

# PROSPETTIVE TERAPEUTICHE NELL'OBESITÀ: DALL'APPROCCIO MEDICO ALLA CHIRURGIA

D. KOPRIVEC, A. VERONELLI, A.E. PONTIROLI

Cattedra di Medicina Interna e Divisione di Medicina Generale 2, Università degli Studi e Ospedale San Paolo, Milano

L'obesità è una condizione patologica tra le più diffuse nelle società industrializzate, tanto da essere definita, negli Stati Uniti, il primo problema di salute (1), ed è ampiamente riconosciuta come una malattia ad andamento cronico che si associa ad altre patologie: ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia, disfunzione endoteliale e iperinsulinismo, patologie respiratorie come asma e sleep apnea, sindrome di Pickwick e ipertensione polmonare; i soggetti obesi presentano inoltre spesso calcolosi della colecisti, cancro del colon, esofagite da reflusso, adenocarcinoma dell'esofago, steatosi e cirrosi epatica, e affezioni osteoarticolari come l'artrosi del ginocchio, che è un'importante causa d'invalidità (2-5). L'obesità è stata inoltre indicata come probabile causa di morte improvvisa dovuta ad aritmie ventricolari e l'elevato BMI è un fattore di rischio indipendente per lo scompenso cardiaco (6).

Abbondanza di cibo, vita sedentaria e tradizioni culturali dei vari gruppi etnici sono fattori favorevoli all'insorgenza dell'obesità; come negli Stati Uniti (7, 8) e nel Nord Europa (9), anche in Italia vi è una continua crescita del sovrappeso e dell'obesità, con oltre 4 milioni di persone affette, con un incremento stimato del 25% rispetto al 1994 (10).

La ricerca delle cause per cui alcuni soggetti diventano obesi mentre altri, pur avendo caratteristiche fisiche e biologiche simili, rimangono normopeso ha evidenziato, al di là di una predisposizione familiare e genetica (geni ipotizzati ma non ancora identificati) che un bilancio energetico positivo è la causa dell'eccesso ponderale. Il passaggio da una società di "hunter-gatherer" a una società prima agricola, poi industriale e infine "post-industriale" si è accompagnata a una costante e progressiva riduzione del dispendio energetico (11); per quanto riguarda l'alimentazione in genere e la quantità e la qualità del cibo introdotto nell'attuale società, mentre la quota di glucidi e di protidi ingeriti al giorno d'oggi non è molto diversa da quella dei secoli passati, l'introito di grassi è notevol-

mente aumentato a partire dal ventesimo secolo (12). Rispetto a quanto accade nel sovrappeso (obesità di grado 1°, BMI > 26 kg/m<sup>2</sup>), e nell'obesità non morbigena (grado 2, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), nell'obesità di 3° grado (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) la gravità del quadro clinico è ulteriormente aumentata dalla difficoltà di perdere peso e soprattutto dall'impossibilità di mantenere il risultato ottenuto nel tempo.

In presenza di obesità la prevalenza di diabete mellito tipo 2 aumenta in modo considerevole. Dall'analisi comparata dei dati di Drenick (13) Pontiroli (14) e dello SOS (Sweedish Obesity Study) (15) si può calcolare che, dopo 25 anni di durata di obesità, il 50% dei soggetti sviluppa diabete.

Negli obesi il diabete è caratterizzato da secrezione insulinica normale o aumentata, insufficiente rispetto alle necessità dell'organismo probabilmente a causa della resistenza insulinica (16-18). Nonostante i numerosi tentativi d'identificare una componente genetica nell'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 nei soggetti obesi, diventa sempre più chiara l'importanza di fattori non genetici come l'obesità e la sedentarietà.

La riduzione del peso corporeo è l'obiettivo principale nel trattamento del diabete di tipo 2 associato a obesità e questo giustifica la ricerca di strategie terapeutiche intensive, anche in considerazione del fatto che la presenza contemporanea di diabete e di obesità rappresenta un rischio maggiore di malattia cardiovascolare (19); vari studi hanno infatti dimostrato che la perdita di peso nei pazienti obesi con diabete tipo 2 migliora il compenso glicemico, riduce i livelli circolanti di colesterolo, trigliceridi e fibrinogeno e dei livelli pressori, il tutto attraverso la riduzione della resistenza insulinica, mentre la secrezione insulinica non si modifica (20). È stato anche dimostrato che con l'approccio educativo, ivi inclusa l'attenzione al controllo del peso corporeo, si riduce la tendenza dei pazienti obesi a passare dalla terapia con ipoglicemizzanti orali a quella con insulina (21).

Numerosi studi basati sul cambiamento dello stile di vita in pazienti ad alto rischio per la malattia diabetica ( $BMI > 31 \text{ kg/m}^2$ ) dimostrano che questo tipo d'intervento può prevenire (o ritardare) l'insorgere del diabete mellito tipo 2 e delle sue complicanze.

Nel Finnish Diabetes Prevention Study (22), una perdita di peso del 5% o più e l'incremento dell'attività fisica riduce l'incidenza del diabete del 58%. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche nel Diabetes Prevention Program (23) negli Stati Uniti, dimostrando che più ci si avvicina alle indicazioni delle linee guida sullo stile di vita, più si riduce il rischio di diabete sia nella popolazione ad alto rischio, sia in quella a basso rischio di sviluppare la malattia.

È stato inoltre osservato che anche il trattamento con metformina nello studio DPP (23) e l'acarbiosio nello studio STOP-NIDDM (24) sono stati in grado di ridurre, nell'arco dei tre anni di durata degli studi, l'incidenza di nuovi casi di diabete rispettivamente del 25% e del 22% rispetto ai soggetti di controllo. Peraltro, nello studio STOP-NIDDM (24) la sospensione del trattamento si accompagna a una rapida comparsa di numerosi casi di diabete; ciò induce a pensare che tali tipi d'intervento siano efficaci fino a quando sono applicati.

La prevenzione mediante intervento chirurgico ha ridotto l'incidenza di diabete nei sei anni seguenti l'intervento di by-pass di trenta volte rispetto ai soggetti non operati (25).

Nello studio SOS (15), l'incidenza del diabete tipo 2 è del 40% contro il 18% nei soggetti non operati dopo otto anni; Pontiroli e coll (26) riportano una significativa riduzione dei casi di diabete tipo 2 e di IGT a tre anni dall'intervento di LAGB (laparoscopic adjustable gastric banding).

Pertanto, la chirurgia bariatrica sembra essere efficace nel prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 nei soggetti con obesità di 3° grado, anche se i risultati dei vari studi non sono confrontabili per le differenti metodiche utilizzate (OGTT negli studi 25 e 26, questionario nello studio SOS, 15).

La dieta rappresenta il primo approccio in tutte le forme di eccesso ponderale, anche se l'obesità grave necessita di un approccio più complesso.

Uno studio sulla prevalenza dei tentativi di perdita di peso effettuato negli Stati Uniti riporta che circa il 29% degli uomini e il 44% delle donne riferiscono di aver fatto tentativi per perdere peso, mentre soltanto il 20% di loro dichiarano di aver ridotto l'introito calorico in concomitanza all'incremento dell'attività fisica.

È possibile ridurre il peso corporeo di circa 0,5 kg/settimana riducendo le calorie alimentari di 500-1000

Kcal/die. Interventi dietetici più severi, del tipo "very low calory diet", possono provocare una rapida perdita di peso, ma con risultati poco duraturi, specialmente nei casi di obesità grave. Nel mantenimento del peso a lungo termine, esercizio fisico e terapia comportamentale possono dare dei risultati notevoli (27). Nella maggior parte dei casi la perdita di peso è seguita da un lento e inesorabile recupero del peso, spesso fino a un peso superiore a quello iniziale, annullando gran parte dei miglioramenti ottenuti nella fase iniziale (27).

La terapia farmacologica dell'obesità è stata proposta inizialmente come "aiuto" a breve termine per creare una migliore motivazione nel tentativo di perdere peso, raggiungere un peso "ideale" e mantenere a tempo indefinito i risultati ottenuti. Gli approcci a breve termine si sono dimostrati insoddisfacenti e a volte dannosi, come nel caso dell'associazione fenfluramina-fentermina.

Nel frattempo, in considerazione del fallimento pressoché costante a lungo termine dei programmi di riduzione ponderale, guadagnava sempre più terreno l'idea che l'obesità dovesse essere considerata, come tutte le altre malattie croniche, candidata alla terapia specifica a lungo termine associata alla dieta e alla terapia comportamentale.

Gli interventi terapeutici disponibili fino a oggi, sia con sibutramina sia con orlistat, sono di durata massima di due anni e quindi non permettono conclusioni sull'efficacia a lungo termine (28, 29).

Nonostante i buoni risultati ottenuti nella terapia a medio termine con agenti farmacologici, nel caso della grande obesità gli effetti sono ridotti sia come entità, sia come durata della perdita di peso. Inoltre, vari studi hanno segnalato che il susseguirsi di perdita di peso e di riacquisto del peso (weight cycling) può essere di per sé causa o, almeno, fattore di rischio per malattie cardiovascolari (30). Queste considerazioni spiegano l'interesse dei vari gruppi per una riduzione duratura e significativa del peso corporeo nei pazienti con diabete tipo 2 e obesità di 3° grado.

Esistono due tipi principali di chirurgia addominale bariatrica per l'obesità di 3° grado: gli interventi che provocano malassorbimento (by-pass intestinale e diversione bilio-pancreatica) e gli interventi restrittivi dello stomaco (by-pass gastrico, bendaggio verticale, bendaggio gastrico per via laparoscopica o LAGB). Al momento non esiste una letteratura sugli effetti degli interventi del primo tipo nella terapia del diabete. Con il by-pass gastrico, fino a quattordici anni dall'intervento chirurgico, si assiste a un significativo miglioramento del compenso glicemico nei pazienti con diabete tipo 2, in quanto l'86% dei pazienti

mostra emoglobina glicata e glicemia a digiuno nella norma; ugualmente, la pressione arteriosa si normalizza nell'86% dei casi di ipertensione arteriosa (31). Dixon e coll (32) riportano la riduzione del 90% dei casi di impaired fasting glucose (IFG) a un anno dall'intervento di LAGB, oltre a un miglioramento significativo dell'emoglobina glicata. Pontiroli coll (26) mostrano livelli di emoglobina glicata uguali nei pazienti con o senza diabete tipo 2 a tre anni dall'intervento di LAGB, una riduzione dei casi di IFG del 50% e un significativo miglioramento della dislipidemia e della steatosi epatica; è interessante notare che, per tali gradi di riduzione ponderale, è più cospicua la riduzione del grasso viscerale che del grasso sottocutaneo. Per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari a più lungo termine, un singolo studio ha mostrato una minore incidenza di complicanze cardiovascolari nei soggetti sottoposti a by-pass gastrico rispetto a soggetti non operati (33); peraltro, lo studio SOS non ha mostrato differenze nell'incidenza di ipertensione arteriosa nei soggetti operati (by-pass gastrico, bendaggio verticale, LAGB) rispetto ai soggetti non operati (15). Tutti gli studi riportati prendono in considerazione pazienti in cui il BMI iniziale era superiore a 40 kg/m<sup>2</sup>, mentre al momento attuale non esistono dati sugli effetti del LAGB o del by-pass gastrico in pazienti con BMI inferiore ai 35 kg/m<sup>2</sup>.

In conclusione, il bendaggio gastrico per via laparoscopica determina una riduzione di peso che si mantiene stabilmente nel tempo; non è ancora al momento stabilita l'entità della riduzione del rischio cardiovascolare e della relativa morbilità e mortalità. Va infine ricordato che la terapia chirurgica bariatrica richiede un approccio multidisciplinare coinvolgendo contemporaneamente competenze internistiche, endocrinologiche, chirurgiche, radiologiche, endoscopiche, dietologiche e psichiatriche.

## Bibliografia

1. McGinnis M, Foegen WH: Actual causes of death in the United States. *JAMA* **270**, 2207-2212, 1993
2. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron A: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* **97**, 2601-2610, 1996
3. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Overweight, obesity and health risk. *Arch Int Med* **160**, 898-904, 2000
4. Manson JAE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* **322**, 882-889, 1990
5. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* **341**, 1097-1105, 1999
6. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* **347**, 305-313, 2002
7. Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troiano RP: Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res* **5**, 542-548, 1997
8. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trend, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* **22**, 39-47, 1998
9. Midthiell K, Holmen J, Tverdal A, Claudi T, Bjorndal A, Magnus P: Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Health Surveys: 1984-1986 and 1995-1997. *Diabetes Care* **22**, 1813-1820, 1999
10. Istituto Auxologico Italiano: 3° rapporto italiano sull'obesità in Italia. Franco Angeli Editore, Milano, 2001
11. Diamond J: Guns, Germ and Steel. The fates of human societies. W.W. Norton and Co., New York, 1997
12. Montanari M: La fame e l'abbondanza. Storia dell'alimentazione in Europa. Laterza editore, Bari, 1993
13. Drenik EJ: Definition and health consequences of morbid obesity. *Surgical Clinics of North America* **59**, 963-976, 1979
14. Pontiroli AE, Galli L: Duration of obesity is a risk factor for non-insulin-dependent diabetes mellitus, not for arterial hypertension or for hyperlipidaemia. *Acta Diabetol* **35**, 130-136, 1998
15. Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, Sjostrom L: Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* **36**, 20-25, 2000
16. Pontiroli AE, Calderara A, Maffi P, Bonisolli L, Carenini A, Piatti PM, Monti LD, Gallus G, Pozza G, Illeni MT: Secondary failure to oral hypoglycaemic agents in non-obese patients with non-insulin dependent diabetes is related to reduced insulin release. *Diabetes Metab* **15**, 79-84, 1989
17. Arner P, Pollare T, Lithell H: Different aetiologies of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. *Diabetologia* **34**, 483-487, 1991
18. Banerji MA, Norin AJ, Chaiken RL, Lebovitz HE: HLA-DQ associations distinguish insulin-resistant and insulin-sensitive variants of NIDDM in black Americans. *Diabetes Care* **16**, 429-433, 1993
19. Pontiroli AE, Camisasca R: Additive effect of overweight and type 2 diabetes in the appearance of coronary heart disease but not of stroke: a cross-sectional study. *Acta Diabetol* **39**, 83-90, 2002
20. Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G: Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequency, possible causes, and management. *Diabetes Metab Rev* **10**, 31-43, 1994

21. Kronsbein P, Jorgens V, Muhlhauser I, Scholz V, Venhaus A, Berger M: Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* **2**, 1407-1411, 1988
22. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, for the Finnish Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **344**, 1343-1350, 2001
23. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med* **346**, 393-403, 2002
24. Chiasson JC, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* **359**, 2072-2077, 2002
25. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, Leggette-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, Caro JF: Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* **17**, 372-375, 1994
26. Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E, Orena C, Paganelli M, Giacomelli M, Ferla G, Folli F: Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-years study. *J Clin Endocrinol Metab* **8**, 3555-3561, 2002
27. Wadden TA: Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* **119**, 688-693, 1993
28. Lindgarde F: The effect of orlistat on body weight and coronary hearth disease risk profile in obese patients. The Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* **248**, 245-254, 2000
29. Hill JO, Hauptam J, Anderson JW, Fujikoa K, O'Neil PM, Smith DK, Zavoral Jh, Aronne LJ: Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* **69**, 1108-1116, 1999
30. Guagnano MT, Pace-Palitti V, Carrabs C, Merlitti D, Sensi S: Weight fluctuations could increase blood pressure in android obese women. *Clin Sci* **96**, 677-680, 1999
31. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Bakarat HA, de Ramon RA, Israel G, Dolezal JM, Dohm L: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult onset diabetes mellitus. *Ann Surg* **222**, 339-352, 1995
32. Dixon JB, O'Brien PE: Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care* **25**, 358-363, 2002
33. MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, Pories WJ: The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* **1**, 213-220, 1997

---

*Corrispondenza a: Prof. Antonio E. Pontiroli, Cattedra di Medicina Interna e Divisione di Medicina Generale 2, Università degli Studi e Ospedale San Paolo, Via A. Di Rudinì 8, 20142 Milano - e-mail: antonio.pontiroli@unimi.it*

*Pervenuto in Redazione il 29/1/2003- Accettato per la pubblicazione il 27/3/2003*