

Rassegna

Chirurgia bariatrica e terapia del diabete

Bariatric surgery and treatment of diabetes

R. Baratta, F. Vinciguerra,
L. Frittitta

Endocrinologia, ARNAS Garibaldi,
Catania; Dipartimento di Medicina
Clinica e Sperimentale,
Università di Catania

RIASSUNTO

Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico intorno all'effetto della chirurgia bariatrica sul netto miglioramento del controllo metabolico del diabete mellito tipo 2 (DT2). Ciò ha portato a modificare il termine di chirurgia bariatrica, intesa come finalizzata solo alla perdita di peso, in chirurgia metabolica. Nei casi in cui gli interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica non risultino efficaci nel favorire un'adeguata perdita di peso e/o un controllo della glicemia, una valida alternativa è fornita dalla chirurgia bariatrica. I risultati dei numerosi lavori presenti in letteratura e in particolare dei trial clinici randomizzati hanno fornito forti evidenze scientifiche sull'efficacia della chirurgia bariatrica come terapia del DT2, significativamente superiore alla terapia medica convenzionale, consentendo tassi di remissione della malattia del 23-60%. L'avanzamento delle tecniche chirurgiche, dei materiali e l'approccio laparoscopico hanno reso procedure come il bypass e la *sleeve gastrectomy* interventi sicuri, al pari di colecistectomia e appendicectomia.

SUMMARY

In recent years there has been increasing scientific interest in the utility of bariatric surgery for improving the metabolic control of type 2 diabetes (DT2). This has led to the term bariatric surgery, referring only to weight loss, often being changed to metabolic surgery. When lifestyle interventions and drugs do not achieve adequate weight loss and/or blood glucose control, a viable alternative is bariatric – or metabolic – surgery. Many papers and randomized clinical trials have provided strong scientific evidence of the efficacy of bariatric surgery as treatment for DT2, with significantly better results than conventional medical therapy, giving disease remission rates of 23-60%. Advances in surgical techniques, materials, and the laparoscopic approach now mean that procedures such as bypass and sleeve gastrectomy are as safe as cholecystectomy or appendectomy.

Il diabete mellito tipo 2 (DT2) rappresenta la più frequente complicanza metabolica dell'obesità. Negli ultimi decenni l'associazione tra obesità e DT2, la cosiddetta "diabesità", termine coniato da Sims et al. negli anni '70, ha assunto enorme rilevanza sia dal punto di vista epidemiologico che della sanità pubblica ¹.

La gran parte dei pazienti con DT2, infatti, è affetto da sovrappeso e obesità e il rischio di sviluppare il diabete aumenta con il grado di obesità: tale rischio è 3 volte maggiore nei soggetti in sovrappeso (indice di massa corporea, BMI, 25-29,9 kg/m²) e 20 volte superiore nei soggetti obesi (BMI ≥ 30 kg/m²) ^{2,3}. Il rischio di sviluppare il DT2, inoltre, correla positivamente anche con la durata dell'obesità e la distribuzione del grasso corporeo, specialmente se localizzato a livello addominale ².

La base fisiopatologica comune a obesità e DT2 è la resistenza insulinica e le numerose alterazioni metabo-

liche a essa associate, che progressivamente inducono iperglicemia, glucotossicità e alterata funzione beta-cellulare.

La diabesità rappresenta una complessa sfida sia per la prevenzione che per la terapia, che non possono prescindere da un approccio multidimensionale, finalizzato alla correzione sia dell'iperglicemia, che dell'eccesso ponderale ^{4,5}. Le basi di tale trattamento sono la dieta e l'esercizio fisico, a cui si possono poi associare la terapia farmacologica e/o la chirurgia bariatrica ⁶. I risultati ottenuti tramite la modifica dello stile di vita, tuttavia, sono spesso difficili da mantenere e i tassi di successo a lungo termine possono essere deludenti ^{3,6}.

Il trattamento farmacologico della diabesità è particolarmente complesso e il motivo risiede nel fatto che molti farmaci ipoglicemizzanti usati nella comune pratica clinica come i tiazolidinedioni (farmaci insulino-sensibi-

Corrispondenza: Roberto Baratta, Endocrinologia, ARNAS Garibaldi, Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, via Palermo 636, 95122 Catania - E-mail: rob.baratta@gmail.com

Parole chiave: chirurgia bariatrica, diabesità, terapia del diabete • **Key words:** bariatric surgery, diabetes, diabetic treatment

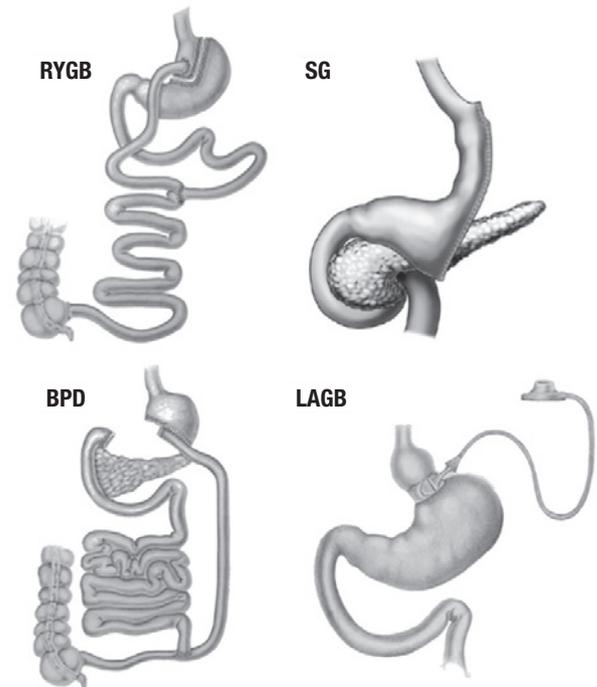
Pervenuto il 12-10-2017 • **Accettato** il 29-01-2018

lizzanti, soprattutto a livello del tessuto adiposo e muscolare), l'insulina, le sulfaniluree e le glinidi (farmaci secretagoghi, che stimolano la secrezione pancreatica di insulina), sono associati a incremento ponderale ⁷. Rappresentano eccezioni la metformina, gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori SGLT-2. La metformina (biguanide, farmaco insulino-sensibilizzante a livello epatico), che si associa a una neutralità o a un modesto decremento ponderale, e gli analoghi del GLP-1 (ormone secreto nel tratto gastroenterico in risposta all'introduzione di nutrienti, in particolare carboidrati, che stimola la secrezione insulinica), in particolare la liraglutide che, con effetto dose dipendente, alla posologia di 3 mg/die, è in grado di indurre una significativa perdita di peso ⁷. Tale farmaco è stato recentemente approvato per la terapia dell'obesità anche in assenza di DT2 ^{8,9}. Anche gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2), attraverso l'aumentata escrezione urinaria di glucosio e delle calorie associate, sono in grado di determinare decremento ponderale ¹⁰. Gli inibitori DPP-4 (enzima inattivante il GLP-1), infine, non esercitano effetti sul peso corporeo ¹¹.

Nei casi in cui gli interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica non risultino efficaci nel favorire un'adeguata perdita di peso e/o un controllo della glicemia, una valida alternativa è fornita dalla chirurgia bariatrica ^{6,7}.

Le procedure di chirurgia bariatrica eseguite annualmente sono circa 500,000 in tutto il mondo ¹²; quelle attualmente supportate da dati di letteratura comprendenti casistiche sufficientemente ampie e con follow-up adeguatamente prolungato sono (Fig. 1):

1. **Interventi che limitano l'introduzione di cibo in modo prevalentemente meccanico (procedure restrittive):**
 - bendaggio gastrico regolabile (consiste nel posizionare un anello in silicone provvisto di un tubo interno gonfiabile appena dopo la giunzione gastroesofagea; il tubo interno è connesso a un port sottocutaneo, utilizzato per iniettare o sottrarre liquido al fine di regolare il diametro del dispositivo);
 - *sleeve gastrectomy* (plastica dello stomaco che viene ridotto a un sottile manicotto).
2. **Interventi che limitano l'introduzione di cibo con azione prevalentemente funzionale: (procedure miste):**
 - bypass gastrico (creazione di una "piccola tasca gastrica" e di una doppia anastomosi Roux-en-Y, che evita il passaggio del cibo attraverso il duodeno e il primo tratto dell'intestino tenue) e sue varianti (come il mini-bypass gastrico, che differisce dal bypass classico per la presenza di un'unica anastomosi tra stomaco e intestino).
3. **Interventi che limitano l'assorbimento del cibo (procedure malassorbitive):**



RYGB: bypass gastrico; SG: *sleeve gastrectomy*; BPD: diversione biliopancreatica con *duodenal switch*; LAGB: bendaggio gastrici regolabile.

Figura 1. Principali interventi di chirurgia bariatrica.

- diversione biliopancreatica con *duodenal switch* (combina una gastrectomia verticale *sleeve* con *reservoir* gastrico massimo di circa 150-200 ml, una diversione biliopancreatica con uno switch duodenale e con un canale alimentare di 150 cm e un'ansa comune di 100 cm).

La chirurgia bariatrica deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti adulti (età 18-60 anni) con obesità grave (BMI > 40 o > 35 kg/m² se in presenza di comorbidità), in cui precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere la perdita di peso con tecniche non chirurgiche siano falliti e in cui vi sia disponibilità a un prolungato follow-up post-operatorio. Le controindicazioni sono le seguenti: assenza di un periodo di trattamento medico, incapacità a partecipare a un protocollo di follow-up prolungato, patologia psichiatrica maggiore se con giudizio negativo dello psichiatra, alcolismo e tossicodipendenza, ridotta aspettativa di vita, inabilità a prendersi cura di se stessi, in assenza di un adeguato supporto familiare e sociale ^{6,7}. Il BMI come criterio di eleggibilità all'intervento, tuttavia, ha purtroppo due importanti limiti: non è una misura della massa grassa e non dà informazioni sulla sua distribuzione.

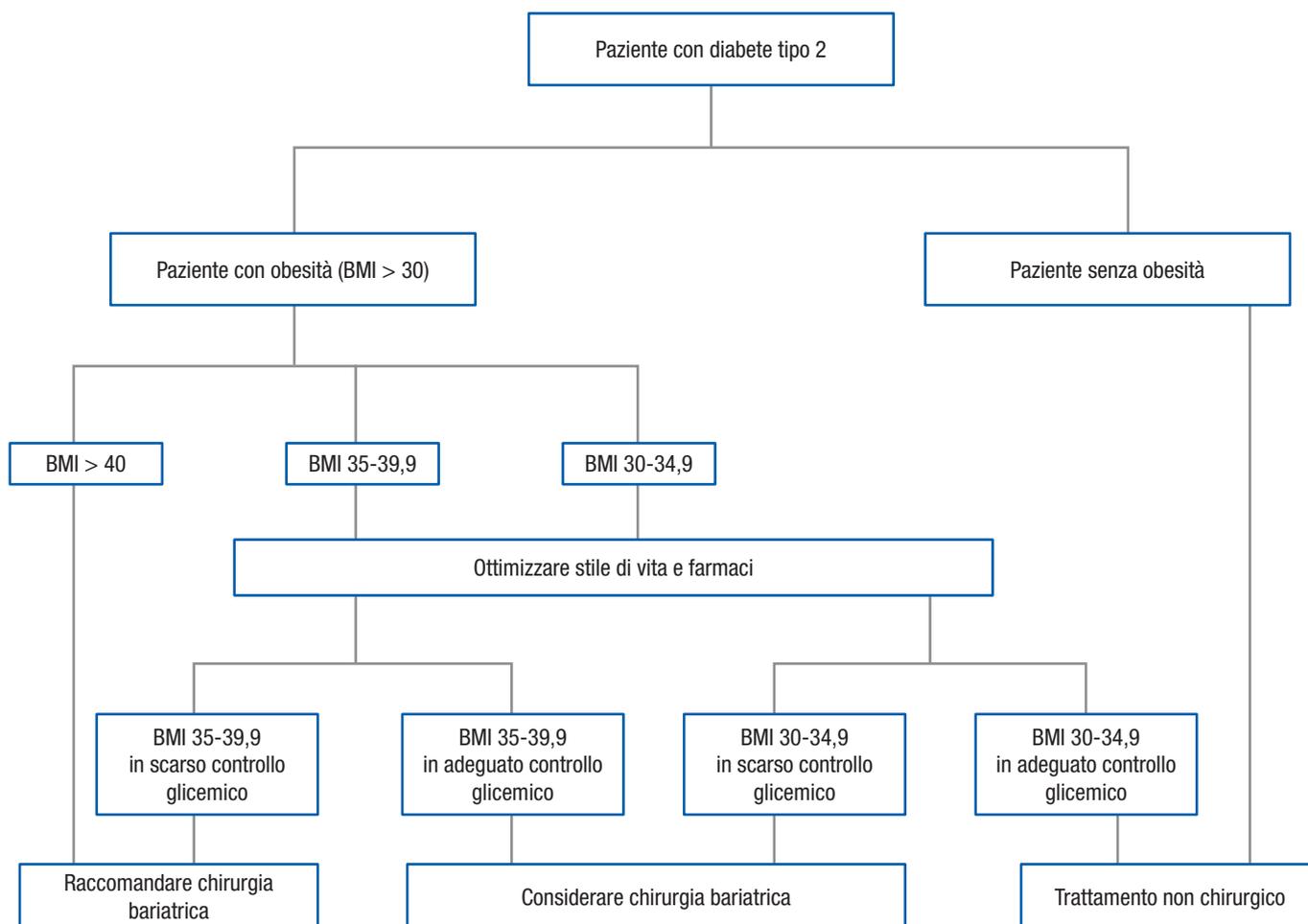


Figura 2. Algoritmo per la selezione dei pazienti con diabete tipo 2 da sottoporre a chirurgia bariatrica.

Lo sviluppo delle comorbidità o complicanze dell'obesità, che compaiono nella maggior parte dei pazienti nel corso della progressione della malattia, inoltre, non si correlano spesso in modo lineare con il BMI. Molte variabili concorrono al loro manifestarsi, indipendentemente dal grado di obesità misurato con il BMI: durata di malattia, età, sesso, distribuzione dei depositi adiposi, background genetico, grado della disabilità meccanica ecc. Per tali ragioni, è stato proposto un sistema di stadiazione (*Edmonton Obesity Staging System*, EOSS) che si propone di andare al di là del BMI¹³. Integrandolo tale sistema con il BMI e l'età, i nuovi standard di cura italiani suggeriscono un algoritmo che, sulla base di tali criteri, identifica l'opzione terapeutica preferenziale⁶. La chirurgia bariatrica deve essere eseguita in strutture dedicate che posseggano le competenze e i requisiti necessari. Un percorso di valutazione pre-operatoria e di

follow-up appropriato deve essere offerto a tutti i pazienti da parte di un team multidisciplinare. Il follow-up deve comprendere la diagnosi e il trattamento di tutti gli eventi, non necessariamente chirurgici, a breve e a lungo termine, specificamente legati all'intervento, così come la gestione delle comorbidità e delle complicanze. Tuttavia, dato il crescente numero di pazienti post-bariatrici, una parte del follow-up, in particolare dopo il primo periodo dopo l'intervento chirurgico, dovrebbe essere trasferita anche ai medici di base e ad altre figure professionali (dietologi, infermieri ecc.) presenti sul territorio¹⁴. Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico intorno all'effetto della chirurgia bariatrica sul netto miglioramento del controllo metabolico del DT2. Ciò ha portato a modificare il termine di chirurgia bariatrica, intesa come finalizzata solo alla perdita di peso, in chirurgia metabolica.

Chirurgia bariatrica e DT2

Già nel 1987 Pories pubblicò l'interessante osservazione che la gran parte dei soggetti affetti da obesità grave associata a DT2 o a intolleranza ai carboidrati, e sottoposti a intervento di bypass gastrico, andava incontro a normalizzazione dei valori della glicemia¹⁵. Tale 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, altri autori hanno dimostrato il drastico miglioramento glico-metabolico dopo chirurgia bariatrica, fino alla completa remissione dell'iperglicemia, ma con significative differenze in termini di tempi ed efficacia tra i diversi tipi di intervento¹⁶.

I criteri per definire la remissione completa del DT2 dopo chirurgia bariatrica non sono uniformi nei diversi studi presenti in letteratura. Spesso viene riportato molto genericamente un ritorno a valori "normali" degli indici del metabolismo del glucosio (glicemia a digiuno e HbA_{1c}), in assenza di terapia ipoglicemizzante. Per standardizzare tale definizione si sono espresse le maggiori società scientifiche suggerendo come criteri per la remissione una glicemia < 100 mg/dl e una HbA_{1c} < 6% in assenza di terapia ipoglicemizzante dopo almeno un anno dall'intervento^{17,18}.

Da una metanalisi pubblicata da Buchwald et al. nel 2009 risulta che l'effetto della chirurgia bariatrica nell'indurre la remissione del DT2 dopo 1-3 anni di follow-up era del 78%, con efficacia decrescente passando dalla diversione biliopancreatica/*duodenal switch*, al bypass gastrico e al bendaggio gastrico regolabile¹⁹.

Lo *Swedish Obese Subjects Study*, studio prospettico controllato, disegnato per valutare l'associazione tra calo ponderale dopo chirurgia bariatrica e regressione dei fattori di rischio e delle complicanze associati all'obesità, ha coinvolto più di 4.000 pazienti obesi (età media 48 anni, BMI medio 41 kg/m²) randomizzati al trattamento con chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico, bypass gastrico o gastroplastica verticale) o con terapia convenzionale. A 10 anni, il decremento ponderale dei pazienti trattati con bypass gastrico era -25%, mentre quello indotto dalla gastroplastica verticale e dal bendaggio gastrico era -16% e -14%, rispettivamente. Il tasso di remissione del DT2 era 72% a 2 anni e 36% a 10 anni rispetto al 21% e 13% dei soggetti di controllo. In questo studio, inoltre, l'incidenza di DT2 nei soggetti operati era del 7%, paragonabile alle percentuali osservate nella popolazione generale, mentre fra quelli non operati era del 24%, con una riduzione del rischio relativo del 78%²⁰.

In una review di 73 studi sui fattori di rischio cardiovascolari che hanno coinvolto 19,543 soggetti con un follow-up medio di 57,8 mesi (range 3-176) il miglioramento e la remissione dell'ipertensione si verificava nel 63% dei soggetti, del DT2 nel 73% e della dislipidemia nel 65%. I dati ecocardiografici, disponibili in un sottogruppo di 713 soggetti, dimostravano un'a significativa riduzione della massa del ventricolo sinistro²¹.

Studi caso-controllo non randomizzati su 12 coorti mostrano un significativo miglioramento su peso corporeo, HbA_{1c}, pressione arteriosa e lipidi, con riduzione degli eventi micro-, macrovascolari e della mortalità²², con riduzione di quest'ultima del 42% a 10 anni in uno di studio condotto su maschi veterani ad alto rischio cardiovascolare²³.

Nello *Swedish Obese Subjects Study*, la mortalità per malattie cardiovascolari era ridotta del 47% nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica rispetto ai soggetti di controllo²⁴; nei pazienti con DT2, inoltre, la chirurgia si associava a una riduzione del 50% delle complicanze microvascolari durante un follow-up di 15 anni (20,6 e 41,8 per 1.000 persone/anno nel braccio chirurgia vs soggetti di controllo, rispettivamente).

I dati degli studi RCT (*randomized controlled trials*) confermano e rafforzano i risultati sull'efficacia della chirurgia bariatrica nella terapia del DT2 rispetto alla terapia convenzionale²⁵. Complessivamente sono stati condotti 12 studi che raccolgono 874 pazienti obesi con DT2 con un follow-up da 6 mesi a 5 anni. In sintesi, le procedure erano bypass gastrico (9 studi), bendaggio gastrico regolabile (5 studi), *sleeve gastrectomy* (2 studi) e diversione biliopancreatica/*duodenal switch* (1 studio), gli altri trial comprendevano più di una tecnica chirurgica. Prima dell'intervento il range di HbA_{1c} variava da 7,7 a 9,3%, con una durata di malattia compresa tra < 2 e 8 anni e un BMI compreso tra 25 e 53 kg/m² (11/12 studi includevano pazienti con BMI < 35 kg/m²). L'età, il genere e le caratteristiche demografiche dei pazienti erano simili tra i diversi studi, sebbene 3 trial includevano un numero significativo di pazienti di razza asiatica. L'endpoint primario nella quasi totalità dei casi era la remissione del DT2 con una HbA_{1c} < 6,0 o 6,5%, in assenza di farmaci ipoglicemizzanti.

Nel complesso, i risultati di questi studi RCT dimostrano una maggiore efficacia della chirurgia bariatrica nell'indurre la remissione del DT2 rispetto alla terapia medica, con una riduzione di HbA_{1c} che andava dal 2 al 3,5%, a fronte del 1-1,5% della terapia medica²⁵. Due di questi studi, inoltre, dimostrano la superiorità della chirurgia bariatrica (bypass gastrico, diversione biliopancreatica/*duodenal switch*, *sleeve gastrectomy*) rispetto al trattamento medico nel mantenimento della remissione del DT2 (*durability*) con un follow-up fino a 5 anni^{26,27}. Fatto-

ri predittivi della remissione erano una più breve durata di malattia, più bassi livelli di HbA_{1c} e l'assenza di terapia insulinica ²⁶.

Meccanismi di reversibilità del DT2 dopo chirurgia bariatrica

Nonostante la notevole mole di dati della letteratura scientifica sull'argomento, il meccanismo alla base del potente effetto sul compenso glicometabolico esercitato dalla chirurgia bariatrica non è ancora del tutto chiarito. È certo, comunque, che i meccanismi sono molteplici e, per quanto in atto dimostrato, coinvolgono modifiche della sensibilità e della secrezione insulinica, della produzione epatica di glucosio, della sensibilità del tratto gastro-intestinale ai nutrienti, del metabolismo degli acidi biliari e del microbioma intestinale ^{28 29}.

La maggior parte di questi meccanismi è prevalentemente secondario all'entità del decremento ponderale indotto dalla chirurgia bariatrica, in particolare per gli interventi di tipo restrittivo e misto, mentre per la diversione biliopancreatica/*duodenal switch* l'effetto sul miglioramento/remissione dell'omeostasi glicemica sembra essere indipendente dalla perdita di peso ^{28 29}. 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 la sensibilità insulinica viene completamente ristabilita molto tempo prima della normalizzazione del peso e, a distanza di due anni dall'intervento, pur in presenza di un BMI che spesso è superiore a 30 kg/m², la sensibilità all'insulina diventa addirittura superiore a quella dei soggetti normali ³⁰.

Gli effetti metabolici della chirurgia bariatrica si esplicano attraverso meccanismi neuro-endocrini sia di tipo centrale che periferico, attivati dalle modifiche indotte su anatomia e funzione del tratto gastrointestinale interessato che, a seconda del tipo di procedura utilizzata, determinano una ridotta gluconeogenesi epatica (prevalente dopo bypass gastrico), l'aumento della sensibilità insulinica (prevalente dopo diversione biliopancreatica/*duodenal switch*, indipendentemente dal decremento ponderale) e della funzione beta-cellulare (prevalente dopo *sleeve gastrectomy* e bypass gastrico) ²⁸.

Complicanze

L'incidenza delle complicanze peri-operatorie della chirurgia bariatrica è paragonabile a quella di proce-

dure di chirurgia elettiva quali colecistectomia e appendicectomia. La mortalità a 30 giorni dall'intervento è pari allo 0,3%, mentre l'incidenza di eventi avversi maggiori del 4,3% ³¹.

Sebbene rare, le complicanze cardiopolmonari (infarto del miocardio ed embolia polmonare) costituiscono la principale causa di mortalità, rappresentando il 70% di tutti i decessi peri-operatori ³¹. La deiscenza delle suture a livello gastrico e delle anastomosi rappresentano la più seria complicanza chirurgica precoce dopo bypass gastrico (0,1-5,6%), mentre le ostruzioni intestinali (0,5-2%) e le ulcere possono determinarsi anche mesi o anni dopo l'intervento (1-5%) ³². Fistole (1-5%) e stenosi gastriche sono le più comuni complicanze chirurgiche della *sleeve gastrectomy* (1-5%) ³³. Le complicanze della diversione biliopancreatica/*duodenal switch* sono simili al bypass gastrico, ma con un'incidenza di complicanze metaboliche secondarie al malassorbimento, nettamente superiori a tutte le altre procedure. Sebbene il bendaggio gastrico regolabile sia l'intervento con il tasso di mortalità più bassa (< 0,3%), sono frequenti le complicanze tardive con un prevalenza del 20% (scivolamento, erosione, migrazione della protesi e infezione del port) ³⁴.

Deficit nutrizionali

L'evenienza di carenze nutrizionali è più frequente con gli interventi di tipo misto e malassorbitivo e meno comune con quelli restrittivi. Quelle più frequenti comprendono: vitamina A (11%), vitamina B12 (13%), vitamina D (40%), zinco (30%), ferro (16%), selenio (58%) e folato (6%) ³⁵. Tutte le linee guida, pertanto, raccomandano il monitoraggio nutrizionale e un approccio specialistico multidimensionale per la gestione del follow-up post chirurgia ^{6 7}.

Nella diversione biliopancreatica/*duodenal switch*, procedura malassorbitiva pura, si può determinare una grave carenza di calcio e vitamina D con osteoporosi grave fino alla malnutrizione calorico-proteica, che spesso rende necessaria la riconversione dell'intervento chirurgico con grave rischio per il paziente. Per tali motivi, i pazienti sottoposti a chirurgia malassorbitiva necessitano di integratori e spesso anche di supplementazione proteica (80-100 g/die) oltre che del monitoraggio nutrizionale per tutta la vita ³⁶.

Altre complicanze tardive di cui non sono del tutto chiare le cause e l'esatta prevalenza sono la litiasi renale, l'abuso di alcol, la depressione maggiore fino al suicidio, seppure su quest'ultimo i dati della letteratura non sono concordi ^{37 38}.

Quali tra i pazienti obesi diabetici sono candidati all'intervento di chirurgia bariatrica?

Le linee guida internazionali raccomandano il trattamento chirurgico dell'obesità in pazienti adulti (età 18-65 anni), in presenza di BMI > 40 kg/m² o BMI > 35 kg/m² in presenza di comorbidità non controllate da un adeguato trattamento dietetico e/o farmacologico ⁶.

In particolare, nei pazienti diabetici la chirurgia bariatrica è raccomandata in presenza delle seguenti condizioni (Fig. 2):

- BMI > 40 kg/m², indipendentemente dal grado di compenso glicemico e dal tipo di terapia ipoglicemizzante effettuata;
- BMI 35-39,9 kg/m², in presenza di scompenso glicemico al massimo della terapia ipoglicemizzante ⁷.

La chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione nei seguenti casi:

- BMI pari a 35-40 kg/m² con diabete in buon controllo glicemico;
- BMI 30-35 kg/m², in presenza di scompenso glicemico persistente al massimo della terapia ipoglicemizzante.

Appare evidente come l'unico criterio dirimente per selezionare il paziente diabetico candidato alla chirurgia bariatrica sia il BMI, che però non tiene conto né della gravità della malattia diabetica, né del grado di compenso glicometabolico. Dati della letteratura, inoltre, mostrano un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica anche nei pazienti con BMI < 35 kg/m² e DT2 ^{39,40}. Pertanto, anche se allo stato attuale mancano chiare raccomandazioni in merito, le società scientifiche

italiane (SID-SIO-SICOB) si sono espresse per considerare la terapia chirurgica anche nei pazienti diabetici con BMI 30-35 kg/m² quando la terapia medica ottimale e le modifiche dello stile di vita non consentono il raggiungimento del target glicometabolico ⁴¹.

Per quanto riguarda l'età, sebbene alcuni studi clinici dimostrino l'efficacia della chirurgia bariatrica in pazienti diabetici con età minore di 18 anni o maggiore di 65, il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione in adolescenti e anziani solo in circostanze eccezionali (obesità patologica con scompenso glicemico grave e persistente) ⁴².

Conclusioni

I risultati dei numerosi lavori presenti in letteratura e in particolare dei trial clinici randomizzati hanno fornito forti evidenze scientifiche sull'efficacia della chirurgia bariatrica come terapia del DT2, significativamente superiore alla terapia medica convenzionale, consentendo tassi di remissione della malattia del 23-60%.

L'avanzamento delle tecniche chirurgiche, dei materiali e l'approccio laparoscopico hanno reso procedure come il bypass e la *sleeve gastrectomy* interventi sicuri, al pari di colecistectomia e appendicectomia.

Sulla base di queste evidenze, la chirurgia bariatrica rappresenta uno standard di cura del DT2 nei pazienti in cui viene indicata dalle raccomandazioni delle società scientifiche nazionali e internazionali.

Conflitto di interessi

Nessuno

Bibliografia

- Colagiuri S. *Diabetes: therapeutic options*. Diabetes Obes Metab 2010;12:463-73.
- Bays HE, Chapman RH, Grandy S, et al. *The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys*. Int J Clin Pract 2007;61:737-47.
- Khan LK, Sobush K, Keener D, et al. *Recommended community strategies and measurements to prevent obesity in the United States*. MMWR Recomm Rep 2009;58:1-26.
- Farag YM, Gaballa MR. *Diabetes: an overview of a rising epidemic*. Nephrol Dial Transplant 2011;26:28-35.
- Marathe PH, Gao HX, Close KL. *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. J Diabetes 2017;9:320-4.
- Standard Italiani per la cura dell'Obesità SIO-ADI 2016-2017.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito - 2016*. www.standarditaliani.it.
- Kolotkin RL, Meincke HJ, Manning LS, et al. *Impact of weight loss on patient-reported outcomes in the scale obesity and prediabetes trial of liraglutide 3.0 mg as adjunct to a diet and exercise (D&E) programme*. Value Health 2015;18:A674-5.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. *Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study*. Int J Obes (Lond) 2015;39:187.
- Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. *Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition*. Diabetes Care 2015;38:1730-5.
- Montilla S, Marchesini G, Sam-

- marco A, et al. *Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1346-53.
- ¹² Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. *Bariatric Surgery Worldwide 2013*. *Obes Surg* 2015;25:1822-32.
- ¹³ Sharma AM, Kushner RF. *A proposed clinical staging system for obesity*. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:289-95.
- ¹⁴ 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* 2017;10:597-632.
- ¹⁵ Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, et al. *The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass*. *Ann Surg* 1987;206:316-23.
- ¹⁶ Sheng B, Truong K, Spittler 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* 2017; 27:2724-32.
- ¹⁷ Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. *Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association*. *Circulation* 2015;132:691-718.
- ¹⁸ Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
- ¹⁹ Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. *Am J Med* 2009;122:248-56.
- ²⁰ Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- ²¹ Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, et al. *Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review*. *Heart* 2012;98:1763-77.
- ²² Vest AR, Heneghan HM, Schauer PR, et al. *Surgical management of obesity and the relationship to cardiovascular disease*. *Circulation* 2013;127:945-59.
- ²³ Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. *Association between bariatric surgery and long-term survival*. *JAMA* 2015;313:62-70.
- ²⁴ Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. *Bariatric surgery and long-term cardiovascular events*. *JAMA* 2012;307:56-65.
- ²⁵ Schauer PR, Nor Hanipah Z, Rubino F. *Metabolic surgery for treating type 2 diabetes mellitus: now supported by the world's leading diabetes organizations*. *Cleve Clin J Med* 2017;84(7 Suppl 1):S47-56.
- ²⁶ Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes*. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
- ²⁷ 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, randomised controlled trial*. *Lancet* 2015;386:964-73.
- ²⁸ Kamvissi-Lorenz V, Raffaelli M, Bornstein S, et al. *Role of the gut on glucose homeostasis: lesson learned from metabolic surgery*. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:9.
- ²⁹ Batterham RL, Cummings DE. *Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery*. *Diabetes Care* 2016;39:893-901.
- ³⁰ Ferrannini E, Mingrone G. *Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:514-20.
- ³¹ The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. *Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery*. *N Engl J Med* 2009;361:445-54.
- ³² Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, et al. *How safe is metabolic/diabetes surgery?* *Diabetes Obes Metab* 2015;17:198-201.
- ³³ Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. *Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure*. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:469-75.
- ³⁴ Thornton CM, Rozen WM, So D, et al. *Reducing band slippage in laparoscopic adjustable gastric banding: the mesh plication pars flaccida technique*. *Obes Surg* 2009;19:1702-6.
- ³⁵ Madan AK, Orth WS, Tichansky DS, et al. *Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass*. *Obes Surg* 2006;16:603-6.
- ³⁶ Baptista V, Wassef W. *Bariatric procedures: an update on techniques, outcomes and complications*. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:684-93.
- ³⁷ Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. *Long-term mortality after gastric bypass surgery*. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
- ³⁸ Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- ³⁹ Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. *Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity*. *Diabetes Care* 2012;35:1420-8.
- ⁴⁰ Abbadini F, Capoccia D, Casella G, et al. *Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m²: sleeve gastrectomy versus medical treatment*. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:20-4.
- ⁴¹ SID-SIO-SICOB. *Position Statement diabete e chirurgia bariatrica*. 2017.
- ⁴² Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. *Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents*. *N Engl J Med* 2016;374:113-23.