A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations.* Obes Surg 2008;18:1035-8.
40. Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. *The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats.* Am J Clin Nutr 1982;35:284-93.
41. Koopmans HS. *An integrated organismic response to lower gut stimulation.* Scand J Gastroenterol 1983;82:143-53.
42. Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL, Polak JM, Bloom SR. *The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats.* Physiol Behav 1984;33:601-9.
43. Chen DC, Stern JS, Atkinson RL. *Effects of ileal transposition on food intake, dietary preference, and weight gain in Zucker obese rats.* Am J Physiol 1990;258:R269-73.
44. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. *Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:E447-53.
45. Gagner M, Milone L, Yung E, Broseus A, Gumbs AA. *Causes of early mortality after laparoscopic adjustable gastric banding.* J Am Coll Surg 2008;206:664-9.
46. Tucker O, Sucandy I, Szomstein S, Rosenthal RJ. *Revisional surgery after failed laparoscopic adjustable gastric banding.* Surg Obes Relat Dis 2008;4:740-7.
47. Smith SC, Goodman GN, Edwards CB. *Roux-en-Y gastric bypass. A 7-year retrospective review of 3,855 patients.* Obes Surg 1995;5:314-8.
48. Fbi MA, Lee H, Holness R, Cabinda D. *Gastric bypass operation for obesity.* World J Surg 1998;22:925-35.
49. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, Forse RA. *Results of the surgical treatment of obesity.* Am J Surg 1993;165:155-60.
50. Linner JH. *Comparative effectiveness of gastric bypass and gastroplasty: A clinical study.* Arch Surg 1982;117:695-700.
51. Griffen WO, Bivins BA, Bell RM, Jackson KA. *Gastric bypass for morbid obesity.* World J Surg 1981;5:817-22.
52. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM et al. *Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years.* Surgery 1996;119:261-8.
53. Gasteyger C, Suter M, Calmes JM, Gaillard RC, Giusti V. *Changes in body composition, metabolic profile and nutritional status 24 months after gastric banding.* Obes Surg 2006;16:243-50.
54. Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, Czernichow S, Bouillot JL, Basdevant A. *Nutritional deficiency after gastric bypass: Diagnosis, prevention and treatment.* Diabetes Metab 2007;33:13-24.