



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Scuola di Dottorato in Scienze della Vita e della Salute  
Dottorato in Fisiopatologia Medica

TESI DI DOTTORATO

**IMPLICAZIONI METABOLICHE DELLA CHIRURGIA  
BARIATRICA: ANALISI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO**

**Relatore**

Prof. Fabio Broglio

**Candidata**

Dr.ssa Elisa Calvi



## Sommario

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>5</b>
1.1 OBESITÀ .....	5
1.2 CHIRURGIA BARIATRICA.....	10
1.3 CONSEGUENZE METABOLICHE DELLA CHIRURGIA BARIATRICA.....	14
1.3.1 Ipoglicemia .....	14
1.3.2 Dumping Syndrome .....	22
1.3.3 Diagnosi di ipoglicemia.....	24
1.3.4 Diagnosi di Dumping Syndrome.....	31
1.4. CENNI TERAPEUTICI .....	33
<b>2. STUDIO SPERIMENTALE .....</b>	<b>36</b>
2.1 RAZIONALE.....	36
2.2 OBIETTIVO.....	38
2.3 SOGGETTI E METODI .....	38
2.4 RISULTATI.....	43
2.5 ANALISI DI UN SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI .....	48
<i>Razionale</i> .....	48
<i>Obiettivo</i> .....	49
<i>Soggetti e metodi</i> .....	49
<i>Analisi statistica</i> .....	49
<i>Risultati</i> .....	49
2.6 DISCUSSIONE .....	51
2.7 CONCLUSIONI .....	60
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>64</b>



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 OBESITÀ

In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'obesità può essere definita come una patologia cronica, multifattoriale, caratterizzata da un accumulo eccessivo di tessuto adiposo nell'organismo, tale da incidere negativamente sullo stato di salute del soggetto, sul suo benessere e sulla sua aspettativa di vita (1). Globalmente, la prevalenza di obesità è triplicata dal 1975 ad oggi. Nel 2016, 650 milioni di adulti risultano obesi, con una prevalenza del 13% sulla popolazione mondiale (2).

L'obesità può essere ricondotta a diversi fattori eziologici. In particolare, accanto ai fattori genetici, la principale causa del sovrappeso e quindi dell'obesità è uno sbilanciamento energetico tra calorie introdotte e calorie consumate. A livello mondiale e in particolare nelle nazioni maggiormente sviluppate si è infatti osservato negli ultimi anni un incremento dell'introduzione di cibi altamente energetici, ricchi di grassi e zuccheri e una tendenza all'inattività fisica secondaria alla natura sedentaria di molte nuove forme di lavoro, al cambiamento nella modalità dei trasporti e alla crescente urbanizzazione (2).

La gravità dell'obesità viene definita sulla base dell'indice di massa corporea, più noto come Body Mass Index (BMI), che si ottiene dividendo il peso del soggetto in chilogrammi per la sua altezza elevata al quadrato ed espressa in metri (l'unità di misura è quindi  $kg/m^2$ ). Tale strumento, inventato da Adolph Quetelet nel 1832, è stato introdotto da parte dell'OMS come misura universale per il riconoscimento dell'obesità su proposta dalla *International Obesity Task Force* (IOTF) alla luce della sua rapidità e semplicità di utilizzo, nonché della sua applicazione universale a entrambi i sessi e a tutte le età (1,3).

Il BMI ha il limite di non distinguere tra il peso associato alla massa magra muscolare e quello associato al tessuto adiposo. Tuttavia, pur non essendo in grado di misurare la quota effettiva di adipe del soggetto, correla bene con la % di tessuto adiposo e neutralizza l'effetto delle differenze di statura sul peso. Pertanto la classificazione dell'obesità e del rischio di comorbidità e mortalità ad essa associate si basa secondo l'OMS su precisi valori di BMI che definiscono come *cut-off* per il

sovrappeso un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e per l'obesità un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. L'utilizzo di un unico strumento ha permesso di poter stimare globalmente con maggiore facilità la prevalenza dell'obesità e i rischi per la salute ad essa associati (1,3).

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Classificazione
<18,5	Sottopeso
18,5-24,9	Normopeso
25-29,9	Sovrappeso
30-34,9	Obesità di I grado (lieve)
35-39,9	Obesità di II grado (moderata)
>40	Obesità di III grado (grave)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Rischio di comorbidità
25-29,9	Nella media
30-34,9	Aumentato
35-39,9	Aumentato
>40	Aumentato

Tabella 1. Classificazione del sottopeso, del normopeso, del sovrappeso e dell'obesità secondo l'OMS

Le conseguenze dell'obesità sulla salute in generale e sulla mortalità sono ormai ben note. Secondo le stime dell'OMS ad oggi il sovrappeso e l'obesità uccidono più della malnutrizione. In particolare le principali conseguenze dell'obesità determinano un aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari quali cardiopatia ischemica e stroke, di diabete, un peggioramento della qualità della vita e un aumentato rischio di mortalità (4). L'obesità si correla infatti all'ipertensione arteriosa, alla dislipidemia, allo sviluppo di insulino-resistenza e di diabete mellito di tipo 2, a patologie osteomuscolari e ad alcuni tipi di neoplasie, alla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (*obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) nonché ad infertilità e anomalie fetali nell'obesità materna, al rischio di iperuricemia e gotta (5).

Secondo alcune stime le persone obese hanno un'aspettativa di vita di circa 8-10 anni minore rispetto agli individui normopeso di entrambi i sessi, con un aumento della mortalità precoce di circa il 30% ogni 15 kg di eccesso (6). Si calcola infatti che i soggetti con un BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> abbiano un rischio

di 2-3 volte maggiore rispetto agli individui normopeso con BMI tra 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 24,9 kg/m<sup>2</sup> di mortalità per patologie cardiovascolari con una mortalità legata a sindromi coronariche che sale del 30% per ogni incremento di 5 unità di BMI (7). La tabella 2 mostra le principali ripercussioni dell'eccesso di tessuto adiposo rispetto a vari apparati.

<b>Complicanza</b>	<b>Patologie associate</b>
Endocrino-metabolica	Insulino-resistenza e sviluppo di diabete mellito di tipo 2, dislipidemie, iperuricemia e gotta
Cardiovascolare	Ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare eccentrica compensatoria, cardiopatie ischemiche, scompenso cardiaco, aritmie, allungamento dell'intervallo QTc, morte improvvisa, accidenti cerebrovascolari, insufficienza venosa profonda, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare
Respiratoria	Sindrome delle apnee ostruttive del sonno e compromissione della capacità ventilatoria
Gastroenterologica	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> (NAFLD), <i>non-alcoholic steato-hepatitis</i> (NASH), colelitiasi colesterinica ed ernie della parete addominale
Urogenitale	Incontinenza urinaria e fecale, prolasso pelvico, ipogonadismo ipogonadotropo, impotenza e calo della libido, ipertrofia prostatica nell'uomo, sindrome dell'ovaio policistico e complicanze gravidiche nella donna
Osteoarticolare	Lombalgia cronica, coxartrosi, gonartrosi ed ernia discale
Oncologica	Neoplasie, in particolare tumori estrogeno-dipendenti, colon-rettali e della colecisti
Psichiatrica	Disturbi d'ansia, disturbi del comportamento alimentare, quali <i>binge eating disorder</i> e bulimia nervosa, depressione maggiore e disturbi di personalità

Tabella 2. Effetti dell'eccesso di tessuto adiposo

A fronte di una patologia multifattoriale dalla patogenesi così complessa, numerosi e vari sono gli interventi terapeutici proposti nel corso del tempo ai fini di contrastare il fenomeno dell'obesità. Non esistendo un singolo intervento terapeutico universalmente valido per tutti, il trattamento si basa su modelli terapeutici multidimensionali e interdisciplinari.

L'obesità, insieme a tutte le condizioni morbose che vi si associano, richiede infatti un intervento mirato a stratificare i pazienti in base al rischio, modificare l'alimentazione e lo stile di vita e proporre una terapia adeguata allo stadio di gravità della malattia ed il cui effetto sia efficace e duraturo. La perdita di peso è infatti in grado di incidere in maniera positiva anche sui fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione, dislipidemia, diabete mellito ecc., riducendo la mortalità per patologie del sistema cardiovascolare (7).

Una prima grande distinzione in ambito terapeutico va fatta tra le strategie conservative, comprendenti la terapia dietetica, l'intervento sullo stile di vita e sull'attività fisica fino ad arrivare alle terapie farmacologiche e agli interventi di tipo chirurgico.

L'intervento sulla dieta, inteso come educazione alimentare, è naturalmente il fondamento cardine della terapia del sovrappeso e dell'obesità. Esso è mirato non solo al semplice calo ponderale ma al mantenimento di un'aderenza terapeutica prolungata nel tempo fino a una stabilizzazione del peso e all'apprendimento dell'autogestione della patologia (8–10).

Ad un corretto regime alimentare deve associarsi necessariamente un cambiamento dello stile di vita, volto a incrementare l'attività fisica giornaliera per aumentare il consumo energetico quotidiano (11,12).

Accanto a tali strategie terapeutiche di fondamentale importanza può essere il ricorso al supporto psicologico volto al mantenere la motivazione del paziente per un'ottimale aderenza terapeutica prolungata nel tempo (13).

Le raccomandazioni della Società Italiana dell'Obesità (SIO) e dell'Associazione Dietetica Italiana (ADI) raccomandano pertanto di indirizzare la terapia non farmacologica del sovrappeso e dell'obesità principalmente alla correzione di errate abitudini alimentari e alla ripresa di un'attività fisica adeguata e compatibile con le condizioni cliniche del paziente. Un obiettivo adeguato è quello di ridurre nei primi 4-6 mesi il peso iniziale del 10% nei casi di sovrappeso o di obesità di I° o II° grado, con una riduzione del peso iniziale >10% solo nel caso di obesità di III° grado (8).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, è noto come non esista attualmente nessun farmaco utilizzato routinariamente che da solo possa essere impiegato per la terapia del sovrappeso e dell'obesità, proprio a causa della natura polifattoriale di tale patologia.

La terapia farmacologica trova indicazione solo in alcuni casi particolari quali:

- BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità (come ad esempio diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, patologie cardiorespiratorie, ecc....)
- in associazione alle modifiche dello stile di vita (dieta ed attività fisica)

Il trattamento farmacologico può essere indicato anche nei pazienti che presentano un re-incremento del peso corporeo dopo un intervento di chirurgia bariatrica. Qualunque sia l'indicazione la terapia farmacologica deve essere sospesa se dopo un periodo di 12 settimane non si è assistito ad un calo di almeno il 5% del peso corporeo (8).

I farmaci attualmente in commercio in Italia sono: 1) Orlistat; 2) Liraglutide; 3) Naltrexone/Bupropione.

L'orlistat è un inibitore irreversibile delle lipasi pancreatiche, strutturalmente simile ai trigliceridi, in grado di ridurre del 30% l'assorbimento intestinale dei lipidi con un aumento della loro escrezione fecale. Tale molecola è in grado di determinare un calo ponderale di circa 3 kg a 1 anno (14), con benefici anche sul rischio cardiovascolare (riduzione della glicemia, della pressione arteriosa e del colesterolo LDL) e con un buon profilo di sicurezza, avendo effetti avversi limitati a lievi disturbi dell'apparato gastrointestinale (quali crampi, flatulenza, borborigmi, feci grasse, incontinenza fecale) e riduzione dell'assorbimento delle vitamine liposolubili (15).

Nel 2015 è stato approvato in Europa per il trattamento dell'obesità anche la Liraglutide per la gestione cronica del peso in aggiunta alla dietoterapia e all'esercizio fisico nei pazienti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o con BMI  $\geq 27,5$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> con almeno una comorbidità associata al peso. Il liraglutide è un agonista del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in grado di diminuire la sensazione di fame e il desiderio di consumo di cibo, assunto per via iniettiva sottocutanea. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'interazione a livello ipotalamico con i centri che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) e cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), ove riduce i segnali che stimolano l'assunzione di cibo aumentando quindi il senso di sazietà.

Anche in questo caso la terapia deve essere rivalutata dopo le prime 12 settimane e deve essere interrotta se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del peso iniziale. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di liraglutide nel mantenimento del calo ponderale, nel miglioramento e nella prevenzione dell'iperglicemia, nel miglioramento delle apnee notturne e, in alcuni casi, anche nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Possibili effetti avversi, presenti in particolare nelle prime due settimane, sono: nausea, vomito, diarrea, stipsi, dispepsia, dolore addominale (16).

L'ultimo farmaco approvato in ordine di tempo è l'associazione naltrexone/bupropione. Il naltrexone è un antagonista dei recettori  $\mu$  oppiacei. Il bupropione è un debole inibitore della

dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina. L'associazione si somministra per os ed è in grado di ridurre l'appetito e di aumentare il dispendio energetico regolando il consumo energetico ed intervenendo nel percorso della gratificazione del cibo. È stato dimostrato che la somministrazione a lento rilascio di naltrexone/bupropione si associa ad un calo ponderale di circa l'8%, ad un miglioramento dei parametri di rischio cardiovascolare e delle glicemie. Anche in questo caso il trattamento è indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica e un' aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con un BMI iniziale  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ma  $<30$  kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (dislipidemia o ipertensione). Il trattamento deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale (17).

## 1.2 CHIRURGIA BARIATRICA

È noto come con il solo intervento sullo stile di vita sia possibile ottenere un calo ponderale di circa il 5-9% in un anno. Dati ancora più scoraggianti riguardano il mantenimento del peso corporeo nel tempo. Anche i programmi più validi, che combinano la terapia dietetica e farmacologica con l'intervento sullo stile di vita, sono purtroppo gravati da alti tassi di insuccesso. Recenti studi hanno infatti dimostrato come, a distanza di 5 anni, il 50% dei pazienti trattati con la modifica dello stile di vita e la terapia farmacologica riacquisti il proprio peso di partenza (18,19).

Essendo l'obesità una patologia cronica e multifattoriale non sempre infatti un corretto regime alimentare e di stile di vita riesce ad essere proseguito per tempi molto lunghi come sarebbe necessario per mantenere i risultati nel tempo (20); inoltre è noto come l'organismo tenda, in conseguenza del ridotto introito alimentare, a ridurre gradualmente la termogenesi come meccanismo compensativo, vanificando i benefici di un ridotto regime calorico (21).

Il ricorso alla chirurgia bariatrica (dal greco βαρύς = pesante) può quindi rappresentare uno strumento terapeutico di fondamentale importanza in alcune specifiche condizioni. Oggi, le tecniche operatorie si sono affinate ed il trattamento chirurgico è estremamente diffuso, anche grazie alla diffusione delle tecniche laparoscopiche.

Sebbene molti pazienti riescano ad ottenere temporanei risultati sul peso ma anche sulle comorbidità mediche e psicologiche dell'obesità con le terapie conservative, tali miglioramenti vengono spesso sminuiti dalla ripresa del peso.

Se con le terapie convenzionali la perdita di peso non riesce ad essere superiore al 10% annuo, al

contrario con la chirurgia bariatrica è possibile ottenere un calo compreso tra il 50% ed il 75% dell'eccesso ponderale. Inoltre, il calo di peso è mantenuto più a lungo rispetto a quanto osservato nei trattamenti non chirurgici dell'obesità: alcuni studi, infatti, indicano che la perdita ponderale può essere mantenuta fino a 16 anni post-operatori (22).

Di conseguenza, la chirurgia bariatrica è da ritenersi il trattamento maggiormente efficace e duraturo nei pazienti con obesità severa e con il più alto rischio di comorbidità e mortalità obesità-correlate (23).

Non tutti i soggetti obesi sono candidabili all'atto operatorio: i requisiti necessari, anche in accordo con le linee guida italiane (24) ed Europee (25) sono:

- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>
- 35 ≤ BMI < 40 kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso ottenuta con l'intervento);
- età compresa tra i 18 ed i 60 anni;
- documentati fallimenti di precedenti terapie conservative adeguate (mancato o insufficiente calo ponderale, scarso o mancato mantenimento a lungo termine del calo di peso);
- aderenza del paziente a tali terapie.

Controindicazioni assolute sono invece la presenza di disturbi psichiatrici, di alcolismo o tossicodipendenza, di ridotta aspettativa di vita e l'assenza di un precedente tentativo di trattamento medico verificabile.

La chirurgia bariatrica ottiene il controllo del peso corporeo principalmente attraverso due meccanismi: la riduzione del volume totale dell'apporto alimentare o la riduzione, totale o selettiva, dell'assorbimento dei nutrienti, o entrambi gli effetti contemporaneamente. In base al meccanismo preponderante, i diversi tipi di interventi vengono didatticamente suddivisi in tre categorie (26):

- Interventi restrittivi: si basano sulla riduzione di volume della tasca gastrica che provoca come conseguenza una sensazione di sazietà precoce;
- Interventi malassorbitivi: implicano il confezionamento di un *bypass* chirurgico che escluda un tratto enterico dal transito degli alimenti, determinando un malassorbimento;
- Interventi misti: sono gli interventi che apportano entrambe le modifiche già descritte all'apparato digerente.

Alla prima categoria appartengono tecniche come il bendaggio gastrico regolabile e la sleeve gastrectomy. La diversione biliopancreatica è invece un esempio di intervento malassorbitivo, mentre il bypass gastrico è considerato misto.

Il numero delle procedure bariatriche negli anni è aumentato notevolmente, passando dai 5974

interventi nel 2008 ai 18226 nel 2018, di cui 9850 sleeve gastrectomy (54%), 4847 bypass gastrici (21%), 1351 bendaggi gastrici (7%), 1347 palloncini intragastrici (7%) (24).

I principali rischi associati alla chirurgia bariatrica gastrica sono deficit di micronutrienti, neuropatia, complicanze nel decorso post-operatorio, dumping syndrome e depressione tardiva rispetto all'intervento, ma è stato dimostrato che la maggior parte delle alterazioni legate a questo tipo di chirurgia sono facilmente trattabili e risolvibili con adeguate misure comportamentali (24). In accordo con le linee guida italiane le principali tecniche chirurgiche sono rappresentate da:

### Bendaggio gastrico regolabile

Tecnica di chirurgia bariatrica ormai consolidata da 8-10 anni, che consiste nell'inserimento, a livello della parte superiore dello stomaco, in regione sottocardiale, di una protesi circolare regolabile di silicone attorno alla porzione superiore dello stomaco.

L'obiettivo è quello di ottenere un piccolissimo (circa 25-30 ml) "neo-stomaco", in comunicazione con il resto dell'organo attraverso un orifizio regolabile, determinando un senso di sazietà precoce e riducendo così la quantità di cibo introdotta.

Il vantaggio di questa tecnica è la sua completa reversibilità in quanto non va a modificare chirurgicamente in maniera definitiva l'anatomia dello stomaco. Con il bendaggio gastrico è possibile ottenere una perdita del 40-50% dell'eccesso ponderale ma è necessaria un'ottima compliance del paziente sia in termini di regime alimentare sia di integrazione dei deficit nutrizionali (27). La maggior parte degli studi mostra in ogni caso che il bendaggio gastrico regolabile rappresenta una tecnica efficace e sicura, con la più bassa mortalità operatoria nell'ambito della chirurgia bariatrica (<0,1%) (28).

### Sleeve gastrectomy

L'intervento consiste nella resezione verticale lungo la grande curvatura di circa 4/5 dello stomaco asportando completamente il fondo gastrico, responsabile della secrezione della ghrelina, ormone peptidico coinvolto nella regolazione dell'appetito e prodotto dalle cellule parietali all'interno delle ghiandole gastriche del fondo stesso. La ghrelina è un potente oressizzante, agendo sui propri recettori a livello ipotalamico/ipofisario.

L'obiettivo dell'intervento è pertanto da un lato la formazione di un tubulo gastrico che determina un minor introito di cibo grazie ad un senso di sazietà precoce, dall'altro l'inibizione della potente azione oressizzante della ghrelina.

Con la sleeve gastrectomy si può ottenere un calo dell'eccesso ponderale di circa il 60%, che va comunque associato alla corretta rieducazione alimentare del paziente e all'assunzione di supplementi vitaminici (29).

Tra i principali vantaggi di tale tecnica chirurgica vi sono la semplicità e la rapidità d'esecuzione, che determinano una bassa mortalità operatoria, e l'assenza della necessità di utilizzare del materiale esterno (necessario al contrario nel bendaggio gastrico regolabile); inoltre, il mantenimento della fisiologica continuità gastrointestinale riduce al minimo il rischio di mal digestione e malassorbimento e rende possibile un'eventuale conversione in seconda battuta ad un altro intervento bariatrico (es. bypass gastrico o duodenal switch) (30).

La principale complicanza è invece rappresentata dall'insorgenza di fistole o di stenosi a livello dell'incisura gastrica, possibile causa di occlusione gastrointestinale (31).

#### Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux (Roux-en-Y Gastric Bypass, RYGB)

L'intervento consiste nella creazione di una tasca gastrica prossimale delle dimensioni di 15-20 ml anastomizzata con un'ansa digiunale, a distanza variabile dal duodeno per costruire il cosiddetto tratto alimentare, esclusa dalla restante porzione di stomaco. In questo modo, gli alimenti passano direttamente a livello duodenale, per cui il calo ponderale avviene innanzitutto per un meccanismo restrittivo.

La porzione di intestino tenue esclusa dal transito (tratto biliopancreatico) è ricongiunta più a valle con un'ansa ad Y secondo Roux con un'anastomosi digiuno digiunale, dando origine alla via comune, dove i succhi gastrici e le secrezioni biliopancreatiche incontrano il cibo, per cui la riduzione del peso è associata anche ad una variazione della secrezione degli entero-ormoni ad azione di regolazione sull'appetito, sul bilancio energetico e sul metabolismo glicidico (32,33).

In seguito all'esecuzione dell'intervento, a causa dell'esclusione duodenale dal transito alimentare e della precoce esposizione degli alimenti a livello ileale, i livelli di GLP-1 post-prandiali aumentano infatti notevolmente, con un effetto positivo sulla secrezione dell'insulina in risposta ad un carico di glucosio e, quindi sulla tolleranza glicidica tanto da osservare una remissione del diabete mellito di tipo 2 nel 62% dei casi a 6 anni dall'intervento (33). L'aumento del GLP-1 sembra inoltre essere responsabile anche degli effetti anoressizzanti grazie alla sua azione a livello ipotalamico e del ritardato svuotamento gastrico associato a una ridotta motilità gastrointestinale, che nel complesso determinano un precoce senso di sazietà (il cosiddetto *ileal brake*) (33,34).

Una variante detta Mini Gastric Bypass (MGB) consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica di circa 60 ml esclusa dallo stomaco rimanente e collegata all'intestino tenue mediante

anastomosi termino-laterale a una distanza dal duodeno, non del tutto standardizzata, che normalmente corrisponde a circa 200 cm.

I risultati del bypass-gastrico in termini di calo ponderale sono valutabili intorno al 55-65% dell'eccesso di peso e un'ottima percentuale di pazienti operati mantengono almeno il 20% dei kg persi a distanza di 2 e 6 anni dall'intervento (32) a fronte di una bassa mortalità intraoperatoria, pari all'1.1% (35).

In conclusione, la chirurgia bariatrica rappresenta attualmente il trattamento più efficace e duraturo in termini di riduzione del peso e di miglioramento delle comorbidità obesità-correlate e della qualità della vita nei casi di obesità grave (36).

## 1.3 CONSEGUENZE METABOLICHE DELLA CHIRURGIA BARIATRICA

### 1.3.1 Ipoglicemia

Per sindrome ipoglicemica si intende una condizione clinica provocata da una riduzione delle fisiologiche concentrazioni plasmatiche di glucosio tale da indurre un complesso di sintomi e segni non specifici; tale discordanza deriva dal fatto che il quadro di ipoglicemia è condizionato da plurimi fattori: la risposta dell'organismo al digiuno, la soglia di manifestazione dei sintomi neuroglicopenici e la comparsa della risposta contro-regolatoria.

Risulta, pertanto, difficile stabilire un cut-off glicemico plasmatico sotto al quale si possa considerare certa un'ipoglicemia. Il valore soglia sotto il quale le principali Linee Guida suggeriscono di definire un'ipoglicemia è <60 mg/dl (37).

#### *Cenni di fisiopatologia*

Il glucosio è un substrato energetico essenziale per il metabolismo cerebrale poiché il cervello non è in grado di sintetizzarlo né di immagazzinarlo (38).

Nel soggetto normale la glicemia pertanto è mantenuta in un ambito ristretto con valori compresi tra 70 e 110 mg/dl, nonostante periodi di digiuno, attraverso l'attivazione di meccanismi fisiologici coinvolti nella produzione del glucosio e nella sua utilizzazione periferica. Il glucosio circolante deriva da tre principali sorgenti: l'assorbimento intestinale in seguito all'assunzione di carboidrati

con la dieta, la glicogenolisi e la neoglucogenesi da precursori quali il lattato, gli aminoacidi (in particolare alanina e glutammina) e in maniera minore il glicerolo.

In condizioni di digiuno la produzione epatica di glucosio è in equilibrio con l'utilizzazione periferica dei vari tessuti e corrisponde, in un soggetto normale, a un valore pari a 2.2 mg/kg/min. La glicogenolisi è in grado di provvedere un costante apporto di glucosio per un periodo di circa 8 ore, mentre successivamente risulta indispensabile la neoglucogenesi. In seguito all'assunzione di un pasto l'assorbimento intestinale del cibo produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di glucosio e stimola la produzione pancreatica di insulina con soppressione della secrezione pancreatica di glucagone. Questo meccanismo determina un'inibizione della produzione epatica di glucosio e un aumento della sua utilizzazione periferica, in particolare da parte di fegato, muscolo e tessuto adiposo. In seguito la glicemia ritorna gradatamente a valori normali paragonabili a quelli che si riscontrano in condizioni di digiuno. Quando la glicemia diminuisce, avvengono nell'organismo una serie coordinata di eventi volti a riportare e mantenere la glicemia entro i limiti fisiologici quali l'inibizione della secrezione insulinica e l'attivazione degli ormoni controregolatori (glucagone, adrenalina, noradrenalina, GH e cortisolo). Il glucagone rappresenta il principale ormone controinsulare ed è essenziale per il ripristino di una condizione di normoglicemia. L'inibizione della secrezione di insulina della beta-cellula avviene per valori di glicemia plasmatica inferiori ai 70 mg/dl; in seguito vengono secreti il glucagone e le catecolamine con conseguente attivazione della glicogenolisi e riduzione dell'utilizzazione periferica del glucosio a valori di glicemia di circa 68-66 mg/dl. Il GH e il cortisolo vengono attivati a concentrazioni di glicemia ancora inferiori stimolando la lipolisi, la neoglucogenesi e la chetogenesi (39). Questa complessa e ridondante risposta controregolatoria, riassunta in Figura 1, assicura che la glicemia rimanga costante e l'ipoglicemia si manifesti solo in condizioni di digiuno prolungato o attività fisica intensa (40).

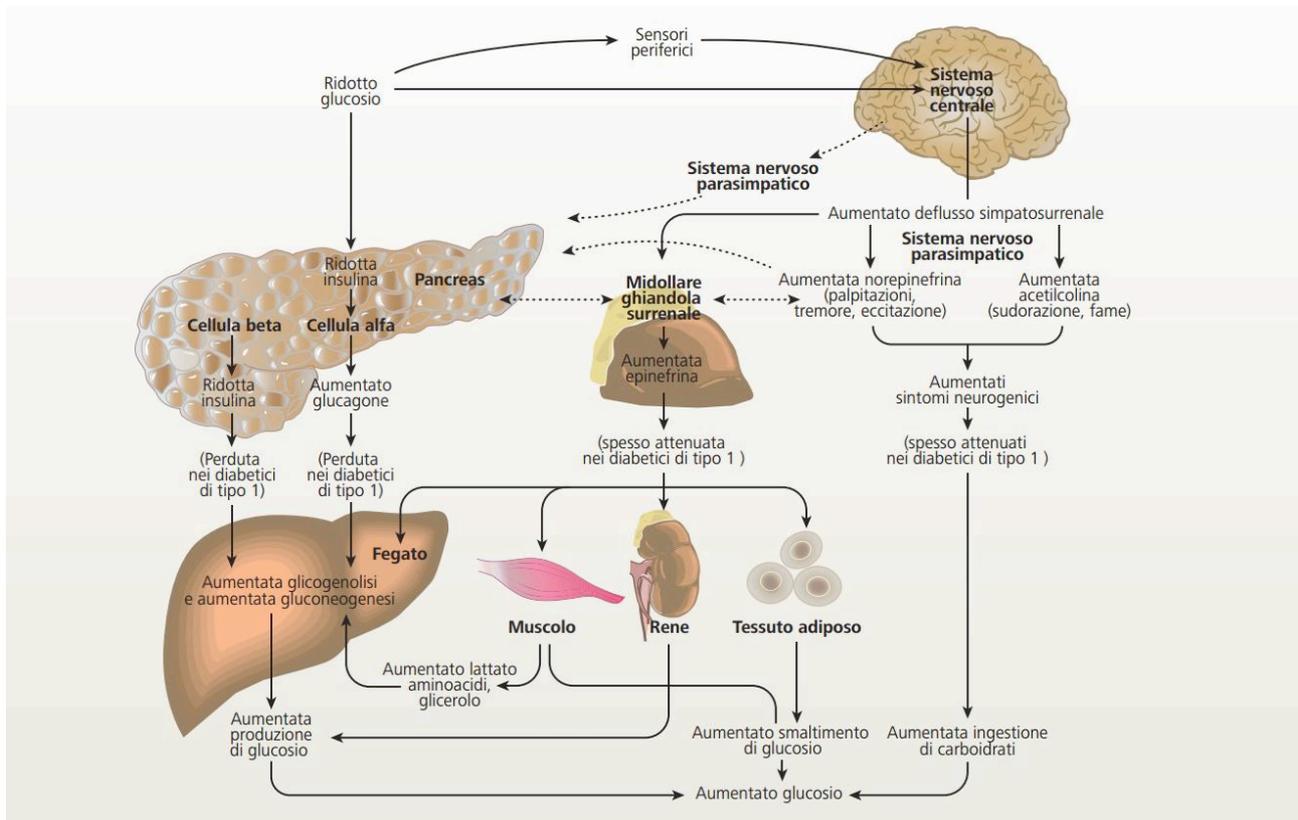


Figura 1. Difese fisiologiche e comportamentali contro l'ipoglicemia

I segni e i sintomi dell'ipoglicemia sono principalmente correlati alla deprivazione di glucosio a livello delle cellule del sistema nervoso centrale.

In un individuo sano i sintomi d'ipoglicemia si manifestano quando la glicemia plasmatica raggiunge livelli inferiori a 55 mg/dl, valore al quale corrisponde una secrezione insulinica virtualmente soppressa. Si può ritenere dunque fortemente suggestivo di ipoglicemia il riscontro di un valore di glicemia plasmatica <60 mg/dl. Gli individui che invece hanno episodi ricorrenti d'ipoglicemia presentano un valore soglia soggettivo ancora inferiore (37).

Segni e sintomi si possono distinguere in (Tabella 3):

- **AUTONOMICI**

Rappresentano il risultato della percezione dei fisiologici adattamenti causati dall'attivazione del sistema nervoso autonomo simpatico in risposta all'ipoglicemia; di solito precedono i sintomi neuroglicopenici;

- **NEUROGLICOPENICI**

Rappresentano l'espressione diretta della deprivazione di glucosio a livello del sistema nervoso centrale. In caso di ipoglicemie particolarmente intense e prolungate si può arrivare alla degenerazione ed alla necrosi delle cellule nervose, con conseguente danno cerebrale irreversibile.

Il quadro clinico risulta estremamente variabile e dipende da plurimi fattori, tra cui la durata dell'ipoglicemia, i valori abituali di glicemia del soggetto, l'età, mentre non appare essere influenzato dalla velocità della riduzione dei livelli glicemici.

Nelle forme spontanee la crisi ipoglicemica si manifesta comunemente a digiuno e spesso i sintomi predominanti sono conseguenti alla neuroglicopenia; nelle forme reattive post-prandiali, a distanza di 2-3 ore dal pasto, prevalgono invece i sintomi correlati alla reazione adrenergica (41).

<b>Segni</b>	
Diaforesi	
Pallore cutaneo	
Ipotermia	
Tachicardia	
Aumento della pressione arteriosa	

<b>Sintomi Autonomici</b> (comparsa con Glicemia <60 mg/dL)	
<i>Catecolamine-mediati (Adrenergici)</i>	<i>Acetilcolina-mediati (Colinergici)</i>
Tremore	Sudorazione
Cardiopalmo	Fame
Ansia/eccitazione	Parestesie

<b>Sintomi Neuroglicopenici</b>
Decadimento cognitivo
Disturbi del comportamento
Irritabilità
Astenia generalizzata
Disidratazione
Disturbi della visione (offuscamento e diplopia)
Difficoltà nell'eloquio
Confusione mentale
Crisi epilettiche
Coma

Tabella 3: Segni e sintomi di ipoglicemia

## *Principali cause di ipoglicemia*

Le molteplici cause eziologiche di ipoglicemia rendono questa condizione clinica misconosciuta in un elevato numero di soggetti, con manifestazione episodica e isolata, oppure in conseguenza di stati patologici predisponenti.

Di seguito sono riassunte schematicamente le principali cause di ipoglicemia (42–47):

- **Iatrogena o fattizia**

- Insulina, farmaci insulino-secretagoghi (sulfaniluree)
- Alcool (l'ipoglicemia compare soprattutto a digiuno per un deficit della gluconeogenesi per ridotti livelli di NADH).
- Altri (vedi Tabella 4)

- **Patologie critiche**

- Insufficienza epatica, renale e/o cardiaca
- Sepsi
- Inanizione (anoressia, importante calo ponderale, stati di grave malnutrizione)

- **Deficit ormonali**

- Deficit di cortisolo
- Deficit di glucagone e adrenalina (nel paziente diabetico con deficit insulinico)

- **Tumori non insulari**

Generalmente di origine mesenchimale; sono frequentemente associati a secrezione inappropriata di pro-IGF-II con insulina endogena adeguatamente soppressa.

- **Iperinsulinismo endogeno**

- Insulinoma: l'insulinoma è un evento clinico raro (1/250.000 pz/anno). È un tumore che origina dalla  $\beta$ -cellula pancreatica e si presenta usualmente come adenoma singolo benigno (solo nel 10% dei casi si tratta di una forma maligna, secondaria a tumori multipli o a Neoplasia Endocrina Multipla-I), ha dimensioni generalmente comprese tra 1 e 5 cm di diametro massimo e si localizza indistintamente a livello della testa, del corpo o della coda pancreatica.

- Ipoglicemia post-bypass gastrico (più frequentemente come sintomo tardivo della dumping syndrome)
- NIPHS (non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia)
- Ipoglicemia da disturbo autoimmune insulinico (Ab anti-insulina; Ab anti-recettore dell'insulina)
- Farmaci insulino-secretagoghi

<b>Farmaci con evidenza moderata (+++)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cibenzolina</li> <li>- Gatifloxacina</li> <li>- Pentamidina</li> <li>- Chinino</li> <li>- Indometacina</li> <li>- Glucagone (durante endoscopia)</li> </ul>
<b>Farmaci con evidenza bassa (++)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfonamidi</li> <li>- IGF-I</li> <li>- Artemisia e derivati</li> <li>- Litio</li> <li>- Propossifene/Destropropossifene</li> </ul>
<b>Farmaci con evidenza molto bassa (+)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ACE-Inibitori</li> <li>- Antagonisti dei recettori dell'Angiotensina</li> <li>- Antagonisti dei recettori <math>\beta</math>-adrenergici</li> <li>- Levofloxacina</li> <li>- Mifepristone</li> <li>- Disopiramide</li> <li>- Trimetoprim-sulfametossazolo</li> <li>- Eparina</li> <li>- 6-Mercaptopurina</li> </ul>

Tabella 2: Farmaci induttori di ipoglicemia

Per quanto riguarda le ipoglicemie post-bariatriche, l'esatta prevalenza e incidenza non sono ad oggi ben note. Sappiamo che l'intervento di RYGB sembra essere il più frequentemente associato a questo fenomeno, forse anche a causa della maggior diffusione di questa tecnica chirurgica rispetto alle altre. Nel 2010 uno studio di coorte svedese basato su registri nazionali ha esaminato il rischio di incorrere in ipoglicemia in circa 5000 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica tra i 1986 e il 2006, ciascuno confrontato con 10 soggetti di pari sesso ed età selezionati dalla popolazione generale. Gli autori hanno riscontrato un significativo aumento del rischio di ipoglicemia dopo RYGB con un tempo medio di insorgenza di circa 2.7 anni dall'intervento, con una prevalenza di ipoglicemia dello 0.2% contro lo 0.04% nella popolazione generale. Al contrario, nessuna differenza in termini di

ospedalizzazione per ipoglicemia era stata riscontrata tra i due gruppi in fase preoperatoria, escludendo una possibile predisposizione nei pazienti poi operati. Inoltre, nessun aumentato rischio di ipoglicemia è stato riscontrato dopo la gastroplastica verticale o il bendaggio gastrico (48).

Dal punto di vista fisiopatologico l'ipoglicemia non sembra pertanto determinata dalla perdita di peso perso per sé quanto dalla modificazione dell'anatomia del tratto gastrointestinale, che determina un'aumentata secrezione di incretine e un incremento della funzionalità delle beta cellule cui si associa un'aumentata sensibilità insulinica (49).

Nei pazienti sottoposti a RYGB si osserva infatti un accelerato picco glicemico postprandiale associato a una secrezione di GLP-1 incrementata fino a 10 volte. A conferma di ciò, il blocco degli effetti di GLP-1 durante il pasto con antagonisti recettoriali ha dimostrato di ridurre la risposta insulinica in soggetti non diabetici dopo RYGB (49,50).

Inoltre, nei pazienti sottoposti a RYGB è stata osservata una significativa riduzione della capacità di soppressione della funzionalità della beta cellula in risposta alla riduzione del carico di glucosio, associata a una ridotta capacità di clearance dell'insulina di circa il 30% (51,52).

Diversi studi avevano ipotizzato nel tempo un'aumentata massa beta cellulare come possibile fattore contribuente all'aumentata secrezione insulinica in pazienti post RYGB. Service fu il primo a descrivere, nel 1999 (53), cinque casi di pazienti sottoposti a bypass gastrico con ipoglicemie isolate da iperinsulinismo endogeno, non dovuto alla presenza di un insulinoma pancreatico o di sindromi ereditarie. Questa nuova entità clinica fu definita Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemic Syndrome (NIPHS). Nel 2005, Patti e colleghi hanno documentato in tre pazienti sottoposti a bypass gastrico la presenza di severe ipoglicemie post-prandiali, legate all'inappropriata secrezione di insulina ed all'iperplasia, GLP-1 mediata, delle cellule pancreatiche, positive all'immunoistochimica per Ki67 (indice di proliferazione cellulare) (54). Un lavoro successivo ha mostrato come, in soggetti operati di chirurgia bariatrica, il diametro nucleare della  $\beta$  cellula valutato in sede postoperatoria, indice dell'attività secretoria insulinica, risultava appropriato per il BMI iniziale ma eccessivo per il BMI corrente, suggerendo come l'ipoglicemia iperinsulinemica post-bariatrica potesse essere secondaria all'incapacità della cellula  $\beta$  di adattarsi alla perdita di peso (55). Nel 2009, Rumilla e colleghi hanno misurato l'espressione di fattori di crescita insulari in 36 casi di nesidioblastosi, di cui 27 post-bypass gastrico, mostrando livelli aumentati di insulin-like growth factor 2, insulin-like growth factor 1 receptor- $\alpha$  e transforming growth factor- $\beta$  receptor 3 (56).

Lavori successivi hanno tuttavia dimostrato l'assenza di una reale differenza in termini di massa beta cellulare e una grossa variabilità in termini di marker proliferativi e area beta cellulare misurata, probabilmente anche legata alla difficoltà nel reperire campioni tissutali adeguati e nel correlarli correttamente per tutti i fattori confondenti. Inoltre, una riduzione della massa beta cellulare dopo

pancreasectomia parziale si è dimostrata inefficace nel risolvere completamente le ipoglicemie in pazienti post-RYGB (57,58).

Ad oggi pertanto l'ipotesi eziopatogenetica maggiormente accreditata sembra essere quella legata al più rapido arrivo degli alimenti a livello dell'intestino distale. Il ruolo delle cellule pancreatiche  $\beta$  sembra essere marginale, presupponendo che l'aumentata secrezione di insulina osservata sia determinata dall'alterato assorbimento dei carboidrati più che dall'iperplasia/ipertrofia delle cellule insulari pancreatiche (59).

Questa ipotesi sembra essere confermata dagli studi di Kellogg (60) e di Bantle (61) che hanno sperimentato, su diversi pazienti, la somministrazione di pasti ad alto ed a basso contenuto di carboidrati. In entrambi gli studi soltanto il pasto ricco di carboidrati è in grado di provocare il picco glicemico post-prandiale, seguito da un picco dell'insulinemia e dalla successiva discesa della glicemia a valori minimi. Si è quindi portati a pensare che i più rapidi meccanismi di digestione e di assorbimento dei carboidrati portino a livelli di glicemia ematica sufficientemente elevati per scatenare una secrezione insulinica sproporzionata rispetto alla ridotta insulina-resistenza che si osserva dopo l'intervento di bypass gastrico.

### 1.3.2 Dumping Syndrome

La dumping syndrome è una frequente complicanza della chirurgia esofagea e gastrica, inclusa quella bariatrica, e rientra tra le condizioni iatrogene che possono derivare da resezioni gastriche parziali indipendentemente dal motivo dell'intervento chirurgico (62).

Le modificazioni anatomiche apportate dall'approccio chirurgico determinano un accelerato svuotamento gastrico, con la precoce presentazione all'intestino tenue di una significativa quantità di cibi solidi non digeriti. La rapidità con cui si verifica il transito degli alimenti determina quindi un richiamo osmotico di liquidi dal compartimento vascolare al lume intestinale; tale meccanismo sembra essere alla base dei sintomi cardiovascolari, della secrezione di ormoni gastrointestinali e pancreatici e dei fenomeni di ipoglicemia tardiva post-prandiale (63).

Secondo alcuni dati la dumping syndrome colpisce circa il 20-50% dei pazienti sottoposti a chirurgia gastrica o esofagea. Negli ultimi anni la causa principale è proprio la chirurgia bariatrica in ragione della sua diffusione in netta crescita (62,63).

Tra le tecniche chirurgiche, il RYGB è quella maggiormente associata al rischio di sviluppare dumping syndrome, che si verifica in circa il 70-76% dei pazienti (50,64,65). La reale prevalenza della sindrome nei pazienti operati resta, però, difficile da stimare. In alcuni casi, infatti, si tratta di un effetto transitorio del primo anno successivo all'operazione chirurgica. Inoltre, sembra che il corteo sintomatologico della dumping syndrome possa essere un fattore contribuente al calo ponderale dei pazienti, a causa delle manifestazioni sgradevoli che seguono proprio l'introduzione degli alimenti più ipercalorici (66).

Ad un mese di distanza dall'operazione chirurgica, si osservano l'1.49% di casi di dumping syndrome nei pazienti sottoposti alla sleeve gastrectomy, il 17.9% in quelli sottoposti a bypass gastrico con anastomosi gastrodigiunale meccanica ed il 2.27% in quelli sottoposti a bypass gastrico con anastomosi gastrodigiunale manuale, mentre a 6 mesi si osservano l'1.12% di casi di dumping syndrome nel primo gruppo, il 18.78% nel secondo e lo 0% nel terzo. Il rischio di avere sintomi da effetto dumping è funzione quindi del tipo di gastrectomia attuata (67).

Dal punto di vista sintomatologico, si è soliti suddividere le manifestazioni cliniche delle dumping syndrome in precoci e tardive, in base al tempo intercorso tra il pasto e la loro insorgenza ed al diverso meccanismo patogenetico, che rende conto della tempistica differente:

- i sintomi della dumping syndrome *precoce* si manifestano 30-60 minuti dopo il pasto e comprendono sintomi gastrointestinali (dolori addominali, nausea, diarrea,

meteorismo) e vasomotori (flushing, cardiopalmo, diaforesi, ipotensione arteriosa, vertigini, astenia, sincope). Dal punto di vista fisiopatologico tali manifestazioni sono conseguenti al richiamo di liquidi dal compartimento intravascolare al lume intestinale con conseguente ipovolemia sistemica e aumentata motilità intestinale (63). Nella patogenesi della dumping syndrome precoce sembrano essere coinvolti anche ormoni gastrointestinali quali l'enteroglucagone, il GLP-1, la neurotensina, il peptide YY, il polipeptide pancreatico ed il peptide intestinale vasoattivo (VIP), la cui secrezione postprandiale aumenta in seguito all'intervento. Tali ormoni hanno il compito di ritardare lo svuotamento gastrico e di ridurre le secrezioni e la motilità gastrointestinale in risposta all'arrivo precoce di alimenti non digeriti e di liquidi nel lume ileale e producono anche una vasodilatazione splancnica (62).

- La dumping syndrome *tardiva* si manifesta a 1-3 ore dal pasto e va sospettata nel paziente sottoposto a chirurgia gastrica con sintomi da ipoglicemia post-prandiale. Si pensa, quindi, che la patogenesi sia correlata allo sviluppo rapido di un'ipoglicemia iperinsulinemica (reattiva), la cui patogenesi e manifestazione è stata descritta nel relativo capitolo. Generalmente, la sintomatologia legata all'effetto dumping, soprattutto in caso di dumping syndrome precoce, tende a diminuire di intensità e frequenza con il passare del tempo, regredendo a distanza di 15-18 mesi da un intervento di bypass gastrico (68).

<b><u>Sintomi e segni precoci</u></b>	<b><u>Sintomi e segni tardivi</u></b>
<p><i>Gastrointestinali:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolore e crampi addominali</li> <li>- Diarrea</li> <li>- Meteorismo</li> <li>- Nausea</li> </ul> <p><i>Vasomotori:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Flushing</li> <li>- Cardiopalmo e tachicardia</li> <li>- Sudorazione</li> <li>- Confusione mentale</li> <li>- Ipotensione</li> <li>- Sincope</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipoglicemia</li> <li>- Sudorazione</li> <li>- Fame</li> <li>- Astenia</li> <li>- Tremori</li> <li>- Confusione mentale</li> <li>- Ipotensione</li> <li>- Sincope</li> </ul>

Tabella 5: Sintomi precoci e tardivi di Dumping Syndrome

### 1.3.3 Diagnosi di ipoglicemia

Il percorso diagnostico delle sindromi ipoglicemiche richiede idealmente la soddisfazione della Triade di Whipple (37), rappresentata da:

- 1) Sintomi e/o segni compatibili con ipoglicemia;
- 2) Ridotta concentrazione plasmatica di glucosio;
- 3) Risoluzione del quadro clinico in seguito a normalizzazione dei livelli di glicemia.

Tuttavia, in presenza di episodi ipoglicemici oggettivamente documentabili, l'assenza della Triade di Whipple non deve interrompere il percorso diagnostico, poiché in individui soggetti ad episodi ipoglicemici ripetuti e di lunga data possono verificarsi condizioni di insensibilità all'ipoglicemia.

Il percorso diagnostico delle sindromi ipoglicemiche richiede pertanto che siano soddisfatti i seguenti passaggi:

1) **Documentazione oggettiva degli eventi ipoglicemici**

Questo obiettivo può essere perseguito mediante:

- Rilevazione estemporanea documentata della glicemia (es: rilevazione della glicemia all'accesso in Pronto Soccorso);
- Misurazione della glicemia capillare con riflettometro con possibilità di memorizzazione dei dati;
- Esecuzione di monitoraggio continuo della glicemia

2) **Determinazione dell'insulino-dipendenza o -indipendenza degli episodi ipoglicemici**

Questo obiettivo può essere perseguito mediante:

- Determinazione dei valori ematici di insulina e C-peptide in concomitanza di ipoglicemia spontanea (es: durante ricovero in Pronto Soccorso o Reparto ospedaliero);

- Determinazione dei valori ematici di insulina e C-peptide durante evento ipoglicemico indotto sperimentalmente attraverso la riproduzione delle cause scatenanti.

### 3) **Esecuzione della diagnostica differenziale delle possibili cause di sindromi ipoglicemiche dipendenti o indipendenti da insulina**

Fondamentale è prima di tutto eseguire una corretta valutazione clinico-anamnestica di un episodio ipoglicemico, e quindi:

- ricostruire in dettaglio la storia del paziente, includendo la modalità, la durata e il timing dell'insorgenza dei sintomi, con particolare interesse all'individuazione di eventuali trigger ricorrenti degli episodi ipoglicemici (es: esercizio fisico, assunzione del pasto, etc...);
- approfondire l'esistenza di patologie debilitanti croniche (insufficienza renale, epatica e/o cardiaca), di patologie infettive o di deficit nutrizionali;
- indagare l'eventuale assunzione da parte del paziente di farmaci interferenti e/o di alcool o l'errata assunzione di farmaci ipoglicemizzanti appartenenti a famigliari e/o conviventi;
- escludere una possibile eziologia autoimmune (più frequente nei soggetti di origine asiatica) attraverso il dosaggio di Ab anti-insulina e di Ab anti-recettore dell'insulina (non è necessario dosarli durante un episodio ipoglicemico).

La documentazione oggettiva degli episodi ipoglicemici può essere effettuata come abbiamo visto come rilevazione estemporanea o come:

#### **a) automonitoraggio strutturato della glicemia (Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG):**

L'SMBG è un metodo di misurazione di semplice applicazione in quanto permette, in concomitanza di sintomi suggestivi di ipoglicemia (1° criterio della Triade di Whipple), di documentare ridotti livelli di glicemia capillare (2° criterio della Triade di Whipple). Le misurazioni seriate consentono, inoltre, di dimostrare il ripristino di valori glicemici di norma dopo l'assunzione di zuccheri a rapido assorbimento e la scomparsa dei sintomi (3° criterio della Triade di Whipple).

Il metodo di misurazione è intuitivo, ed in seguito ad un adeguato addestramento, consente al paziente un utilizzo autonomo del dispositivo in qualsiasi momento della

giornata; è comunque consigliata e opportuna la formazione di un familiare e/o convivente all'utilizzo dello strumento, al fine di permettere l'intervento nel caso di ipoglicemia talmente severa da indurre una perdita di coscienza

**b) Monitoraggio glicemico continuo (Continuous Glucose Monitoring, CGM)**

Si tratta di un monitoraggio continuo della durata di 6 giorni (con registrazione h 24/7) effettuato tramite l'inserimento nel tessuto sottocutaneo di un ago-sensore collegato ad un dispositivo che rileva la glicemia a livello del liquido interstiziale. Il paziente è dotato anche di un glucometro con il quale è tenuto a misurare la glicemia in condizioni prestabilite (a digiuno, pre e post-prandiale) ed in caso di sintomi suggestivi di ipoglicemia. In seguito, dal confronto dei dati ottenuti mediante i due metodi di rilevazione glicemica, attraverso un calcolatore, si estrapola il valore di glicemia corretto. Il paziente deve inoltre compilare un diario alimentare giornaliero completo e annotare specificamente l'eventuale comparsa di sintomatologia; si possono così individuare facilmente i cibi in grado di scatenare una crisi ipoglicemica.

Un episodio ipoglicemico è definito dal riscontro di valori di glicemia nel liquido interstiziale  $<60$  mg/dL.

Il vantaggio di tale metodica deriva dalla possibilità di riuscire ad avere in dettaglio un monitoraggio continuo e accurato esteso all'intero periodo di misurazione, con visualizzazione e analisi grafica giornaliera: i risultati possono essere espressi come numero di eventi e durata (in minuti o in percentuale giornaliera) dell'episodio ipoglicemico. In definitiva il CGM permette di avere una stima precisa del numero di episodi ipoglicemici che si verificano durante le normali attività quotidiane, di discriminare tra ipoglicemie diurne e notturne, tra sintomatiche e asintomatiche e di valutarne il grado di severità in concomitanza di attività fisica, stress, e di descrivere la relazione temporale con l'assunzione alimentare.

Si tratta di uno strumento diagnostico particolarmente indicato in pazienti affetti da sindrome ipoglicemica post-bypass gastrico, poiché ha una discreta specificità nel riconoscere le ipoglicemie, spesso asintomatiche in questi casi (69).

c) **Monitoraggio flash del glucosio (Flash Glucose Monitoring, FGM)**

Il FGM consente un monitoraggio continuo della glicemia della durata di 14 giorni. Il sensore è grande come una moneta (35 mm x 5 mm) e misura in modo autonomo il livello di glucosio nei fluidi interstiziali memorizzandone in continuo i valori, 24 ore su 24, grazie a un sottile filamento flessibile che va inserito sottocute (5 mm) e rimane fissato con un adesivo. Operando una scansione rapida del sensore con un lettore Flash, il paziente può visualizzare il valore attuale di glucosio e tramite interfaccia grafica con frecce, la direzione e la velocità con la quale la glicemia varia. Il device è in grado inoltre di fornire direttamente alcuni report strutturati sulla qualità del controllo glicemico rilevato dal sistema Flash. A differenza del classico CGM non richiede calibrazione. Il FGM presenta diversi vantaggi rispetto al CGM; in particolare presenta una migliore compliance da parte dei pazienti grazie alla maggiore semplicità di utilizzo, alla migliore leggibilità delle variazioni delle glicemie mediante il sistema grafico a frecce e inoltre non è necessario effettuare misurazioni al dito. Permette misurazioni in vivo e in real time (non è retrospettivo) (70).

Nel caso in cui, con l'utilizzo di una delle metodiche di misurazione attuate, si sia dimostrata la Triade di Whipple oppure, qualora al contrario, non si sia riuscito ad osservare un episodio di ipoglicemia spontanea, si procede all'esecuzione, in regime di ricovero, di ulteriori test di II livello, con lo scopo di ricreare le circostanze in cui è verosimile attendersi l'insorgere della sintomatologia ipoglicemica e di comprendere il ruolo dell'insulina nella genesi dell'ipoglicemia, definendone pertanto l'eziologia. Questo obiettivo può essere perseguito mediante:

a) **Misurazioni occasionali**

In occasione di episodi ipoglicemici spontanei, soprattutto in soggetti apparentemente sani, è utile eseguire la valutazione di:

- Glicemia plasmatica, insulina, C-peptide, HbA1c, pro-insulina\*, acido  $\beta$ -idrossibutirrato\* e screening per ipoglicemizzanti orali\* (sulfaniluree, glinidi)  
(\* se dosabili nel laboratorio di riferimento);

b) **Test di induzione dell'ipoglicemia (Test al pasto misto + test del digiuno, Meal and Fast Test, MFT+ test al glucagone)**. Il test è effettuato nel tentativo di riprodurre una condizione scatenante la crisi ipoglicemica. Consiste nella simulazione di un pasto costituito da alimenti potenzialmente in grado di provocare una crisi ipoglicemica post-prandiale (Tabella 6). Successivamente il paziente viene mantenuto a digiuno effettuando dosaggi ematici regolari di glicemia, insulina e C-peptide.

In caso di sviluppo di ipoglicemia deve essere effettuato il **Test al glucagone**, somministrando 1 mg ev di glucagone al paziente con dosaggi seriati della glicemia al tempo 0', +10', +20' e +30'; il test si considera positivo quando si verifica un incremento della glicemia di almeno 25 mg/dl a distanza di 20-30 minuti. Il Test al glucagone serve a valutare le scorte di glicogeno epatiche che in presenza di protratto iperinsulinismo non sono esaurite permettendo un incremento sostanziale della glicemia (71,72).

**Meal & Fast Test (MFT)+ Test al glucagone:**

1. Dopo la determinazione basale (a digiuno) dei valori di glicemia e insulinemia, si somministra al paziente una colazione continentale (2-3 fette di prosciutto crudo, un panino, un formaggino, 200 ml di latte+caffè, 2 fette biscottate con marmellata). Successivamente, a partire dalla seconda ora (+120') dopo il pasto fino alla quinta ora (+300'), si eseguono prelievi ematici seriatî ogni 30 minuti per la misurazione della glicemia.
2. Successivamente il paziente viene mantenuto a digiuno eseguendo rilevazioni della glicemia al reflattometro e prelievi ematici seriatî per valutare il dosaggio di: glicemia, insulina, C-peptide.
  - i prelievi vengono eseguiti ogni 6 ore se la glicemia si mantiene  $\geq 60$  mg/dL;
  - i prelievi si intensificano ogni 2 ore quando la glicemia è  $< 60$  mg/dL.

Il test termina quando:

- si raggiungono livelli di glicemia  $\leq 45$  mg/dL con concomitante presenza di sintomi suggestivi per ipoglicemia;
- in ogni caso alla 72° ora se il paziente non raggiunge livelli di glicemia  $< 45$  mg/dL.

**Stoccare le provette per Insulina e C-Peptide per ogni prelievo eseguito ed inviare c/o Laboratorio di riferimento soltanto i prelievi a digiuno e durante evento ipoglicemico.**

3. In caso di ipoglicemia e comunque al termine del test del digiuno, indipendentemente dal risultato, si procede con il **Test al glucagone**; il test ha lo scopo di valutare la riserva organica di glicogeno.

Consiste nella somministrazione di glucagone 1 mg ev cui seguono prelievi ematici seriatî per la misurazione della glicemia al tempo rispettivamente 0', +10', +20' e +30'.

Tabella 6: Esecuzione del Meal & Fast Test (MFT) + Test al glucagone

La Tabella 7 sotto riportata è utile per la corretta interpretazione del risultato del MFT e del Test al glucagone.

**TABLE 3.** Patterns of findings during fasting or after a mixed meal in normal individuals with no symptoms or signs despite relatively low plasma glucose concentrations (*i.e.* Whipple's triad not documented) and in individuals with hyperinsulinemic (or IGF-mediated) hypoglycemia or hypoglycemia caused by other mechanisms

Symptoms, signs, or both	Glucose (mg/dl)	Insulin ( $\mu$ U/ml)	C-peptide (nmol/liter)	Proinsulin (pmol/liter)	$\beta$ -Hydroxybutyrate (mmol/liter)	Glucose increase after glucagon (mg/dl)	Circulating oral hypoglycemic agent	Antibody to insulin	Diagnostic interpretation
No	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	No	Normal
Yes	<55	$\geq$ 3	<0.2	<5	$\leq$ 2.7	>25	No	Neg (Pos)	Exogenous insulin
Yes	<55	$\geq$ 3	$\geq$ 0.2	$\geq$ 5	$\leq$ 2.7	>25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PGBH
Yes	<55	$\geq$ 3	$\geq$ 0.2	$\geq$ 5	$\leq$ 2.7	>25	Yes	Neg	Oral hypoglycemic agent
Yes	<55	$\geq$ 3	$\geq$ 0.2 <sup>a</sup>	$\geq$ 5 <sup>a</sup>	$\leq$ 2.7	>25	No	Pos	Insulin autoimmune
Yes	<55	<3	<0.2	<5	$\leq$ 2.7	>25	No	Neg	IGF <sup>b</sup>
Yes	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	Not insulin (or IGF)-mediated

Neg, Negative; Pos, positive; PGBH, post gastric bypass hypoglycemia.

<sup>a</sup> Free C-peptide and proinsulin concentrations are low.

<sup>b</sup> Increased pro-IGF-II, free IGF-II, IGF-II/IGF-I ratio.

Tabella 7: Interpretazione del Meal & Fast Test (MFT) + Test al glucagone

### c) Indagini morfologiche

La diagnosi morfologica è di particolare importanza in quei pazienti in cui si sia diagnosticato un quadro di ipoglicemia insulino-dipendente, anche se la diagnosi di tale patologia è innanzitutto fondata su criteri clinici e biochimici. L'approfondimento morfologico deve essere eseguito mediante imaging con:

- **Eco-endoscopia digestiva con FNA:** la procedura è associata ad una sensibilità di circa il 90% soprattutto per le localizzazioni pancreatiche, meno per quelle extra-pancreatiche. Non è eseguibile in pazienti sottoposti a bypass gastrico;
- **RMN addome** (sensibilità di circa 85%);
- **TC addome con MdC** (sensibilità di circa 70-80%).

L'utilizzo di tali metodiche consente la diagnosi della maggior parte degli insulinomi e di possibili metastasi (solamente nel 10% dei casi di insulinoma maligno).

Nel caso in cui l'imaging risultasse negativo (poiché l'insulinoma ha spesso un diametro inferiore al centimetro ed è pertanto difficilmente riconoscibile), l'ipotesi di insulinoma, se ben fondata su base clinica ed ematochimica, non va comunque esclusa.

A tal fine possono essere eseguiti ulteriori accertamenti quali:

- la **scintigrafia con octreotide (Octreoscan)**, che si dimostra in grado di individuare un insulinoma in circa la metà dei casi, nonostante abbia una sensibilità di circa 80%; ciò si spiega con l'incostante espressione dei recettori per la somatostatina.
- l'**iniezione selettiva di Calcio** (0.025 mEq/kg) nelle arterie splenica, mesenterica superiore e gastroduodenale con successivo prelievo dalla vena epatica destra; un aumento del valore di insulina plasmatica doppia rispetto al valore basale è probante per la presenza di un'iperfunzione  $\beta$ -cellulare nel territorio di distribuzione dell'arteria stimolata. Tale metodica risulta di particolare aiuto quando la patologia sospettata sia un non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia (NIPHS) oppure un'ipoglicemia post-chirurgia bariatrica, poiché questi sono i casi che più frequentemente si presentano con un imaging tradizionale negativo (73–76).

#### 1.3.4 Diagnosi di Dumping Syndrome

Nel caso particolare delle ipoglicemia post-bariatriche la diagnosi può avvalersi di:

- a) **Score di Sigstad:** è un utile strumento diagnostico: per valori  $>7$  è molto suggestivo di Dumping Syndrome (vedi Tabella 8) (63,77).

<b><u>Score di Sigstad per la Dumping Syndrome</u></b>	
- Shock	+5
- Sincope, perdita di coscienza	+4
- Astenia generalizzata (desiderio a coricarsi)	+4
- Dispnea	+3
- Esaurimento fisico	+3
- Apatia, sonnolenza	+3
- Palpitazioni	+2
- Irrequietezza	+2
- Vertigini	+1
- Cefalea	+1
- Pallore, sudorazione, senso di calore	+1
- Nausea	+1
- Meteorismo, gonfiore addominale	+1

- Borborighmi	- 1
- Eruttazione	- 4
- Vomito	
<i>Un punteggio totale &gt;7 è suggestivo di Dumping Syndrome, mentre un punteggio &lt;4 suggerisce altre diagnosi.</i>	

Tabella 8: Score di Sigstad

- b) Documentazione oggettiva degli episodi ipoglicemici mediante **automonitoraggio glicemico domiciliare, monitoraggio continuo della glicemia o test provocativi quali il test al pasto misto.**
- c) Il completamento del percorso diagnostico in soggetti affetti da Dumping Syndrome avviene con l'esecuzione, in aggiunta agli esami finora citati, **dell'Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) 75 g integrato** (Tabella 9). Diversi test di stimolo per dumping syndrome sono stati studiati nel tempo per confermare la diagnosi clinica, con variazioni della dose di glucosio somministrata e della sua diluizione. Un lavoro pubblicato sullo Scandinavian Journal of Gastroenterology nel 1996 ha proposto per la prima volta alcune modificazioni alla tradizionale curva da carico di glucosio applicata per la diagnosi di diabete mellito di tipo 2. La variazione principale consisteva nella rilevazione, ad intervalli non solo della glicemia ma di altri parametri quali ematocrito e frequenza cardiaca. Tali parametri rappresentano infatti validi indicatori di dumping syndrome precoce e, se usati in combinazione, garantiscono una sensibilità dell'84% ed una specificità del 100% (62).
- In accordo con le principali Linee Guida ad oggi si ritiene positivo per dumping syndrome un test di stimolo eseguito per 180 minuti col monitoraggio di glicemia venosa, ematocrito e frequenza cardiaca al tempo 0 e ad intervalli regolari di 30 minuti se si ottengono una glicemia <60 mg/dl a 120-180 minuti, un aumento dell'ematocrito >3% a 30 minuti ed un aumento della frequenza cardiaca >10 battiti al minuto a 30 minuti (78,79).

### **Test OGTT 75g integrato:**

*Si esegue un prelievo basale per glicemia ed ematocrito; si misura inoltre la pressione arteriosa e frequenza cardiaca; si procede alla somministrazione al paziente di 75g di glucosio per os. Successivamente si eseguono prelievi seriatati ogni 30 minuti fino al tempo +180' per glicemia ed **ematocrito**, associati alla misurazione ad ogni tempo e della **frequenza cardiaca**.*

*Il test si considera positivo se si verifica una di tali condizioni:*

- *ipoglicemia tardiva (glicemia <60 mg/dL al tempo +120' / +180');*
- *incremento precoce dell'ematocrito (>3% nei primi 30 minuti);*
- *incremento della frequenza cardiaca di almeno 10 bpm nei primi 30 minuti.*

Tabella 9: Esecuzione del test OGTT 75g integrato

## 1.4. CENNI TERAPEUTICI

### Insulinoma

#### **Terapia chirurgica:**

- La terapia chirurgica eradicante può essere definitiva; si può procedere all'enucleazione del tumore oppure più frequentemente ad un intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia (80).

#### **Terapia medica:**

- **Diazossido:** è un farmaco calcio-antagonista che inibisce la secrezione insulinica da parte delle  $\beta$ -cellule pancreatiche. Si somministra 3 volte al dì fino ad un ottimale controllo dei sintomi. È indicato nel periodo pre-intervento per il controllo dei sintomi da ipoglicemia; alternativamente, può essere utilizzato come “trattamento palliativo” nei pazienti che non sono candidabili all'intervento chirurgico (comorbidità, performance status scadente, etc...) (37,81–83)
- **Octreotide LAR:** analogo della somatostatina (ormone inibitore di GH, ma anche a dosaggio terapeutico di TSH, glucagone e insulina), può essere utilizzato da solo o in associazione con diazossido, con le medesime indicazioni (37,81).

## Dumping Syndrome

### Terapia chirurgica

È stata valutata la possibilità di sottoporre pazienti selezionati ad un nuovo intervento chirurgico, con l'obiettivo di correggere, per quanto possibile, le alterazioni anatomiche che sono all'origine della sindrome (84). Gli interventi proposti sono:

- Pancreasectomia (50-80%);
- Contenzione gastrica;
- Riconversione bariatrica.

Tuttavia i risultati sono stati per lo più variabili e scarsamente riproducibili.

### Terapia medica:

I farmaci per la terapia medica della Dumping Syndrome sono prescritti in regime "off-label". Ci si avvale di:

- **Acarbosio:** è un farmaco inibitore dell'alfa-glicosidasi che interferisce con l'assorbimento dei carboidrati evitando l'iperglicemia post-prandiale (50 mg x 3) [RCP: fino a 100 mg x 3/die] (85);
- **Verapamil:** (80 mg x 2) [RCP: fino a 80 mg x 3/die] (85);
- **Octreotide:**
  - Octreotide LAR: 20 mg 1 fl sc ogni 28 giorni *oppure*
  - Octreotide: 50 mcg 3 fl/die

*(maggiore efficacia degli short-acting vs i long-acting sul miglioramento della ipoglicemia. In ogni caso vengono preferiti i long-acting perché garantiscono una migliore qualità della vita dei pazienti);*
- **Diazossido:** (50 mg x 2) [RCP: 2.5-15 mg/Kg/die (sino a 1000 mg/die)] (86);
- **Cortisonici;**
- **Glucagone i.m.** (37)
- **Norme dietetiche quali:**
  - ridurre le porzioni, preferendo pasti piccoli e frequenti;
  - astensione da introito idrico nei 30 minuti successivi al pasto;
  - mantenere preferibilmente la posizione in clinostatismo subito dopo il pasto;

- evitare carboidrati a rapido assorbimento (utilizzare addensanti alimentari come la farina di guar o la pectina, che aumentando la viscosità degli alimenti assunti, ritardano lo svuotamento gastrico) (87).

## 2. STUDIO SPERIMENTALE

### 2.1 RAZIONALE

L'obesità rappresenta una problematica estremamente significativa in termini di salute pubblica a livello mondiale, in quanto patologia cronica associata a numerose comorbidità e complicanze, ad una peggiore qualità della vita e ad un aumentato rischio di mortalità (1,4).

A fronte della complessa natura multifattoriale della sua patogenesi, non esiste ad oggi un trattamento con un'efficacia universale e duratura nel tempo. La chirurgia bariatrica offre tuttavia un approccio terapeutico estremamente efficace, garantendo una perdita di peso compresa tra il 50% ed il 75% dell'eccesso ponderale e con risultati prolungati nel tempo (22,23).

Di conseguenza, gli interventi di chirurgia bariatrica hanno visto una grande espansione, anche grazie alla diffusione delle tecniche laparoscopiche, e vengono proposti ad un numero sempre maggiore di pazienti. Trattandosi tuttavia di interventi spesso anche invasivi, che alterano la fisiologica anatomia del distretto gastrointestinale, essi non sono indenni da rischi intra e perioperatori, nonché da conseguenze anche gravi sul piano metabolico quali anemia, carenze vitaminiche e di minerali, alterazione dell'omeostasi glicidica (23).

Tra le principali conseguenze della chirurgia bariatrica rientrano l'ipoglicemia e la dumping syndrome (59,61–63). Ad oggi l'inquadramento diagnostico e il trattamento di tali fenomeni non sono ancora standardizzati in letteratura. Non chiara è inoltre la reale prevalenza di tale fenomeno tra i pazienti sottoposti all'intervento chirurgico e non esiste un percorso di follow up e trattamento standardizzato per tutti i pazienti.

Alcuni studi presentano, infatti, una numerosità campionaria ridotta, mentre altri non si sono serviti di misurazioni rigorose dei livelli di glucosio ematico. Inoltre, alcuni pazienti possono restare asintomatici anche per valori molto bassi di glicemia, fatto che comporta ulteriori difficoltà nell'identificazione dei casi affetti (37).

A fronte di ciò le ipoglicemie e i sintomi della dumping syndrome possono invece risultare estremamente invalidanti nella vita quotidiana dei pazienti oltre a costituire un pericolo anche grave per la loro salute. A seconda del *nadir* glicemico raggiunto, della durata e della frequenza con cui si verificano gli episodi, i pazienti possono riferire un ampio ventaglio di sintomi che vanno da un'improvvisa sensazione di fame a disturbi neurologici quali tremori, convulsioni, perdita di

coscienza e stato di coma. Il rinnovato appetito può determinare, a lungo termine, la ripresa del peso corporeo precedentemente perso, con fallimento del trattamento chirurgico, mentre le sincopi ipoglicemiche possono causare incidenti potenzialmente fatali durante lo svolgimento dell'attività lavorativa, alla guida o anche in ambiente domestico. Per questi motivi è importante riconoscere gli eventi ipoglicemici il più precocemente possibile.

Estremamente debilitanti possono essere anche i sintomi della dumping syndrome *precoce*. Essa si verifica nei pazienti in cui il transito alimentare è stato modificato come conseguenza della nuova anatomia creata in sede di intervento: l'accelerato svuotamento gastrico e la precoce presentazione degli alimenti nell'intestino distale sono tipici dei soggetti portatori di bypass gastrico e sembrano avere un ruolo fondamentale in questa sindrome. Le manifestazioni cliniche precoci sono secondarie al richiamo osmotico di liquidi che dal torrente ematico passano al lume intestinale, provocando ipovolemia ed un'attivazione adrenergica compensatoria. La stessa attivazione adrenergica è però alla base anche dei sintomi vasomotori e di "allarme" che segnalano la ridotta disponibilità di glucosio per il sistema nervoso: ansia, tremori, tachicardia, aumento della pressione arteriosa. La distinzione tra le due complicanze, sulla base del solo quadro clinico è quindi complessa. Inoltre, la fase tardiva della sindrome da dumping, che compare a distanza di 1-3 ore dal pasto, coincide con una condizione di ipoglicemia più o meno severa, dovuta ad un'ipersecrezione di insulina endogena. Questa risposta sembra essere scatenata dall'assunzione di alimenti ad elevato contenuto glicidico (63,84). È necessario precisare che l'ipoglicemia può verificarsi nel paziente bariatrico sia come parte della dumping syndrome tardiva, sia come fenomeno isolato, complicando non poco lo sforzo diagnostico.

L'iter diagnostico della sindrome ipoglicemia si basa, inizialmente, sulla documentazione della triade di Whipple: riscontro di sintomi suggestivi per ipoglicemia, di valori glicemici inferiori a 60 mg/dl e risoluzione della sintomatologia in seguito all'aumento dei valori glicemici. Quando non è possibile osservare spontaneamente un episodio d'ipoglicemia, è necessario ricreare le condizioni in cui il corteo sintomatologico è solito manifestarsi. A questo scopo, diversi esami sono stati utilizzati in letteratura: dal test del pasto misto, al test del digiuno prolungato, al carico orale di glucosio (88). Al momento non esiste quindi uno standard diagnostico condiviso (69). Gli accertamenti svolti su questi pazienti dovrebbero infine permettere di individuare coloro che hanno una più spiccata tendenza ad incorrere in ipoglicemie severe. È prioritario indirizzare questi pazienti verso un trattamento corretto che passa sempre, inizialmente, dall'educazione alimentare. Per verificare l'efficacia della terapia nel prevenire la ricorrenza delle ipoglicemie, inoltre, il paziente andrebbe inserito in un programma di follow-up specialistico.

## 2.2 OBIETTIVO

Questo studio si propone di analizzare retrospettivamente le caratteristiche cliniche, l'iter diagnostico e il follow up della popolazione di pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o del tratto gastrointestinale con ipoglicemie afferenti all'Ambulatorio delle sindromi ipoglicemiche organiche c/o il Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede (SGAS) - Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo (Prof. Ghigo) della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino negli anni compresi tra il 2013 e il 2018.

## 2.3 SOGGETTI E METODI

La popolazione dello studio è composta da 146 pazienti, di cui 33 (22.6%) maschi e 113 (77.4%) femmine, età media  $\pm$  DS  $54.33 \pm 11.25$  anni.

Tutti i pazienti sono stati informati esaurientemente sull'obiettivo e sulla modalità di svolgimento dello studio. Tutti i soggetti partecipanti hanno presentato il loro libero consenso allo studio, approvato dal Comitato Etico di competenza.

Non si sono applicati criteri di esclusione, in un'analisi che si propone di analizzare, in maniera più ampia possibile, le caratteristiche della popolazione dei pazienti con sindrome ipoglicemica e l'iter diagnostico che ne è conseguito.

Il disegno scelto è di tipo osservazionale, nella forma di uno studio di coorte retrospettivo. La selezione della popolazione oggetto dello studio e la raccolta dei dati sono state effettuate mediante l'analisi delle cartelle cliniche informatizzate dei pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio per le sindromi ipoglicemiche organiche del Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede (SGAS) - Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo (Prof. Ghigo) della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino.

I dati raccolti sono stati:

- Dati anagrafici
- BMI
- Principali comorbidità
- Anamnesi farmacologica
- Tipo di intervento

- Risultati del questionario *Edinburgh Hypoglycemia Scale*
- Referti di test per ipoglicemia quali SMBG, pasto misto, test del digiuno, OGTT modificato
- Follow up

L'*Edinburgh Hypoglycemia Scale* (EHS) esplora la presenza e l'intensità di 11 sintomi soggettivi, compatibili con una condizione di ipoglicemia. Al paziente è richiesto di attribuire un punteggio che va da un minimo di 1 (sintomo assente) ad un massimo di 7 (molto invalidante) ad ogni elemento del questionario (vedi tabella 4). Il conteggio finale può riguardare l'elenco completo dei sintomi oppure può essere ripartito in tre categorie: sintomi da attivazione adrenergica (sudorazione, palpitazioni, tremore, sensazione di fame), determinati da neuroglicopenia (confusione, sonnolenza, disturbi comportamentali, difficoltà nella parola, mancanza di coordinazione) e malessere generale (cefalea, nausea). Un punteggio superiore a 11, totalizzato sull'intero questionario, è considerato suggestivo di ipoglicemia (89).

I pazienti sono stati invitati a svolgere un automonitoraggio della glicemia capillare (SMBG) per un periodo di 15 giorni, in occasione dei quali hanno compilato anche un diario alimentare. Questo esame consente di ottenere misurazioni della glicemia in modo semplice e di documentare oggettivamente bassi valori glicemici in presenza della triade sintomatologica di Whipple. I pazienti sono stati addestrati all'uso di glucometro in regime di Day Hospital dal personale infermieristico e forniti di 50 pungidito e di 50 strisce reattive; per 5 giorni consecutivi la misurazione della glicemia è avvenuta in 6 momenti della giornata (prima dei tre pasti principali e due ore dopo ogni pasto, come illustrato dalla figura 2), secondo un monitoraggio domiciliare della glicemia *standard*. L'automonitoraggio glicemico *standard* ha lo scopo di ottenere informazioni utili sull'andamento glicemico giornaliero caratteristico di ogni paziente e di rilevare eventuali episodi ipoglicemici anche in assenza di sintomi.

Nel corso dell'intero periodo di osservazione inoltre è stato indicato ai pazienti di misurare la glicemia in concomitanza di sintomi suggestivi per ipoglicemia (I° criterio di Whipple), al fine di documentare i bassi valori glicemici e le manifestazioni cliniche (II° criterio di Whipple), secondo il cosiddetto automonitoraggio glicemico *strutturato*. Nel caso di ipoglicemia sintomatica, il paziente è stato educato ad assumere zuccheri a rapido assorbimento ed invitato ad effettuare misurazioni seriate ogni 15 minuti fino alla scomparsa dei sintomi (III° criterio di Whipple), come mostrato dalla figura 3.

I pazienti inclusi nello studio sono stati, quindi, invitati ad annotare tutte le misurazioni su diario cartaceo, da riconsegnare al medico al termine del periodo di autovalutazione.

In accordo con le recenti linee guida (37), è stato scelto di identificare come valore soglia per le ipoglicemie quello di 60 mg/dl.

## TABELLA DIARIO

(da compilare dal \_\_\_/\_\_\_ al \_\_\_/\_\_\_)

DATA		Digiuno	2h dopo colazione	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
1° giorno —/—	Glicemia						
	Sintomi						
2° giorno —/—	Glicemia						
	Sintomi						
3° giorno —/—	Glicemia						
	Sintomi						
4° giorno —/—	Glicemia						
	Sintomi						
5° giorno —/—	Glicemia						
	Sintomi						

Figura 2: struttura del diario per l'automonitoraggio glicemico standard

# TABELLA IPO

(da compilare in caso di sintomi)

DATA		PRIMO CONTROLLO	CONFERMA CONTROLLO	DOPO 15 MIN	DOPO 15 MIN	DOPO 15 MIN	DOPO 15 MIN
/	Ora	_: _	_: _	_: _	_: _	_: _	_: _
	Glicemia						
	Sintomi						
/	Ora	_:	_:	_:	_:	_:	_:
	Glicemia						
	Sintomi						
/	Ora	_:	_:	_:	_:	_:	_:
	Glicemia						
	Sintomi						
/	Ora	_:	_:	_:	_:	_:	_:
	Glicemia						
	Sintomi						
/	Ora	_:	_:	_:	_:	_:	_:
	Glicemia						
	Sintomi						

Figura 3: struttura del diario per l'automonitoraggio glicemico strutturato

Successivamente alcuni pazienti hanno eseguito test di approfondimento di II livello, quali il carico orale di glucosio 75 g modificato per dumping syndrome e/o il test al pasto misto e il test del digiuno. Una minoranza di pazienti è stata sottoposta a monitoraggio continuo della glicemia mediante CGM o FGM.

In seguito alla conferma diagnostica di dumping syndrome precoce e/o tardiva i pazienti sono stati successivamente seguiti ambulatorialmente nel tempo. È stato avviato un programma terapeutico mirato a ridurre i sintomi e prevenire gli episodi di ipoglicemia basata principalmente sull'educazione alimentare lasciando in seconda battuta l'eventuale inserimento di terapia farmacologica in caso di fallimento della sola dietoterapia. A tutti i pazienti è stata offerta una consulenza dietologica personalizzata cui è seguita la compilazione di diario alimentare settimanale, da inviare per via telematica o consegnare durante le periodiche visite di *follow-up*, in modo da affinare lo schema dietetico e correggere gli errori alimentari più frequenti.

Le regole alimentari comuni fornite a tutti i pazienti erano rappresentate da:

- frazionare i pasti, portandoli a 4-5 al giorno, ognuno di piccole quantità;
- consumare il pasto lentamente;
- incrementare l'introito idrico lontano dai pasti (almeno 30-40 minuti prima), evitando le bevande gasate e gli alcolici;
- consumare pasti completi, costituiti da una porzione di carboidrati (pane o pasta o altri cereali), proteine e verdura;
- effettuare una rotazione dei secondi piatti nell'arco della settimana, alternando carne, pesce, legumi, uova, salumi e formaggi; incrementare l'introito di alimenti integrali e verdure ricche di fibre;
- soprattutto astenersi completamente dagli alimenti contenenti zuccheri semplici (ad esempio marmellata, miele, succhi di frutta, dolci) e preferire i carboidrati complessi;
- in caso di fame improvvisa, preparare spuntini a base di yogurt, cereali oppure frutta, ma sempre accompagnata da pane o fette biscottate.

## 2.4 RISULTATI

### Intervento chirurgico

Dei 146 pazienti considerati, 134 pazienti sono stati sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica (91.78%) e tra questi 112 a intervento di bypass gastrico con ansa alla roux (76.71%), 18 a sleeve gastrectomy (12.33%) e 4 a gastroplastica verticale convertita in bypass (2.74%).

12 dei pazienti inclusi nello studio (8.22%) sono stati sottoposti a interventi chirurgici del tratto gastrointestinale non di pertinenza bariatrica e in particolare: 3 pazienti sono stati operati per plastica antireflusso, 6 pazienti sono stati sottoposti a gastrectomia totale per carcinoma gastrico, 2 a gastrectomia parziale per ulcera, 1 ad anastomosi biliodigestiva per carcinoma del pancreas.

### Comorbidità

Nell'ambito della patologia endocrinologica 26 pazienti risultavano affetti da ipotiroidismo, di cui 5 affetti da ipotiroidismo iatrogeno postchirurgico e 21 da ipotiroidismo I autoimmune.

18 pazienti erano affetti da Diabete Mellito di tipo 2, 20 da ipertensione arteriosa essenziale, 1 da insufficienza renale cronica di grado II, secondo CKD-EPI<sup>2</sup>, 2 da epatopatia HCV relata, 1 paziente da epatopatia HBV relata.

Per la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ci si è avvalso della formula MDRD<sup>1</sup> e in seguito della più recente CKD-EPI<sup>2</sup>, la quale si è dimostrata essere più accurata della MDRD, specialmente nelle donne, nella fascia d'età fra 20 e 30 anni e per livelli di GFR tra 30 e 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (90).

---

<sup>1</sup> eGFR=175 · Creatinina [mg/dl] <sup>-1.154</sup> · età[anni] <sup>-0.203</sup> · 0.742 [se femmina] · [1.21 se di colore]

<sup>2</sup> eGFR=141 · min(SCr/k,1) <sup>a</sup> · max(SCr/k,1) <sup>-1.209</sup> · 0.933età<sup>b</sup> · [1.018 se femmina] · [1.159 se di colore]

## Anamnesi farmacologica

L'uso concomitante di più farmaci è un importante fattore contribuente il rischio di ipoglicemia, soprattutto nella popolazione anziana (91). Definendo politerapia l'assunzione di più di 6 farmaci/die si è osservato che nella popolazione in esame 26 soggetti risultavano trattati in politerapia.

Inoltre, in accordo con la review di Murad et al. (44), abbiamo indagato nei pazienti l'utilizzo di farmaci potenzialmente associati a ipoglicemia, tutti con evidenze di qualità bassa/moderata e con rischio aumentato soprattutto in pazienti anziani, con insufficienza renale o epatica, con malattie sistemiche di grado severo e già in trattamento con insulina o sulfoniluree.

In particolare, 6 pazienti assumevano beta bloccanti, 17 ACE-Inibitori, 5 sulfaniluree, 1 repaglinide, 3 erano in insulinoterapia; tra gli antidiabetici orali che generalmente non provocano ipoglicemia, 2 pazienti erano in terapia con sitagliptin, 16 con metformina, 1 con acarbosio, 1 con exenatide.

<b>Classe di farmaci potenzialmente ipoglicemizzanti</b>	<b>N° di pazienti in terapia</b>
Beta bloccanti	6
ACE-Inibitori	17
Sulfaniluree	5
Insulina	3
Repaglinide	1

\* (3 glibenclamide, 2 gliclazide)

Tabella 10: pazienti in terapia con farmaci potenzialmente ipoglicemizzanti

## Questionario clinico

La riduzione dei valori glicemici è frequentemente accompagnata dalla comparsa di sintomatologia suggestiva. Nel nostro studio la tipologia e la frequenza dei sintomi sono stati valutati mediante *Edinburgh Hypoglycemia Scale (EHS)* in 97 pazienti.

Il 100% dei pazienti ha riportato un punteggio >11 al questionario, confermando la presenza di una sintomatologia suggestiva per ipoglicemia. Punteggi più elevati sono stati riportati per quanto riguarda i sintomi adrenergici, e in minor misura quelli neuroglicopenici e di malessere generale (tabella 11, figura 4).

	<b>Punteggio Medio</b>	<b>Dev. St.</b>
Sudorazione	4,9	2,1
Palpitazioni	4,2	2,4
Tremori	4,1	2,4
Fame	3,4	2,4
<b>SINTOMI ADRENERGICI</b>	<b>16,7</b>	<b>6,0</b>
Confusione	3,8	2,3
Sonnolenza	2,7	2,1
Disturbi comportamentali	2,6	2,1
Difficoltà nella parola	2,6	2,1
Mancanza di coordinazione	3,3	2,1
<b>SINTOMI NEUROGLICOPENICI</b>	<b>14,8</b>	<b>7,4</b>
Cefalea	1,6	1,5
Nausea	2,0	1,8
<b>MALESSERE GENERALE</b>	<b>3,6</b>	<b>2,8</b>
<b>TOTALE</b>	<b>35,1</b>	<b>13,2</b>

Tabella 11: risultati dell'*Edinburgh Hypoglycemia Scale (EHS)*

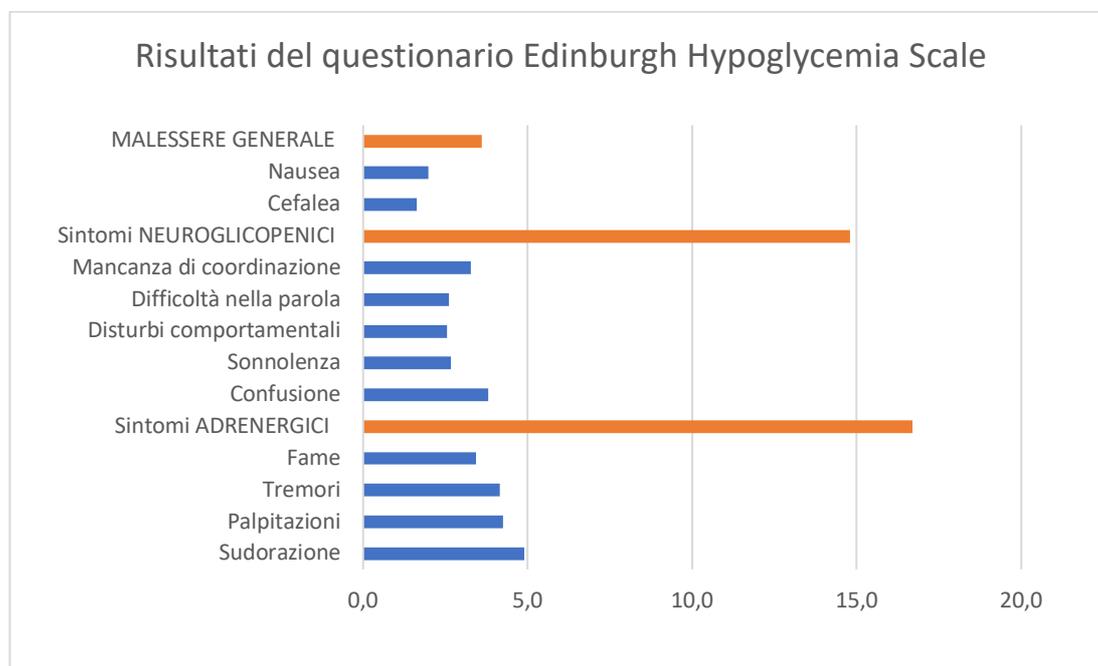


Figura 4: risultati dell'Edinburgh Hypoglycemia Scale (EHS)

### Iter diagnostico

Per la documentazione oggettiva degli episodi ipoglicemici e per l'inquadramento diagnostico degli stessi ci si è avvalso dei seguenti esami:

Nel complesso, 131 pazienti hanno effettuato l'automonitoraggio strutturato della glicemia (SMBG): 64 pazienti sono risultati negativi per ipoglicemia, 67 positivi.

Complessivamente 67 pazienti sono stati sottoposti a carico orale di glucosio 75 g modificato per dumping syndrome in regime di Day Hospital: di questi, 10 pazienti sono risultati negativi per episodi ipoglicemici ma hanno riportato un incremento dell'ematocrito superiore del 3% rispetto ai valori basali e/o un aumento della frequenza cardiaca di almeno 10 battiti per minuto, durante i primi 30 minuti della valutazione. Questi pazienti sono stati considerati affetti unicamente da dumping syndrome precoce; 13 sono risultati positivi sia per dumping syndrome precoce sia per ipoglicemie, 35 sono risultati positivi solo per ipoglicemie, 9 sono risultati negativi sia per eventi ipoglicemici che sintomi. Di questi, solo 3 casi erano risultati positivi per ipoglicemie all'automonitoraggio glicemico

domiciliare.

L'OGTT 75 g modificato per dumping è stato in grado di indurre una condizione di ipoglicemia tardiva (tra i tempi +120' e +180') associata o meno a dumping syndrome precoce in 10 pazienti che non ne avevano riportate durante l'auto-monitoraggio con refllettometro.

11 pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia mediante CGM, risultato positivo per ipoglicemia in 8 casi (72.72%). Di questi, solo 2 pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia mediante FGM, risultati entrambi positivi per ipoglicemia.

35 pazienti (23.97%) sono stati sottoposti a test al pasto misto in regime di ricovero: 13 (37.14%) sono risultati positivi e 22 negativi (62.86%). Gli stessi pazienti hanno poi eseguito il test del digiuno: 3 (8.58%) sono risultati positivi e 32 negativi (91.42%).

30 pazienti hanno eseguito sia l'SMBG sia il test al pasto misto in regime di ricovero: 19 pazienti sono risultati negativi al pasto misto ma 17 di questi aveva mostrato delle ipoglicemie durante l'automonitoraggio glicemico domiciliare.

15 soggetti hanno invece eseguito sia il pasto misto sia la curva da carico di glucosio 75 g modificata per dumping syndrome: 10 soggetti sono risultati negativi al pasto misto pur risultando tutti positivi all'OGTT (6 per ipoglicemie tardive, 2 per dumping syndrome precoce senza ipoglicemie, 2 per dumping syndrome precoce e tardiva).

### **Follow up**

I pazienti sono stati seguiti ambulatorialmente nel tempo per un follow up medio in mesi  $\pm$  DS di  $7.71 \pm 12.36$  mesi.

In particolare è stata indagata l'efficacia della terapia dietetica e/o farmacologica.

89 pazienti sono stati sottoposti a terapia dietetica.

Solo in 16 pazienti è stato necessario associare una terapia farmacologica: 4 pazienti sono stati trattati con acarbiosio, 2 con acarbiosio + glucagone al bisogno, 5 con verapamil + acarbiosio, 1 con verapamil, 1 con liraglutide, 2 con diazossido. Uno solo dei pazienti trattati con farmaci, nello specifico acarbiosio e verapamil, non ha riscontrato benefici sulla sintomatologia.

## 2.5 ANALISI DI UN SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI

### Razionale

Data la complessità della patogenesi della dumping syndrome, non esiste ad oggi un percorso diagnostico universalmente standardizzato. La diagnosi si fonda principalmente sul riconoscimento di segni e sintomi suggestivi, sulla dimostrazione dell'ipoglicemia in concomitanza dei sintomi ed eventualmente su test di stimolazione di secondo livello quali principalmente la curva da carico di glucosio modificata e il test al pasto misto (88).

Ai fini della dimostrazione di un'ipoglicemia conclamata in presenza di sintomi suggestivi, l'automonitoraggio glicemico domiciliare offre enormi vantaggi: permette di osservare i valori glicemici dei pazienti nell'ambito della loro vita quotidiana, in un contesto di real life; inoltre, l'associazione con il diario alimentare permette di riconoscere eventuali abitudini dietetiche errate e potenzialmente trigger degli episodi ipoglicemici; le misurazioni seriate consentono, inoltre, di dimostrare il ripristino di valori glicemici di norma dopo l'assunzione di zuccheri a rapido assorbimento e la scomparsa dei sintomi. D'altra parte, l'automonitoraggio glicemico standardizzato in predefiniti momenti della giornata per 5 giorni consecutivi permette di diagnosticare anche gli episodi di ipoglicemia asintomatici, non infrequenti soprattutto nei soggetti sottoposti a RYGB (69,92). Il metodo di misurazione è intuitivo, ed in seguito ad un adeguato addestramento, consente al paziente un utilizzo autonomo del dispositivo in qualsiasi momento della giornata.

I test di stimolo inoltre, oltre ad essere sovente scarsamente tollerati dai pazienti, necessitano invece di un accesso ospedaliero in regime di Day hospital, nel caso della curva da carico di glucosio, o in regime di ricovero per almeno due giorni nel caso del test al pasto misto o del test del digiuno. Il test da carico di glucosio modificato per dumping sembra inoltre avere una scarsa accuratezza diagnostica e i valori normativi non sono ancora ufficialmente standardizzati. Il test al pasto misto fornisce uno stimolo più fisiologico rispetto al carico di glucosio e sembra fornire una maggiore specificità soprattutto in soggetti asintomatici ma richiede almeno due giorni di ricovero ospedaliero.

L'utilizzo routinario dell'automonitoraggio glicemico standardizzato potrebbe quindi risultare un efficace strumento diagnostico, poco costoso ed eseguibile facilmente al domicilio in un contesto di *real life* e in grado inoltre di evitare il ricovero ospedaliero nella maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o del tratto gastrointestinale.

## Obiettivo

Scopo di questo sottostudio clinico retrospettivo è stato quello di valutare il grado di correlazione tra i risultati derivati dal questionario Edinburgh Hypoglycemia Scale, dal SMBG domiciliare e da quelli derivati dal test OGTT integrato come riferimento diagnostico nella diagnosi di ipoglicemia in soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica.

## Soggetti e metodi

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti operati di chirurgia bariatrica valutati presso l'ambulatorio delle sindromi ipoglicemiche organiche c/o il Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede (SGAS) - Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo (Prof. Ghigo) della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino e sottoposti a SMBG domiciliare e successivamente al test OGTT 75 g integrato, eseguito in regime di Day Hospital presso la S.C.U. di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo dell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza (presidio Molinette) di Torino.

Tutti i pazienti sono stati informati esaurientemente sull'obiettivo e sulla modalità di svolgimento dello studio. Tutti i pazienti hanno presentato il loro libero consenso allo studio, approvato dal Comitato Etico di competenza.

Per i dettagli sull'esecuzione dei test diagnostici v. paragrafo 2.3.

## Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando R versione 3.6.2 (<https://www.r-project.org/about.html>). L'analisi statistica è stata eseguita in caso di dati categorici con test di Fisher o Chi quadro analizzati in tabella di contingenza; in caso di variabili continue dopo statistica descrittiva è stata eseguito unpaired T-test.

## Risultati

In totale sono stati inclusi 58 pazienti (età media  $\pm$  DS  $53.72 \pm 10.63$  anni; BMI medio  $46.9 \pm 7.75$  Kg/m<sup>2</sup>).

L'SMBG è risultato positivo in 41 pazienti (70.69%) e negativo in 17 pazienti (41.46%), mentre all'OGTT si è osservata una positività per ipoglicemia nel 77.59% dei pazienti (45/58).

Dei 17 pazienti negativi all'automonitoraggio glicemico domiciliare, 3 risultavano negativi per dumping sia precoce sia tardiva all'OGTT, 6 erano positivi sia per dumping syndrome precoce sia per ipoglicemia tardiva, 4 sono risultati positivi solo per ipoglicemia tardiva, 4 esclusivamente per dumping syndrome precoce.

Considerando l'OGTT come esame di riferimento, il test SMBG risulta capace di identificare i veri positivi (Sensibilità) e i veri negativi (Specificità) rispettivamente nel 77.78% (35/45) e del 53.84% (7/13), con un VPP dell'85,36% (35/41) e un VPN del 41.18% (7/17).

Secondo il test di Fischer's l'associazione è risultata statisticamente significativa (p=0.039).

	OGTT 1	OGTT 0	
SMBG 1	35	6	<b>41</b>
SMBG 0	10	7	<b>17</b>
	<b>45</b>	<b>13</b>	

Tabella 12: correlazione tra SMGB e OGTT integrato

Analizzando fattori potenzialmente predittivi di sviluppare una sindrome di dumping senza ipoglicemia all'analisi univariata, abbiamo osservato un trend in termini di differenza di età (p= 0.07); come è possibile osservare dalla tabella 13, i pazienti che all'OGTT hanno riportato una sindrome di dumping senza sviluppare ipoglicemia sono risultati infatti essere tendenzialmente più anziani (età media  $\pm$  DS 60.43  $\pm$  12.91 VS 52.78  $\pm$  10.07).

	Pop generale	Pazienti dumping senza ipo
Media	52.78	60.43
SD	10.07	12.91

N	50	7
---	----	---

Tabella 13: Differenze di età tra pazienti della popolazione in studio

Non è emersa invece alcuna differenza statisticamente significativa analizzando i risultati del questionario Edinburgh Hypoglycemia Scale in relazione ai risultati dell'SMBG e dell'OGTT integrato.

## 2.6 DISCUSSIONE

L'obesità è una patologia cronica a eziologia multifattoriale le cui conseguenze possono avere un impatto anche grave sulla salute e sull'aspettativa di vita (1). Anche a causa dei cambiamenti nello stile di vita soprattutto nelle regioni a maggiore sviluppo, la prevalenza dell'obesità è in costante aumento, tanto da essere considerata dall'OMS una vera e propria pandemia (2).

Le conseguenze del sovrappeso e dell'obesità sulla salute in generale e sulla mortalità sono tristemente note e incidono prevalentemente sul rischio di mortalità per malattie cardiovascolari (4–7).

Ciononostante non esiste ad oggi un trattamento universalmente efficace; la terapia si basa su interventi multidisciplinari che coinvolgano da un lato l'educazione alimentare e dall'altra il cambiamento sullo stile di vita e sull'attività fisica (8–12). Tuttavia, il mantenimento a lungo termine dei risultati di tali trattamenti risulta spesso insoddisfacente e circa il 50% dei pazienti riacquista il peso originario entro i 5 anni dall'inizio della terapia (19).

Per ovviare agli scarsi risultati può essere associata, nelle forme estremamente severe di obesità (BMI almeno pari a 27 kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità) una terapia farmacologica, sempre in

associazione alla dieta e all'attività fisica, e per periodi limitati di tempo (8). Ad oggi in Italia i farmaci approvati per il trattamento dell'obesità sono tre: Orlistat, Liraglutide e l'associazione Naltrexone/Bupropione (16,17,93).

Il ricorso alla chirurgia bariatrica sta quindi diffondendosi sempre di più nelle forme di obesità severa, sia grazie all'incremento delle tecniche laparoscopiche, sia grazie a risultati in termini di calo ponderale e di mantenimento della riduzione del peso corporeo nettamente superiori ai trattamenti tradizionali (22,23).

La chirurgia bariatrica ottiene il controllo del peso corporeo da una parte attraverso la riduzione dell'introito alimentare tramite interventi che determinano una sazietà precoce grazie alla riduzione di volume della tasca gastrica (tecniche restrittive); dall'altra attraverso una riduzione dell'assorbimento degli alimenti grazie all'esclusione di un tratto enterico (tecniche malassorbitive).

Alla prima categoria appartengono tecniche come la gastroplastica verticale, il bendaggio gastrico regolabile e la sleeve gastrectomy. La diversione biliopancreatica è invece un esempio di intervento malassorbitivo, mentre il bypass gastrico è considerato misto (26).

Accanto alla sleeve gastrectomy (24), il bypass gastrico è ad oggi uno degli interventi maggiormente eseguiti. La tecnica chirurgica consiste nella creazione di una tasca gastrica prossimale delle dimensioni di 15-20 ml esclusa dalla restante porzione di stomaco, anastomizzata con un'ansa digiunale, a distanza variabile dal duodeno, per costruire il cosiddetto tratto alimentare. In questo modo, gli alimenti non passano dallo stomaco che non rientra nella tasca gastrica e dal duodeno, ma giunge direttamente a livello duodenale, per cui il calo ponderale avviene innanzitutto per un meccanismo restrittivo. La porzione di intestino tenue esclusa dal transito (tratto biliopancreatico) è ricongiunta più a valle con un'ansa ad Y secondo Roux, dando origine alla via comune, dove i succhi gastrici e le secrezioni biliopancreatiche incontrano il cibo, con un'anastomosi digiuno digiunale, per cui la riduzione del peso è associata anche ad una variazione della secrezione degli entero-ormoni ad azione di regolazione sull'appetito, sul bilancio energetico e sul metabolismo glicidico, a cui partecipa anche l'insorgenza di dumping syndrome a seguito dell'ingestione di cibi e bevande dolci (32,33).

I risultati dell'intervento sono estremamente validi, con un calo ponderale che arriva a circa il 60% del peso corporeo, con un'ottima percentuale di pazienti che mantiene il peso a lungo termine a fronte di una mortalità intraoperatoria non elevata (35).

Tra le complicanze di tale intervento, accanto ai rischi intra e perioperatori e ai deficit nutrizionali, di particolare rilievo sono le conseguenze metaboliche.

La dumping syndrome rientra tra le complicanze derivate in generale dagli interventi chirurgici che prevedano una resezione gastrica, incluso pertanto il bypass gastrico (62,63), in cui arriva a verificarsi nel 70% circa dei casi nel postoperatorio (50,64,65).

Le modificazioni anatomiche apportate dall'approccio chirurgico determinano infatti un accelerato svuotamento gastrico, con la precoce presentazione all'intestino tenue di una significativa quantità di cibi solidi non digeriti. La rapidità con cui si verifica il transito degli alimenti determina quindi un richiamo osmotico di liquidi dal compartimento vascolare al lume intestinale; tale meccanismo sembra essere alla base dei sintomi cardiovascolari, della secrezione di ormoni gastrointestinali e pancreatici e dei fenomeni di ipoglicemia tardiva post-prandiale (63).

La dumping syndrome viene generalmente classificata in base al tempo di manifestazione dei sintomi rispetto al pasto e al meccanismo fisiopatologico sottostante in precoce e tardiva (68). Nel primo caso la sintomatologia si manifesta dopo circa 30-60 minuti dall'introduzione di cibo e comprende sintomi gastrointestinali e vasomotori, determinati prevalentemente dal richiamo di liquidi dal compartimento intravascolare al lume intestinale con conseguente ipovolemia sistemica e aumentata motilità intestinale.

La dumping syndrome tardiva si manifesta invece non prima di 1-3 ore dal pasto con il corredo sintomatologico dell'ipoglicemia postprandiale. L'ipoglicemia rientra quindi tra le possibili complicanze del bypass gastrico. Tale sindrome è una condizione clinica rara ma potenzialmente pericolosa per la salute e la vita del paziente. Il metabolismo del Sistema Nervoso Centrale (SNC) dipende infatti dalla disponibilità di glucosio ematico e l'ipoglicemia può provocare sintomi neurologici anche gravi e irreversibili.

Il glucosio è infatti un substrato energetico fondamentale per l'encefalo, e il sistema omeostatico di un soggetto sano mira a mantenere la glicemia in un ristretto range di valori compresi all'incirca tra 70 e 110 mg/dl (38). Il complesso di segni e sintomi derivati dall'ipoglicemia è estremamente variabile, considerati i plurimi fattori intercorrenti quali la risposta dell'organismo al digiuno, la durata dell'ipoglicemia, i valori abituali di glicemia del soggetto, l'età, la soglia di manifestazione dei sintomi neuroglicopenici e la comparsa della risposta contro-regolatoria. Pertanto la definizione di un preciso cut-off glicemico sotto il quale considerare un'ipoglicemia è ancora non universalmente definito in letteratura sebbene si possa ritenere fortemente suggestivo di ipoglicemia il riscontro di un valore di glicemia plasmatica <60 mg/dl (37).

Nel complesso, la prevalenza della sindrome di dumping sia precoce sia tardiva dipende da vari fattori quali ad esempio il tipo di chirurgia e la distanza dell'anastomosi ma soprattutto dalla definizione scelta per identificarla nei singoli studi. Attualmente non è infatti possibile stimare l'esatta prevalenza della dumping syndrome a causa dell'ampia eterogeneità nella sua definizione in letteratura (94).

Anche dal punto di vista diagnostico è osservabile un'ampia variabilità in letteratura e non esiste ad oggi un test singolo universalmente accettato e standardizzato né un univoco percorso diagnostico e terapeutico (94).

La sindrome di dumping va sospettata sulla base della presentazione clinica in presenza di sintomi suggestivi nei pazienti sottoposti a chirurgia esofagea o gastrica.

Fondamentale è quindi ottenere un'anamnesi dettagliata e indagare attentamente la storia clinica del paziente. A questo scopo sono stati proposti dei questionari mirati, quali il Sigstad's score (77) o la classificazione di Visick (95), entrambi variamente utilizzati in letteratura.

Successivamente sono state proposte diverse tecniche diagnostiche basate principalmente sul monitoraggio della glicemia e su test provocativi. Nei quadri complessi può poi essere utile una diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche che presentino manifestazioni simili come ad esempio aderenze o stenosi postoperatorie, insulinoma ecc...

La diagnosi di ipoglicemia è resa poi ancora più difficile dal possibile sviluppo di adattamento che determina la comparsa di ipoglicemie per lo più asintomatiche o di una variabile sensibilità alla neuroglicopenia (88).

Per quanto riguarda il monitoraggio glicemico, misurazioni puntiformi vengono generalmente eseguite in occasione delle visite ambulatoriali post-chirurgiche ma hanno un basso valore diagnostico. Per questo sono stati proposti monitoraggi glicemici domiciliari che consentono di ottenere più valori glicemici nel contesto di vita reale del paziente, di stimare la glicemia nell'esatto istante della presentazione dei sintomi e di evidenziare ipoglicemie anche asintomatiche. Poiché in alcuni casi la glicemia capillare può risultare meno accurata, un'alternativa consiste nell'utilizzo di dispositivi impiantabili sottocute in grado di misurare la glicemia interstiziale continuamente per 3 o più giorni (96–98). Il monitoraggio continuo della glicemia può poi essere particolarmente utile nei pazienti asintomatici. Il riscontro di ipoglicemie asintomatiche sembra infatti particolarmente elevato nei pazienti sottoposti a RYGB (69,92). Tali dispositivi tuttavia, sebbene utili soprattutto in presenza di ipoglicemie asintomatiche risultano costosi e ancora molto poco diffusi nella pratica clinica quotidiana anche a causa della diversa rimborsabilità nei diversi presidi sanitari (99,100).

Il sospetto clinico di dumping syndrome può essere confermato da test provocativi come l'OGTT 75 g modificato per dumping syndrome o il test al pasto misto, eventualmente associato al test del digiuno nella diagnosi differenziale con l'insulinoma.

Tuttavia i test provocativi possono a volte essere difficoltosi da eseguire per il paziente e non sempre forniscono risultati affidabili (88).

Lo studio descritto in questa tesi ha analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e l'iter diagnostico di 146 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o del tratto gastrointestinale e afferenti per sintomi aspecifici di ipoglicemia all'ambulatorio delle sindromi ipoglicemiche organiche c/o il Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede (SGAS) - Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo (Prof. Ghigo) della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino.

Dei 146 soggetti inclusi nello studio, 134 pazienti sono stati sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica (91.78%) e tra questi 112 a intervento di bypass gastrico con ansa alla roux (76.71%), 18 a sleeve gastrectomy (12.33%) e 4 a gastroplastica verticale convertita in bypass (2.74%); 12 pazienti sono stati sottoposti a vari interventi chirurgici del tratto gastrointestinale non di stretta pertinenza bariatrica. La dumping syndrome rappresenta infatti una complicanza postgastrectomia, comune a tutti gli interventi di chirurgia esofagea, gastrica e bariatrica, indipendentemente dalla motivazione dell'intervento eseguito (62,63).

Analizzando le comorbidità principali osservate nella nostra casistica di pazienti, 26 di questi sono risultati affetti da ipotiroidismo I autoimmune o iatrogeno, 3 da epatopatia HBV o HCV relata, 1 da insufficienza renale.

È noto come l'ipotiroidismo sia una condizione in grado di contribuire all'ipoglicemia. In corso di ipotiroidismo infatti si osserva una ridotta risposta adrenergica all'ipoglicemia, che prolunga i tempi di reazione dell'organismo (101). Inoltre, l'ipotiroidismo determina una ridotta produzione epatica di glucosio e una ridotta glicogenolisi, una diminuita produzione di glucagone e una rallentata clearance insulinica (102).

Tra le altre patologie presenti nel gruppo di soggetti in studio e potenzialmente contribuenti allo sviluppo di ipoglicemia degno di nota vi sono le epatopatie, dal momento in cui il fegato è la principale sede di produzione epatica del glicogeno e l'insufficienza renale; a livello renale è presente una minima quota di produzione endogena di glucosio, tuttavia la comparsa di ipoglicemie in soggetti con insufficienza renale è da attribuire prevalentemente a una significativa riduzione della mobilizzazione dei precursori della gluconeogenesi e della clearance dell'insulina (103).

Anche i farmaci possono costituire un fattore contribuente al rischio di ipoglicemia. Se è noto l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e di molti farmaci antidiabetici, in particolare delle sulfaniluree, anche farmaci non diabetici frequentemente utilizzati nella pratica clinica possono contribuire allo sviluppo di ipoglicemia, sebbene la forza di associazione risulti molto minore (44).

Tra i farmaci presenti nell'anamnesi farmacologica dei pazienti reclutati abbiamo osservato in particolare i beta bloccanti, assunti da 6 pazienti e gli inibitori del sistema renina-angiotensina, assunti da 17 pazienti.

I beta-bloccanti adrenergici sono stati considerati fattori promuoventi l'ipoglicemia. Se da un lato è ben nota l'associazione tra beta-bloccanti e rischio di sviluppare diabete, sembra che le molecole meno selettive possano invece compromettere il recupero dall'ipoglicemia e mascherare i sintomi neuroglicopenici, bloccando la mobilizzazione del glucosio in risposta all'ipoglicemia e incrementando la secrezione insulinica da parte del pancreas (104,105).

Per quanto riguarda gli ACE-inibitori gli studi presenti in letteratura mostrano risultati non univoci. Alcuni autori hanno osservato un incrementato rischio di ipoglicemia nei pazienti trattati, verosimilmente legata da un lato all'aumento del flusso sanguigno al muscolo scheletrico e dall'altra a un potenziamento della sensibilità all'insulina ed una migliore risposta delle beta-cellule (106,107). In particolare, uno studio caso-controllo (108), utilizzando il database olandese PHARMO, ha dimostrato un'associazione significativa tra l'assunzione di ACE-inibitori e il ricovero per ipoglicemia in una serie di pazienti diabetici ospedalizzati tra il 1986 e il 1992.

In accordo con la letteratura, tuttavia, la forza di associazione di questi farmaci con la sindrome ipoglicemica è scarsa e presente soprattutto in pazienti anziani, con insufficienza renale o epatica, con malattie sistemiche di grado severo e già in trattamento con insulina o sulfoniluree; inoltre, la forza dell'evidenza ha una qualità bassa/moderata. Non è possibile pertanto ritenere la sola assunzione di tali molecole come unica responsabile dello sviluppo di ipoglicemia in questi pazienti.

Similmente a quanto accade nella pratica clinica quotidiana, i soggetti inclusi in questo studio sono stati sottoposti ad accertamenti successivi e progressivamente più accurati. Come primo step diagnostico abbiamo discriminato i pazienti in base alla loro storia clinica.

Al fine di ottenere valutazioni il più possibile oggettive, è stato impiegato un questionario validato per il riconoscimento della sindrome ipoglicemica, quali l'Edinburgh Hypoglycemia Scale (EHS), in grado di analizzare un ampio spettro di sintomi suggestivi per ipoglicemia, raggruppati in neuroglicopenici, adrenergici e di malessere generale.

97 pazienti sono stati sottoposti al questionario. Sorprendentemente, la totalità del campione ha attribuito punteggi ben al di sopra della soglia di positività per ipoglicemia (11 punti). I totali medi, ottenuti dal campione in studio, erano di  $35.1 \pm 13.2$  punti.

I punteggi più elevati sono stati riportati in riferimento ai sintomi adrenergici. Questi ultimi risultano infatti generati dall'attivazione del sistema nervoso simpatico come reazione all'ipoglicemia e generalmente precedono i sintomi neuroglicopenici, indotti da ipoglicemie più intense e prolungate ed espressione della deprivazione di glucosio a livello centrale.

È noto come nelle forme spontanee la crisi ipoglicemica si manifesta comunemente a digiuno e spesso i sintomi predominanti sono conseguenti alla neuroglicopenia; nelle forme reattive post-

prandiali, a distanza di 2-3 ore dal pasto, prevalgono invece i sintomi correlati alla reazione adrenergica (41).

Dei 97 pazienti sottoposti al questionario, solo 53 (54.6%) sono successivamente risultati positivi al monitoraggio glicemico domiciliare o ai test provocativi.

Sulla base dei nostri risultati la sola valutazione clinica, quindi, anche mediante questionario validato, non basta a identificare correttamente i soggetti affetti da sindrome ipoglicemica. La percezione dei sintomi è, infatti, estremamente soggettiva e le manifestazioni stesse della sindrome poco specifiche.

Successivamente 131 pazienti hanno effettuato al domicilio un automonitoraggio glicemico. Durante una visita ambulatoriale, è stato loro insegnato a determinare la glicemia capillare mediante uso di refllettometro ed è stato chiesto di svolgere un automonitoraggio glicemico per un totale di due settimane. Per l'intero periodo di osservazione i pazienti hanno riportato su diario cartaceo i valori glicemici misurati in concomitanza dei sintomi, specificando il tipo di disturbo accusato. Inoltre, per 5 giorni consecutivi, sono stati educati a misurare la glicemia capillare anche prima e 2 ore dopo i 3 pasti principali della giornata. Il SMBG ha identificato episodi di ipoglicemia in 67 pazienti.

Una minoranza di pazienti, 11 in totale, è stata sottoposta a monitoraggio continuo della glicemia mediante CGM o FGM. Nonostante tali sistemi abbiamo l'indiscusso vantaggio di fornire molteplici misurazioni glicemiche nel corso delle normali attività quotidiane e dell'abituale alimentazione dei pazienti, la loro accuratezza diagnostica, soprattutto per bassi valori glicemici è ancora in discussione (99); il costo li rende inoltre ancora poco utilizzati nella pratica clinica, e a nostro parere da riservare ai casi dubbi, con risultati contrastanti ai test diagnostici di I livello.

Per quanto riguarda i test provocativi, un totale di 67 pazienti è stato sottoposto a carico orale di glucosio 75 g modificato per dumping syndrome in regime di Day Hospital: di questi, 10 pazienti sono risultati negativi per episodi ipoglicemici, ma positivi per segni e sintomi suggestivi di dumping syndrome, 13 sono risultati positivi sia per dumping syndrome sia per ipoglicemie, 35 sono risultati positivi solo per ipoglicemie, 9 sono risultati negativi sia per eventi ipoglicemici che sintomi

35 pazienti (23.97%) sono stati sottoposti in corso di regime di ricovero al test al pasto misto e al test del digiuno: 13 (37.14%) sono risultati positivi al pasto misto e di questi solo 3 (8.58%) anche al test del digiuno.

19 pazienti negativi al pasto misto erano invece risultati positivi all'automonitoraggio glicemico domiciliare; tutti i pazienti negativi al pasto misto hanno inoltre mostrato un risultato variamente positivo alla curva da carico di glucosio.

Sebbene il test al pasto misto fornisca uno stimolo più fisiologico rispetto alla curva da carico di glucosio, esso non appare quindi sufficientemente sensibile nel diagnosticare una sindrome di

dumping e la sua esecuzione non dovrebbe a nostro parere diventare routinaria, anche in considerazione della necessità di eseguire almeno due giorni di ricovero ospedaliero.

L'OGTT 75 g modificato sembra quindi essere il test provocativo più sensibile per la diagnosi di dumping syndrome in questa tipologia di pazienti. Lo stimolo utilizzato per indurre l'ipoglicemia somiglia maggiormente alle condizioni che più spesso scatenano il corteo sintomatologico in questi pazienti (assunzione di cibi dolci o bevande zuccherate). Infatti, è stato ipotizzato che sia proprio il rapido arrivo di alimenti ad alto contenuto glicidico nell'intestino distale a scatenare i meccanismi ormonali che portano all'ipoglicemia. Al contrario, il pasto misto, costituito da cibi solidi, in parte dolci ed in parte salati, sarebbe meno efficace nel riprodurre il *trigger* delle ipoglicemie post-chirurgia bariatrica. Inoltre, la soglia di positività del test è raggiunta a valori più bassi di quelli tradizionalmente utilizzati per l'OGTT e le variazioni dei parametri misurati quali ematocrito e frequenza cardiaca sono l'esatto specchio del meccanismo fisiopatologico sottostante alla sindrome di dumping.

Nel complesso, sulla base dei test di stimolo, la diagnosi di dumping syndrome è stata confermata in 65 pazienti, con una prevalenza del 44.5%, a conferma della non rara comparsa di dumping syndrome nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica e gastroesofagea.

Analizzando i 58 pazienti sottoposti sia a SMBG sia ad OGTT modificato per dumping, abbiamo osservato una discreta sensibilità (77.8%) dell'automonitoraggio glicemico domiciliare nella diagnosi di ipoglicemie, caratteristica fondamentale per un test che si propone come screening di I livello. Non è emersa invece alcuna differenza statisticamente significativa analizzando i risultati del questionario Edinburgh Hypoglycemia Scale in relazione ai risultati dell'SMBG e dell'OGTT integrato.

Analizzando fattori potenzialmente predittivi di sviluppare una sindrome di dumping senza ipoglicemia all'analisi univariata, abbiamo osservato un trend in termini di differenza di età ( $p=0.07$ ); come è possibile osservare dalla tabella 13, i pazienti che all'OGTT hanno riportato una sindrome di dumping senza sviluppare ipoglicemia sono risultati infatti essere tendenzialmente più anziani (età media  $\pm$  DS  $60.43 \pm 12.91$  VS  $52.78 \pm 10.07$ ). In letteratura è noto come i sintomi di ipoglicemia tendano a diventare più aspecifici con l'avanzare dell'età, tanto da indurre il rischio di diagnosi mancate o errate (109). Diversi studi hanno dimostrato come la maggior parte dei pazienti più anziani avverta l'ipoglicemia come un generico stato di malessere o astenia, rendendone estremamente difficile il riconoscimento da parte del curante (110). Inoltre, nei pazienti più anziani la soglia di sintomi autonomici si abbassa mentre quella per i sintomi neuroglicopenici si alza, portando alla comparsa dei

due cortei sintomatologici quasi simultaneamente, venendo a mancare i cosiddetti sintomi di allarme (111).

I pazienti sono stati seguiti ambulatorialmente nel tempo per un follow up medio in mesi  $\pm$  DS di 7.71 mesi  $\pm$  12.36. Le norme dietetiche fornite si sono rivelate risolutive dei sintomi nell'82% dei pazienti. Solo in 16 casi è stato necessario associare una terapia farmacologica con acarbosio, verapamil e/o diazossido.

La dietoterapia è il primo e più efficace approccio terapeutico alla dumping syndrome. In accordo con i dati della letteratura, anche nel nostro studio la dieta si è rivelata efficace nella maggior parte dei pazienti. Il frazionamento dei pasti e la riduzione dei carboidrati a rapido assorbimento allo scopo di ridurre i picchi glicemici e la conseguente ipersecrezione insulinica risultano infatti efficaci nel limitare la comparsa degli episodi ipoglicemici (63,112). Non esistono tuttavia studi di confronto tra strategie dietetiche differenti né approcci dietetici universalmente standardizzati.

Qualora le sole norme dietetiche e comportamentali non risultassero sufficienti, alcuni farmaci possono essere utilizzati in supporto. Lo scopo del trattamento farmacologico è di ottenere una stabilità dei valori glicemici in un range di sicurezza. L'acarbosio è in grado di ridurre l'assorbimento di carboidrati nel piccolo intestino; esso determina inoltre una riduzione della secrezione precoce del GLP-1 nei soggetti post-bariatrici rispetto ai controlli non sottoposti a chirurgia, per un decremento del carico di glucosio a livello del digiuno indotto dal farmaco, che inibisce l' $\alpha$ -glucosidasi, il principale stimolatore del rilascio di GLP-1 (113). Diversi studi hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre l'incidenza di ipoglicemie nei pazienti bariatrici, a scapito di alcuni effetti gastrointestinali quali principalmente meteorismo e diarrea.

Il diazossido è un attivatore dei canali del potassio in grado di inibire a livello delle beta-cellule i canali del calcio voltaggio-sensibili, riducendo la secrezione di insulina. Il diazossido può essere utilizzato nel trattamento delle ipoglicemie da insulinoma e in un case report è stato usato con successo per il trattamento di ipoglicemie severe e refrattarie alla dietoterapia post RYGB (54,86).

I calcio antagonisti come il Verapamil agiscono direttamente sulle beta-cellule riducendo la secrezione di insulina glucosio-dipendente. Alcuni studi hanno riportato una sua efficacia come unico trattamento o in associazione ad acarbosio (85).

## 2.7 CONCLUSIONI

L'obesità è una condizione patologica, ad eziologia multifattoriale, che si caratterizza per un eccesso di tessuto adiposo e si accompagna a numerose complicanze. Tra queste, le alterazioni a carico dell'apparato cardiovascolare costituiscono il rischio più temibile sul breve e sul lungo termine.

L'intervento sulla dieta e sullo stile di vita e le terapie farmacologiche, purtroppo, si rivelano spesso insufficienti a ottenere un'adeguata perdita di peso, soprattutto nei casi più gravi, e a mantenere i risultati nel lungo periodo. Quando i valori di BMI superano i 35 kg/m<sup>2</sup> può essere quindi indicato il trattamento chirurgico. La chirurgia bariatrica dispone, in realtà, di diversi tipi di tecniche tra le quali il bypass gastrico con ansa alla Roux è una delle più collaudate ed efficaci, e si è rivelata l'unica in grado di ottenere risultati significativi e duraturi nel tempo. Con la tecnica del RYGB si può ottenere un calo ponderale fino al 50% del peso di partenza attraverso un meccanismo d'azione sia restrittivo sia malassorbitivo.

Accanto alle complicanze intra e perioperatorie e alle carenze di macro- e di micronutrienti, la nuova anatomia realizzata produce, però, anche altri fenomeni di interesse non soltanto chirurgico e nutrizionale. L'accelerato svuotamento gastrico ed il rapido transito alimentare che ne consegue provocano infatti un richiamo osmotico di liquidi a livello del lume intestinale, con conseguente ipovolemia ed attivazione del compenso ortosimpatico con comparsa di sintomi adrenergici, la cosiddetta dumping syndrome precoce. Un'altra manifestazione estremamente frequente è quella a carico del metabolismo glicidico, che determina la comparsa di ipoglicemia anche grave a distanza di poche ore dal pasto.

Il percorso diagnostico dell'ipoglicemia post chirurgia bariatrica e più in generale della dumping syndrome è tuttavia ancora non del tutto standardizzato e spesso complesso considerando anche che i sintomi adrenergici sono anche i primi a manifestarsi in corso di ipoglicemia, precedendo le più gravi manifestazioni neuroglicopeniche. Inoltre, episodi ricorrenti d'ipoglicemia possono portare, in cronico, ad un'insensibilità o *unawareness* per questa condizione, complicando la sfida diagnostica che non può quindi prescindere dalla documentazione dei livelli glicemici.

Le alterazioni a carico del metabolismo glicidico sembrano infatti riguardare una quota importante dei soggetti operati di bypass gastrico, ma anche con altre tecniche chirurgiche. La reale prevalenza delle ipoglicemie post-chirurgia bariatrica non è ancora stata stabilita con certezza ed è

probabile che gli studi presenti in letteratura ne sottostimino la diffusione. L'identificazione dei casi affetti non è semplice, poiché i sintomi d'ipoglicemia sono spesso aspecifici e parzialmente sovrapponibili a quelli della dumping syndrome precoce. Anche se misconosciuta, la crisi ipoglicemica può avere gravi ripercussioni sulla salute dei pazienti, provocando disturbi neurologici, sincopi improvvise ed incidenti potenzialmente fatali.

Nello studio descritto in questa tesi abbiamo analizzato il percorso diagnostico di 146 pazienti operati di chirurgia bariatrica o del primo tratto gastrointestinale. A questi soggetti è stato proposto un percorso diagnostico e terapeutico articolato in tre fasi principali: uno screening, basato sulla valutazione clinica mediante uso di questionari validati e su di un breve periodo di auto-monitoraggio della glicemia capillare; l'esecuzione di esami di secondo livello in regime di ricovero, per confermare la diagnosi nei positivi allo screening, ed una consulenza dietistica in più sedute, con rivalutazione finale dei sintomi. Sulla base delle nostre valutazioni abbiamo osservato che la dumping syndrome è una complicanza rilevante della chirurgia bariatrica, con una prevalenza nel campione studiato pari al 44.5%. Il percorso diagnostico dovrebbe sempre partire dalla valutazione clinica del paziente e dalla determinazione dei valori glicemici in corrispondenza dei sintomi. Tuttavia, stando ai nostri risultati, l'utilizzo in fase di screening di un questionario validato non sembra essere in grado di discriminare correttamente la presenza o meno di ipoglicemia nella popolazione studiata, probabilmente a causa della scarsa oggettività delle risposte fornite dai pazienti. Al contrario, lo screening con auto-monitoraggio glicemico, sia standard, sia strutturato, ha rivelato una sensibilità del 77.78% nell'identificare correttamente gli episodi d'ipoglicemia ed è da considerare pertanto un test efficace, poco costoso ed effettuabile al domicilio, anche in confronto alla curva da carico di glucosio modificata per dumping syndrome, considerato nella maggior parte degli studi il test diagnostico maggiormente accurato. Questo esame è infatti in grado di rilevare separatamente le alterazioni legate alla fase precoce della dumping syndrome e le ipoglicemie, solitamente tardive. I test tradizionalmente utilizzati per indurre l'ipoglicemia hanno invece mostrato uno scarso potere diagnostico. Il test del pasto misto ed il test del digiuno sono gravati anche dallo svantaggio di richiedere più giorni di ricovero per la loro esecuzione.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, la prescrizione di norme dietetiche si è rivelata efficace nella maggior parte dei pazienti per la risoluzione dei sintomi.

In conclusione, alla luce dell'esperienza fornita da questo studio, suggeriamo di eseguire in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o del primo tratto gastrointestinale l'automonitoraggio glicemico domiciliare e di procedere con l'introduzione delle norme dietetiche e comportamentali in caso di esito positivo per ipoglicemia. In caso di mancata risoluzione della sintomatologia, i pazienti dovrebbero essere indirizzati direttamente all'esecuzione di un OGTT integrato, evitando a meno di

casi dubbi o con difficile diagnosi differenziale l'esecuzione di test necessitanti il ricovero quali il test al pasto misto e il test del digiuno.



## BIBLIOGRAFIA

1. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. WHO. World Health Organization; [citato 3 aprile 2020]. Available at: [http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/index.html](http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html)
2. Obesity and overweight [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry [Internet]. WHO. World Health Organization; [citato 3 aprile 2020]. Available at: [https://www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/](https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/)
4. Kahan S, Zvenyach T. Obesity as a Disease: Current Policies and Implications for the Future. *Curr Obes Rep.* giugno 2016;5(2):291–7.
5. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. *Dis Mon.* dicembre 1990;36(12):641–731.
6. Obesity Update - OECD [Internet]. [citato 5 aprile 2020]. Available at: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
7. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical Implications of Obesity With Specific Focus on Cardiovascular Disease: A Statement for Professionals From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2 novembre 2004;110(18):2952–67.
8. Società Italiana dell'Obesità (SIO) e Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI). Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. SIO-ADI, 2013. - Google Search [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: [https://www.google.com/search?q=8.+Societ%C3%A0+Italiana+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0+\(SIO\)+e+Associazione+Italiana+di+Dietetica+e+Nutrizione+Clinica+\(ADI\).+Standard+Italiani+per+la+Cura+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0.+SIO-ADI%2C+2013.&rlz=1C5CHFA\\_enIT726IT726&oq=8.%09Societ%C3%A0+Italiana+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0+\(SIO\)+e+Associazione+Italiana+di+Dietetica+e+Nutrizione+Clinica+\(ADI\).+Standard+Italiani+per+la+Cura+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0.+SIO-ADI%2C+2013.&aqs=chrome..69i57.818j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=8.+Societ%C3%A0+Italiana+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0+(SIO)+e+Associazione+Italiana+di+Dietetica+e+Nutrizione+Clinica+(ADI).+Standard+Italiani+per+la+Cura+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0.+SIO-ADI%2C+2013.&rlz=1C5CHFA_enIT726IT726&oq=8.%09Societ%C3%A0+Italiana+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0+(SIO)+e+Associazione+Italiana+di+Dietetica+e+Nutrizione+Clinica+(ADI).+Standard+Italiani+per+la+Cura+dell%E2%80%99Obesit%C3%A0.+SIO-ADI%2C+2013.&aqs=chrome..69i57.818j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
9. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* agosto 2006;14(8):1283–93.
10. Overview | Obesity: identification, assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
11. Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE, Wing RR. Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *Am J Clin Nutr.* aprile 2007;85(4):954–9.
12. Perri MG, McAllister DA, Gange JJ, Jordan RC, McAdoo G, Nezu AM. Effects of four maintenance programs on the long-term management of obesity. *J Consult Clin Psychol.* agosto 1988;56(4):529–34.
13. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr.* 2017;36(4):917–38.

14. (10) (PDF) Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity [Internet]. ResearchGate. [citato 3 aprile 2020]. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/271235265\\_Meta-Analysis\\_Pharmacologic\\_Treatment\\_of\\_Obesity](https://www.researchgate.net/publication/271235265_Meta-Analysis_Pharmacologic_Treatment_of_Obesity)
15. (10) (PDF) Anti-obesity drugs: Past, present and future [Internet]. ResearchGate. [citato 3 aprile 2020]. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/230722737\\_Anti-obesity\\_drugs\\_Past\\_present\\_and\\_future](https://www.researchgate.net/publication/230722737_Anti-obesity_drugs_Past_present_and_future)
16. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1867–75.
17. Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR, Aronson JK, Heneghan CJ. Naltrexone–bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2020;86(4):646–67.
18. Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2012 [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99432/>
19. Wadden TA, Butryn ML, Byrne KJ. Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control. *Obes Res.* dicembre 2004;12 Suppl:151S–62S.
20. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. - PubMed - NCBI [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246357>
21. Henrikson V. Can Small Bowel Resection Be Defended as Therapy for Obesity? *OBES SURG.* 1 febbraio 1994;4(1):54–54.
22. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean APH, et al. Surgery Decreases Long-term Mortality, Morbidity, and Health Care Use in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg.* settembre 2004;240(3):416–24.
23. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology.* maggio 2007;132(6):2253–71.
24. Linee guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia, Napoli: Edizioni EDISES, 2008. - Google Search [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: [https://www.google.com/search?rlz=1C5CHFA\\_enIT726IT726&sxsrf=ALeKk02Np8WYfjmdozhSulTMi-JWoMzKxw%3A1585923274638&ei=ykSHXuGtJtPJmwWN\\_begCQ&q=Linee+guida+e+stato+dell%E2%80%99arte+della+chirurgia+bariatrica+e+metabolica+in+Italia%2C+Napoli%3A+Edizioni+EDISES%2C+2008.&oq=Linee+guida+e+stato+dell%E2%80%99arte+della+chirurgia+bariatrica+e+metabolica+in+Italia%2C+Napoli%3A+Edizioni+EDISES%2C+2008.&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQA1CFggFYhYIBYJSGAWgAcAB4AIABAIGBAJIBAJgBAaABAaoBB2d3cyl3aXo&scient=psy-ab&ved=0ahUKEwjhurPLuMzoAhXT5KYKHY3-DZQQ4dUDCAs&uact=5](https://www.google.com/search?rlz=1C5CHFA_enIT726IT726&sxsrf=ALeKk02Np8WYfjmdozhSulTMi-JWoMzKxw%3A1585923274638&ei=ykSHXuGtJtPJmwWN_begCQ&q=Linee+guida+e+stato+dell%E2%80%99arte+della+chirurgia+bariatrica+e+metabolica+in+Italia%2C+Napoli%3A+Edizioni+EDISES%2C+2008.&oq=Linee+guida+e+stato+dell%E2%80%99arte+della+chirurgia+bariatrica+e+metabolica+in+Italia%2C+Napoli%3A+Edizioni+EDISES%2C+2008.&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQA1CFggFYhYIBYJSGAWgAcAB4AIABAIGBAJIBAJgBAaABAaoBB2d3cyl3aXo&scient=psy-ab&ved=0ahUKEwjhurPLuMzoAhXT5KYKHY3-DZQQ4dUDCAs&uact=5)
25. M F, V H, A B, H B, M D, N F, et al. Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Obes Facts.* 8 febbraio 2008;1(1):52–9.
26. Baker MT. The history and evolution of bariatric surgical procedures. *Surg Clin North Am.* dicembre 2011;91(6):1181–201, viii.
27. Zinzindohoue F, Chevallier J-M, Douard R, Elian N, Ferraz J-M, Blanche J-P, et al. Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity: prospective study of 500 consecutive patients. *Ann Surg.* gennaio 2003;237(1):1–9.
28. Favretti F, Ashton D, Busetto L, Segato G, De Luca M. The Gastric Band: First-Choice Procedure for Obesity Surgery. *World J Surg.* 1 ottobre 2009;33(10):2039–48.
29. Boza C, Salinas J, Salgado N, Pérez G, Raddatz A, Funke R, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as a Stand-Alone Procedure for Morbid Obesity: Report of 1,000 Cases and 3-Year Follow-Up. *OBES SURG.* 1 giugno 2012;22(6):866–71.
30. (10) (PDF) Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity [Internet]. [citato 3 aprile 2020].

Available at:

[https://www.researchgate.net/publication/5950823\\_Sleeve\\_Gastrectomy\\_for\\_Morbid\\_Obesity](https://www.researchgate.net/publication/5950823_Sleeve_Gastrectomy_for_Morbid_Obesity)

31. Iannelli A, Dainese R, Piche T, Facchiano E, Gugenheim J. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *World J Gastroenterol*. 14 febbraio 2008;14(6):821–7.
32. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health Benefits of Gastric Bypass Surgery after 6 Years. *JAMA*. 19 settembre 2012;308(11):1122–31.
33. Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes Metab*. dicembre 2009;35(6 Pt 2):513–7.
34. Mason EE. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg*. giugno 1999;9(3):223–8.
35. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 13 ottobre 2004;292(14):1724–37.
36. The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery - Volume 1: Bariatric Surgery | Ninh T. Nguyen | Springer [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://www.springer.com/it/book/9781493943173#otherversion=9781493912056>
37. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://academic-oup-com.bibliopass.unito.it/jcem/article/94/3/709/2596247>
38. Goodman HM. Handbook of Physiology: Section 7: The Endocrine System. Volume II: The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism: Endocrine System Section 7. Jefferson LS, Cherrington AD, curatori. New York: OUP USA; 2001. 1270 pag.
39. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. novembre 2010;1212:12–28.
40. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;
41. de Galan BE, Schouwenberg BJJW, Tack CJ, Smits P. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes. *Neth J Med*. settembre 2006;64(8):269–79.
42. Marks V, Teale JD. DRUG-INDUCED HYPOGLYCEMIA. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1 settembre 1999;28(3):555–77.
43. Williams Textbook of Endocrinology - 11th Edition [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-.../978-1-4160-2911-3>
44. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo 2009;94(3):741–5.
45. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 27 aprile 1995;332(17):1144–52.
46. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. settembre 1999;28(3):501–17, vi.
47. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res*. agosto 2006;16(4):211–6.
48. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. novembre 2010;53(11):2307–11.
49. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 dicembre 2007;92(12):4678–85.
50. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor

- corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. marzo 2014;146(3):669-680.e2.
51. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. giugno 2014;99(6):2008–17.
  52. Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring)*. ottobre 2015;23(10):2046–52.
  53. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. maggio 1999;84(5):1582–9.
  54. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. novembre 2005;48(11):2236–40.
  55. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care*. luglio 2006;29(7):1554–9.
  56. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Modern Pathology*. febbraio 2009;22(2):239–45.
  57. Patti M-E, Goldfine AB, Hu J, Hoem D, Molven A, Goldsmith J, et al. Heterogeneity of proliferative markers in pancreatic  $\beta$ -cells of patients with severe hypoglycemia following Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Diabetol*. agosto 2017;54(8):737–47.
  58. Vanderveen KA, Grant CS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, Vella A, et al. Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery*. dicembre 2010;148(6):1237–45; discussion 1245-1246.
  59. Foster-Schubert KE. Hypoglycemia complicating bariatric surgery: incidence and mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. aprile 2011;18(2):129–33.
  60. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. agosto 2008;4(4):492–9.
  61. Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA, Buchwald H. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg*. maggio 2007;17(5):592–4.
  62. Vecht J, Masclee AA, Lamers CB. The dumping syndrome. *Current insights into pathophysiology, diagnosis and treatment*. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997;223:21–7.
  63. Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. ottobre 2009;6(10):583–90.
  64. Mallory null, Macgregor null, Rand null. The Influence of Dumping on Weight Loss After Gastric Restrictive Surgery for Morbid Obesity. *Obes Surg*. dicembre 1996;6(6):474–8.
  65. Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, Karlsson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol*. dicembre 2013;169(6):885–9.
  66. Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ, Needleman BJ. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*. maggio 2013;27(5):1573–8.
  67. Ramadan M, Loureiro M, Laughlan K, Caiazzo R, Iannelli A, Brunaud L, et al. Risk of Dumping Syndrome after Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: Early Results of a Multicentre Prospective Study [Internet]. Vol. 2016, *Gastroenterology Research and Practice*. Hindawi; 2016 [citato 3 aprile 2020]. pag. e2570237. Available at:

<https://www.hindawi.com/journals/grp/2016/2570237/>

68. Carol Rees Parrish, R.D., M.S., Series Editor Dumping Syndrome [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: <https://online.fliphtml5.com/unnp/kpyg/#p=8>
69. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes.* 2011;2011:869536.
70. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* [Internet]. 10 dicembre 2017 [citato 3 aprile 2020];10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731614/>
71. Service FJ, O'Brien PC. Increasing serum betahydroxybutyrate concentrations during the 72-hour fast: evidence against hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto 2005;90(8):4555–8.
72. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab.* novembre 2000;85(11):3973–4.
73. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* giugno 2005;19(2):213–27.
74. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* giugno 2005;19(2):195–211.
75. Fritscher-Ravens A. Endoscopic ultrasound and neuroendocrine tumours of the pancreas. *JOP.* luglio 2004;5(4):273–81.
76. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery.* dicembre 1997;122(6):1189–93; discussion 1193-1194.
77. Sigstad H. A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal. *Acta Med Scand.* dicembre 1970;188(6):479–86.
78. van der Kleij FG, Vecht J, Lamers CB, Masclee AA. Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol.* dicembre 1996;31(12):1162–6.
79. Kim SH, Liu TC, Abbasi F, Lamendola C, Morton JM, Reaven GM, et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg.* novembre 2009;19(11):1550–6.
80. Service FJ. Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* agosto 2006;2(8):467–70; quiz following 470.
81. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer.* 15 luglio 2005;104(2):264–72.
82. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J.* ottobre 1997;73(864):640–1.
83. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston ID, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg.* agosto 1986;10(4):586–92.
84. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017;18(1):68–85.
85. Moreira RO, Moreira RBM, Machado NAM, Gonçalves TB, Coutinho WF. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg.* dicembre 2008;18(12):1618–21.
86. Gonzalez-Gonzalez A, Delgado M, Fraga-Fuentes MD. Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* febbraio 2013;9(1):e18-19.
87. Shantavasinkul PC, Torquati A, Corsino L. Post-gastric bypass hypoglycaemia: a review.

- Clinical Endocrinology. 2016;85(1):3–9.
88. Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev.* ottobre 2015;16(10):843–56.
89. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia.* 1 agosto 1993;36(8):771–7.
90. Anesi A, Casati M, Farina M, Tornesello AL, Baroni D, Pittalis S. Passaggio dalla formula MDRD alla CKD-EPI: impatto sulla riclassificazione in stadi della malattia renale cronica. *Riv Ital Med Lab.* 1 marzo 2012;8(1):45–53.
91. Green AJ, Fox KM, Grandy S, SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* giugno 2012;96(3):313–8.
92. Vidal J, Nicolau J, Romero F, Casamitjana R, Momblan D, Conget I, et al. Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on plasma glucagon-like peptide-1 and islet function in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo 2009;94(3):884–91.
93. (10) (PDF) Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity [Internet]. [citato 3 aprile 2020]. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/271235265\\_Meta-Analysis\\_Pharmacologic\\_Treatment\\_of\\_Obesity](https://www.researchgate.net/publication/271235265_Meta-Analysis_Pharmacologic_Treatment_of_Obesity)
94. Beek AP van, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obesity Reviews.* 2017;18(1):68–85.
95. Rijnhart-De Jong HG, Draaisma WA, Smout AJPM, Broeders IAMJ, Gooszen HG. The Visick score: a good measure for the overall effect of antireflux surgery? *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(7):787–93.
96. Ritz P, Vaurs C, Bertrand M, Anduze Y, Guillaume E, Hanaire H. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* agosto 2012;14(8):736–40.
97. Hanaire H, Dubet A, Chauveau M-E, Anduze Y, Fernandes M, Melki V, et al. Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg.* gennaio 2010;20(1):126–9.
98. Oliveira CHMC de, Berger K, Souza SC de ALE, Marui S, Khawali C, Hauache OM, et al. [Continuous glucose monitoring: a critical appraisal after one year experience]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* dicembre 2005;49(6):983–90.
99. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* maggio 2013;36(5):1384–95.
100. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti M-E. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 agosto 2018;103(8):2815–26.
101. Kamilaris TC, Debold CR, Pavlou SN, Island DP, Hoursanidis A, Orth DN. Effect of Altered Thyroid Hormone Levels on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 novembre 1987;65(5):994–9.
102. Kalra S, Unnikrishnan AG, Sahay R. The hypoglycemic side of hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):1–3.
103. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 marzo 2009;94(3):709–28.
104. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* marzo 2010;26(3):615–29.
105. Dungan K, Merrill J, Long C, Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovasc Diabetol.* 27 2019;18(1):163.

106. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Rios JM, Raskin P. Hypoglycemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin-dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy. *The American Journal of Medicine*. 1 dicembre 1990;89(6):811–3.
107. McMurray J, Fraser DM. Captopril, enalapril, and blood glucose. *Lancet*. 3 maggio 1986;1(8488):1035.
108. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*. 13 maggio 1995;345(8959):1195–8.
109. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in Older People - A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty. *Aging Dis*. 10 marzo 2015;6(2):156–67.
110. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC Endocr Disord*. 30 maggio 2012;12:5.
111. Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care*. febbraio 1997;20(2):135–41.
112. Pittman AC, Robinson FW. Dietary management of the «dumping» syndrome. Long-term follow-up. *J Am Diet Assoc*. febbraio 1962;40:108–10.
113. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Pollak F, Maiz A. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg*. aprile 2012;22(4):582–6.
114. Sivakumar T. A Review of the Use of Acarbose for the Treatment of Post-prandial Syndrome (Reactive Hypoglycemia). *Endocrinology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2012 [citato 13 aprile 2020];02(01). Available at: <https://www.omicsonline.org/a-review-of-the-use-of-acarbose-for-the-treatment-of-post-prandial-syndrome-reactive-hypoglycemia-2161-1017.S1-010.php?aid=20807>

