



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

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

TESI DI DOTTORATO

**ENDOCRINOPATIE E DISTURBI METABOLICI  
IN PAZIENTI OBESI SOTTOPOSTI A  
CHIRURGIA BARIATRICA  
(DATI PRELIMINARI)**

**Relatore**

Prof. Fabio Broglio

**Candidata**

Dr.ssa Sara Belcastro

ANNO ACCADEMICO 2016-2017

# Sommario

<b>1. Obesità .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Chirurgia bariatrica .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Complicanze metaboliche della chirurgia bariatrica .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Parte sperimentale .....</b>	<b>41</b>
<b>5. Risultati dello studio .....</b>	<b>64</b>
<b>6. Conclusioni .....</b>	<b>80</b>
<b>7. Bibliografia .....</b>	<b>84</b>

## 1. Obesità

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), a seguito di un meeting tenutosi a Ginevra nel 1997 in collaborazione con l'*International Obesity Task Force* (IOTS), ha definito l'obesità una patologia cronica, multifattoriale, caratterizzata da un accumulo anormale od eccessivo di tessuto adiposo, tale da inficiare lo stato di salute del soggetto e la sua aspettativa di vita [1]. L'obesità può essere ricondotta a diversi fattori eziologici, che si possono dividere in fattori genetici, i quali inducono alterazioni del comportamento alimentare e/o del consumo energetico e fattori ambientali, di tipo psico-sociale ed economico-culturale [2]. I soggetti obesi si differenziano tra di loro non solo per la quantità di tessuto adiposo accumulato, ma anche per la distribuzione regionale di tale tessuto all'interno del corpo. Tale concetto risulta fondamentale se si considera che la distribuzione addominale del tessuto adiposo a livello centrale (obesità androide od addominale o viscerale) rappresenta un importante fattore di rischio per altre patologie, che impattano quindi sul benessere del soggetto.

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  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), inventato da Adolph Quetelet nel 1832, ma introdotto da parte dell'OMS come misura universale per il riconoscimento dell'obesità e del rischio di comorbidità e mortalità soltanto alla fine del secolo scorso, su proposta dell'IOTF [3]. L'uso del BMI come surrogato della misura della percentuale di tessuto adiposo all'interno del corpo è giustificato dall'osservazione che il BMI correla bene con tale percentuale e che è fortemente dipendente dall'altezza del soggetto. Nei soggetti caucasici, un BMI di  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  corrisponde ad una percentuale di tessuto adiposo all'interno del corpo del 25% in un soggetto maschile giovane e del 35% in un soggetto femminile giovane [1]. Il limite del BMI è rappresentato dal fatto che esso non distingue tra il peso associato alla massa magra muscolare e quello associato al tessuto adiposo e per questo non tiene conto della composizione corporea legata al sesso, all'età ed all'etnia [3]. Di conseguenza, il BMI può essere utilizzato per stimare la prevalenza dell'obesità ed i rischi associati ad essa all'interno di una popolazione, ma non può spiegare in modo esaustivo la natura dell'obesità tra differenti individui e differenti popolazioni. I *cut-off* stabiliti per il sovrappeso ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) e per l'obesità ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) si basano su studi osservazionali condotti negli Stati Uniti ed in Europa sulla relazione tra

comorbidità, mortalità e BMI, tenendo conto che modifiche dei *cut-off* hanno importanti ripercussioni sulla prevalenza e sull'incidenza del fenomeno [3]. Nella pratica clinica, l'uso del BMI ha consentito importanti indagini epidemiologiche sulla prevalenza e sull'incidenza dell'obesità a livello mondiale, andando a sostituire le tabelle dei "pesi ideali" introdotte nel 1959 con il *Build and Blood Pressure Study* [4]. Oggi, l'OMS propone una classificazione dell'obesità e del rischio di comorbidità e mortalità in base a precisi intervalli di valore di BMI come mostrato dalla tabella 1 [5].

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

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificazione</b>
<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)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Rischio di comorbidità</b>
25-29,9	Nella media
30-34,9	Aumentato
35-39,9	Aumentato
>40	Aumentato

È importante ricordare che, sebbene il BMI venga considerato un forte predittore della mortalità globale, è possibile ottenere informazioni aggiuntive utilizzando altre misure antropometriche, come il rapporto vita/fianchi (*waist-hip ratio*, WHR), che identifica soggetti con un aumentato rischio di patologie obesità-correlate dovute all'accumulo di tessuto adiposo addominale. Oggi è universalmente accettato che un WHR alto (>1 negli uomini e >0,85 nelle donne) indica un accumulo di tessuto adiposo a livello centrale e che la misura della circonferenza vita rappresenta un indice della massa grassa addominale e del tessuto adiposo totale. Variazioni della circonferenza vita comportano cambiamenti nei fattori di rischio per malattie cardiovascolari e per altre patologie croniche, come il diabete mellito di tipo 2 (*non-insulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM), sebbene i rischi sembrano essere diversi tra le popolazioni [1]. Lo studio *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*, inserito all'interno del progetto MONICA

(multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) dell'OMS, dimostra che una circonferenza vita  $>94$  cm negli uomini ed una circonferenza vita  $>80$  cm nelle donne rappresenta un *cut-off* sopra il quale i rischi per la salute aumentano in maniera tale da richiedere il consulto medico e la perdita di peso [5]. È noto da tempo che l'obesità in quanto tale costituisce una minaccia per la salute. Essa si associa a numerose comorbidity e complicanze, ad una peggiore qualità della vita, ad una maggiore probabilità di disabilità e mortalità e ad un aumento delle spese sanitarie [6]. La mortalità a 5-10 anni raddoppia nei soggetti gravemente obesi rispetto ai normopeso in entrambi i sessi [7]: gli obesi gravi vivono 8-10 anni di meno rispetto agli individui normopeso, con un aumento della mortalità precoce di circa il 30% ogni 15 kg di eccesso ponderale [8]. I soggetti con un BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> hanno 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 e la mortalità legata a sindromi coronariche sale del 30% per ogni incremento di 5 unità di BMI. Inoltre, il sovrappeso durante l'adolescenza espone il soggetto ad un rischio aumentato del 130% di mortalità legata a sindromi coronariche in età adulta [9].

Oltre al rischio di mortalità precoce, le principali patologie associate al sovrappeso ed all'obesità sono le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie (ipercolesterolemia mista, con alti livelli sierici di LDL, *low-density lipoproteins*, di VLDL, *very low-density lipoproteins* e di trigliceridi, con una modesta riduzione delle HDL, *high-density lipoproteins* [10], l'insulino-resistenza, il diabete mellito di tipo 2, le malattie della colecisti, la dispnea, la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (*obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS), l'osteoartrite, il dolore lombare, le alterazioni muscolo-scheletriche croniche, l'iperuricemia e la gotta, alcuni tipi di neoplasie, soprattutto quelle ormono-sensibili (neoplasie della mammella nelle donne in menopausa e neoplasie dell'endometrio) e quelle dell'intestino crasso, la sindrome dell'ovaio policistico, l'infertilità, le anomalie fetali associate all'obesità materna e vari problemi psicosociali, con valori diversi di rischio relativo per quanto riguarda i Paesi industrializzati, di cui abbiamo i dati. Un rischio relativo (RR)  $\geq 3$  si evidenzia per le dislipidemie, l'insulino-resistenza, il diabete mellito di tipo 2, le malattie della colecisti, la dispnea e la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, mentre si osservano un RR tra 2 e 3 per le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, l'osteoartrite, l'iperuricemia e la gotta ed un RR tra 1 e 2 per il dolore lombare, le neoplasie, la sindrome dell'ovaio policistico, l'infertilità e le anomalie fetali associate all'obesità materna. L'obesità androide è maggiormente correlata ai rischi ora elencati rispetto a quella ginoide, che ha una distribuzione del tessuto adiposo più periferica, e rappresenta inoltre un

fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2, le neoplasie della mammella e la morte prematura [1].

La tabella 2 mostra le principali ripercussioni dell'eccesso di tessuto adiposo rispetto a vari apparati.

**Tabella 2. Effetti dell'eccesso di tessuto adiposo**

<b>Area</b>	<b>Ripercussioni</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

Oggi il più alto RR a lungo termine è legato al diabete mellito di tipo 2 (RR 12,4 nelle donne e 6,74 negli uomini) [11]. Nei pazienti obesi, vi è un quadro di infiammazione cronica di basso grado, coinvolto nell'insulino-resistenza: infatti, l'infiammazione inibisce il segnale che l'insulina fornisce a livello degli adipociti e degli epatociti, con un conseguente rischio di sviluppare un diabete mellito di tipo 2 [12]. Negli ultimi decenni, si è cercato di raccogliere in un unico *cluster* i fattori di rischio che conducono a sviluppare con maggiore probabilità il diabete mellito di tipo 2 e le patologie cardiovascolari e/o cerebrovascolari, con conseguente aumento della mortalità. Questo *cluster* prende oggi il nome di sindrome metabolica ed è stato identificato come una patologia a sé stante con un proprio codice ICD-

10 (*International Classification of Diseases*). La sindrome metabolica è stata definita secondo una serie di criteri stabiliti nel 2006 dall'*International Diabetes Federation* (IDF), che ha calcolato che circa il 20-25% della popolazione adulta mondiale presenta tale sindrome, con un rischio raddoppiato di morte ed un rischio triplicato di cardiopatia ischemica rispetto alla popolazione non affetta dalla sindrome. Inoltre, essa espone ad un rischio aumentato di cinque volte rispetto ai soggetti non patologici di sviluppare un diabete mellito di tipo 2, che rappresenta la quarta/quinta causa di morte nei Paesi sviluppati e che attualmente interessa 230 milioni di soggetti in tutto il mondo (ogni anno, complessivamente 3,2 milioni di pazienti diabetici muoiono per le complicanze della malattia). Anche se l'eziologia di tale sindrome non è ancora pienamente conosciuta, l'obesità addominale e l'insulino-resistenza sono ritenuti importanti fattori causali.

La sindrome metabolica viene quindi diagnosticata in base ai seguenti requisiti:

- Obesità addominale, misurata come circonferenza vita, >94 cm per gli uomini europei e >80 cm per le donne europee oppure BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- Almeno 2 tra i seguenti criteri:
  - trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl o 1,7 mmol/l;
  - colesterolo HDL <40 mg/dl o 1,03 mmol/l per gli uomini e <50 mg/dl o 1,29 mmol/l per le donne;
  - ipertensione arteriosa, con valori di pressione sistolica  $\geq 130$  mmHg e di pressione diastolica  $\geq 85$  mmHg;
  - glicemia venosa a digiuno  $\geq 100$  mg/dl o 5,6 mmol/l [13].

Il *Framingham Heart Study* rappresenta uno studio prospettico che ha arruolato dal 1948 soggetti in sovrappeso ed obesi tra i 35 ed i 75 anni confrontati rispetto ad un gruppo di soggetti normopeso, per definire, dopo un follow-up di 44 anni, la relazione tra BMI e sviluppo di malattie cardiovascolari. Sia i pazienti in sovrappeso che quelli obesi hanno mostrato un aumentato rischio di ipertensione arteriosa in entrambi i sessi, con un valore di RR di 1,5-1,7 nei soggetti in sovrappeso e di 2,2-2,6 in quelli obesi. In contrasto con le scoperte relative all'ipertensione arteriosa, solo una piccola percentuale di pazienti ha presentato un'ipercolesterolemia attribuibile al sovrappeso ed all'obesità, in parte perché valori sierici di colesterolo totale  $\geq 240$  mg/dl erano già spesso presenti all'inizio dello studio.

L'incidenza di diabete mellito di tipo 2 è risultata aumentata nei maschi in sovrappeso e nei soggetti obesi di entrambi i sessi, ma non nelle donne in sovrappeso, cosa che suggeriva un potenziale ruolo protettivo da parte degli ormoni sessuali. Per quanto riguarda gli eventi

cardiovascolari, l'aumento di tessuto adiposo all'interno del corpo correlava fondamentalmente con l'angina pectoris e le sindromi coronariche, ma i rischi relativi erano maggiori negli uomini in sovrappeso (RR di 1,21 vs un RR di 1,20 nelle donne in sovrappeso) e nelle donne obese (RR di 1,64 vs un RR di 1,46 negli uomini obesi), per cui risultavano di fondamentale importanza la prevenzione ed il trattamento precoce delle condizioni di moderato accumulo di tessuto adiposo [14].

Il rapporto dell'*American Heart Association (AHA) Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism* del 2004 rivaluta la relazione tra obesità e sistema cardiovascolare, definisce gli effetti della perdita di peso sui fattori di rischio legati alle sindromi coronariche e sulle sindromi coronariche in sé e fornisce linee guida pratiche sulla gestione del peso per una corretta assistenza sanitaria del paziente in sovrappeso/obeso in termini cardiovascolari.

Questo perché l'obesità, soprattutto l'obesità grave, si associa ad alterazioni della struttura e della funzione cardiache, con una severità del difetto che correla con la gravità e la durata dell'obesità stessa. L'obesità comporta infatti un aumento della volemia e della gittata cardiaca ed una diminuzione delle resistenze periferiche totali, per cui aumentano le pressioni di riempimento ventricolare e la tensione parietale, con conseguenti disfunzione diastolica ed ipertrofia del ventricolo sinistro. A ciò, si possono aggiungere le alterazioni del cuore di destra, che si combinano con quelle del cuore di sinistra, la possibile tromboembolia polmonare ricorrente, l'OSAS e quadri di ipoventilazione e persino la deposizione di tessuto adiposo all'interno del setto interatriale [9].

Lo studio condotto dalla *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), un organo che valuta lo stato di salute e quello nutrizionale dei bambini e degli adulti negli Stati Uniti, attraverso il *National Center for Health Statistics* (NCHS), parte del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCP), ha arruolato nell'arco di tempo compreso tra il 1999 ed il 2004 uomini e donne in sovrappeso/obesi, per definire la prevalenza di ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica, sulla base della gravità dell'accumulo di tessuto adiposo all'interno del corpo.

I risultati hanno dimostrato che, all'aumentare della condizione di sovrappeso e di obesità, la prevalenza di tali patologie aumenta e che i soggetti obesi, confrontati con una popolazione di riferimento normopeso, mostrano un *odds ratio* (OR) di 4,8 per l'ipertensione arteriosa, di 2,2 per le dislipidemie, di 5,1 per il diabete mellito di tipo 2 e di 2 per la sindrome metabolica. Tali risultati hanno avuto importanti implicazioni sulle misure di prevenzione e sul trattamento non chirurgico e chirurgico del sovrappeso e dell'obesità [15].

Per quanto riguarda le dislipidemie, il principale effetto della sovranutrizione sul metabolismo delle lipoproteine è quello di stimolare la produzione di VLDL ricche di colesterolo e trigliceridi da parte del fegato. Di conseguenza, per i pazienti che hanno un preesistente difetto nella lipolisi dei trigliceridi contenuti nelle VLDL, l'obesità si associa ad un quadro di ipertrigliceridemia, mentre, per i pazienti che hanno un'alterazione della *clearance* epatica delle LDL, che derivano dalle *intermediate-density lipoproteins* (IDL) e trasportano al fegato esteri del colesterolo, l'obesità si associa ad un quadro di ipercolesterolemia. Entrambi questi effetti possono essere spiegati dalla sovrapproduzione epatica delle VLDL, dovuta all'obesità e dalla combinazione con un difetto genetico nella lipolisi dei trigliceridi contenuti nelle VLDL o nella *clearance* epatica delle LDL. Invece, il meccanismo attraverso il quale l'obesità causerebbe una diminuzione delle HDL, che contengono soprattutto colesterolo, è ancora incerto, sebbene un aumento del tessuto adiposo nel corpo possa promuovere una rimozione di tali lipoproteine.

Inoltre, l'obesità raddoppia anche il rischio di calcoli colesterinici della colecisti, per il deficit della secrezione epatica degli acidi biliari e per la tendenza alla formazione di cristalli di colesterolo nella bile, dovuta alla sovranutrizione [10].

Occorre, però, sempre ricordare che le evidenze scientifiche che correlano obesità e problemi di salute derivano da studi prospettici o da studi di prevalenza nell'ambito di una certa popolazione, in cui possono sorgere problemi sulle conseguenze del peso eccessivo per l'uso di *cut-off* diversi di BMI per definire l'obesità e per la presenza di condizioni mediche coinvolte nello sviluppo dell'obesità che fanno da fattori confondenti sugli effetti dell'obesità stessa [1].

È interessante infine analizzare quello che gli esperti definiscono obesi metabolicamente sani, cioè privi di fattori di rischio cardiovascolari e metabolici e delle relative comorbidità. Non esiste una definizione formale dell'obesità metabolicamente sana (*metabolically healthy obesity*, MHO o *metabolically benign obesity*), ma essa si caratterizza per un fenotipo con un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> in assenza degli elementi che denotano la sindrome metabolica e con un indice HOMA (*homeostatis model assessment*), espressione dell'insulino-resistenza,  $< 2,5$ . La prevalenza dei soggetti obesi con tale fenotipo è compresa tra il 10 ed il 30% [16]. Un recente studio ha concluso che l'obesità in assenza di alterazioni metaboliche rappresenta in realtà una condizione fenotipica rara e che l'obesità sia associata ad un aumento del rischio in termini di mortalità globale, indipendentemente dal fatto che i pazienti obesi presentino insulino-resistenza od altri fattori di rischio metabolici.

Pertanto, il controllo del peso dovrebbe continuare ad essere il target terapeutico per ridurre comorbidità e mortalità in tutti gli individui obesi [17].

Le attuali evidenze scientifiche mostrano un aumento allarmante dei quadri di sovrappeso e di obesità a livello mondiale, sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, sia tra i bambini che tra gli adulti. L'obesità rappresenta quindi un problema di salute pubblica. Il problema dell'obesità è talmente preoccupante che l'OMS parla di *globesity* per descrivere il fenomeno. Guardando i dati forniti dall'OMS, risulta che complessivamente, nel 2014, il 39% dei soggetti di età  $\geq 18$  anni è in sovrappeso, che il 13% dei soggetti di età  $\geq 18$  anni è obeso, che il BMI medio è di 24 kg/m<sup>2</sup> e che l'obesità è maggiormente diffusa nel sesso femminile [1].

Per quanto riguarda l'Italia, secondo il rapporto *Osservasalute 2015*, nel 2014, più di un terzo della popolazione adulta è in sovrappeso (36,2%), una persona su dieci è obesa (10,2%) e, complessivamente, il 46,4% dei soggetti italiani di età  $\geq 18$  anni è in eccesso ponderale. Come negli anni precedenti, le differenze sul territorio confermano un gap tra Nord e Sud, per cui le regioni meridionali presentano una prevalenza più alta di soggetti in sovrappeso (Campania 41,5%, Calabria 39,6% e Puglia 39,4%) ed obesi (Molise 14,6%, Abruzzo 13,1% e Puglia 11,9%) rispetto a quelle settentrionali (28,5% di individui in sovrappeso nella Provincia autonoma di Trento e 31,5% in Valle d'Aosta, 7,5% di individui obesi nella provincia autonoma di Trento e 8,1% nella provincia autonoma di Bolzano).

Analizzando i dati per specifiche fasce di età, emerge che la percentuale di popolazione in condizioni di eccesso ponderale cresce all'aumentare dell'età e, in particolare, il sovrappeso passa dal 14,9% nella fascia di età compresa tra i 18 ed i 24 anni al 46,5% in quella tra i 65 ed i 74 anni, mentre l'obesità dal 2,4% al 15,7% per le stesse fasce di età. Inoltre, l'eccesso di peso interessa maggiormente gli uomini rispetto alle donne (sovrappeso 44,8% vs 28,2%; obesità 10,8% vs 9,7%). In entrambi i generi, la fascia di età maggiormente colpita è sempre quella compresa tra i 65 ed i 74 anni di età [18].

Inoltre, a livello mondiale, il numero di bambini di età  $\leq 5$  anni in sovrappeso od obeso è passato da 31 milioni nel 1990 a 41 milioni nel 2014, con un aumento della prevalenza dal 4,8% al 6,1%, soprattutto nei Paesi a basso-medio reddito. In Italia, nel 2014, la quota di bambini con un eccesso ponderale è pari al 30,7% (20,9% in sovrappeso e 9,8% obesa, di cui un 2,2% di obesi gravi), con una leggera diminuzione del fenomeno rispetto agli anni precedenti [1].

L'obesità rappresenta una patologia multifattoriale estremamente complessa, per cui sono stati disegnati vari modelli terapeutici proponibili, interdisciplinari e

multidimensionali, considerando che attualmente non esiste una strategia monodirezionale efficace, soprattutto nel lungo termine. L'obesità, insieme a tutte le condizioni morbose che vi si associano, richiede 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 ed il cui effetto sia efficace e duraturo. Vi sono terapie conservative, di prima linea, che vanno dalla prescrizione dietetica, all'intervento sul comportamento alimentare, sull'attività fisica e sullo stile di vita fino all'uso di farmaci e terapie di tipo chirurgico.

L'intervento sulla dieta resta ancora oggi il cardine della terapia dell'obesità e si propone come obiettivo la riduzione dell'introito alimentare. In generale, il decremento ponderale non può essere considerato il principale target del trattamento dell'obeso, perché la stabilizzazione del peso nel tempo è vincolato all'educazione alimentare del paziente, all'aderenza terapeutica (inversamente proporzionale all'entità della modifica dello stile di vita) ed all'apprendimento dell'autogestione della patologia, considerando che la percezione delle conseguenze di sovrappeso ed obesità variano da caso a caso, per cui un *counseling* adeguato migliora la perdita di peso nel lungo termine in almeno 1/3 dei pazienti.

La terapia non farmacologica del sovrappeso e dell'obesità va indirizzata pertanto alla correzione di errate abitudini alimentari ed alla ripresa di un'attività fisica adeguata e compatibile con le condizioni cliniche del paziente: secondo le raccomandazioni della Società Italiana dell'Obesità (SIO) e dell'Associazione Dietetica Italiana (ADI), l'intervento di correzione dell'obesità deve mirare alla riduzione del 10% del peso iniziale, soprattutto nel caso di franco sovrappeso o di obesità di I° o II° grado, in un tempo di 4-6 mesi, con una riduzione del peso iniziale >10% solo nel caso di obesità di III° grado. La restrizione dietetica deve essere valutata in base al dispendio energetico del paziente, dal quale si dovrebbero sottrarre 500-1000 kcal, per una riduzione settimanale di circa 0,45-0,9 kg di peso, senza mai prescrivere a pazienti ambulatoriali diete ipocaloriche con un apporto giornaliero inferiore alle 1300 kcal [19]. Una perdita di peso intenzionale comporta marcati miglioramenti per quanto riguarda il rischio cardiovascolare (anche se si sa ancora poco circa la riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità associata a patologie cardiovascolari), l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, il diabete mellito di tipo 2 e la funzione ovarica [1]. La sensibilità all'insulina e di conseguenza il metabolismo glicidico migliorano rapidamente all'inizio di una dietoterapia e continuano a migliorare proseguendo con essa. Inoltre, la perdita di peso legata alla terapia dietetica riduce sia la pressione sistolica che la pressione diastolica, aiuta a prevenire l'ipertensione arteriosa nei soggetti obesi e mantiene il corretto tono parasimpatico a livello cardiaco, a condizione che il peso ottenuto

venga mantenuto nel tempo. Infine, la perdita di peso influisce positivamente sulla struttura e sulla funzione cardiache e sulla meccanica respiratoria, favorendo la corretta escursione toracica durante gli atti respiratori [9].

Il secondo pilastro del trattamento dell'obesità è l'intervento sullo stile di vita, il cui obiettivo è quello di aumentare il consumo energetico in modo equilibrato, per gli effetti che si ripercuotono sullo stato generale di salute, in termini fisici e psicologici, con una riduzione del rischio di patologie psichiatriche, dell'incidenza delle patologie cardiovascolari, del diabete mellito di tipo 2, di fratture dell'anca ed una diminuzione della mortalità globale, agendo in misura importante sulla forma fisica cardiorespiratoria o *cardiorespiratory fitness*, CRF, definita come la capacità dei sistemi circolatorio, respiratorio e muscolare di rifornire ossigeno durante un'attività fisica sostenuta e definita sulla base dei MET [19].

Secondo le raccomandazioni 2012-2013 della SIO e dell'ADI, per la prevenzione di un incremento ponderale significativo (>3% del peso corporeo), in una persona adulta, sono consigliati almeno 150-250 minuti a settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata, corrispondenti ad un dispendio energetico di 1200-2000 kcal. In generale, secondo tali raccomandazioni, in una persona adulta, sono consigliati almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata oppure 75 minuti di attività fisica aerobica di intensità vigorosa od una combinazione equivalente di attività fisica aerobica moderata e vigorosa.

Il trattamento farmacologico dell'obesità è ancora oggi oggetto di dibattito e, vista la scarsità di dati, nessun farmaco viene utilizzato in maniera routinaria in tale senso, tenendo conto che la patologia è multifattoriale e complessa. La farmacoterapia è approvata in caso di BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o di BMI compreso tra 27 kg/m<sup>2</sup> e 29,99 kg/m<sup>2</sup> in presenza di una patologia obesità-correlata ed in assenza di controindicazioni all'uso di tali farmaci. Anche se negli ultimi 25 anni sono stato studiati più di 120 farmaci per il trattamento dell'obesità, l'unico approvato negli Stati Uniti ed in Europa per l'utilizzo a lungo termine dal 1998 è l'Orlistat, un inibitore irreversibile delle lipasi pancreatiche, in grado di ridurre l'assorbimento intestinale dei lipidi del 30%, con un calo ponderale di circa 3 kg a 1 anno [20], con benefici in termini di rischio cardiovascolare (riduzione della glicemia, della pressione arteriosa e del colesterolo LDL) e con effetti avversi limitati all'apparato gastrointestinale (dispepsia, dolore addominali, flatulenza e diarrea) [21].

La SIO e l'ADI raccomandano l'uso dell'Orlistat oltre i 3 mesi solo se si è verificata una riduzione del peso  $\geq 5\%$  dall'inizio della terapia farmacologica, discutendo con il paziente circa l'utilizzo oltre i 12 mesi [19].

La FDA ha approvato nel 2015 l'utilizzo di Saxenda (liraglutide iniezione sc 3 mg 1 volta al giorno) per la gestione cronica del peso in aggiunta alla dietoterapia ed 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. La sicurezza e l'efficacia del farmaco nella gestione del peso sono state valutate attraverso 4 studi randomizzati di fase 3 (studi SCALE, *Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence*) alcuni dei quali hanno già fornito risultati incoraggianti sulla riduzione del peso e sugli *outcome* secondari proposti [22].

## 2. Chirurgia bariatrica

In considerazione del possibile insuccesso delle terapie conservative, il ricorso alla chirurgia bariatrica (dal greco βαρύς = pesante) può diventare necessario in determinate condizioni. Oggi, le tecniche operatorie si sono affinate ed il trattamento chirurgico è estremamente diffuso, visto che l'epidemiologia dell'obesità è in continuo aumento, che l'obesità si associa a numerose comorbidità e ad un aumento della mortalità, che spesso mancano dati circa gli effetti a lungo termine delle terapie non chirurgiche e che negli ultimi decenni si sono diffuse le tecniche laparoscopiche. Sebbene molti pazienti riescano ad ottenere temporanei risultati nell'ambito delle comorbidità mediche e psicologiche dell'obesità con le terapie conservative, tali miglioramenti vengono spesso sminuiti dalla ripresa del peso.

Al contrario, le procedure di chirurgia bariatrica producono una perdita di peso compresa 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 [23] mentre i pazienti trattati basandosi sulla modifica dello stile di vita e sulla psicofarmacologia riprendono dal 30 al 35% dei kg persi nel primo anno dopo l'inizio della terapia e, dopo circa 5 anni, il 50% dei pazienti ha riacquisito il peso originario [24].

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 [25]. In generale, esistono tre tipologie di intervento bariatrico: gli interventi di tipo restrittivo si basano sulla riduzione del volume della tasca gastrica, provocando così una sensazione di sazietà precoce, gli interventi di tipo malassorbitivo implicano il confezionamento di un *bypass* chirurgico che escluda una porzione del tratto enterico dal transito degli alimenti, riducendo in questo modo l'assorbimento dei nutrienti, mentre gli interventi di tipo misto apportano entrambe le modifiche dell'apparato digerente [26].

Alla prima categoria appartengono tecniche come la gastroplastica verticale, il bendaggio gastrico regolabile e la *sleeve gastrectomy*, mentre alla seconda tecniche come la diversione biliopancreatica. Il *bypass* gastrico rappresenta invece un intervento di tipo misto. Il palloncino intragastrico (o *Bioenterics Intragastric Balloon*, BIB), introdotto per via endoscopica in sedazione profonda e rimosso dopo 6-12 mesi, è considerato parte delle

terapie conservative: esso rappresenta una protesi in silicone, che causa un temporaneo senso artificiale di riempimento gastrico, con conseguente restrizione calorica e calo ponderale. In alcuni casi, esso viene ancora proposto come mezzo per ottenere un calo ponderale pre-operatorio in pazienti gravemente obesi ad altissimo rischio anestesilogico candidati alla chirurgia bariatrica o ad altra chirurgia [27].

Il numero delle procedure bariatriche negli anni è aumentato notevolmente: in Italia, nel 2008, dai dati della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB) emerge che 1,5 milioni di pazienti potrebbero giovare del duraturo e notevole calo ponderale indotto dalla chirurgia, con una riduzione delle comorbidità e della mortalità obesità-correlate, un miglioramento della qualità della vita ed una diminuzione della spesa sanitaria, ma che solo 10 000 pazienti gravemente obesi intraprendono annualmente questo percorso [7].

Si registra nel nostro paese un aumento di tale approccio terapeutico, eseguito nella maggior parte dei casi in laparoscopia da 5974 interventi nel 2008 a 11 483 nel 2015, di cui 5594 *sleeve gastrectomy* (49%), 2 406 bendaggi gastrici (21%), 1 912 *bypass* gastrici (17%) e 143 diversioni biliopancreatiche (1%) [7].

Non tutti i soggetti obesi sono candidabili all'intervento bariatrico: i requisiti necessari, in accordo con le indicazioni europee [28] ed italiane [29] sono:

- BMI >40 kg/m<sup>2</sup> oppure 35 ≤ BMI <40 kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e duratura perdita di peso ottenuta con la chirurgia;
- Età compresa tra i 18 ed i 60 anni;
- Documentati fallimenti di precedenti terapie conservative adeguate (mancato od insufficiente calo ponderale, scarso o mancato mantenimento a lungo termine della perdita di peso);
- Motivazione e corretta informazione del paziente rispetto all'opzione chirurgica ed al successivo *follow-up*.

Il BMI ha un ruolo fondamentale nella selezione dei pazienti eleggibili: il valore di riferimento è quello iniziale, precedente agli effetti delle cure già intraprese e non quello calcolato prima dell'intervento, per avere una corretta stima del BMI massimo raggiunto dal soggetto. Per quanto riguarda i pazienti con BMI compreso tra 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, il trattamento chirurgico resta proponibile, ma i criteri d'accesso diventano più stringenti.

Occorre, infatti, che l'eccesso di peso si accompagni alla presenza di comorbidità quali patologie cardiorespiratorie o del metabolismo, gravi malattie osteoarticolari od invalidanti problemi psicologici che possano giovare della riduzione ponderale indotta dall'intervento.

In particolare modo, il diabete mellito di tipo 2 può costituire una speciale indicazione alla chirurgia bariatrica, con lo scopo di ottenere un compenso metabolico ottimale ed una riduzione del rischio cardiovascolare nei casi in cui ciò non sia raggiungibile attraverso le sole strategie mediche, nell'ambito sempre di studi controllati di lungo periodo.

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 [1]. Le principali tecniche chirurgiche sono rappresentate da:

#### - **Gastroplastica verticale**

Tecnica che consiste nella creazione di una tasca gastrica prossimale di piccole dimensioni (circa 15 ml) in comunicazione con il resto dello stomaco attraverso uno stretto orifizio (neopiloro), il cui diametro è reso fisso dal posizionamento di una banderella di polipropilene. L'aggettivo verticale indica che si interviene sulla piccola curvatura dello stomaco, utilizzando cucitrici meccaniche apposite oppure strumenti in grado di tagliare e cucire contemporaneamente, determinando una separazione netta dallo stomaco rimanente. L'obiettivo è quello di rallentare lo svuotamento gastrico e causare un senso di sazietà precoce, con una riduzione dell'eccesso ponderale del 60-70%, anche se il mantenimento della riduzione del peso a lungo termine dipende in gran parte dal comportamento alimentare del paziente e, in molti casi, si ha un recupero ponderale [30].

#### - **Bendaggio gastrico regolabile**

Tecnica di chirurgia bariatrica che consiste nell'inserimento, a livello della parte superiore dello stomaco, in regione sottocardiale, di un anello di silicone insufflabile, collegato ad un serbatoio sottocutaneo in sede addominale, che permette la regolazione del calibro del bendaggio e, quindi, il suo effetto terapeutico, attraverso l'iniezione e la rimozione di soluzione fisiologica sterile [30].

L'obiettivo è quello di ottenere una tasca gastrica di circa 25 ml, in comunicazione con il resto dello stomaco attraverso un orifizio regolabile, anche in sede post-operatoria: il senso di sazietà precoce riduce la quantità di cibo introdotta. Questa tecnica consente una perdita del 40-50% dell'eccesso ponderale, migliorando notevolmente la qualità della vita. Inoltre, essa non modifica in maniera definitiva l'anatomia e quindi è completamente reversibile, ma sono necessarie una corretta rieducazione alimentare del paziente ed una terapia integrativa in caso di deficit nutrizionali, visto che il mantenimento della riduzione del peso a lungo termine è variabile e dipende in gran parte dal comportamento alimentare del paziente stesso [31]. La maggior parte degli studi mostra che il bendaggio gastrico regolabile rappresenta una tecnica efficace e sicura, con la più bassa mortalità operatoria nell'ambito della chirurgia bariatrica (<0,1%) [32].

#### - *Sleeve gastrectomy*

La storia di tale tipo di intervento nasce nel 1990 con una modificazione operata da Marceau sulla diversione biliopancreatica classica di Scopinaro; nel 1999, la *sleeve gastrectomy* viene eseguita da M. Gagner come prima parte di un intervento di *duodenal switch* in un caso di obesità severa con alterazioni cardiorespiratorie e, quindi, inizialmente concepita come primo momento operatorio, seguito poi da *bypass* gastrico o da *duodenal switch*, allo scopo di ridurre i tassi di mortalità e complicanze e poi vista anche come intervento di chirurgia bariatrica indipendente nel 2000, visto il notevole calo ponderale nel breve termine, anche se mancano ancora i dati a lungo termine [30].

In pratica, tale tecnica chirurgica prevede la rimozione verticale dei 2/3 dello stomaco (80-90% di tessuto) lungo la grande curvatura, partendo dall'antro, a livello dell'angolo di His, in posizione opposta al nervo di Latarjet (ramo gastrico del nervo vago), utilizzando suturatrici meccaniche.

La prima parte dell'intervento consiste nell'andare ad isolare i vasi sanguigni che arrivano alla grande curvatura gastrica, attraverso la sezione dei legamenti gastrocolico e gastrosplenico vicini allo stomaco: in questo modo, la grande curvatura gastrica può essere completamente liberata dalla parte sinistra del diaframma, per ottenere una rimozione completa del fondo gastrico, responsabile della secrezione della ghrelina.

La seconda parte, invece, si basa sulla resezione longitudinale che dà allo stomaco rimanente una forma tubulare a manica. Un sondino nasogastrico è utilizzato per ottenere una precisa calibrazione ed evitare la stenosi della gastroplastica. Il rationale nel cominciare

la gastrectomia più vicini al piloro e nell'utilizzare sonde dal diametro più piccolo è di aumentare le caratteristiche restrittive dell'intervento.

L'obiettivo dell'intervento è quindi quello di ridurre drasticamente la quantità di cibo che può essere ingerita, provocando un senso di sazietà precoce. Accanto a questo effetto, la rimozione completa del fondo gastrico si accompagna ad una perdita della ghrelina, ormone peptidico coinvolto nella regolazione dell'appetito e prodotto dalle cellule parietali all'interno delle ghiandole gastriche del fondo stesso. La ghrelina funziona come potente orossizzante, capace di stimolare l'appetito agendo sui propri recettori a livello ipotalamico/ipofisario, con una concentrazione plasmatica che risulta essere massima all'inizio del pasto.

Con la *sleeve gastrectomy* si ottiene un calo dell'eccesso ponderale di circa il 60%, che va comunque associato alla corretta rieducazione alimentare del paziente e, se necessario, alla terapia suppletiva, con l'assunzione continuativa di un multivitaminico per os, considerando soprattutto il deficit di vitamina B12 a lungo termine [19].

Alcuni vantaggi di tale tipo di intervento irreversibile sono la semplicità e la rapidità d'esecuzione, la bassa mortalità operatoria (0,2%, specificamente sostenuta dalla creazione di fistole lungo la sutura gastrica), l'assenza di materiale esterno (necessario invece nel bendaggio gastrico regolabile), il mantenimento della continuità gastrointestinale, che riduce al minimo il rischio di mal digestione e malassorbimento e la possibilità di convertire in un secondo tempo tale approccio chirurgico in altre modalità di tipo bariatrico (*bypass* gastrico o *duodenal switch*), soprattutto a distanza di 6-12 mesi, quando vi è la possibilità che lo stomaco residuo si deformi e che si riespanda [33].

Oltre ai rischi legati all'eventuale ridilatazione gastrica ed all'insorgenza di reflusso gastroesofageo, la principale complicanza di interesse chirurgico è la formazione di fistole, che si presentano in circa il 2,4% dei pazienti secondo una recente analisi sistematica (il rischio è del 2,9% dei soggetti con BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> e del 2,2% nei soggetti con BMI < 50 kg/m<sup>2</sup>). Un'altra complicanza chirurgica possibile è la stenosi a livello dell'incisura gastrica, causa di occlusione, che si manifesta con disfagia per i solidi, seguita da quella per i liquidi, ipersalivazione e vomito.

Il trattamento endoscopico con la dilatazione attraverso l'uso di un palloncino è oggi il trattamento preferenziale di tale evenienza. In ogni caso, si consiglia di mantenere una certa distanza tra l'incisura gastrica e la sonda, che, secondo molti autori, dovrebbe avere un valore di 36 Fr. Se la stenosi persiste nonostante il trattamento endoscopico, è consigliato procedere con un approccio laparoscopico con una gastrotomia longitudinale laterale, fino

alla conversione dell'intervento in *bypass* gastrico. Alcune eccezioni giustificano l'utilizzo della *sleeve gastrectomy* come procedura unica: malattie infiammatorie gastrointestinali, in cui il *bypass* intestinale non è consigliabile ed il trapianto d'organi, in cui il *bypass* intestinale può interferire con l'assorbimento dei farmaci chemioterapici [34].

- **Diversione biliopancreatica e variante con *duodenal switch***

Questo tipo di procedura fu sviluppata da Scopinaro per mantenere la componente malassorbitiva dell'ormai abbandonato *bypass* digiuno ileale, eliminando la lunga ansa cieca che contribuiva a dare la maggior parte delle complicanze di tale approccio chirurgico. Tale intervento è in assoluto il più efficace tra le procedure bariatriche, perché comporta mal digestione ed un malassorbimento dei principi nutritivi, con una diminuzione della superficie assorbente effettivamente utilizzata.

I risultati in termini di riduzione ponderale sono valutabili intorno al 65-75% dell'eccesso di peso e vengono mantenuti a lungo termine, facendo della diversione biliopancreatica un intervento adatto a pazienti con BMI >50 kg/m<sup>2</sup> o con diabete mellito di tipo 2 od ipercolesterolemia o con disturbi del comportamento alimentare (*binge eating*) o che abbiano riacquisito peso dopo altri approcci bariatrici. La modificazione della secrezione degli ormoni dell'asse enterobiliopancreatici permette uno spiccato miglioramento del compenso metabolico dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Una variante della diversione biliopancreatica classica secondo Scopinaro è quella con *duodenal switch*, che consiste nella resezione gastrica verticale della grande curvatura come nella *sleeve gastrectomy*, con risparmio del piloro e dei primi 3-4 cm del duodeno, con la realizzazione di un'anastomosi alimentare duodenodigiunale e subpilorica, invece che gastrodigiunale, in modo da garantire l'assorbimento del calcio e del ferro.

La diversione biliopancreatica con *duodenal switch* rappresenta la più complessa procedura bariatrica, che richiede una tempistica di circa 60-120 minuti in più rispetto al *bypass* gastrico e si associa ad un più alto tasso di morbidità e mortalità operatoria (rispettivamente 15-38% e 0,9-8%). La fistola lungo l'anastomosi si riscontra come complicanza chirurgica precoce (entro i primi 30 giorni post-operatori) nell'1-3% dei pazienti e viene trattata come la fistola gastrica in caso di *sleeve gastrectomy*.

Possibili complicanze chirurgiche tardive sono il laparocele (10% dei casi), la stenosi dell'anastomosi, l'ulcera peptica post-anastomotica (3%) e l'occlusione intestinale da aderenze ed ernie interne (1%), che richiedono spesso una soluzione chirurgica, endoscopica, laparoscopica o laparotomica [7].

### - **Bypass gastrico su ansa a Y secondo Roux**

L'intervento 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 [19].

Inoltre, secondo i dati americani, la lunghezza dell'ansa a Y secondo Roux dovrebbe comunque superare i 60 cm per evitare l'insorgenza di reflusso biliare. Oggi, la tecnica chirurgica è standardizzata, anche se sono possibili alcune varianti che riguardano l'esecuzione della gastro-digiuno-anastomosi e la posizione dell'ansa a Y secondo Roux [30].

I risultati in termini di calo ponderale sono valutabili intorno al 55-65% dell'eccesso di peso e spesso vengono mantenuti a lungo termine: secondo uno studio pubblicato sul *Journal of American Medical Association* nel 2012, il 94 ed il 76% dei pazienti operati mantengono almeno il 20% dei kg persi a 2 ed a 6 anni dall'intervento [19,35]. Livelli dell'incertina GLP-1 post-prandiali aumentano notevolmente dopo l'esecuzione del *bypass* gastrico, sia per l'esclusione duodenale dal transito alimentare, sia per la precoce esposizione degli alimenti non digeriti e dei liquidi a livello ileale, con un effetto positivo sulla secrezione dell'insulina in risposta ad un carico di glucosio e, quindi, sulla tolleranza glicidica ed un miglioramento evidente del diabete mellito di tipo 2, con una remissione della patologia nel 62% dei casi a 6 anni dall'intervento, secondo uno studio pubblicato sul *Journal of the American Association* nel 2012 [35]. Va inoltre ricordato che il GLP-1 non ha solo un effetto insulinotropico, associato ad un'inibizione della secrezione del glucagone, ma diminuisce l'appetito a livello centrale (nucleo arcuato ipotalamico) e, per l'arrivo precoce di alimenti non digeriti e di liquidi nel lume ileale, ritarda lo svuotamento gastrico e riduce la motilità gastrointestinale a livello locale, insieme ad altri ormoni enterici (enteroglucagone,

neuropeptide Y e neurotensina), con conseguenti senso di sazietà, riduzione dell'introito alimentare e calo ponderale. Questo meccanismo a feedback su base ormonale prende il nome di *ileal brake* ed offre il vantaggio di limitare la ricerca del cibo da parte dei pazienti [36-37].

Si può concludere sostenendo che oggi, in caso di obesità grave, la chirurgia bariatrica rappresenta il trattamento più efficace e duraturo in termini di riduzione del peso e di miglioramento delle comorbidità obesità-correlate e della qualità della vita [30].

Si considera riuscito con successo un intervento chirurgico che determina, compatibilmente con la tecnica utilizzata, una riduzione di almeno il 50% dell'eccesso di peso (o con una discesa del BMI <30 kg/m<sup>2</sup>) [25]. In una meta-analisi del 2004, la perdita dell'eccesso ponderale è del 61%, se si considerano le procedure bariatriche in toto, ma con valori diversi in relazione alle varie tecniche chirurgiche (70% per la diversione biliopancreatica, 68% per la gastroplastica verticale, 62% per il *bypass* gastrico e 48% per il bendaggio gastrico regolabile) e tenendo presente che il 10-40% dei pazienti non raggiunge o non mantiene risultati di successo nel lungo termine [25,38].

Inoltre, la mortalità operatoria (<30 giorni dall'intervento) è dello 0,1% per le procedure puramente restrittive, dello 0,5% per il *bypass* gastrico e dell'1,1% per la diversione biliopancreatica [38]. Uno studio osservazionale di coorte pubblicato nel 2004 su *Annals of Surgery* ha dimostrato che la chirurgia bariatrica riduce dell'89% il rischio di mortalità a 5 anni [23]. I benefici dell'approccio chirurgico si riscontrano anche rispetto alle principali comorbidità obesità-correlate. In particolare, secondo una meta-analisi del 2004, che considera le procedure bariatriche in toto, il diabete mellito di tipo 2 si risolve nel 76,8% dei casi. La percentuale di successo nella risoluzione del diabete mellito di tipo 2 varia a seconda della tecnica chirurgica e delle modifiche a livello della secrezione degli ormoni dell'asse enteropancreatico, ma i meccanismi alla base della remissione del diabete mellito di tipo 2 dopo la chirurgia bariatrica sono ancora oggi poco conosciuti. Secondo un lavoro pubblicato nel 2009 sulla rivista *Diabetes, Obesity and Metabolism*, la procedura più efficace in questo senso è la diversione biliopancreatica, associata ad una remissione del 98,9% dei casi, seguita dal *bypass* gastrico (83,7%), dalla gastroplastica verticale (71,6%) e dal bendaggio gastrico regolabile (47,9%) (tabella 3).

**Tabella 3. Efficacia delle tecniche di chirurgia bariatrica in termini di remissione del diabete mellito di tipo 2**

<b>Intervento chirurgico</b>	<b>% di remissione nei pazienti precedentemente diabetici</b>
Diversione biliopancreatica	98,9
Bypass gastrico	83,7
Gastroplastica verticale	71,6
Bendaggio gastrico regolabile	47,9

### 3. Complicanze metaboliche della chirurgia bariatrica

#### 3.1. Dumping syndrome

La *dumping syndrome* rappresenta una comune e severa complicanza della chirurgia esofagea, gastrica e bariatrica e rientra tra le sindromi da post-gastrectomia, che costituiscono condizioni iatrogene che possono derivare da resezioni gastriche parziali, indipendentemente dal fatto che l'intervento venga eseguito per una complicanza di un'ulcera peptica, per il riscontro di una patologia tumorale o ai fini di una riduzione ponderale [39]. La sua patogenesi va ricercata nella rapidità con cui si verifica il transito degli alimenti e dei liquidi nello stomaco a seguito delle modificazioni anatomiche apportate dall'approccio chirurgico. In pratica, l'accelerato svuotamento gastrico, con la precoce presentazione all'intestino tenue di una significativa quantità di cibi solidi non digeriti, comporta un richiamo osmotico di liquidi dal compartimento vascolare al lume intestinale, che si associa a sintomi cardiovascolari, alla secrezione di ormoni gastrointestinali e pancreatici ed a fenomeni di ipoglicemia tardiva post-prandiale [40].

Nonostante sia identificato come una complicanza iatrogena, l'effetto *dumping* contribuisce in parte al calo ponderale dei pazienti, a causa del corredo sintomatologico che si accompagna all'assunzione di zuccheri semplici, che aiuta i soggetti nel mantenere un controllo sull'iperalimentazione, soprattutto a seguito dell'esecuzione di un *bypass* gastrico, anche se uno studio del 1996 ha escluso che esista un'associazione tra perdita di peso e *dumping syndrome* e ha stabilito che il maggior calo ponderale osservato nei soggetti sottoposti a *bypass* gastrico rispetto a quelli sottoposti alla gastroplastica verticale sia da imputare ad altri meccanismi eziologici [41,42].

L'incidenza e la severità dei sintomi legati a tale sindrome sono direttamente correlati all'estensione dell'intervento chirurgico, con un interessamento maggiore del sesso femminile. Secondo i dati statunitensi, si stima che il 20-50% di tutti i pazienti sottoposti a chirurgia gastrica abbia una sintomatologia da effetto *dumping*, ma che solo l'1-5% di essi riporti sintomi disabilitanti. In particolar modo, l'incidenza è del 6-14% nei pazienti sottoposti a vagotomia troncale associata al posizionamento di un drenaggio, del 14-20% in quelli che subiscono una gastrectomia parziale, >20% in quelli sottoposti a vagotomia e piloroplastica e >50% in quelli che subiscono un'esofagectomia.

L'incidenza di *dumping syndrome* dopo vagotomia gastrica prossimale senza manovre di drenaggio è meno del 2%. Negli ultimi 20-30 anni, l'incidenza delle sindromi

post-gastrectomia si è ridotta di 10 volte per la diminuzione delle indicazioni chirurgiche per il trattamento dell'ulcera peptica, ma sono aumentati gli interventi chirurgici gastrici di tipo oncologico e bariatrico, per cui, oggi, la principale causa di *dumping syndrome* post-operatoria è proprio la chirurgia bariatrica [39-40].

I pazienti sottoposti a *bypass* gastrico sperimentano poco tempo dopo l'intervento i sintomi dell'effetto *dumping* nell'85% dei casi [43] mentre tali sintomi risultano poco comuni in caso di diversione biliopancreatica con *duodenal switch*, forse per la preservazione del piloro e, quindi, della funzione di serbatoio dello stomaco. Inoltre, occorre ricordare che, nella diversione biliopancreatica, i livelli post-prandiali di glucosio e di insulina sono simili a quelli osservati nei soggetti normopeso, mentre, nel *bypass* gastrico, la precoce presentazione dei cibi all'intestino tenue si traduce in un rapido aumento della glicemia e della secrezione di insulina, con un incremento del rischio ipoglicemico [44].

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. Da tale lavoro, emerge quindi che il rischio di avere sintomi da effetto *dumping* è funzione del tipo di gastrectomia attuata e che, sebbene la *sleeve gastrectomy* sia associata ad un minor rischio di tale sindrome rispetto al *bypass* gastrico realizzato per 30 mm di anastomosi con una suturatrice meccanica, trattandosi comunque di un intervento restrittivo, >40% dei pazienti sperimenta sintomi suggestivi di *dumping syndrome* a 6-12 mesi dall'intervento. Inoltre, la minor incidenza della sindrome nei pazienti sottoposti a *bypass* gastrico realizzato per 15 mm di anastomosi manualmente rispetto all'uso della suturatrice meccanica per 30 mm suggerisce un ruolo svolto dal tipo e dalla lunghezza dell'anastomosi gastrodigiunale stessa [45].

In condizioni fisiologiche, il fondo gastrico assolve alla funzione di serbatoio degli alimenti ingeriti, e la resezione gastrica ne riduce questa capacità e, quindi, la sua compliance in risposta all'arrivo del cibo, la vagotomia aumenta il tono gastrico, limitando il riflesso di accomodazione, la rimozione/distruzione od il *bypass* del piloro aumenta la velocità dello svuotamento gastrico, la gastrodigiunostomia comporta la perdita del feedback duodenale e, in generale, anche le secrezioni acida, enzimatica ed ormonale gastriche sono alterate.

Dal punto di vista sintomatologico, si è soliti suddividere le manifestazioni cliniche 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 sono il risultato dell'accelerato svuotamento gastrico di un contenuto iperosmolare nell'intestino tenue, con conseguente richiamo di liquidi dal compartimento intravascolare al lume intestinale, distensione delle anse intestinali ed aumento della frequenza delle loro contrazioni. Il paziente, di conseguenza, manifesta sintomi gastrointestinali, quali dolore addominale crampiforme, meteorismo, nausea e diarrea, mentre la riduzione della volemia è responsabile dei sintomi vasomotori (*flushing*, diaforesi, confusione, vertigini, astenia, tachicardia, cardiopalmo, ipotensione arteriosa, raramente sincope).

Un altro meccanismo coinvolto nella patogenesi della *dumping syndrome* precoce potrebbe essere l'aumentata secrezione post-prandiale di ormoni gastrointestinali, come l'enteroglucagone, il GLP-1, la neurotensina, il peptide YY, il polipeptide pancreatico ed il peptide intestinale vasoattivo (VIP), a seguito dell'intervento. Tali ormoni ritardano lo svuotamento gastrico e riducono le secrezioni e la motilità gastrointestinale (*ileal brake*), come tentativo di risposta all'arrivo precoce di alimenti non digeriti e di liquidi nel lume ileale e producono anche una vasodilatazione periferica, soprattutto del distretto splancnico, con conseguenti sintomi vasomotori. Va comunque considerato che l'ipotesi dello *shift* di liquidi dal torrente ematico al lume intestinale è ancora oggi oggetto di dibattito, dal momento che la severità dei sintomi non è correlata al volume di soluzione ipertonica ingerita e che l'infusione endovenosa di liquidi non consente di prevenire la sintomatologia da effetto *dumping* precoce.

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 rapida presentazione degli alimenti all'intestino tenue comporta un'iniziale elevata concentrazione di carboidrati, rapidamente assorbiti, con conseguente risposta iperinsulinemica ed ipoglicemia. Il glucosio a livello digiunale stimola una secrezione di insulina maggiore rispetto ad un'infusione intravenosa, per il rilascio di un ormone incretinico, il GLP-1.

Un rilascio eccessivo di tale ormone a seguito della chirurgia bariatrica avrebbe un importante ruolo nei quadri di iperinsulinemia ed ipoglicemia nei pazienti con *dumping*

*syndrome* tardiva, anche se i meccanismi per cui alcuni soggetti restano asintomatici dopo l'approccio chirurgico a livello gastrico restano in gran parte sconosciuti. Inoltre, non tutte le ipoglicemie iperinsulinemiche post-*bypass* gastrico sono attribuibili alla *dumping syndrome*, poiché molti pazienti, in seguito all'intervento bariatrico, vanno incontro ad iperplasia delle cellule  $\beta$  delle *insulae* pancreatiche od a nesidioblastosi, con conseguenti ipoglicemie, che non rispondono ai trattamenti normalmente sfruttati in caso di *dumping syndrome* [39-40].

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 [46].

La diagnosi di *dumping syndrome* è essenzialmente clinica: un corredo sintomatologico suggestivo in un paziente sottoposto a chirurgia dell'addome superiore dovrebbe portare ad investigare la possibilità di tale sindrome. Tuttavia, la maggior parte dei sintomi precedentemente illustrati sono aspecifici e difficili da distinguere da altre problematiche legate alla digestione, che sono numerose nel decorso post-operatorio di questi soggetti ed anche la distinzione tra la componente precoce e quella tardiva non è facilmente apprezzabile, se ci si basa esclusivamente sulla clinica.

Per questo motivo, negli anni Settanta, il dottor Sigstad propose un sistema diagnostico basato sull'attribuzione di un punteggio ad un determinato *cluster* di sintomi [47] per aiutare nella diagnosi di *dumping syndrome* precoce e distinguere i soggetti *dumpers* dai *non dumpers* (tale score diagnostico non è stato validato per la componente tardiva [48]). Un punteggio  $>7$  è suggestivo di *dumping syndrome*, mentre uno  $<4$  giustifica altre diagnosi. Accanto a tale score è possibile utilizzare quello di Arts, che permette di distinguere tra la componente precoce e quella tardiva della sindrome, valutando l'intensità dei sintomi secondo una scala da 0 a 3 alla somministrazione di glucosio e due ore dopo l'ingestione del glucosio stesso [49-50].

Il corretto inquadramento diagnostico diventa particolarmente importante per selezionare i pazienti che possono beneficiare di una terapia dietetica e farmacologica.

Diversi test di stimolo per *dumping syndrome* sono stati studiati per confermare la diagnosi clinica, con variazioni della dose di glucosio somministrata e dei ml di acqua in cui diluirla, senza delineare criteri pratici per l'esecuzione. Un lavoro pubblicato sullo *Scandinavian Journal of Gastroenterology* nel 1996 propone come esame diagnostico la curva da carico di glucosio, con alcune modifiche rispetto all'OGTT 75 g normalmente applicato ai pazienti diabetici. In pratica, dopo un digiuno notturno di 10 ore, si

somministrano al paziente 50 g di glucosio (non 75 g, perché dosi più elevate di glucosio scatenano i sintomi anche in soggetti non patologici e *non-dumpers*), diluiti in 300 ml di acqua al tempo 0, per provocare i sintomi da *dumping syndrome*.

A questo punto, ad intervalli regolari fino a 360 minuti, si rilevano la glicemia venosa, l'ematocrito, la frequenza cardiaca e l'escrezione di idrogeno attraverso la respirazione. In particolare, tali parametri sono misurati a -20 ed a -10 minuti dall'ingestione del glucosio, al tempo 0, ogni 15 minuti dal tempo 0 a 210 minuti ed ogni 30 minuti da 210 a 360 minuti. L'aumento della frequenza cardiaca  $\geq 10$  battiti al minuto nella prima ora successiva alla somministrazione del glucosio ha una sensibilità del 100% ed una specificità del 94%, mentre l'aumento dell'escrezione di idrogeno  $\geq 10$  parti per milione (ppm) a 90 minuti dall'ingestione di glucosio una sensibilità dell'84% ed una specificità del 94%.

Tali parametri sono validi indicatori di *dumping syndrome* precoce e, se usati in combinazione, garantiscono una sensibilità dell'84% ed una specificità del 100%. Per quanto riguarda la componente tardiva, i pazienti raggiungono livelli plasmatici di glucosio più alti rispetto ai controlli durante i primi 60 minuti dopo l'inizio del test di stimolo, ma la glicemia media non risulta particolarmente ridotta nei 60-180 minuti dall'inizio del test rispetto ai controlli.

Di conseguenza, i *late dumpers* vengono diagnosticati non tanto sulla base di un test di stimolo positivo, con ipoglicemia tardiva (120-180 minuti dall'infusione di glucosio), ma più facilmente sulla base dei sintomi soggettivi che insorgono durante il test stesso, considerando che il nadir del glucosio raggiunto a 60-240 minuti dalla sua infusione non è un indicatore né sensibile né specifico di *dumping syndrome* tardiva [51].

Per standardizzare la pratica dell'OGTT, 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 [52].

Il primo step nel trattamento della *dumping syndrome* è l'introduzione di misure dietetiche, con alcune modifiche nutrizionali e comportamentali, che risultano utili nella maggior parte dei pazienti. Si consiglia, quindi, di ridurre le porzioni, preferendo pasti piccoli e frequenti e distribuendo l'introito calorico giornaliero in 6 momenti diversi nel corso della giornata, di evitare l'introduzione di liquidi nei primi 30 minuti dopo il pasto, di eliminare i carboidrati a rapido assorbimento, cioè gli zuccheri semplici, allo scopo di prevenire i sintomi da *dumping syndrome* tardiva, privilegiando i carboidrati complessi, le

proteine e le fibre e di assumere la posizione supina per 30 minuti dopo i pasti, in modo da prolungare lo svuotamento gastrico ad aiutare a ridurre i sintomi legati all'ipovolemia.

Secondo alcuni studi a breve termine, l'aumento della viscosità dei cibi, attraverso l'assunzione di 15 g di gomma di guar o pectina ad ogni pasto può ulteriormente rallentare lo svuotamento dello stomaco, anche se la palatabilità degli alimenti e la tollerabilità di tali misure sono scarse. Inoltre, queste sostanze non risultano ancora disponibili come prodotti farmaceutici a dosi sufficientemente alte. Secondo alcuni studi con un basso numero campionario, la somministrazione di acarbosio tre volte al giorno a dosi di 50-100 mg in caso di pazienti con *dumping syndrome* migliora la tolleranza al glucosio, diminuisce il rilascio degli ormoni gastrointestinali in risposta agli alimenti e riduce l'incidenza di ipoglicemie, con conseguente miglioramento dei sintomi legati alla componente tardiva.

Va comunque sottolineato che l'acarbosio comporta, come effetti collaterali, l'insorgenza di meteorismo, flatulenza e diarrea, legati alla fermentazione batterica nell'intestino tenue, con la possibile perdita dell'aderenza terapeutica da parte del paziente. In caso di mancata risposta a tale sostanza, è possibile proporre l'utilizzo della somatostatina e dei suoi analoghi sintetici (octreotide), allo scopo di ritardare lo svuotamento gastrico ed il transito degli alimenti lungo il piccolo intestino, inibire il rilascio degli ormoni gastrointestinali in risposta agli alimenti, la secrezione di insulina e la vasodilatazione post-prandiale del distretto splancnico. Inoltre, il notevole costo di tali farmaci esclude la possibilità di adottarli come prima linea nei pazienti con *dumping syndrome* [19].

### 3.2. Sindrome ipoglicemica

L'ipoglicemia viene definita come una concentrazione di glucosio plasmatico sufficientemente bassa da provocare sintomi e segni, inclusi disturbi neurologici. Dal momento che i sintomi dell'ipoglicemia sono aspecifici e che una singola misurazione non basta a definire il quadro e può risultare un falso positivo, l'ipoglicemia deve essere documentata andando a soddisfare la "triade di Whipple", che prevede: la presenza di sintomi e/o segni compatibili con un quadro di ipoglicemia, la rilevazione di una bassa concentrazione plasmatica di glucosio, la risoluzione dei sintomi e dei segni dopo l'innalzamento della glicemia [53,54].

I sintomi ed i segni dell'ipoglicemia possono essere distinti, in relazione al meccanismo fisiopatologico che ne è alla base, in neurogeni (o autonomici), da stimolazione del sistema nervoso autonomo ed, in misura minore, della midollare surrenalica, con sintomi adrenergici (agitazione, ansia, tremore, tachicardia e cardiopalmo) e colinergici (diaforesi, parestesie e senso di fame); neuroglicopenici, da deprivazione cerebrale di glucosio, con alterazioni comportamentali, astenia, confusione fino all'insorgenza di crisi convulsive ed alla perdita di coscienza.

Inoltre, bisogna tenere presente l'esistenza dell'ipoglicemia associata all'anomalo funzionamento del sistema nervoso autonomo o ad una storia di frequenti episodi ipoglicemici nel diabete mellito di tipo 1 e nello stato avanzato del diabete mellito di tipo 2.

Nei soggetti diabetici, infatti, l'ipoglicemia è il risultato dell'interazione tra l'eccesso assoluto o relativo di insulina derivante da un'errata somministrazione dei farmaci usati nel trattamento della patologia rispetto alla dieta ed all'esercizio fisico e la compromissione dei meccanismi di risposta alla caduta dei valori di glicemia, soprattutto la secrezione del glucagone e delle catecolamine come ormoni della controregolazione, la cui soglia di rilascio si sposta, quindi, verso valori glicemici sempre più bassi a seguito dell'esposizione di ripetuti episodi ipoglicemici. Una risposta simpatico-adrenergica attenuata (sistema nervoso autonomo simpatico e midollare surrenalica) si associa ad un'insensibilità e ad un'assenza di sintomi rispetto alla condizione di ipoglicemia (*hypoglycemia unawareness*), fino a valori molto bassi di glicemia, con conseguente perdita dei sintomi neurogeni, grazie a cui il paziente normalmente riconosce e corregge l'ipoglicemia stessa [53,55].

Non è semplice stabilire un valore al di sotto del quale si possa parlare con certezza di ipoglicemia. In un individuo in buona salute, normalmente si stabilisce come *cut-off* il valore di 60 mg/dl [56], anche se nei pazienti diabetici, il limite inferiore sotto il quale il rischio di ipoglicemia e di danni correlati è elevato è posto a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) [53].

La ADA propone una classificazione degli episodi ipoglicemici nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in: ipoglicemia severa: è un evento grave, in cui i sintomi neuroglicopenici possono arrivare all'epilessia ed al coma e che richiede l'assistenza da parte di un'altra persona, per la somministrazione di carboidrati e glucagone e per eseguire le manovre rianimatorie.

Visto che la misurazione della glicemia al momento dell'evento può non essere disponibile, il recupero della funzionalità neurologica successivo all'incremento della glicemia è sufficiente a riconoscere l'ipoglicemia come causa; ipoglicemia sintomatica documentata: è un evento in cui i sintomi tipici si accompagnano a valori di glicemia  $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/l); ipoglicemia asintomatica (o biochimica): corrisponde al riscontro di un valore glicemico  $\leq 70$  mg/dl, in assenza del corredo sintomatologico tipico; ipoglicemia probabile: in questa categoria rientrano quegli episodi sintomatici in cui non è stata effettuata una misurazione della glicemia (verosimilmente  $\leq 70$  mg/dl), ma che si sono risolti con l'assunzione di carboidrati; ipoglicemia relativa (o pseudoipoglicemia): è un evento in cui un paziente affetto da diabete mellito riporta almeno uno dei sintomi tipici, pur in presenza di un valore glicemico  $> 70$  mg/dl.

Le principali cause di ipoglicemia negli adulti affetti da patologie note od in terapia possono essere così sintetizzate: farmaci, soprattutto insulina, insulino-secretagoghi ed alcol; infatti i farmaci rappresentano la principale causa di ipoglicemia soprattutto nei pazienti anziani ospedalizzati in presenza di comorbidità o quando la nutrizione enterale/parenterale viene interrotta o la sensibilità all'insulina è aumentata (per esempio, in seguito al termine di una terapia a base di glucocorticoidi).

Possibili cause di ipoglicemia sono condizioni cliniche critiche con disfunzione degli organi nobili: insufficienza cardiaca/epatica o renale, sepsi (inclusa quella da malaria) ed esaurimento nervoso; tra le endocrinopatie invece più frequentemente l'ipoglicemia si associa a deficit ormonali di cortisolo, glucagone ed adrenalina (nel diabete mellito insulino-dipendente) oppure tumori pancreatici non insulari (raramente).

Fra i soggetti apparentemente sani, bisogna invece valutare la presenza di: iperinsulinismo endogeno da insulinoma: lesione neoplastica del pancreas secernente insulina e maligna od associata alle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN1) in  $< 10\%$  dei casi comporta la comparsa di ipoglicemie a digiuno, ma entra raramente in diagnosi differenziale (l'incidenza è pari ad 1 caso ogni 250000 soggetti all'anno).

Valutare i disordini funzionali della cellula pancreatica  $\beta$  (nesidioblastosi), condizione che comporta la comparsa di ipoglicemie post-prandiali, sia come ipoglicemie

pancreatogene non legate ad insulinoma, sia come ipoglicemie successive ad interventi di *bypass* gastrico; o anche in seguito alla presenza di autoanticorpi diretti contro l'insulina od il suo recettore, evento raro tra i caucasici, ma comune tra le popolazioni giapponese e coreana, spesso in associazione ad altre patologie autoimmuni od all'esposizione di farmaci contenenti sulfidrilici ed in cui le ipoglicemie post-prandiali tardive insorgono quando l'insulina si dissocia dall'autoanticorpo.

Va, però, sottolineato che la tradizionale distinzione vigente nei pazienti non affetti da diabete mellito di tipo 2 tra ipoglicemie a digiuno (post-assorbitive) ed ipoglicemie postprandiali (reattive) è oggetto in realtà di controversie, perché i pazienti con insulinoma possono sperimentare anche ipoglicemie postprandiali e pazienti sottoposti a *bypass* gastrico anche ipoglicemie a digiuno [53].

La percezione della condizione di ipoglicemia sembra essere legata soprattutto all'insorgenza dei sintomi neurogeni, che sono l'espressione della risposta controregolatoria all'ipoglicemia stessa (diminuzione della secrezione di insulina, aumento della secrezione del glucagone e delle catecolamine). Poiché il metabolismo delle cellule nervose dipende necessariamente dalla disponibilità di glucosio nel sangue periferico, una sua carenza scatena meccanismi di protezione ormonali e neuronali, che riducano il consumo di glucosio da parte dei tessuti e promuovano la gluconeogenesi e la glicogenolisi.

I meccanismi patogenetici alla base dell'*hypoglycemia unawareness* sono ancora oggi oggetto di studio, ma recentemente sono stati chiamati in causa il rilascio in circolo di ormoni della controregolazione (glucagone, adrenalina, noradrenalina, cortisolo, GH), alterazione della funzione ipotalamica e dei meccanismi di *sensing* centrali, utilizzo di substrati metabolici diversi da parte delle cellule ed alterazioni dei circuiti neuronali e del rilascio dei neurotrasmettitori [57].

Per quanto riguarda le ipoglicemie post-bariatriche, oggi, si ritiene che la nesidioblastosi pancreatica possa essere la causa all'origine della sindrome ipoglicemica, sulla base dei riscontri istopatologici sul pancreas dei casi analizzati [58]. In realtà, il problema dell'ipoglicemia dopo chirurgia gastrica non è nuovo: nel 2009, lo studio di Kellogg e colleghi ha riportato un valore di ipoglicemie iperinsulinemiche dopo *bypass* gastrico dello 0,36%, con molte analogie rispetto alla *dumping syndrome* [59]. L'anno successivo, uno studio di coorte svedese, condotto attraverso l'uso di registri nazionali, ha riportato un'incidenza di ipoglicemie severe richiedenti l'ospedalizzazione  $\leq 1\%$ , con un tempo mediano di comparsa dei sintomi di 2,7 anni dalla chirurgia, anche se probabilmente tale percentuale sottostima i valori reali della complicità [60].

Come fa notare una recente *review* sull'argomento, quest'ultimo studio rappresenta un importante passo verso la valutazione della reale insorgenza delle ipoglicemie nella popolazione sottoposta a *bypass* gastrico. Tra i risultati più importanti sono da segnalare la sostanziale uguaglianza nell'incidenza dell'ipoglicemia tra la popolazione generale e quella esaminata al momento pre-operatorio e questo consente di escludere una predisposizione pre-esistente nei pazienti che hanno subito l'intervento chirurgico; anche l'assenza di differenze significative, rispetto ai controlli, nei pazienti aggiuntivi sottoposti a bendaggio gastrico regolabile e gastroplastica verticale, suggerendo invece un ruolo protettivo da parte del conservato transito alimentare attraverso l'intestino tenue prossimale.

L'incremento della sindrome ipoglicemica sia in pazienti affetti da pre-esistente diabete mellito sia in pazienti precedentemente non diabetici sembra essere un altro dato da tenere in considerazione; inoltre l'aumento del rischio di ipoglicemia e di relative diagnosi nella popolazione sottoposta a *bypass* gastrico è di 2-7 volte, con un rischio assoluto basso, ma con una percentuale di 0,2% pazienti post-chirurgici richiedenti l'ospedalizzazione per l'ipoglicemia (l'1% di tutte le diagnosi relative), contro uno 0,4% della popolazione non chirurgica [61].

Lo studio di Halperin e colleghi, del 2011, inoltre ha messo in luce il fatto che l'ipoglicemia asintomatica post-*bypass* gastrico sia più frequente di quella comunemente riconosciuta, anche se la sua diagnosi rappresenta un'ardua sfida clinica, perché i sintomi sono aspecifici, difficilmente distinguibili da quelli della *dumping syndrome* e perché il normale test di stimolo (test del pasto misto, *Mix Meal Tolerance Test* o MMTT) ha una sensibilità del 33% ed una specificità del 40% nel distinguere pazienti con storia di sintomi neuroglicopenici.

Per questo, nel lavoro di Halperin si propone di affiancare al MMTT un monitoraggio glicemico continuo (*Continuous Glucose Monitoring* o CGM) attraverso un sensore nel tessuto sottocutaneo, con il raggiungimento di una sensibilità del 90% e di una specificità del 50% nel definire le ipoglicemie post-bariatriche, utile vista l'aumentato tasso di mortalità per cause accidentali a seguito dell'intervento chirurgico [62].

Vi sono diverse ipotesi che potrebbero spiegare le ipoglicemie post-bariatriche: la prima è l'alterazione della massa cellulare pancreatica  $\beta$ . Service fu il primo a descrivere, nel 1999 [63], 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. I sintomi neuroglicopenici comparivano solo dopo i pasti ed i pazienti risultavano positivi al test di stimolo con calcio somministrato per endovena (con

conseguente aumentata secrezione di insulina) e negativi al test del digiuno delle 72 ore ed a quelli per le mutazioni dei geni SUR1 e Kir 6.2, che codificano per alcune sub-unità dei canali del potassio ATP-dipendenti responsabili della secrezione di insulina glucosio-indotta e associate ad alcune forme infantili di ipoglicemia iperinsulinemica persistente.

Questa nuova entità clinica fu definita *Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome* (NIPHS) e fu confermata dallo stesso gruppo nel 2005, in sei soggetti operati di *bypass* gastrico, considerando ipoglicemie gli episodi post-prandiali con una glicemia venosa <55 mg/dl (3,1 mmol/l), con un'insulinemia di almeno 3  $\mu$ U/ml (18 pmol/l) e con una concentrazione plasmatica di C-peptide di almeno 0,6 ng/ml (199 pmol/l).

Tali pazienti erano positivi al test di stimolo con somministrazione di calcio per endovena ed in un solo caso l'iperinsulinismo si associava al riscontro anatomopatologico di insulinoma pancreatico [63].

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) [64].

Tuttavia, una revisione morfologica successiva, che considerava come controllo un gruppo di individui senza comorbidità maggiori e correttamente confrontati per BMI, ha confermato solo l'ipertrofia e non l'iperplasia delle cellule  $\beta$ . L'altra interessante scoperta era che il diametro nucleare della cellula  $\beta$ , indice dell'attività secretoria insulinica, era strettamente correlato con il BMI: esso risultava appropriato per BMI nel gruppo di controllo, ma eccessivo in quelli sottoposti a *bypass* gastrico per il loro BMI corrente, motivo per cui veniva suggerito per l'ipoglicemia iperinsulinemica post-bariatrica fosse secondaria all'incapacità della cellula  $\beta$  di adattarsi alla perdita di peso, che comportava anche una riduzione dell'insulino-resistenza, insieme all'accelerato svuotamento gastrico ed alla precoce presentazione degli alimenti nel piccolo intestino, mentre l'aumento del GLP-1 ed il suo effetto sulle cellule  $\beta$  a seguito della chirurgia bariatrica è ancora oggetto di dibattito [65].

A questa teoria, però, sono state mosse due obiezioni: in primis, i pazienti operati spesso non manifestavano i sintomi neuroglicopenici dell'ipoglicemia immediatamente dopo l'intervento come ci si sarebbe aspettato secondo i meccanismi eziopatogenetici proposti, ma a distanza di mesi e/o anni ed, in secundis, i pazienti sottoposti a tecniche chirurgiche puramente restrittive (bendaggio gastrico regolabile e gastroplastica verticale) non sperimentavano le ipoglicemie da iperinsulinismo endogeno. Inoltre, va considerato che,

nella revisione del 2005, i campioni di tessuto pancreatico provenienti dai controlli sono stati solitamente ottenuti da prelievi autoptici, andando incontro alle tipiche alterazioni *post-mortem* che ne hanno ostacolato la valutazione [61].

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, usando come gruppo di controllo 52 campioni derivanti da pazienti con tumori benigni del pancreas esocrino, correttamente matchati per il BMI post-operatorio, ma leggermente più anziani dei casi.

Le *insulae* pancreatiche risultavano maggiormente ipertrofiche ed irregolari con cellule aventi nuclei allargati nei casi rispetto ai controlli: sembra che aumentati livelli di *insulin-like growth factor 2*, *insulin-like growth factor 1 receptor-α transforming growth factor-β receptor 3* siano implicati nella genesi della nesidioblastosi del gruppo in esame [66]. Si pensa, inoltre, che diversi tipi di nesidioblastosi, come quella osservata nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, possano sottendere diversi meccanismi molecolari che passano attraverso l'espressione di diversi fattori di crescita, ma la difficoltà nel reperire campioni tissutali adeguati e nel matcharli correttamente per tutti i fattori confondenti rende l'analisi della morfologia delle isole pancreatiche post-chirurgiche ancora oggi oggetto di controversie [61,66].

Un'altra ipotesi sarebbe quella di una alterazione della funzione della cellula pancreatiche β: due recenti osservazioni hanno permesso di ipotizzare che esistano meccanismi funzionali, oltre che puramente anatomici, per spiegare le ipoglicemie *post-bypass* gastrico: in primo luogo, l'espansione della nesidioblastosi non sembra correlata con il periodo di tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e la comparsa dei sintomi [61] ed, in secondo luogo, la pancreasectomia parziale non è sempre curativa nei pazienti affetti da questa complicanza [64].

L'alterazione di maggior interesse sembra quindi essere quella legata al più rapido arrivo degli alimenti a livello dell'intestino distale. Il ruolo delle cellule pancreatiche β sarebbe allora marginale e l'aumentata secrezione di insulina sarebbe determinata dall'alterato assorbimento dei carboidrati più che dall'iperplasia/ipertrofia delle cellule insulari pancreatiche [61].

Questa ipotesi sembra essere confermata dagli studi di Kellogg [59] e di Bantle [67] 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. Il picco glicemico precoce (a 30 minuti

dall'inizio del test) ed il conseguente picco insulinemico sono stati rilevati da Goldfine [68] e Kim [69] in seguito alla somministrazione di un pasto misto liquido o di un carico orale di glucosio 75 g.

I pazienti operati raggiungono quindi valori di glicemia significativamente inferiori rispetto ai controlli non chirurgici. Inoltre, nello studio di Goldfine, i livelli di insulina e C-peptide si sono dimostrati più alti nei pazienti operati e sintomatici per ipoglicemie rispetto a quelli non sintomatici, mentre, nello studio di Kim, i due gruppi differiscono solo per il picco glicemico precoce, più elevato nei soggetti sintomatici.

L'insulinemia post-prandiale ha comunque valori maggiori rispetto a quanto è possibile misurare nei controlli non trattati chirurgicamente. 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.

Anche Roslin e colleghi [70] hanno documentato un'anomala fluttuazione della glicemia dopo carico orale di 100 g di glucosio in 31 dei 36 pazienti in esame, tutti reclutati ad almeno 6 mesi dall'intervento, con un aumento della glicemia un'ora dopo l'inizio del test ed un crollo drammatico dei suoi valori alla seconda ora, con rapporti elevati tra il valore massimo e quello minimo di glicemia. Infine, a conferma di questa teoria, Z'graggen ha evidenziato come i quadri più severi di ipoglicemie post-prandiali a distanza di 1,5-8,5 anni (mediamente 2 anni) dal *bypass* gastrico siano associati alla perdita di restrizione della tasca gastrica, con conseguente suo svuotamento ancora più rapido [71].

Da questo punto di vista, le ipoglicemie potrebbero essere adeguatamente inquadrare come manifestazioni tardive della *dumping syndrome*, dotate di intensità variabile a seconda delle condizioni cliniche del paziente e, come tali, trattate.

### **3.3. Sindrome ipoglicemia: diagnosi nei pazienti non affetti da diabete mellito**

L'approfondimento diagnostico è raccomandato solo nei pazienti in cui sia documentata la presenza della triade di Whipple. Un test della funzione corticale surrenalica è ragionevole, anche se l'insufficienza surrenalica è una causa poco comune di ipoglicemia in assenza di altri indizi di tipo clinico. La semplice rilevazione di bassi valori di cortisolemia durante un'ipoglicemia spontanea non è sufficiente ad evidenziare l'insufficienza surrenalica, perché ripetute ipoglicemie possono spostare la risposta controregolatoria del cortisolo verso valori glicemici più bassi. I tumori pancreatici non insulari che causano ipoglicemie si associano di solito ad un rilascio eccessivo di pro-IGF-II, con un elevato rapporto pro-IGF-II/IGF-II a livello ematico ed un'adeguata soppressione della secrezione di insulina. Negli individui apparentemente sani, occorre escludere innanzitutto la possibilità di ipoglicemie accidentali (errori nell'assunzione dei farmaci) e surrettizie (in soggetti che conoscono e fanno uso di farmaci con lo scopo di abbassare i valori della glicemia) e successivamente quelle maligne (da somministrazione di insulina o di insulino-secretagoghi) o da iperinsulinismo endogeno.

Gli insulinomi si presentano clinicamente con sintomi neuroglicopenici da ipoglicemia iperinsulinemica, a digiuno ed occasionalmente nel periodo post-prandiale, possono colpire qualsiasi età ed etnia e mostrano una lieve predilezione per il sesso femminile. Nella maggior parte dei casi, tali tumori vengono localizzati grazie alla TC od alla RM od all'ecografia addominale.

Poiché spesso gli insulinomi hanno un diametro <1 cm, immagini radiologiche negative non escludono la diagnosi: la TC addominale identifica il 70-80% dei casi di tumore, la RM l'85%, la scintigrafia radiorecettoriale con octreotide circa il 50% e l'ecografia pancreatica endoscopica fino al 90%.

Il test di stimolo con infusione di calcio a livello dell'arteria pancreatica e la rilevazione dell'aumento dell'insulina venosa portale di almeno due volte i valori basali permette di definire, in modo invasivo, la sede dell'insulinoma quando l'*imaging* è negativo o dubbio ed è la tecnica di scelta per confermare una NIPHS od un'ipoglicemia post-*bypass* gastrico, dove le immagini radiologiche standard sono negative.

La NIPHS si presenta clinicamente con sintomi neuroglicopenici da ipoglicemia iperinsulinemica post-prandiali, per un quadro pancreatico di diffuso coinvolgimento insulare sotto forma di nesidioblastosi, con una predilezione per il sesso maschile. Il sospetto di iperinsulinismo autoimmune deve essere posto soprattutto in caso di soggetti giapponesi

o coreani, con una storia di malattie autoimmuni o l'esposizione a farmaci contenenti sulfidrilici: le ipoglicemie sono tipicamente post-prandiali, quando gli autoanticorpi diretti contro l'insulina si dissociano da essa e la conferma diagnostica richiede la rilevazione di un alto titolo di autoanticorpi specifici.

L'iter diagnostico del paziente con ipoglicemia spontanea senza diabete mellito prevede quindi la documentazione della triade di Whipple, l'esclusione dell'uso di farmaci con lo scopo di ridurre la glicemia e la misurazione dei livelli ematici di glucosio, insulina, C-peptide, proinsulina e  $\beta$ -idrossibutirrato, per distinguere i casi di iperinsulinismo endogeno da quello esogeno. La chiave fisiopatologica dell'iperinsulinismo endogeno è l'osservazione che la secrezione insulinica non diminuisce al diminuire della glicemia: i criteri clinici per definire tale quadro sono l'aumento dell'insulinemia sopra le 3  $\mu$ U/l, del C-peptide sopra 0,6 ng/ml e della proinsulina sopra 5 pmol/l, con una concentrazione plasmatica di glucosio <55 mg/dl.

La presenza di una concentrazione plasmatica di un corpo chetonico, il  $\beta$ -idrossibutirrato  $\leq 2,7$  mmol/l in una condizione di digiuno, associato all'aumento della glicemia >25 mg/dl (1,4 mmol/l) dopo l'infusione endovenosa di glucagone, indica che le riserve epatiche di glicogeno sono state risparmiate e che vi è un eccesso di insulina (o IGF), che esercita un effetto antichetogenico.

Quando non è possibile osservare spontaneamente un episodio di ipoglicemia, devono essere ricreate le circostanze che con buona probabilità sono in grado di scatenarla. La conferma diagnostica si può quindi ottenere con il test del digiuno, per i quadri suggestivi di ipoglicemie lontane dai pasti e con quello del pasto misto, per quelli suggestivi di ipoglicemie reattive. Il test del digiuno prevede che il paziente si sottoponga ad un digiuno prolungato (fino ad un massimo di 72 ore), sotto la supervisione di personale medico-sanitario. Il test termina quando è possibile documentare la triade di Whipple.

La glicemia plasmatica dovrebbe essere misurata con metodi precisi e ad intervalli regolari durante l'esecuzione del test. Tale esame è particolarmente indicato nei casi in cui si sospetti una causa organica, come un insulinoma.

Il test del pasto misto prevede che il paziente, sulla base della storia anamnestica, assuma un pasto contenente gli alimenti che più frequentemente si associano agli episodi ipoglicemici e dura complessivamente 5 ore, fino alla comparsa della triade di Whipple.

Anche in questo caso, le misurazioni della glicemia dovrebbero essere effettuate con metodi precisi, ma non sono ancora stati stabiliti standard adeguati per l'interpretazione del test, fermo restando che non si dovrebbe utilizzare l'OGTT per la valutazione di sospette

ipoglicemie post-prandiali. L'esame consente di rilevare alterazioni qualitative (eccesso assoluto o relativo di secrezione insulinica rispetto ai livelli glicemici) o quantitativa (ritardo assoluto o relativo del picco insulinico rispetto al picco glicemico) della secrezione insulinica [53]. L'ipoglicemia iperinsulinemica post-chirurgia bariatrica è tipicamente post-prandiale (1-3 ore dopo l'ingestione di carboidrati), solitamente entro 1-5 anni dall'intervento [72].

L'ipoglicemia post-*bypass* gastrico può essere la manifestazione di una *dumping syndrome* tardiva e può essere associata ad un'ampia costellazione di sintomi, fino ad arrivare a severi quadri con sintomi neuroglicopenici, che non rispondono alla terapia dietetica e medica, cosa che suggerisce una più severa disfunzione nella secrezione insulinica e la presenza di meccanismi fisiopatologici ulteriori [64]. Secondo le linee guida dell'*Endocrine Society*, si dovrebbe procedere con l'accertamento diagnostico solo se la triade di Whipple è rispettata, facendo attenzione soprattutto ai rischi legati ai sintomi neuroglicopenici.

A questo punto, bisogna valutare i valori di glicemia, insulinemia, C-peptide in associazione ad uno screening delle sulfoniluree al momento dell'ipoglicemia, a cui far seguire il test del pasto misto e, secondo gli studi più recenti, un monitoraggio glicemico continuo, soprattutto in caso di ipoglicemie continue [72], mentre l'OGTT non è raccomandato neanche nella diagnosi di ipoglicemia post-chirurgiche. Disporre di uno standard diagnostico e terapeutico finalizzato a riconoscere in modo mirato gli eventi ipoglicemici è fondamentale, anche perché, secondo il lavoro di Z'graggen, la perdita della restrizione della tasca gastrica comporta clinicamente un aumento della sensazione di fame, con conseguente guadagno di peso per l'aumento delle porzioni dei pasti [71].

15 g di glucosio per os rappresentano il trattamento di scelta per la gestione dell'episodio ipoglicemico lieve-moderato, dove sono presenti solo sintomi neurogeni (lieve) o dove si aggiungono anche quelli neuroglicopenici (moderata), sebbene qualsiasi forma di carboidrati contenenti glucosio possa essere utilizzata a tale scopo: gli effetti del trattamento dovrebbero rendersi evidenti a distanza di 15 minuti dall'ingestione.

La correzione dell'ipoglicemia deve essere effettuata preferibilmente con zuccheri semplici, che permettono una più facile quantificazione ed un più rapido assorbimento: nello specifico, una quantità di 15 g di glucosio produce un innalzamento della glicemia di 38 mg/dl a 20 minuti. A questo punto, sarebbe opportuno rivalutare la glicemia dopo 15 minuti dall'ingestione e ripetere il trattamento con 15 g di glucosio sino al riscontro di una glicemia di almeno 100 mg/dl. Visto che l'effetto sull'ipoglicemia potrebbe risultare solo temporaneo,

occorre misurare la glicemia ogni 15 minuti fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

Per quanto riguarda le ipoglicemie severe, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita di un aiuto di terzi, vista l'incapacità del soggetto ad assumere glucosio per via orale, è necessario disporre di un accesso venoso per l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche dal 20 al 33% (solitamente, 80 ml di soluzione glucosata al 20% e 50 ml al 33%). In una situazione extraospedaliera o qualora non fosse disponibile un accesso venoso, bisognerebbe ricorrere alla somministrazione sottocutanea o intramuscolare di 1 mg di glucagone, motivo per cui le persone a stretto contatto con i diabetici o a cui essi sono affidati devono essere a conoscenza della problematica ed istruiti circa le modalità di utilizzo del farmaco [73].

Il trattamento eziologico è comunque l'unico in grado di prevenire il ripresentarsi delle ipoglicemie. Questo può implicare la riduzione della dose o la sospensione di terapie ipoglicemizzanti, la corretta terapia delle condizioni cliniche critiche che compromettono gli organi nobili, la terapia sostitutiva con cortisolo, la riduzione chirurgica, radio e/o chemioterapica dei tumori non insulari, dove è possibile somministrare anche cortisolo, GH ed occasionalmente octreotide e la resezione chirurgica di un insulinoma benigno.

Si può adottare il trattamento con diazossido, che inibisce il rilascio dell'insulina da parte delle cellule  $\beta$  pancreatiche agendo sui canali del potassio, che, iperpolarizzando la membrana cellulare, inibiscono l'attivazione di quelli del calcio voltaggio-dipendenti ed octreotide in caso di insulinoma non resecabile o di una disfunzione  $\beta$ -cellulare, sebbene una pancreatectomia parziale resti necessaria in certi casi.

Il trattamento dell'ipoglicemia autoimmune con glucocorticoidi od altri immunosoppressori è problematico, anche se generalmente tali disordini tendono ad autolimitarsi. Nei casi di NIPHS e di ipoglicemie post-*bypass* gastrico le indicazioni dietetiche e l'utilizzo di farmaci come inibitori delle  $\alpha$ -glucosidasi (acarbiosio), diazossido e octreotide risultano efficaci occasionalmente. Un miglioramento può essere osservato grazie alla pancreatectomia parziale, mentre la somministrazione di glucosio esogeno associato ad abbondanti quantità di amido di mais od infusioni di glucosio intragastriche rappresentano opzioni terapeutiche di seconda linea [53].

La gestione dell'ipoglicemia post-chirurgia bariatrica è complessa e richiede un approccio multidisciplinare, visti anche i dubbi irrisolti sulla patogenesi del fenomeno, che probabilmente ha un'origine multifattoriale [73]. I vari autori sono concordi nell'indicare come intervento di primo livello quello sulla dieta: questo implica, quindi, il frazionamento

dei pasti in 5-6 momenti al giorno, l'esclusione degli zuccheri semplici e degli alimenti ad alto indice glicemico, la mancata ingestione di liquidi nei primi 30 minuti dall'inizio del pasto e, in certi casi, l'assunzione della posizione supina dopo i pasti [75].

L'acarbosio, alla dose di 25-100 mg per os 3 volte al giorno al momento dei pasti [76] consente di evitare l'insorgenza di ipoglicemie post-prandiali a seguito di un intervento di *bypass* gastrico grazie all'innalzamento del nadir glicemico ed alla diminuzione della risposta insulinica a seguito del pasto. Tale effetto sembra dovuto ad 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[77].

Una recente *review* fa notare, però, che non esistono ancora studi condotti sull'utilizzo dell'acarbosio o dell'acarbosio in associazione al verapamil con controlli che assumano il placebo e che, quindi, l'efficacia clinica non è stata ancora dimostrata e che spesso il farmaco è assunto per il controllo dei sintomi vasomotori post-prandiali, indipendentemente dal riscontro effettivo di ipoglicemie [78,79].

L'efficacia del diazossido, al dosaggio di 200 mg per os al giorno, è stata ulteriormente dimostrata nel 2013 su una paziente di 36 anni sottoposta a *bypass* gastrico e con storia di eventi ipoglicemici [80].

L'octreotide, somministrato in caso di fallimento della terapia per os, sembra prevenire l'insorgenza delle ipoglicemie post-prandiali, rallentando il transito intestinale e riducendo il picco insulinemico in risposta all'arrivo del glucosio, con tutti gli effetti collaterali già discussi in precedenza.

L'utilizzo dell'insulina aspart per trattare l'ipoglicemia post-chirurgia bariatrica è stata riportata nei pazienti con un pre-esistente diabete mellito, in assenza di risposta alle modificazioni dietetiche ed all'utilizzo dell'acarbosio: la somministrazione di insulina 1U per 30 g di glucosio assunto 10 minuti prima di ogni pasto è risultata efficace in una paziente di 47 anni con diabete mellito di tipo 2 ed obesità severa, sottoposta a *bypass* gastrico, dopo aver osservato l'inefficacia di altri trattamenti medici. Questo trattamento, all'apparenza paradossale, solleva nuovi quesiti sulla patogenesi del disturbo, soprattutto nei pazienti con un diabete mellito di tipo 2 al momento pre-operatorio e refrattari ad altre terapie [75,81].

Uno studio osservazionale del 2013 propone l'utilizzo degli analoghi del GLP-1, come stabilizzatori dei livelli di glicemia, per gestire le ipoglicemie post-bariatriche, dopo aver studiato 5 pazienti che avevano sviluppato tale problema 1-3 anni dopo l'intervento chirurgico, anche se si sottolinea la necessità di uno studio prospettico randomizzato per

definire il ruolo di questa opzione terapeutica[82].Uno studio del 2014 riporta invece l'efficacia dell'exendina-9, antagonista del recettore per il GLP-1, su 9 pazienti con ipoglicemie ricorrenti dopo *bypass* gastrico rispetto al placebo (infusione di soluzione fisiologica), somministrati durante il test del pasto misto. Lo sproporzionato miglioramento nella risposta glicemica nei soggetti post-bariatrici trattati con tale farmaco sembra confermare il ruolo eziopatogenetico del GLP-1 della sindrome ipoglicemica iperinsulinemica post-chirurgica, ma il costo del farmaco e la via di somministrazione esclusivamente sottocutanea ne limitano ancora l'utilizzo [83].

Nei pazienti resistenti alle correzioni dietetiche ed ai diversi trattamenti farmacologici, sono stati tentati degli interventi di pancreasectomia parziale, subtotale o totale, con risultati non sempre soddisfacenti e con l'esposizione del paziente ad importanti rischi chirurgici ed all'insorgenza di un diabete mellito di tipo iatrogeno, per cui oggi tale approccio è poco sfruttato. Interventi mirati a correggere il *bypass* gastrico e ripristinare la normale anatomia del tratto gastrointestinale danno risultati contraddittori e spesso infruttuosi [75].

La chirurgia bariatrica si è dimostrata quindi una strada soddisfacente nella risoluzione delle ipoglicemie post-prandiali soltanto quando intrapresa per ridurre le dimensioni del serbatoio gastrico nei soggetti che hanno perso l'effetto restrittivo del loro primo intervento [71].

## 4. Parte sperimentale

### 4.1. Obiettivo dello studio

L'obesità rappresenta una patologia cronica, multifattoriale, associata a numerose comorbidità e complicanze, ad una peggiore qualità della vita, ad una maggiore probabilità di disabilità e mortalità e ad un aumento delle spese sanitarie.

Le attuali evidenze scientifiche mostrano un aumento allarmante dei quadri di sovrappeso e di obesità a livello mondiale, sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, sia tra i bambini che tra gli adulti. Oggi, quindi, l'obesità rappresenta un problema di salute pubblica, in cui le procedure di chirurgia bariatrica costituiscono l'approccio terapeutico più efficace e duraturo nel tempo, soprattutto in caso di obesità grave associata al maggior numero di comorbidità e complicanze: tali tecniche, infatti, producono una perdita di peso compresa tra il 50% ed il 75% dell'eccesso ponderale ed il calo di peso viene mantenuto più a lungo rispetto a quanto osservato nei trattamenti non chirurgici dell'obesità, rispetto ai quali si calcola una ripresa del 30-35% dei kg persi nel primo anno dopo l'inizio della terapia, con circa il 50% di pazienti che riacquista il peso originario dopo 5 anni.

Di conseguenza, in ragione della crescente diffusione delle condizioni di sovrappeso e di obesità su scala mondiale e dei vantaggi sopra descritti, gli interventi di chirurgia bariatrica vengono oggi proposti ad un numero sempre maggiore di pazienti obesi, anche a seguito del progressivo miglioramento delle tecniche chirurgiche, soprattutto per via laparoscopica. Non tutti i pazienti obesi, però, sono candidabili all'intervento bariatrico: secondo le linee guida europee [28] ed italiane [29], vengono richiesti un BMI  $>40$  kg/m<sup>2</sup> oppure un BMI compreso tra 35 kg/m<sup>2</sup> e 40 kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e duratura perdita di peso ottenuta con la chirurgia, un'età compresa tra i 18 ed i 60 anni, la presenza di documentati fallimenti di precedenti terapie conservative adeguate (mancato od insufficiente calo ponderale, scarso o mancato mantenimento a lungo termine della perdita di peso), la motivazione e la corretta informazione del paziente rispetto all'opzione chirurgica ed al successivo follow-up. In generale, le procedure chirurgiche di riduzione del peso si dividono in tre tipologie fondamentali: gli interventi di tipo restrittivo (gastroplastica verticale, bendaggio gastrico regolabile e *sleeve gastrectomy*), gli interventi di tipo malassorbitivo (diversione biliopancreatica) e gli interventi di tipo misto (*bypass* gastrico).

I diversi approcci bariatrici presentano degli effetti positivi sulle principali comorbidity e complicanze obesità-correlate, come le patologie cardiorespiratorie e del metabolismo (soprattutto il diabete mellito di tipo 2 e le dislipidemie), le gravi malattie osteoarticolari e gli invalidanti problemi psicologici, tutte condizioni che possono, quindi, trarre giovamento dalla riduzione ponderale indotta dall'intervento.

Dall'altra parte, però, tale tecniche chirurgiche si associano ad una serie di effetti negativi, legati alla procedura stessa ed alle conseguenze che essa determina sull'anatomia del distretto gastrointestinale e sui suoi processi metabolici, quali complicanze chirurgiche nel decorso post-operatorio, deficit di micronutrienti con conseguenti anemia o ipovitaminosi D e carenza di calcio con osteoporosi o neuropatia, *dumping syndrome*, ipoglicemie post-prandiali e depressione tardiva a seguito dell'intervento.

Diventa, quindi, di fondamentale importanza andare a caratterizzare precocemente le alterazioni endocrino-metaboliche nei soggetti obesi candidati alla chirurgia bariatrica allo scopo di definire un corretto percorso multidisciplinare pre- e post-operatorio per ottenere un adeguato controllo delle eventuali complicanze a seguito dell'intervento.

Il fine di questo studio, tuttora in corso, è di definire la prevalenza di tali alterazioni in un gruppo di pazienti posti in lista d'attesa per intervento chirurgico di riduzione del peso, ponendosi in continuità rispetto a quanto osservato dall'esperienza condotta in precedenza, presso la Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo (Prof. Ghigo) della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, circa la prevalenza di *dumping syndrome* e delle ipoglicemie post-prandiali in una popolazione di pazienti obesi sottoposti a *bypass* gastrico su ansa alla Y secondo Roux per via laparoscopica o con procedura *open* all'interno del reparto universitario di Chirurgia d'Urgenza 2 (Prof. Morino) del medesimo ospedale, allo scopo di ottenere una descrizione completa e dettagliata delle modificazioni dell'assetto glicidico e metabolico indotte nel soggetto sottoposto a chirurgia bariatrica.

Dei 366 pazienti operati con un *follow-up* chirurgico della durata minima di 6 mesi presso l'ambulatorio di Chirurgia dell'Obesità del Dipartimento di Chirurgia Digestiva, Colon-rettale e Mini-invasiva, 87 hanno aderito al percorso diagnostico-terapeutico oggetto dello studio, attraverso l'espressione del proprio consenso informato ad accettare il protocollo. Il campione esaminato comprendeva 18 uomini e 69 donne, di età media pari a 45 anni alla data dell'intervento e con un BMI al momento pre-chirurgico di 47,8 kg/m<sup>2</sup>: in sede post-chirurgica, tali pazienti hanno raggiunto un BMI di 32,3 kg/m<sup>2</sup> e sono stati selezionati e studiati in virtù dell'assenza di potenziali cause di ipoglicemie secondarie

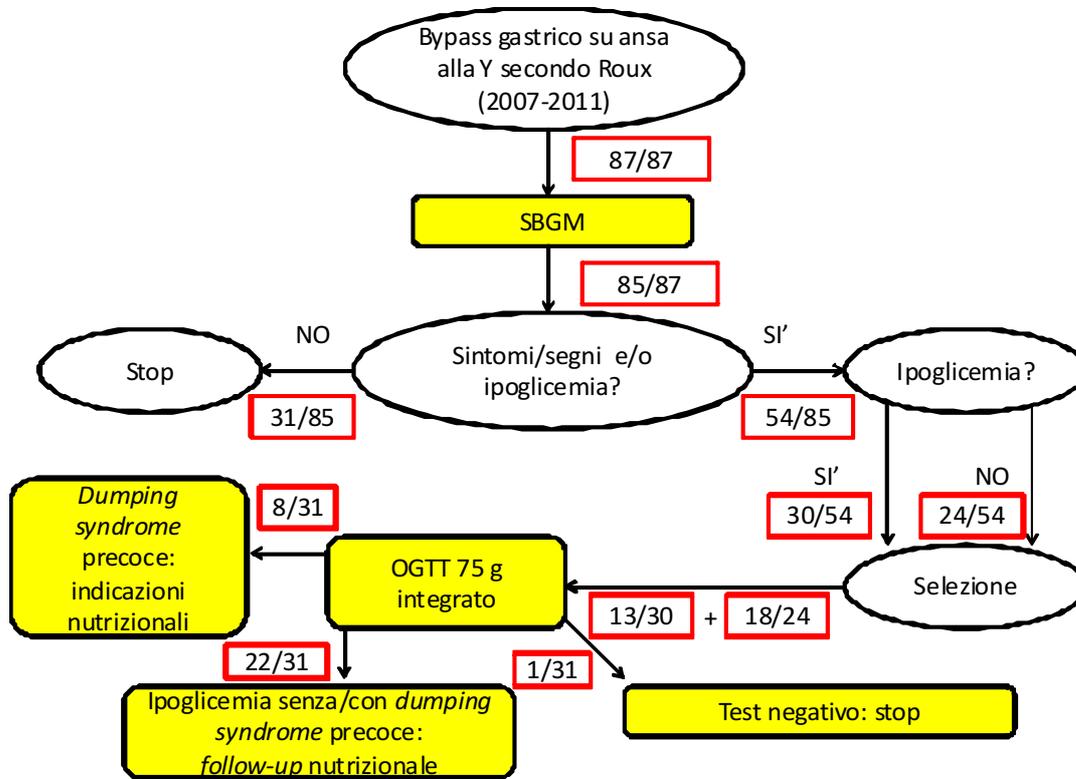
durante il *follow-up* chirurgico, come terapie con insulina o farmaci ipoglicemizzanti, assunzione di alcol, insufficienza cardiaca, epatica o renale o deficit degli ormoni della contro regolazione. Lo studio è stato, quindi, articolato in tre fasi principali, allo scopo di definire la prevalenza di *dumping syndrome* e di ipoglicemie post-prandiali, come parte della *dumping syndrome* o come fenomeno isolato:

Al termine di questo studio, il SBGM (eseguito correttamente da 85 pazienti su 87) ha permesso di identificare episodi di ipoglicemia post-chirurgia bariatrica in 30 pazienti su 85 (più del 30% dei soggetti analizzati), sottolineando che, di questi 85 pazienti, 29 avevano avuto almeno un episodio ipoglicemico con sintomi potenzialmente riferibili ad esso riportati sul diario cartaceo, 1 aveva riportato valori glicemici inferiori alla norma in assenza di sintomi soggettivi, 24 avevano accusato sintomi suggestivi di ipoglicemia, non confermati dalla misurazione effettuata con il glucometro, 31 non avevano avuto né valori di glicemia capillare <60 mg/dl né manifestazioni cliniche.

Quindi, escludendo gli ultimi 31 soggetti, dei 30 pazienti positivi all'automonitoraggio, 13 sono stati studiati in regime di ricovero attraverso l'OGTT 75 g integrato, insieme a 18 dei 24 che avevano accusato sintomi ipoglicemici senza il dato oggettivo. Dei 31 soggetti sottoposti all'OGTT 75 g, 1 è risultato completamente negativo al test, 8 hanno riportato solamente un incremento dell'ematocrito superiore al 3% rispetto ai valori basali e/o un aumento della frequenza cardiaca di almeno 10 battiti al minuto durante i primi 30 minuti di valutazione e sono stati, quindi, considerati affetti da *dumping syndrome* precoce, 2 una condizione di ipoglicemia tardiva che non era stata osservata all'automonitoraggio con glucometro e 20 sia alterazioni precoci dell'ematocrito e della frequenza cardiaca, sia fluttuazioni glicemiche tardive al di sotto dei valori di norma (all'interno di questo gruppo, 9 avevano già documentato almeno un episodio ipoglicemico al SBGM, mentre gli altri 11 avevano soltanto accusato i sintomi caratteristici).

In conclusione, le ipoglicemie tardive, come parte della *dumping syndrome* o come fenomeno isolato venivano confermate in 22 pazienti dei 31 sottoposti all'OGTT 75 g, cioè nel 26% del campione totale (figura 1).

**Figura 1: Flow-chart della procedura seguita per lo studio della dumping syndrome e delle ipoglicemie**



Nella fase 1, i pazienti sono stati invitati ad eseguire un automonitoraggio glicemico (*self blood glucose monitoring* o SBGM) per 2-3 settimane, andando a riportare su un diario cartaceo, oltre al dato oggettivo della glicemia capillare, i sintomi/segni legati all'episodio ipoglicemico all'interno di una tabella ipoglicemie, rispettando la triade di Whipple; nella fase 2, i pazienti positivi allo *screening* sono stati sottoposti alla conferma diagnostica mediante curva da carico di glucosio 75 g (OGTT), modificata per *dumping syndrome* (OGTT integrato, comprendente anche la misura dell'ematocrito e della frequenza cardiaca ad intervalli prestabiliti); nella fase 3, sono state fornite ai pazienti indicazioni nutrizionali, attraverso un'adeguata educazione alimentare, comprensiva di correzione del diario alimentare e visite di controllo.

Da tale studio, è emerso che lo *screening* con automonitoraggio glicemico ha rivelato una sensibilità del solo 50% nell'identificare gli episodi di ipoglicemia, limite che è stato superato considerando positivi allo *screening* anche i pazienti che avevano riportato solo i sintomi in assenza di valori glicemici <60 mg/dl e che il test diagnostico più efficace nel documentare la triade di Whipple e nel distinguere la fase precoce della *dumping syndrome* e le ipoglicemie tardive è stato l'OGTT integrato, a seguito del quale i pazienti risultati positivi venivano inviati alla consulenza nutrizionale (*dumping syndrome* precoce) o ad un *follow-up* nutrizionale più intensivo (ipoglicemie tardive), al fine di gestire le complicanze post-chirurgiche in maniera adeguata.

In continuità con questo lavoro, è nato un successivo protocollo, iniziato successivamente e tuttora in corso, con gli obiettivi di:

- quantificare la prevalenza delle alterazioni endocrino-metaboliche nei pazienti candidati alla chirurgia bariatrica (nella maggior parte dei casi *sleeve gastrectomy*) in sede pre- e post-operatoria;
- definire un corretto percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up multidisciplinare per ottenere un adeguato controllo delle eventuali complicanze a seguito dell'intervento, soprattutto in termini di *dumping syndrome* ed ipoglicemie iperinsulinemiche post-prandiali, di cui viene valutata l'incidenza utilizzando al momento dati parziali, confrontati con il valore del 26% di eventi ipoglicemici riscontrato nel precedente lavoro sul *bypass* gastrico, sulla base dell'OGTT.

## 4.2. Soggetti

Lo studio, condotto presso la Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, prevede l'arruolamento di 100 pazienti candidati all'intervento di *sleeve gastrectomy*, provenienti dal Centro di Chirurgia Bariatrica della Chirurgia Generale 2 (Prof. Morino) del medesimo ospedale e ritenuti idonei al trattamento chirurgico, secondo le linee guida europee ed italiane [28-29]. I criteri di esclusione dallo studio sono l'anamnesi positiva per diabete mellito di tipo 2, uno stato di gravidanza e la presenza di epilessia. Tutti i pazienti reclutati vengono, quindi, sottoposti ad esami pre-chirurgici presso il *Day Service* di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo (Prof. Ghigo), a cui segue una rivalutazione con i medesimi esami a 6 mesi dall'intervento di chirurgia bariatrica. Dal luglio 2015 ad oggi, a seguito della prima visita chirurgica per obesità, sono stati inviati, 55 pazienti. Tutti i soggetti selezionati hanno aderito ad un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare. Nella tabella 4, sono riportati i dati demografici ed i valori dei parametri relativi al periodo pre-chirurgico per il campione di pazienti osservato. Per ogni variabile continua, che appare nelle tabelle, sono segnati il valore minimo (valore min) ed il valore massimo (valore max) raggiunti, la media, la deviazione standard (DS) e la mediana.

Il campione finora esaminato comprende, rispetto al totale di 55 pazienti, 49 donne (89,09% della popolazione considerata) e 6 uomini (10,9%), di età media pari a  $40,51 \pm 9,38$  anni, con un peso medio di  $122,78 \pm 16,27$  kg ed un BMI medio di  $46,1 \pm 5,45$  kg/m<sup>2</sup> al momento pre-operatorio. Di questi pazienti, rispetto alle patologie copresenti ed alle complicanze/comorbidità obesità-correlate, vi sono 3 casi di fumo attivo, 12 di ipertensione arteriosa essenziale trattata farmacologicamente, 1 di sindrome delle apnee ostruttive del sonno, 4 di asma allergico trattati farmacologicamente al bisogno, 7 di ipotiroidismo (1 congenito e 7 su base autoimmune, di cui 1 complicato dalla presenza di dislipidemia mista con livelli di colesterolo totale e trigliceridi elevati e livelli di colesterolo HDL bassi), trattati farmacologicamente con una sola paziente in scarso compenso, 1 di anemia microcitica ipocromica sideropenica in trattamento suppletivo, 9 di esofagite di grado A secondo la classificazione di Los Angeles e/o ernia iatale da scivolamento e/o gastrite antrale, trattati con antiacidi e/o inibitori di pompa protonica, 2 di lombalgia cronica ed ernie discali lombari trattati farmacologicamente al bisogno, 4 con un disturbo d'ansia e 2 con un disturbo del comportamento alimentare in termini di fame compulsiva in terapia con ansiolitici ed anoressizzanti. Per quanto riguarda il momento post-operatorio, dal luglio 2015 ad oggi, a 6 mesi dall'intervento di chirurgia bariatrica sono stati contattati telefonicamente 13 pazienti,

al fine di eseguire nuovamente gli esami già effettuati nella fase pre-chirurgica presso il *Day Hospital* di Endocrinologia. Di questi, 10 (8 donne, cioè l'80% della popolazione considerata e 2 uomini, cioè il 20% della popolazione considerata) hanno ripetuto tali esami e 3 hanno rifiutato questa seconda parte dello studio per motivi economici. L'età media del campione in studio al momento post-operatorio è di  $37,9 \pm 11,22$  anni, con un peso medio di  $92,12 \pm 12,47$  kg ed un BMI medio di  $33,06 \pm 3,96$  kg/m<sup>2</sup>. Di questi pazienti, rispetto alle patologie copresenti ed alle complicanze/comorbidità obesità-correlate, vi sono 1 caso di ipertensione arteriosa essenziale trattata farmacologicamente ed 1 caso di esofagite di grado A secondo la classificazione di Los Angeles associata ad ernia iatale trattata farmacologicamente. Nella tabella 4, sono riportati i dati demografici ed i valori dei parametri relativi al periodo post-chirurgico per il campione di pazienti osservato. Per ogni variabile continua, che appare nelle tabelle, sono segnati il valore minimo (valore min.) ed il valore massimo (valore max) raggiunti, la media, la deviazione standard (DS) e la mediana.

**Tabella 4: Caratteristiche del campione di popolazione oggetto di studio (parametri pre-chirurgici)**

<b>Variabili antropometriche</b>	<b>Campione (55)</b>
<b>Età (anni):</b> valore min valore max <b>media</b> DS mediana	 19 64 <b>40,51</b> 9,38 42
<b>Peso (kg):</b> valore min valore max <b>media</b> DS mediana	 99 156 <b>122,78</b> 16,27 120
<b>Altezza (cm)</b> valore min valore max <b>media</b> DS mediana	 148 179 <b>162,78</b> 7,46 163,5
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>):</b> valore min valore max <b>media</b> DS mediana	 37,4 64,1 <b>46,1</b> 5,45 45,41

#### 4.2.1. Parametri di interesse chirurgico

Tutti gli interventi di *sleeve gastrectomy* sono stati eseguiti utilizzando un approccio laparoscopico, per una durata complessiva media di 60 minuti ad intervento. La prima parte dell'intervento è andata ad isolare i vasi sanguigni che arrivano alla grande curvatura gastrica, attraverso la sezione dei legamenti gastrocolico e gastrosplenico vicini allo stomaco: in questo modo, la grande curvatura gastrica è stata completamente liberata dalla parte sinistra del diaframma, per ottenere una rimozione completa del fondo gastrico, responsabile della secrezione della ghrelina.

La seconda parte, invece, ha previsto una resezione longitudinale per dare allo stomaco rimanente una forma tubulare a manica. Un sondino nasogastrico è stato utilizzato per ottenere una precisa calibrazione ed evitare la stenosi della gastroplastica. Viste le controversie circa il punto specifico da cui cominciare la gastrectomia e circa il calibro del sondino nasogastrico da usare, l'*equipe* della Chirurgia Bariatrica ha utilizzato in modo standardizzato per i pazienti di tale protocollo un sondino nasogastrico del calibro di 36 Fr, equivalenti a 12 mm ed a 0,47 pollici, con l'inizio della gastroresezione a 6 cm dal piloro, col risparmio di quest'ultimo e della sua funzione valvolare. In questo modo, alla fine dell'intervento è stato asportato circa l'80% del volume gastrico e si è ottenuta una tasca residua di circa 100 ml, con conseguente riduzione della quantità di cibo ingerita dal paziente, legata ad un senso di sazietà precoce. Accanto a questo effetto, la rimozione completa del fondo gastrico si è accompagnata ad una perdita della ghrelina, ormone peptidico coinvolto nella regolazione dell'appetito in senso anoressizzante e prodotto dalle cellule parietali all'interno delle ghiandole gastriche del fondo stesso.

In assenza di complicanze chirurgiche, la durata media del ricovero è stata di 3 giorni. Soltanto in una paziente di 22 anni, con un peso iniziale di 101 kg ed un BMI iniziale di 39 kg/m<sup>2</sup>, a distanza di un mese e mezzo dall'intervento, si è reso necessario un nuovo ricovero presso un altro ospedale, per una severa ipovitaminosi B associata a sintomatologia cerebellare con piccole lesioni rilevate alla RM. L'introduzione di un'adeguata terapia supplementiva ha portato alla regressione dei sintomi ed una successiva RM di controllo ha mostrato un quadro radiologico cerebellare di norma.

I risultati attesi dalla *sleeve gastrectomy* parlano di una riduzione ponderale di circa il 60% a 12 mesi. La tabella 5 mostra i dati relativi a 6 mesi dopo l'intervento chirurgico dei 10 pazienti già osservati nel post-operatorio. Inoltre, in un solo caso (paziente di 55 anni, con un peso iniziale di 107 kg ed un BMI iniziale di 47,9 kg/m<sup>2</sup>), per la presenza di grave malattia da reflusso gastroesofageo riscontrata all'esofagogastroduodenoscopia pre-

operatoria, invece di una *sleeve gastrectomy*, è stato eseguito un *bypass* gastrico, con approccio laparoscopico e con la realizzazione di un'ansa alimentare della lunghezza di 100 cm, per il rischio che la sintomatologia peggiorasse a seguito dell'intervento chirurgico, secondo i dati riportati in letteratura [40-45].

In quest'ultimo caso, però, i dati post-operatori mancano, dal momento che, per motivi economici, la paziente ha rifiutato di eseguire gli esami a 6 mesi dall'intervento chirurgico. Riassumendo, prima dell'intervento, il BMI medio del campione in studio (55 pazienti) è pari a  $46,1 \pm 5,45$  kg/m<sup>2</sup>. Il valore massimo registrato (BMI = 64,1 kg/m<sup>2</sup>) appartiene ad una paziente di 44 anni al momento in lista d'attesa per l'intervento (il valore massimo raggiunto tra i pochi uomini dello studio è pari a 51,12 kg/m<sup>2</sup> ed appartiene ad un paziente di 39 anni, anch'egli ancora in lista d'attesa).

Per quanto riguarda i dati post-operatori (10 pazienti dei 13 contattati telefonicamente), il BMI medio del campione studiato a 6 mesi dall'intervento è pari a  $33,06 \pm 3,96$  kg/m<sup>2</sup>. Il valore massimo registrato (BMI = 41,5 kg/m<sup>2</sup>) appartiene ad un paziente di 43 anni (tra le donne, il BMI più alto, relativo ad una paziente di 56 anni, è stato 34,8 kg/m<sup>2</sup>). Sono state inoltre calcolate, con le formule sotto riportate, la percentuale di BMI perso al *follow-up* eseguito a 6 mesi dall'intervento e la percentuale di eccesso di BMI perso:

$$\text{BMI}_{\text{perso al follow up}} = \frac{\text{BMI}_{\text{pre-operatorio}} - \text{BMI}_{\text{follow up}}}{\text{BMI}_{\text{pre-operatorio}}} \times 100$$

$$\text{BMI}_{\text{eccesso perso}} = \frac{\text{BMI}_{\text{follow up}} - 25}{\text{BMI}_{\text{pre-operatorio}} - 25} \times 100$$

Il valore di BMI medio perso al momento del *follow-up* (6 mesi dopo l'intervento) è pari a  $23,58 \pm 6,97\%$  (corrispondente ad un calo ponderale medio di  $23,58 \pm 6,62$  kg), mentre quello relativo al BMI in eccesso perso è pari a  $43,8 \pm 15,6\%$ . I valori di BMI medio perso a 6 mesi sono di  $24,1 \pm 7,31\%$  per le donne e di  $21,78 \pm 7,7\%$  per gli uomini e quelli di BMI in eccesso perso sono di  $40,99 \pm 14,93\%$  (donne) e di  $53,63 \pm 19\%$  (uomini).

La percentuale più bassa di BMI perso a 6 mesi (16,33%) appartiene ad un paziente di 43 anni e quella più alta (33,33%, corrispondente ad una perdita di 46 kg) ad una paziente di 44 anni, mentre la percentuale più bassa di BMI in eccesso perso (26,42%) alla paziente di 22 anni, sottoposta ad un recente ricovero per ipovitaminosi B e la più alta (67,07%) ad un paziente di 43 anni.

Nel considerare questi dati, bisogna sottolineare che i valori più alti di BMI perso al *follow-up* si osservano nei soggetti più giovani: infatti, non considerando la paziente di 43 anni col valore massimo, i dati mostrano elevate percentuali in due pazienti di 22 anni (31,27% e 26,41%), contro valori di gran lunga più bassi rispetto ad altre due pazienti di 46 e 53 anni (rispettivamente, 12,56%, corrispondente ad una perdita di 16 kg e 17,53%).

Per quanto concerne l'eccesso di BMI perso a 6 mesi dall'intervento, i valori più alti si riscontrano in soggetti il cui BMI di partenza era maggiormente elevato: infatti, alla percentuale di 67,07 del paziente quarantatreenne corrisponde il BMI iniziale più alto (49,6 kg/m<sup>2</sup>, per un totale di 66 183 g di massa grassa alla densitometria). Considerando i chilogrammi persi, la media del campione analizzato è di 28,83±10,76 kg, con un calo ponderale percentuale di 15%.

**Tabella 5: Caratteristiche del campione di popolazione oggetto di studio (parametri post-chirurgici)**

	<b>Campione (10)</b>
<b>Età (anni):</b>	
- valore min	- 22
- valore max	- 53
- <b>media</b>	- <b>37,9</b>
- DS	- 11,22
- mediana	- 39,5
<b>Peso (kg):</b>	
- valore min	- 74,5
- valore max	- 113
- <b>media</b>	- <b>92,12</b>
- DS	- 12,47
- mediana	- 90,5
<b>Altezza (cm)</b>	
- valore min	- 155
- valore max	- 179
- <b>media</b>	- <b>165,8</b>
- DS	- 7,49
- mediana	- 166

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>):</b> - valore min - valore max - <b>media</b> - DS - mediana	- 28,7 - 49,6 - <b>33,06</b> - 3,96 - 32,8
<b>BMI perso a 6 mesi (%):</b> - valore min - valore max - <b>media</b> - DS - mediana	- 12,56 - 33,33 - <b>23,58</b> - 6,97 - 25
<b>BMI eccesso perso (%):</b> - valore min - valore max - <b>media</b> - DS - mediana	- 26,42 - 67,07 - <b>43,8</b> - 15,6 - 40,19
<b>Peso perso (kg):</b> - valore min - valore max - <b>media</b> - DS - mediana	- 16 - 46 - <b>28,83</b> - 10,76 - 26,5
<b>Peso perso a 6 mesi (%):</b> - valore min - valore max - <b>media</b> - DS - mediana	- 15,23 - 33,33 - <b>23,59</b> - 6,62 - 22,68

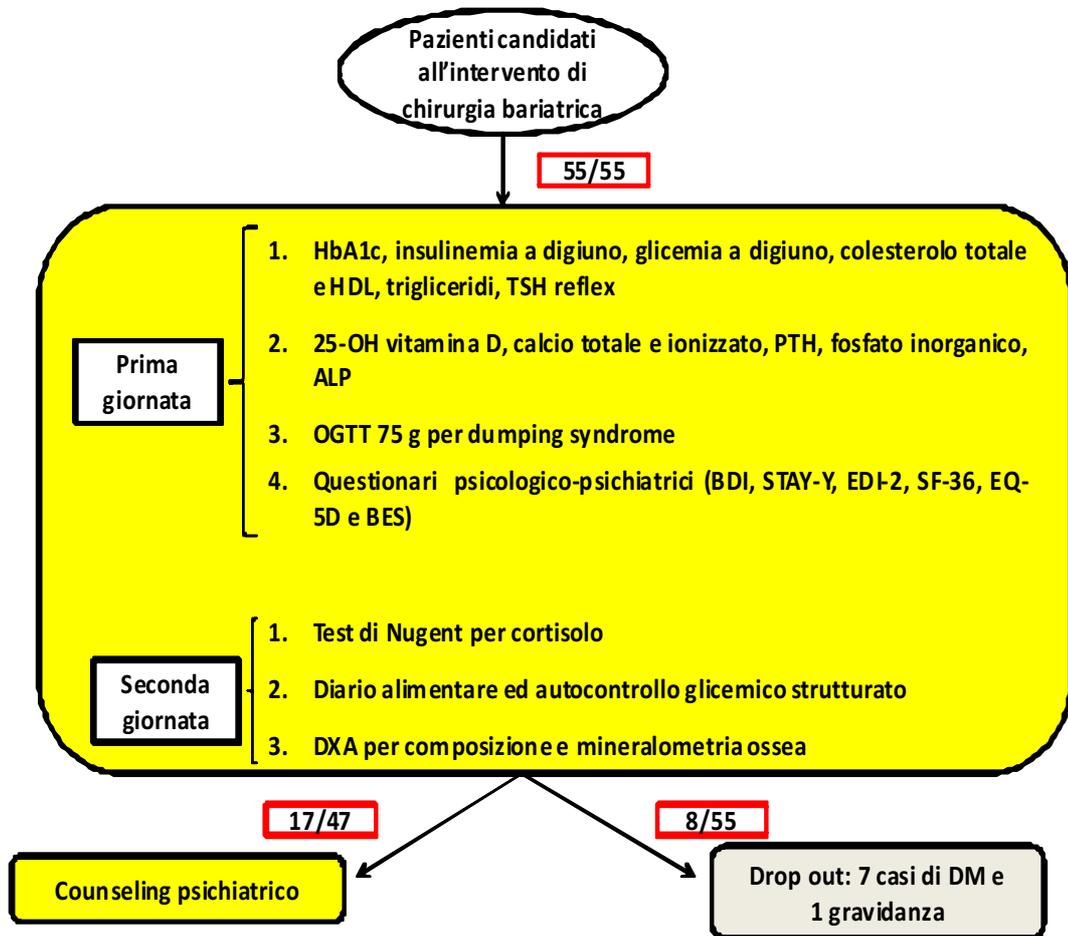
### 4.3. Materiali e metodi

Lo studio è stato articolato in 2 fasi principali:

- Fase 1: i pazienti inviati dal Centro di Chirurgia Bariatrica sono stati contattati telefonicamente dal Servizio di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo per eseguire una serie di esami pre-operatori allo scopo di valutare eventuali alterazioni endocrino-metaboliche. Inoltre, ciascuno di essi ha compilato 6 questionari di carattere psicologico-psichiatrico, per rilevare la presenza di problematiche in termini di depressione, ansia grave o disturbi del comportamento alimentare, tali da controindicare o compromettere l'intervento chirurgico ed hanno eseguito un SBMG strutturato associato alla compilazione di un diario alimentare della durata complessiva di 5 giorni, allo scopo di evidenziare eventuali quadri di ipoglicemie senza o con sintomi riferibili ad esse;
- Fase 2: i pazienti già sottoposti all'intervento chirurgico sono stati nuovamente contattati dal nostro servizio al fine di ripetere gli esami già eseguiti al momento pre-operatorio, compresi il SBMG ed il diario alimentare e compilare nuovamente gli stessi questionari psicologici-psichiatrici, al fine di confrontare la situazione prima e dopo la *sleeve gastrectomy* e valutare l'insorgenza di complicanze importanti, quali *dumping syndrome* ed ipoglicemie reattive, soprattutto in relazione ai precedenti dati circa il *bypass* gastrico.

L'iter diagnostico-terapeutico seguito dai vari pazienti è riassunto dal diagramma di flusso mostrato in figura 2.

**Figura 1: Flow-chart dell'iter diagnostico-terapeutico seguito dai pazienti dello studio**



#### **4.3.1. Fase pre-chirurgica**

Nella prima fase dello studio, i 55 pazienti reclutati sono stati sottoposti ad una serie di esami pre-chirurgici suddivisi in due giornate. Nella prima giornata, vengono eseguiti un prelievo venoso per la misurazione di HbA1c, glicemia a digiuno, insulinemia a digiuno, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, TSH reflex, 25-OH vitamina D, calcio totale e calcio ionizzato, fosfato inorganico, PTH, ALP basale, un'OGTT modificato per *dumping syndrome*, al fine di identificare eventuali alterazioni endocrino-metaboliche ed i soggetti positivi ad ipoglicemie senza o con sintomi riferibili ad esse ed i questionari psicologico-psichiatrici.

Nella seconda giornata, vengono eseguiti un prelievo venoso per la valutazione della cortisolemia a digiuno (test di Nugent), dopo la somministrazione di 2 compresse di Decadron (desametasone) da 0,5 mg la sera precedente alle 23, allo scopo di escludere un'eventuale sindrome di Cushing come possibile causa del quadro di obesità ed una densitometria total body, lombare e femorale, per composizione e mineralometria ossea. Inoltre, ai pazienti viene consegnato un diario alimentare e vengono fornite le istruzioni per l'utilizzo di un glucometro, al fine di eseguire un autocontrollo glicemico strutturato per 5 giorni.

#### 4.3.2. Test psicologico-psichiatrici

I questionari psicologico-psichiatrici sono stati proposti ai pazienti allo scopo di evidenziare al momento pre-operatorio eventuali problematiche in termini di depressione, ansia grave o disturbi del comportamento alimentare, tali da controindicare/compromettere l'intervento chirurgico.

I soggetti risultati positivi ai test sono stati, quindi, sottoposti ad un *counseling* psichiatrico presso il Centro Disturbo del Comportamento Alimentare (Prof. Fassino). I questionari compilati dai pazienti comprendono il BDI (Beck Depression Inventory), lo STAI-Y (State-Trait Anxiety Inventory, nelle due sottoscale Y1 e Y2), l'EDI-2 (Eating Disorder Inventory-2), l'SF-36 (Short Form Health Survey), l'EQ-5D (Euro Quality of life - five dimensions questionnaire) ed il BES (Binge Eating Scale).

Il BDI rappresenta un test di autovalutazione che consente di definire un quadro di depressione e di misurarne la gravità in soggetti adulti ed adolescenti di almeno 13 anni di età. È costituito da 13 *items*, comprendente ciascuno un punteggio da 0 a 3, in cui lo 0 corrisponde alla totale assenza nelle ultime due settimane ed il 3 ad una grave sintomatologia depressiva nelle ultime due settimane. Se il punteggio ottenuto è inferiore a 10, il test viene considerato negativo, mentre >10 si può parlare di depressione lieve (10-19 punti totali), moderata (20-29) e grave (30-39).

Lo STAI-Y viene utilizzato come strumento di autovalutazione dell'ansia, sia in termini di ansia di stato, cioè di una condizione emotiva temporanea riferita ad un momento particolare (sottoscala Y1) sia in termini di ansia di tratto, cioè di una condizione emotiva persistente e stabile (sottoscala Y2). In questo modo, è possibile discriminare l'ansia espressa come modalità abituale di risposta agli stimoli esterni e l'ansia intesa come sintomo.

Il test si compone in totale di 40 domande (20 per la sottoscala Y1 e 20 per quella Y2), in cui il soggetto valuta su una scala da 1 (per nulla) a 4 (moltissimo) le diverse affermazioni relativamente al proprio stato emotivo attuale (Y1) od abituale (Y2).

Visto che l'ansia di tratto costituisce una condizione che caratterizza l'individuo in modo continuativo, indipendentemente dalla situazione contingente, non esiste un *cut-off* oltre il quale considerare patologico il soggetto. Per l'ansia di stato, si considera positivo un questionario in cui, nelle prime 20 domande, il paziente realizzi un punteggio  $\geq 39$ .

L'EDI-2 rappresenta un test utilizzato a partire dai 12 anni per la valutazione su più livelli delle caratteristiche psicologiche correlate all'anoressia ed alla bulimia, senza che venga fornita una diagnosi formale, per quale è necessario un colloquio psichiatrico che

indaghi i sintomi/segni del disturbo secondo le classificazioni del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition, Text Revision*, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali).

Il questionario si compone di 91 domande raggruppate in 11 *items* per cui esistono 6 opzioni di risposta da A (mai) a F (sempre), per definire in modo multidimensionali la patologia legata ad un disturbo del comportamento alimentare. I vari *items* prevedono l'impulso alla magrezza (IM), la bulimia, l'insoddisfazione per il proprio corpo, l'inadeguatezza, il perfezionismo, la sfiducia interpersonale, la consapevolezza enterocettiva (intesa come capacità del soggetto a riconoscere ed a rispondere in modo preciso agli stati emotivi ed alle sensazioni viscerali collegate alla fame ed alla sazietà), la paura della maturità, l'ascetismo, l'impulsività e l'insicurezza sociale.

L'SF-36 rappresenta un questionario relativo alla qualità della vita ed allo stato di salute del soggetto, attraverso la compilazione di 36 domande relative ad un periodo di 4 settimane precedenti la somministrazione del test, con l'eccezione di un solo quesito. All'interno del questionario, si riconoscono così 9 domini di salute: attività fisica (AF), ruolo e salute fisica (RF), dolore fisico (DF), salute in generale (SG), vitalità (VT), attività sociali (AS), ruolo e stato emotivo (RE), salute mentale (SM) ed il cambiamento dello stato di salute (CS). Oltre a tale test, al paziente viene proposto l'EQ-5D, per misurare in modo standardizzato il suo stato di salute generico, attraverso 5 dimensioni (mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/disagio, ansia/depressione).

I tre possibili livelli di risposta, per ognuno dei 5 *items*, producono un massimo di 243 ( $3^5$ ) possibili descrizioni dello stato di salute e consentono di fotografare l'assenza o la presenza di eventuali problemi e la loro intensità. Inoltre, una seconda sezione del questionario comprende una scala visoanalogica (VAS) graduata da 0 (stato di salute peggiore possibile) a 100 (stato di salute migliore possibile), su cui l'intervistato indica il livello percepito della sua condizione al momento della compilazione.

Infine, la BES rappresenta un test diretto alla valutazione del *Binge Eating*, il cui sintomo principale sono le abbuffate compulsive, senza, però, fornire una diagnosi formale del disturbo. Il paziente è invitato ad indicare, per ciascuna delle 16 affermazioni, quella che più si avvicina al suo modo di rapportarsi con l'alimentazione. Se il punteggio complessivo è  $<17$ , la presenza di sintomi di *binge eating* è improbabile, se è compreso tra 17 e 27, è possibile, se è  $>27$  è probabile. In generale, pazienti con elevati punteggi nei questionari BDI, STAI-Y e BES sono stati inviati al *counseling* psichiatrico.

### 4.3.3. OGTT

L'*Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) consente di rilevare alterazioni del metabolismo glicidico in risposta alla somministrazione di una dose nota di glucosio. Viene utilizzato per confermare una diagnosi di diabete mellito o per identificare la condizione di *impaired glucose tolleranza* (IGT, alterata tolleranza al glucosio), ma anche per diagnosticare un quadro di *dumping syndrome*, operando opportune modifiche.

Per queste caratteristiche e per la capacità di valutare al contempo le alterazioni vasomotorie della fase precoce e quelle glicemiche della fase tardiva della *dumping syndrome*, la curva da carico di glucosio è stata scelta come esame cardine dello studio. Inoltre, durante l'esecuzione dell'OGTT, sono stati eseguiti, al momento 0 (condizioni basali) gli esami ematochimici di *routine* sopra elencati.

All'inizio del test, si esegue un prelievo basale per glicemia ed ematocrito e si misurano in contemporanea la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. In seguito, il paziente assume per via orale 75 g di glucosio, disciolti in soluzione acquosa (250 ml di glucosata al 30% oppure 227 ml di glucosata al 33%).

A partire da questo momento, si eseguono prelievi ematici seriati ogni 30 minuti fino al tempo 180 minuti, in modo da ottenere ad intervalli regolari i valori di glicemia ed ematocrito. Ogni prelievo è inoltre accompagnato dalla misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Il test si considera positivo per IGT se la glicemia a 120 minuti è  $>140$  mg/dl, per la componente precoce della *dumping syndrome* se si ha un incremento dell'ematocrito superiore al 3% del valore iniziale nei primi 30 minuti ed un incremento della frequenza cardiaca di almeno 10 battiti per minuto nei primi 30 minuti e per ipoglicemia tardiva (isolata o parte di una *dumping syndrome* tardiva) se la glicemia scende sotto 60 mg/dl al tempo +120 minuti e/0 +180 minuti.

#### **4.3.4. Test di Nugent**

In seconda giornata, dopo l'assunzione di Decadron (desametasone) 0,5 mg 2 compresse la sera precedente alle ore 23, ogni paziente ha eseguito un prelievo venoso per misurare la cortisolemia a digiuno ed escludere una sindrome di Cushing come causa dell'obesità.

Il test di soppressione col desametasone (test di Nugent) è stato considerato negativo in caso di cortisolemia basale  $<1,8 \mu\text{g/dl}$ , tra  $1,8$  e  $5 \mu\text{g/dl}$  si è andati ad escludere la mancata assunzione del glucocorticoide la sera precedente o l'interferenza da parte di altri farmaci (soprattutto fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ed estropogestinici orali) o la presenza di uno stato gravidico e la sintomatologia tipica da sindrome di Cushing (facies lunare, gibbo, acantosi, striae rubre, difficoltà nella cicatrizzazione), mentre  $>5 \text{ ng/ml}$  si è andati ad indagare ulteriormente l'eziologia dell'ipercortisolismo attraverso un test di soppressione con desametasone a basse dosi  $2 \text{ mg} + 2 \text{ mg}$  (test di Liddle).

#### 4.3.5. Automonitoraggio glicemico strutturato

Sempre in seconda giornata, a seguito di un incontro di formazione all'utilizzo del refllettometro con il personale infermieristico, i pazienti sono stati invitati a svolgere un automonitoraggio della glicemia capillare (SBGM) per un periodo di 5 giorni, in occasione dei quali compilare 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.

Quindi, in regime di *Day Hospital* i pazienti sono stati dotati di glucometro (Accu-chek Connect), di 50 pungidito e di 50 strisce reattive e sono stati adeguatamente istruiti alla misurazione della glicemia capillare in 6 momenti della giornata (prima dei tre pasti principali e due ore dopo ogni pasto, come illustrato dalla figura 3) per 5 giorni consecutivi (figura 3).

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 medesimo periodo di autovalutazione, è stata posta indicazione ad un automonitoraggio glicemico strutturato, cioè alla misurazione della glicemia anche 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) (International Diabetes Federation (IDF), 2009).

Nel caso di ipoglicemia sintomatica, il paziente viene 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 4.

Questa seconda parte del test, il cui significato diventa fondamentale soprattutto al momento post-operatorio, è stata concepita per poter attribuire correttamente il quadro clinico del paziente all'ipoglicemia ed escludere altre cause del corteo sintomatologico così aspecifico.

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, mentre i valori memorizzati dai refllettometri sono stati trasferiti su computer ed analizzati con appositi *software*.

In accordo con le recenti linee guida [56], è stato scelto di identificare come valore soglia per le ipoglicemie quello di 60 mg/dl. Per ogni paziente, inoltre, sono state ricavate la

media e la DS dei valori glicemici misurati ed è stato valutato l'andamento glicemico giornaliero.

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

## TABELLA DIARIO

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

DATA		Diggiuno	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 3: Tabella per l'automonitoraggio glicemico strutturato**

## 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						

#### 4.3.6. Densitometria ossea a raggi X (DXA o DEXA)

Allo scopo di definire la composizione e la mineralometria ossea della popolazione gravemente obesa in studio, sono state eseguite una DXA ossea total body, una DXA lombare ed una DXA lombare, per definire la quantità di massa adiposa e massa magra e per misurare, in ciascun distretto considerato, i valori di T-score, Z-score e densità minerale ossea (BMD, *bone mineral density*) e rilevare eventuali quadri di osteopenia/osteoporosi e quantificare il rischio di fratture traumatiche e patologiche. Secondo le linee guida 2015 per la diagnosi, la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi, la BMD, responsabile del 60-80% della resistenza meccanica dell'osso, rappresenta la densità ossea in relazione al segmento analizzato, mentre il T-score la densità ossea rispetto ad un soggetto sano dello stesso sesso misurato a 30 anni (per cui il soggetto in esame viene confrontato con un soggetto al picco di massa ossea) e lo Z-score il valore misurato rispetto ad un soggetto sano dello stesso sesso e della stessa età del paziente in esame.

La BMD dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo e dalla perdita di massa ossea legata all'invecchiamento, alla menopausa, a fattori genetici ed ambientali: ogni riduzione di 1 DS della BMD (circa il 10%) aumenta il rischio di frattura di 1,5-3 volte in qualsiasi distretto corporeo. In pratica, la diagnosi densitometrica si basa sul confronto tra il valore della BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) del soggetto analizzato, espressa come DS, e la BMD media in una popolazione giovane sana dello stesso sesso (cioè il T-score o picco di massa ossea) oppure la BMD media in una popolazione dello stesso sesso e della stessa età [84].

In accordo con le definizioni fornite dall'OMS, si parla di:

- BMD di norma, se  $+2,5 < \text{T-score} < -1$  (la BMD del paziente si colloca tra 2,5 DS sopra e 1 DS sotto la media per una popolazione sana giovane dello stesso sesso);
- Osteopenia (bassa BMD), se il T-score si colloca tra -1 e -2,5 DS;
- Osteoporosi, se il T-score è  $< -2,5$  DS [85]

Oltre a ciò, in ogni densitometria, sono riportati età del paziente, altezza, BMI, eventuale stato di menopausa o di assunzione di farmaci volti a migliorare l'assetto calcio-fosforico, la quantità in grammi di massa corporea totale, la quantità in grammi della BMC (*bone mineral composition*, composizione minerale ossea), la percentuale e la quantità in grammi di massa adiposa (FMR, *fat mass range*), la quantità in grammi di massa magra e il rapporto tra massa grassa (kg) ed altezza al quadrato ( $\text{m}^2$ ), cioè l'indice di massa grassa (FMI, *fat mass index*).

#### **4.3.7. Fase post-chirurgica**

A 6 mesi dall'intervento, i pazienti già operati sono stati nuovamente contattati telefonicamente dal *Day Hospital* endocrinologico, per ripetere gli esami già eseguiti al momento pre-operatorio ed attuare un confronto tra le due situazioni e l'insorgenza di eventuali complicanze insorte a seguito della chirurgia bariatrica, come *dumping syndrome* ed episodi ipoglicemici tardivi, sia isolati sia come parte della componente tardiva della *dumping syndrome* stessa.

## 5. Risultati dello studio

### 5.1. Risultati degli esami ematochimici, dell'OGTT, del SMBG e della DXA in fase pre-operatoria

L'intero campione di soggetti in studio (55) si è sottoposto al *Day Service* preliminare all'intervento di chirurgia bariatrica. Per quanto riguarda il profilo glicidico, sono stati misurati glicemia a digiuno, emoglobina glicata, insulinemia a digiuno e, attraverso la conduzione di un'OGTT modificato per *dumping syndrome* della durata di 180 minuti, la glicemia ad intervalli seriatati di 30 minuti, in associazione ad emocromo, pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Il riscontro di una glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (*cut off* utilizzato per la diagnosi di diabete mellito) rappresentava una controindicazione all'esecuzione dell'OGTT, poiché la diagnosi di diabete mellito risultava già chiara.

Di conseguenza, l'OGTT non è stato eseguito in 3 casi, per il riscontro di glicemia a digiuno pari a 132 mg/dl (un paziente di 39 anni con BMI pari a 51,12 kg/m<sup>2</sup>), 134 mg/dl (una paziente di 55 anni con BMI pari a 42,8 kg/m<sup>2</sup>) e 215 mg/dl (una paziente di 39 anni con BMI pari a 47,8 kg/m<sup>2</sup>).

Considerando come *cut-off* per la diagnosi di diabete mellito il riscontro di un'emoglobina glicata di 48 mmol/mol (cioè 6,5%), 7 pazienti (tra i quali rientrano anche i 3 non sottoposti all'OGTT) hanno ricevuto una neodiagnosi di diabete mellito, andando a rappresentare circa il 13% del campione. Di questi, 4 (2 donne e 2 uomini di età compresa tra 39 e 48 anni) mostrano un'emoglobina glicata di 48 mmol/mol, 1 donna di 45 anni di 49 (6,6%), 1 donna di 55 anni di 53 mmol/mol (7%) ed 1 donna di 39 anni di 73 mmol/mol (8,8%). I valori medi delle loro glicemie a digiuno sono stati di 127,42 $\pm$ 41,18 mg/dl, con un valore minimo di 103 mg/dl in un paziente di 43 anni ed un valore massimo di 215 mg/dl nella paziente di 39 anni.

All'interno di questa sottopopolazione di pazienti, la media dell'insulinemia a digiuno è stata di 25,28 $\pm$ 15,43  $\mu$ UI/ml (considerando come valore normale un'insulinemia a digiuno <30  $\mu$ UI/ml), con un valore minimo di 13,2  $\mu$ UI/ml nella paziente di 29 anni con glicemia a digiuno pari a 215 mg/dl, emoglobina glicata di 53 mmol/mol e BMI di 47,8 kg/m<sup>2</sup> ed un valore massimo di 51,3  $\mu$ UI/ml nel paziente di 43 anni con glicemia a digiuno pari a 103 mg/dl, emoglobina glicata di 48 mmol/mol e BMI di 42,7 kg/m<sup>2</sup>.

Nel primo caso, il calo della secrezione insulinica è stato un indice di un diabete mellito già oltre la fase iperinsulinemica legata all'insulino-resistenza tipica invece di un

diabete mellito all'esordio, soprattutto in caso di obesità, fenomeno che, al contrario, si osserva nel secondo caso. Di questi 7 pazienti, esclusi i 3 aventi una glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl, i rimanenti 4 hanno eseguito l'OGTT 75 g ed hanno mostrato glicemie a 120 minuti dall'inizio del test di 130 mg/dl, 175 mg/dl, 142 mg/dl e 251 mg/dl.

Seguendo il disegno dello studio, questo sottogruppo di 7 pazienti è stato poi escluso dal protocollo ed è stato inserito in un percorso diabetologico, volto all'inquadramento eziologico del diabete (di tipo I, con la misurazione degli autoanticorpi anti-insulina, IAA, di quelli anti-insulina pancreatica, ICA e di quelli anti-decarbossilasi dell'acido glutammico, GADA), all'esecuzione di *screening* utili ad escludere le principali complicanze del diabete (esame completo delle urine, microalbuminuria, rapporto albuminuria/creatininuria o ACR, fundus oculi, ECG ed ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e valutazione neurologica per la neuropatia diabetica) ed all'impostazione di un adeguato trattamento in termini di dietoterapia o farmacoterapia.

Oltre a questi 7 soggetti, un'altra paziente, che si è sottoposta agli esami pre-chirurgici, è stata poi esclusa dallo studio per il riscontro di uno stato gravidico. Quindi, anche se 55 pazienti su 55 hanno completato il *Day Service* pre-operatorio, sulla base dei criteri di esclusione dal protocollo, da qui in poi verranno presentati i dati relativi a 47 soggetti.

Per quanto riguarda il profilo glicidico, la media della glicemia a digiuno è stata di  $91,82 \pm 9,65$  mg/dl, con un valore minimo di 70 mg/dl (una paziente di 22 anni) ed un valore massimo di 111 mg/dl (una paziente di 50 anni).

I valori medi dell'emoglobina glicata sono stati di  $38,82 \pm 3,95$  mmol/mol, con un valore minimo di 32 mmol/mol (5,1%) appartenente ad un paziente di 19 anni con BMI  $49,65$  kg/m<sup>2</sup> ed un valore massimo di 47 mmol/mol (6,5%) appartenente ad una paziente di 56 anni con BMI  $51,9$  kg/m<sup>2</sup>. La media dell'insulinemia a digiuno è stata di  $16,6 \pm 10,11$   $\mu$ UI/ml, con un valore minimo di 2,4  $\mu$ UI/ml (una paziente di 42 anni con BMI pari a  $37,4$  kg/m<sup>2</sup>) ed un valore massimo, considerato patologico, di 41,3  $\mu$ UI/ml (una paziente di 39 anni con BMI pari a  $46,7$  kg/m<sup>2</sup>). Inoltre, altri 3 pazienti (6% del campione) hanno registrato insulinemie basali alterate (36,2  $\mu$ UI/ml in una donna di 44 anni e BMI di  $48,3$  kg/m<sup>2</sup>, 40,6  $\mu$ UI/ml in una donna di 40 anni e BMI di  $46,87$  kg/m<sup>2</sup> e 41,1  $\mu$ UI/ml in una donna di 41 anni e BMI di  $40,2$  kg/m<sup>2</sup>).

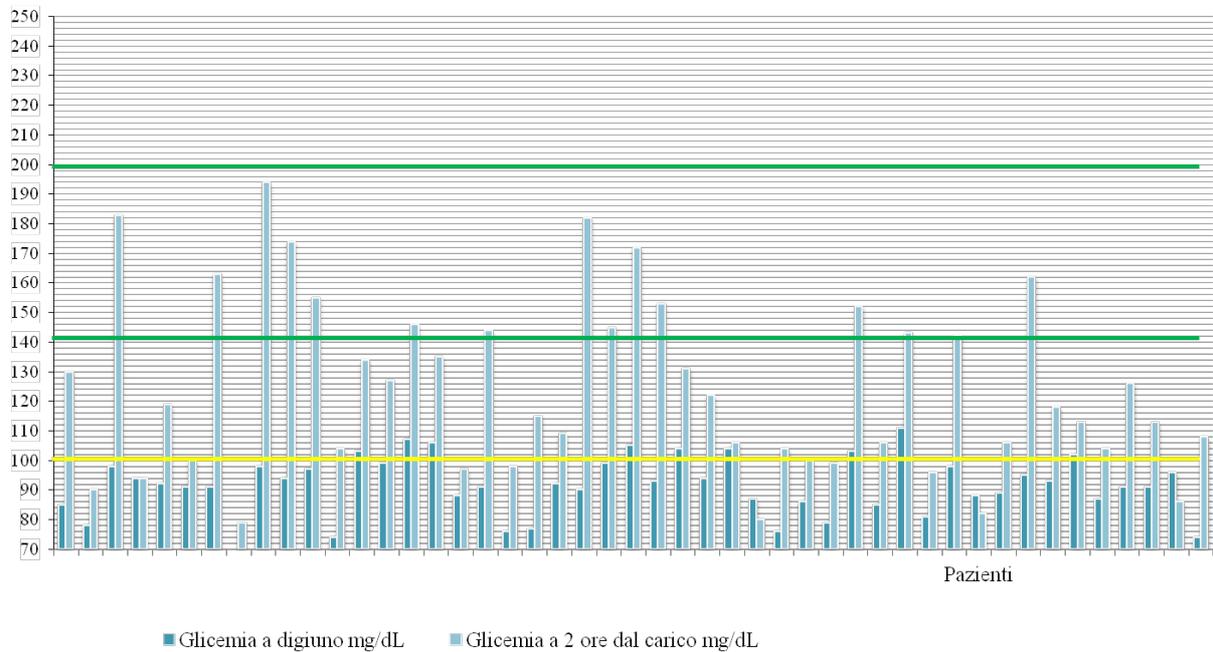
In conclusione, 4 pazienti su 46 (circa il 9% del campione) hanno mostrato alterazioni dell'insulinemia basale. È interessante notare che, all'interno di simili assetti glicidici, ci siano state, sul totale di 46 pazienti considerati, diagnosi di IFG (*impaired fasting glucose*,

alterata glicemia a digiuno, definita come glicemia basale compresa tra 110 e 125 mg/dl) e IGT (*impaired glucose tolerance*, alterata tolleranza al glucosio, definita come glicemia a 120 minuti dalla somministrazione di glucosio compresa tra 140 e 199 mg/dl).

In particolare, si sono riscontrati 14 casi (30%) di IGT con glicemie a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT tra 142 mg/dl e 194 mg/dl (valore medio di  $160,66 \pm 16,78$  mg/dl), in assenza di altre alterazioni del profilo glicidico (tranne nel caso della paziente di 44 anni con insulinemia a digiuno di 36,2  $\mu$ UI/ml associata ad IGT, con valore di 146 mg/dl) ed 1 caso (2%) di IFG + IGT (la paziente di 40 anni con insulinemia a digiuno di 40,6  $\mu$ UI/ml, glicemia basale di 111 mg/dl e glicemia a 120 minuti dalla somministrazione di glucosio di 143 mg/dl).

L'andamento dei valori di glicemia basale e di glicemia a due ore dall'inizio dell'OGTT è mostrato in figura 5. L'OGTT non ha mostrato ipoglicemie tardive (cioè a 120 minuti dall'inizio del test) e le misurazioni effettuate dai pazienti nel SBGM non mostrano episodi ipoglicemici a digiuno o reattivi, durante i 5 giorni di automonitoraggio in cui ciascuno di essi ha eseguito 6 misurazioni.

**Figura 4: Andamento dei valori di glicemia basale e glicemia a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT (lo spazio tra la linea continua gialla e la prima linea verde indica i valori glicemici diagnostici per IFG, mentre lo spazio tra le due linee verdi continue quelli diagnostici per IGT)**



Per quanto concerne l'assetto lipidico, 15 pazienti su 46, cioè il 33% circa del campione osservato, ha mostrato valori di colesterolo totale >200 mg/dl (valore minimo di 130 mg/dl nella paziente con IFG + IGT, valore massimo di 237 mg/dl in una paziente di 40 anni con BMI di 45 kg/m<sup>2</sup>, glicemia a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT di 183 mg/dl e, quindi, IGT e restante profilo glicidico normale). La media dei valori complessivi di colesterolo totale, nei 47 pazienti, è stata di 181,12±27,83 mg/dl.

Inoltre, in 9 soggetti di sesso femminile, di età compresa tra 22 e 52 anni (circa il 20% del campione), si sono osservati valori di colesterolo HDL <40 mg/dl: in 1 caso (paziente di 32 anni con colesterolo HDL pari a 32 mg/dl e BMI pari a 45,8 kg/m<sup>2</sup>) è copresente come fattore di rischio cardiovascolare il fumo di sigaretta, in 2 casi (paziente di 36 anni con colesterolo HDL pari a 38 mg/dl, glicemia a 120 e BMI di 41,6 kg/m<sup>2</sup> e paziente di 52 anni con colesterolo HDL pari a 28 mg/dl e BMI di 44,4 kg/m<sup>2</sup>) l'IGT (rispettivamente, 182 mg/dl e 172 mg/dl a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT) ed in 3 casi (paziente di 22 anni con colesterolo HDL pari a 22 mg/dl e BMI di 39 kg/m<sup>2</sup>, paziente di 43 anni con colesterolo HDL pari a 39 mg/dl e BMI di 43,9 kg/m<sup>2</sup> e paziente di 44 anni con colesterolo HDL pari a

38 mg/dl e BMI di 43,4 kg/m<sup>2</sup>) un valore di colesterolo totale rispettivo di 205 mg/dl, 206 mg/dl e di 225 mg/dl.

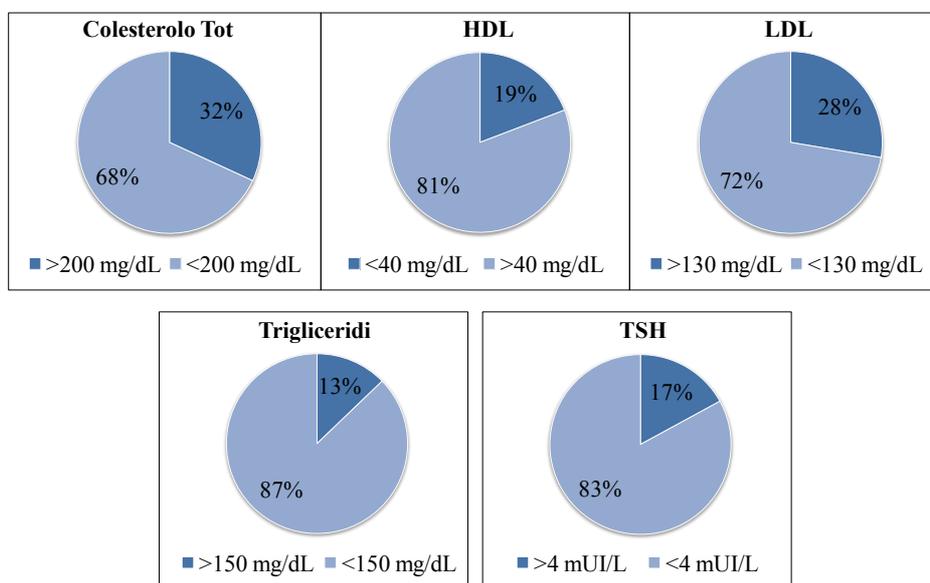
La media dei valori complessivi di colesterolo HDL è stata, nei 47 pazienti, di 48,57±11,14 mg/dl. In 6 pazienti (circa il 13% del campione), 5 donne ed 1 uomo, di età compresa tra 19 e 51 anni, si osserva un'ipertrigliceridemia (valore minimo di 175 mg/dl in un paziente di 19 anni con BMI di 49,65 kg/m<sup>2</sup> e nella paziente di 36 anni già segnalata per IGT e bassi valori di colesterolo HDL, valore massimo di 249 mg/dl nella paziente di 52 anni già osservata per IGT e bassi livelli di colesterolo HDL), con 2 casi di ipertrigliceridemia isolata (ragazzo di 19 anni già segnalato e donna di 44 anni con IGT), 3 casi di ipertrigliceridemia associata a bassi valori di colesterolo HDL ed 1 caso di dislipidemia mista (ipercolesterolemia con bassi valori di colesterolo HDL ed ipertrigliceridemia).

La media dei valori complessivi di trigliceridi, nei 47 pazienti, è stata di 111,74±42,82 mg/dl. In 14 donne (30% del campione). Si è inoltre osservato un valore di colesterolo LDL >130 mg/dl, con un valore minimo di 136 mg/dl in due pazienti (una di 36 anni, con colesterolo totale di 216 mg/dl e BMI di 47 kg/m<sup>2</sup> ed una di 39 anni, con glicemia a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT di 152 mg/dl, insulinemia a digiuno di 41,2 µUI/ml, colesterolo totale di 201 mg/dl e BMI di 46,7 kg/m<sup>2</sup>) ed un valore massimo di 167 mg/dl nella paziente di 40 anni già segnalata per IGT ed elevati livelli di colesterolo totale.

La media dei valori complessivi di colesterolo LDL, nei 47 pazienti, è stata di 110,51±28,19 mg/dl.

Le percentuali dei profili lipidici alterati sono mostrate in figura 6. Per quanto riguarda la funzionalità tiroidea, in 8 donne (18% del campione) di età compresa tra 21 e 50 anni, si sono riscontrati elevati valori di TSH (valore normale compreso tra 0,5 e 4 µUI/ml), con valore minimo di 4,44 µUI/ml (paziente di 26 anni, con bassi livelli di colesterolo HDL e BMI pari a 40,5 kg/m<sup>2</sup>) e valore massimo di 7,95 µUI/ml (paziente di 43 anni con dislipidemia mista e BMI pari a 43,9 kg/m<sup>2</sup>). All'interno di questo sottogruppo di pazienti, vi sono 2 casi di ipotiroidismo congenito noto, in assenza di anticorpi, non compensato dalla terapia sostitutiva e complicato da ipertrigliceridemia isolata, 1 caso di ipotiroidismo congenito noto, su base autoimmune, non compensato dalla terapia sostitutiva, 2 nuovi casi di ipotiroidismo subclinico senza la presenza di autoanticorpi e 2 nuovi casi di ipotiroidismo subclinico su base autoanticorpale ed 1 nuovo caso di ipotiroidismo franco autoimmune ed associato ad ipertrigliceridemia. Le percentuali dei valori alterati e non di TSH e quadro lipidico sono mostrate in figura 6.

**Figura 5: percentuali dei profili lipidici alterati e non e dei valori di TSH alterati e non nei pazienti reclutati al momento pre-operatorio**



In 46 soggetti su 47 (98% del campione), si osserva un'ipovitaminosi D (25-OH vitamina D <30 ng/ml), che va dal quadro lieve (30 ng/ml < 25-OH vitamina D < 20 ng/ml) in 8 pazienti (17% del campione), a quello moderato (20 ng/ml < 25-OH vitamina D < 10 ng/ml) in 18 pazienti (38%) a quello severo (25-OH vitamina D < 10 ng/ml) in 21 pazienti (45%). In generale, il valore medio della 25-OH vitamina D è pari a 13,04±7,09 ng/ml.

Inoltre, in 25 pazienti su 47, cioè nel 53% del campione in studio, l'ipovitaminosi D è associata ad una condizione di iperparatiroidismo, con valori di PTH >65 pg/ml (la media del PTH nei soggetti alterati è di 96,07±32,12 pg/ml, mentre la media complessiva, tenendo conto di tutti i pazienti è di 74,27±34,42 pg/ml), mentre in una paziente di 53 anni si ha un lieve iperparatiroidismo (71 pg/ml) in assenza di deficit di vitamina D.

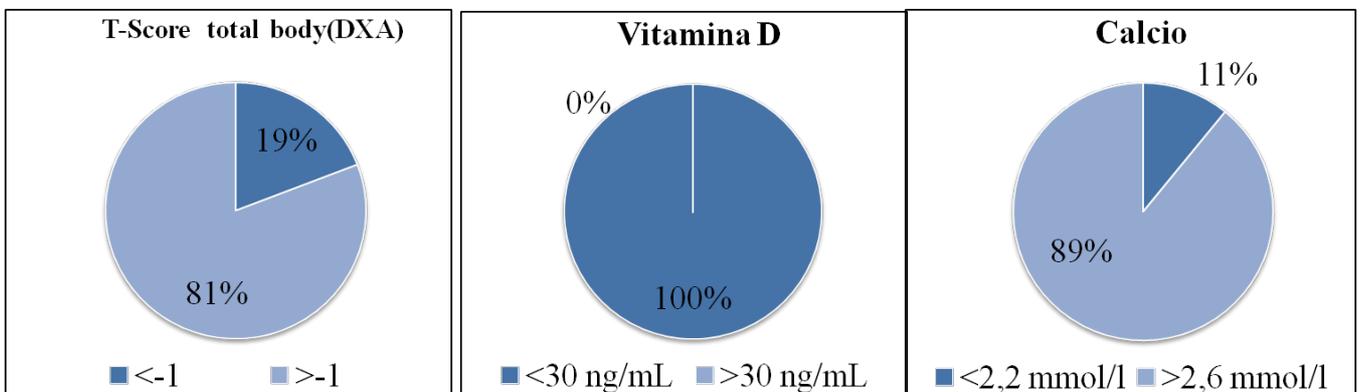
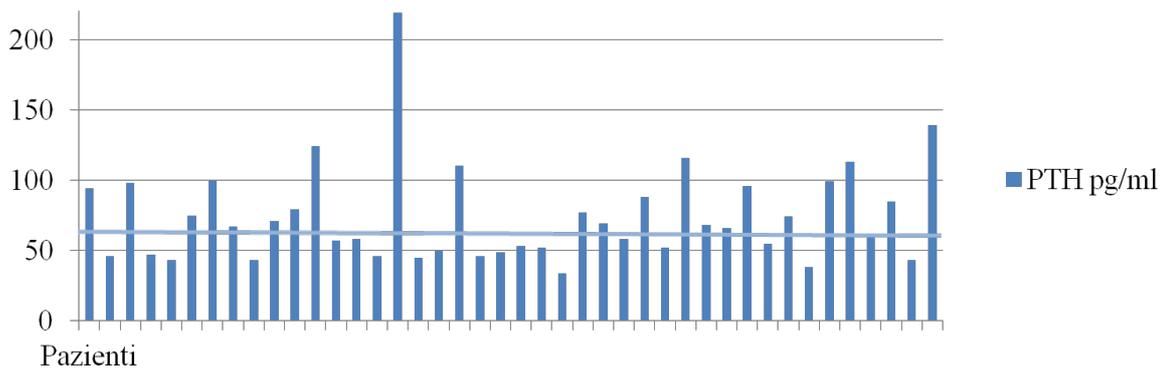
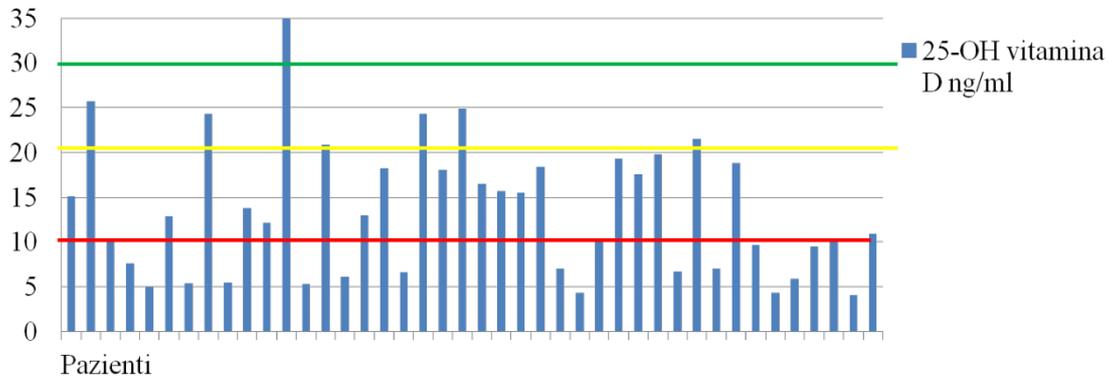
L'iperparatiroidismo secondario al deficit di vitamina D risulta essere normocalcemico in 41 pazienti su 47 (87% del campione), considerando normale una calcemia totale compresa tra 2,2 e 2,6 mmol/l, mentre in 5 soggetti su 47 (11%) si registra un'ipocalcemia (valore minimo 2,12 mmol/l e valore massimo 2,19 mmol/l, con una media pari a 2,15±0,03 mmol/l) ed in 1 caso su 47 (2%) un'ipercalcemia pari a 2,85 mmol/l.

Soltanto in quest'ultimo caso ed in altre due pazienti con iperparatiroidismo ipocalcémico (in totale, il 6% del campione) si osservano anche bassi valori di fosfato inorganico (parametri normali tra 0,84 e 1,45 mmol/l); solamente in una paziente di 52 anni (2%) con IGT, BMI pari a 44,4 kg/m<sup>2</sup> ed ipovitaminosi D severa, con restanti parametri osteometabolici di norma, si registra un'iperfosfatemia (1,51 mmol/l).

Alla DXA total body, 9 pazienti su 47 (19% del campione studiato) di età compresa tra 26 e 64 anni (7 donne e 2 uomini) ed un valore medio di BMI di 46,31±6,44 kg/m<sup>2</sup> mostrano un quadro di osteopenia (valore min T-score -1, appartenente a 2 pazienti, una di 45 anni, con BMI pari a 39,8 kg/m<sup>2</sup>, iperparatiroidismo verosimilmente secondario al moderato deficit di vitamina D normocalcémico e T-score lombare di -1,5 ed una di 41 anni, con BMI pari a 40,2 kg/m<sup>2</sup>, ipercolesterolemia isolata con elevati valori di colesterolo LDL, iperparatiroidismo verosimilmente secondario al moderato deficit di vitamina D normocalcémico; valore max T-score -2,1, appartenente ad una paziente di 64 anni, con BMI pari a 53,3 kg/m<sup>2</sup>, IGT, iperparatiroidismo verosimilmente secondario al severo deficit di vitamina D ipocalcémico e T-score lombare di -1,2 e ad un paziente di 26 anni, con BMI pari a 45,71 kg/m<sup>2</sup>, ipercolesterolemia con elevati valori di colesterolo LDL ed iperparatiroidismo verosimilmente secondario al moderato deficit di vitamina D normocalcémico; media dei valori di T-score nei soggetti patologici -1,52±0,44).

Complessivamente, alla DXA, si registrano valori medi di T-score di -0,06±1,02 (DXA total body), di -0,01±1,08 (DXA lombare, con 2 casi isolati di valori pari a -1,5 e -1,2) e di 0,84±0,85 (DXA femorale, con un unico caso di valore pari a -1,7, in un paziente di 43 anni, con BMI pari 49,6 kg/m<sup>2</sup>, ipercolesterolemia con elevati livelli di colesterolo LDL ed iperparatiroidismo verosimilmente secondario al lieve deficit di vitamina D normocalcémico e di T-score total body di -1,4 e lombare di -1,8). La figura 7 mostra le alterazioni relative ai parametri osteometabolici nei 47 pazienti considerati.

**Figura 6: alterazioni dei parametri osteometabolici nei 47 pazienti in studio. Nel grafico relativo all'ipovitaminosi D, le varie linee identificano la gravità del deficit, da lieve (linea verde) a moderato (gialla) a grave (rossa). Nel grafico relativo all'iperparatiroidismo, la linea blu identifica il *cut-off* per la definizione di iperparatiroidismo (65 pg/ml)**



46 test di Nugent su 47 hanno escluso la presenza di sindrome di Cushing, registrando valori  $<1,8 \mu\text{g/dl}$ . Soltanto nel caso di una paziente di 44 anni, con BMI pari a  $43,4 \text{ kg/m}^2$ , ipercolesterolemia isolata, con bassi valori di colesterolo HDL ed alti valori di colesterolo LDL, iperparatiroidismo verosimilmente secondario al severo deficit di vitamina D normocalcemico si è osservata una cortisolemia basale di  $6,4 \mu\text{g/dl}$ , per cui, assicuratisi della corretta assunzione del desametasone la sera precedente al prelievo ed esclusi le interferenze farmacologiche, lo stato gravidico ed i sintomi/segni di ipercortisolismo, la paziente è stata sottoposta ad un ulteriore test (test di Liddle) ed alla rilevazione del cortisolo urinario libero delle 24 ore, risultati negativi (va sottolineato che il 15% degli obesi dà falsi positivi al test di Nugent [86]).

Una volta eseguito il *Day Service* preliminare all'intervento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una visita endocrinologica per commentare le alterazioni degli esiti ed impostare le corrette indicazioni dietetiche e farmacologiche.

## **5.2. Risultati dei questionari psicologico-psichiatrici in fase pre-operatoria**

Tutti e 47 i soggetti analizzati hanno risposto a 6 questionari di tipo psicologico-psichiatrico (BDI, STAI-Y, EDI-2, SF-36, EQ-5D e BES), le cui modalità di correzione sono già state precedentemente illustrate. Il punteggio medio totale ottenuto per il BID è stato di  $7,40 \pm 4,58$ , con un valore massimo di 18 nel caso di due pazienti di 44 e 47 anni, di  $39,86 \pm 11,82$  per lo STAI-Y1, con un valore massimo di 66 nel caso della medesima paziente di 44 anni e di  $14,89 \pm 9,87$  per la BES, con un valore massimo di 38 nel caso di una paziente di 36 anni. Se si considera il questionario SF-36, i pazienti hanno espresso, in media, una valutazione corrispondente a  $63,03 \pm 20,26$  punti su 100 per quanto riguarda il loro stato di salute generale. Sulla base dei punteggi ottenuti in questi test, si è deciso di inviare al *counseling* psichiatrico presso il Centro dei Disturbi del Comportamento Alimentare (Prof. Fassino) 11 pazienti su 47 (23,4% del campione totale). Soltanto in un caso (un paziente di 26 anni con gravi comorbidità psichiatriche, trattate farmacologicamente) è stata posta la controindicazione ad eseguire un intervento di chirurgia bariatrica irreversibile, per cui il soggetto non sarà sottoposto a *sleeve gastrectomy* ed è oggi in attesa del posizionamento di un palloncino intragastrico. In due casi, le pazienti (una di 40 anni, con un'anamnesi positiva per bulimia e tossicodipendenza ed una di 64), informate circa le possibili complicanze medico-chirurgiche precoci e tardive dell'intervento, hanno rinunciato a quest'ultimo.

### **5.3. Risultati degli esami ematochimici, dell'OGTT, del SMBG e della DXA in fase post-operatoria**

A 6 mesi dall'intervento chirurgico (*sleeve gastrectomy*), i 10 pazienti reclutati fino ad oggi sono stati sottoposti al medesimo *Day Service* pre-operatorio. I loro dati demografici sono già stati riportati in precedenza. Per quanto riguarda il profilo glicidico, la media della glicemia a digiuno è stata di  $78,9 \pm 8,76$  mg/dl (al momento pre-operatorio il valore medio era stato di  $91,82 \pm 9,65$  mg/dl), con un valore minimo di 66 mg/dl (la paziente di 22 anni per la quale si segnalava un valore di 70 mg/dl pre-operatoriamente) ed un valore massimo di 93 mg/dl (un paziente di 43 anni), rispetto ai 111 mg/dl di una paziente di 50 anni pre-operatoriamente.

I valori medi dell'emoglobina glicata sono stati di  $36 \pm 3,97$  mmol/mol, con un valore minimo di 32 mmol/mol (5,1%) in una paziente di 37 anni ed un valore massimo di 43 mmol/mol in una paziente di 46 anni (in fase pre-operatoria, la media era stata di  $38,82 \pm 3,95$  mmol/mol, con un valore minimo di 32 mmol/mol in un paziente di 19 anni ed un valore massimo di 47 mmol/mol in una paziente di 56 anni).

La media dell'insulinemia a digiuno è stata di  $6,91 \pm 3,76$   $\mu$ UI/ml, con un valore  $< 2$   $\mu$ UI/ml in 3 casi ed un valore massimo di 13,1  $\mu$ UI/ml in un paziente di 32 anni (la media pre-operatoria era stata di  $16,6 \pm 10,11$   $\mu$ UI/ml, con un valore minimo di 2,4  $\mu$ UI/ml in una paziente di 42 anni ed un valore massimo, considerato patologico, di 41,3  $\mu$ UI/ml in una paziente di 39 anni).

All'interno di tali assetti glicidici, sul totale di 10 soggetti, una paziente di 51 anni (10% del campione) con BMI post-operatorio di 34,05 kg/m<sup>2</sup> (BMI pre-operatorio di 45,4 kg/m<sup>2</sup>) ha visto confermata la diagnosi di IGT (186 mg/dl), mentre in un paziente di 43 anni con BMI post-operatorio di 41,5 kg/m<sup>2</sup> (BMI pre-operatorio di 49,6 kg/m<sup>2</sup>) si è avuto un nuovo riscontro di IGT (145 mg/dl). 3 pazienti su 10 (30% del campione) ha visto una regressione dall'IGT a valori glicemici normali a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT.

L'andamento dei valori di glicemia basale e di glicemia a due ore dall'inizio dell'OGTT nei 10 pazienti analizzati in fase pre e post-operatoria è mostrato in figura 8. L'OGTT ha mostrato ipoglicemie tardive in 3 casi (un paziente di 32 anni, una paziente di 22 anni ed un'altra paziente di 36 anni), sintomatiche per offuscamento visivo solo nel caso del soggetto di sesso maschile.

Anche se al SMBG non si segnalano episodi ipoglicemici né a digiuno né post-prandiali durante i 5 giorni di automonitoraggio, tali pazienti hanno ricevuto una corretta

formazione dietetico-nutrizionale circa il controllo di eventuali ulteriori ipoglicemie (maggior frazionamento dei pasti nel corso della giornata).

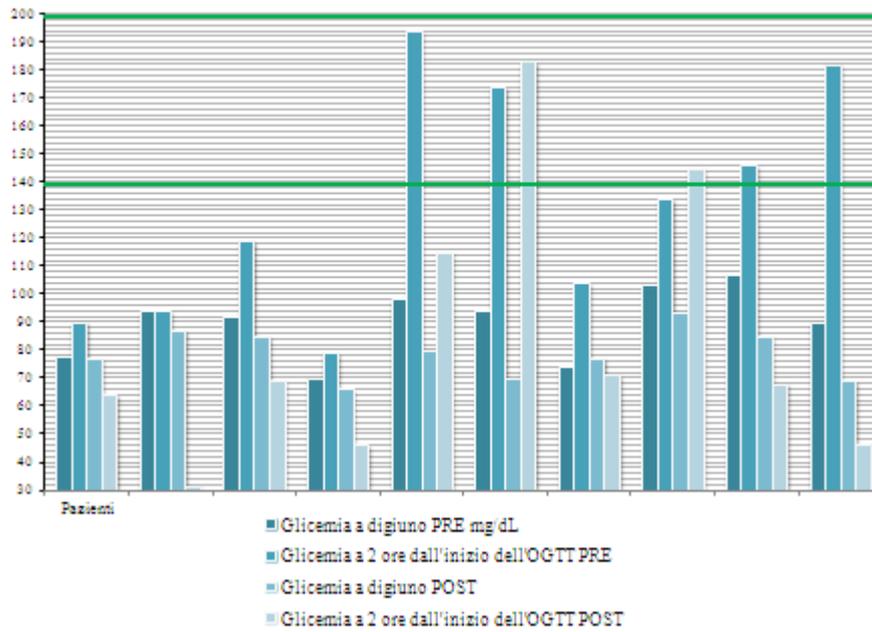
Inoltre, in nessuno dei 10 pazienti, si sono manifestati i sintomi tipici della *dumping syndrome* precoce, durante l'esecuzione dell'OGTT. Considerando i soggetti complessivamente, al SBMG si riscontrano soltanto 2 episodi ipoglicemici, di cui 1 asintomatico (56 mg/dl, nella paziente di 51 anni con IGT) ed 1 sintomatico (59 mg/dl) in una paziente di 31 anni. In quest'ultimo caso, vi sono stati ripetuti episodi di vomito post-prandiali, per cui, esclusa la stenosi a seguito dell'intervento, la paziente ha ricevuto ulteriori informazioni dietetico-nutrizionali circa il controllo della sintomatologia da *dumping syndrome* precoce (introduzione dei liquidi al termine del pasto ed assunzione della posizione supina dopo aver mangiato), con conseguente miglioramento del quadro sintomatico, senza alcun ricorso a terapie farmacologiche. In generale, la numerosità campionaria è ancora troppo limitata per avere significatività statistica relativamente all'incidenza di *dumping syndrome* precoce e tardiva confrontando le percentuali tra *bypass* gastrico e *sleeve gastrectomy*.

Anche l'assetto lipidico ha mostrato miglioramenti (Figura 9): i valori medi per il colesterolo totale sono di  $168,5 \pm 24,45$  mg/dl (pre-operatoriamente, la media era stata di  $181,12 \pm 27,83$  mg/dl), con 2 soli casi (20% del campione) di ipercolesterolemia (203 mg/dl) in due donne di 53 e di 45 anni, 1 singolo caso (10%) di bassi livelli di colesterolo HDL (38 mg/dl) associato ad alti livelli di colesterolo LDL (131 mg/dl) nella paziente di 22 anni positiva per ipoglicemia tardiva ed 1 singolo caso (10%) di bassi livelli di colesterolo HDL (38 mg/dl) in una paziente di 22 anni.

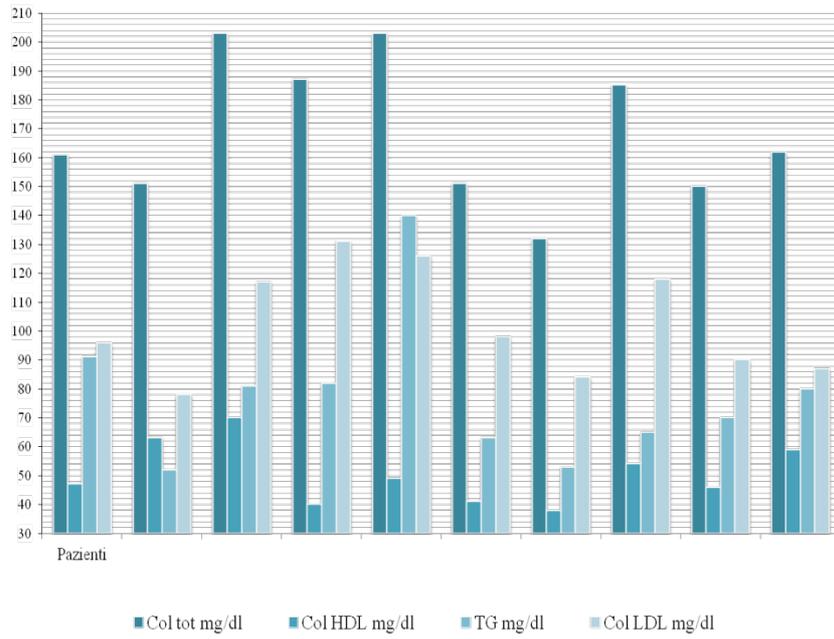
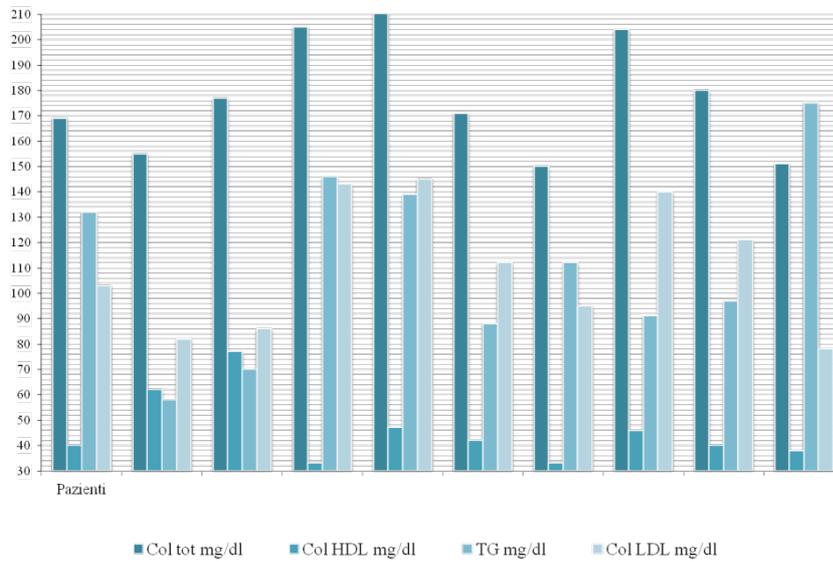
Nonostante l'indicazione ad assumere una terapia suppletiva a base di colecalciferolo, 9 pazienti su 10 (90% dei soggetti) mostrano ancora un'ipovitaminosi D, lieve in 3 casi e moderata in 6 casi, con normali livelli di calcemia totale ed un quadro di iperparatiroidismo secondario in 2 casi, legato in parte alla mancata od errata od interrotta assunzione della vitamina D. Questo assetto calcio fosforico si ripercuote sui parametri rilevati alla DXA, dove si confermano 3 casi di osteopenia già osservati in sede pre-operatoria. Di conseguenza, dove necessario, alla visita endocrinologica di controllo, è stata modificata la terapia a base di colecalciferolo, in modo da correggere l'iperparatiroidismo e garantire un corretto apporto di vitamina D a protezione dell'osso (Figura 10). Infine, in un solo caso (la paziente di 22 anni positiva per ipoglicemia tardiva) si è riscontrato un valore borderline di cortisolemia basale ( $2,58 \mu\text{UI/ml}$ ), che non è stato ritenuto meritevole di

approfondimento diagnostico, vista l'esclusione di sintomatologia associata a sindrome di Cushing al momento della visita.

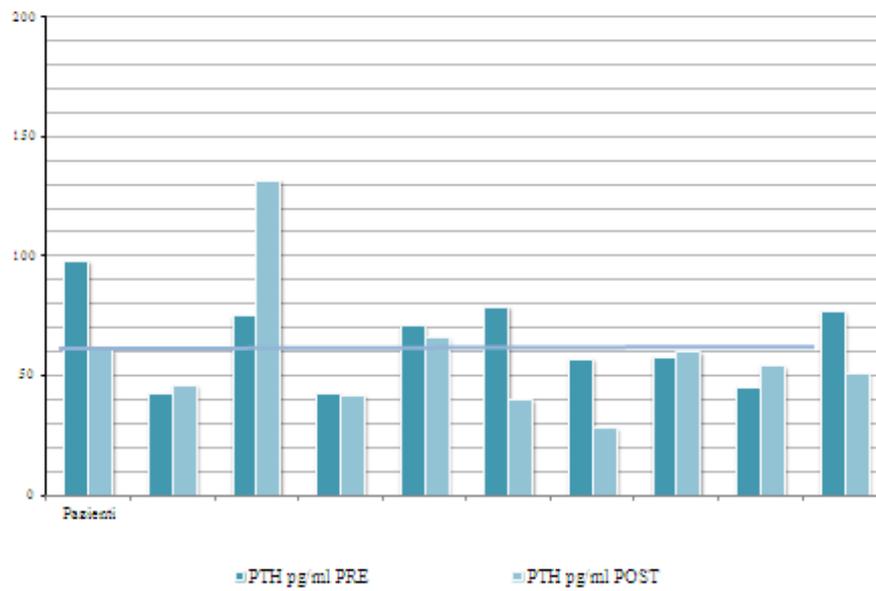
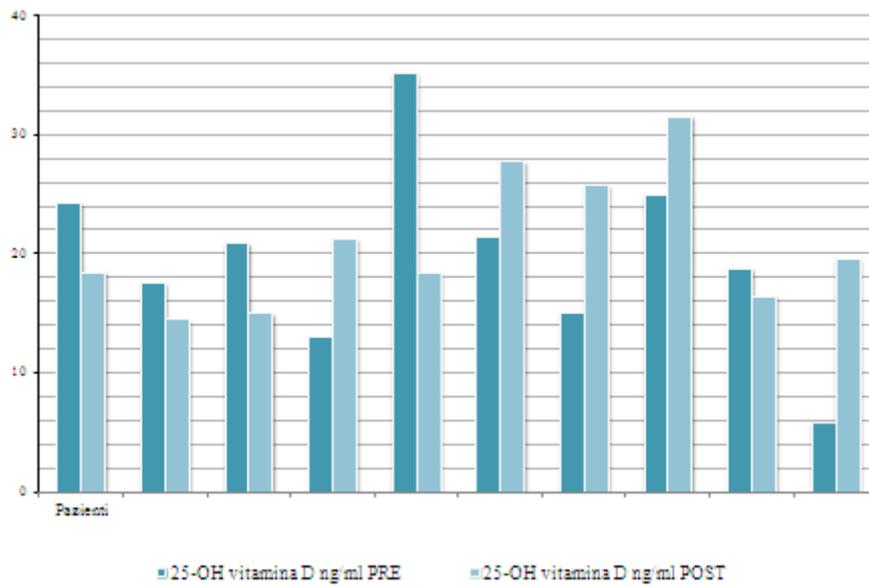
**Figura 7: andamento della glicemia a digiuno ed a 2 ore dall'inizio dell'OGTT pre- e post-operatorio nei 10 pazienti analizzati (la linea verde indica l'intervallo diagnostico per IGT)**

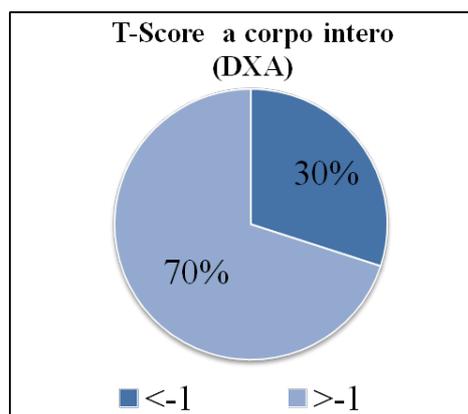


**Figura 8: profilo lipidico pre- e post-operatorio nei 10 pazienti analizzati**



**Figura 9: assetto osteometabolico pre e post-operatorio nei 10 pazienti analizzati**





#### **5.4. Risultati dei questionari psicologico-psichiatrici in fase post-operatoria**

Dei 10 soggetti, soltanto una paziente era stata inviata al *counseling* psichiatrico prima dell'intervento chirurgico e non aveva ricevuto controindicazioni.

Il punteggio medio totale ottenuto per il BID è stato di  $2,14 \pm 1,95$  (contro quello di  $7,40 \pm 4,58$  pre-operatorio), di  $35,57 \pm 4,27$  (vs  $39,86 \pm 11,82$ ) per lo STAI-Y1 e di  $4,28 \pm 4,19$  (vs  $14,89 \pm 9,87$ ) per la BES. Se si considera il questionario SF-36, i pazienti hanno espresso, in media, una valutazione corrispondente a  $77,14 \pm 9,51$  (vs  $63,03 \pm 20,26$ ) punti su 100 per quanto riguarda il loro stato di salute generale. Visti tali valori, nessun paziente è stato nuovamente inviato presso il Centro Disturbi del Comportamento Alimentare (Prof. Fassino).

## 6. Conclusioni

L'obesità rappresenta una condizione patologica ad eziologia multifattoriale, che si caratterizza per un eccesso di tessuto adiposo e si accompagna a numerose comorbidità e complicanze. Tra queste, le alterazioni a carico dei sistemi endocrino-metabolico e cardiovascolare sono le più temibili a breve e lungo termine. L'intervento sulla dieta e sullo stile di vita, l'attività fisica e le terapie farmacologiche, purtroppo, danno risultati insoddisfacenti, associati spesso ad un recupero ponderale. Di conseguenza, nei pazienti con  $BMI >40 \text{ kg/m}^2$  oppure  $35 \leq BMI < 40 \text{ kg/m}^2$  in presenza di comorbidità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito perdita di peso ottenuta con la chirurgia è indicato l'intervento bariatrico, che rappresenta oggi la soluzione più efficace e duratura nel tempo.

La chirurgia bariatrica dispone, in realtà, di diversi tipi di tecniche, tra cui si sta diffondendo la *sleeve gastrectomy*. In pratica, tale tecnica chirurgica prevede, per via laparoscopica, la rimozione verticale dei 2/3 dello stomaco (80-90% di tessuto) lungo la grande curvatura, partendo dall'antro, a livello dell'angolo di His, in posizione opposta al nervo di Latarjet (ramo gastrico del nervo vago), utilizzando suturatrici meccaniche.

La prima parte dell'intervento consiste nell'andare ad isolare i vasi sanguigni che arrivano alla grande curvatura gastrica, attraverso la sezione dei legamenti gastrocolico e gastrosplenico vicini allo stomaco: in questo modo, la grande curvatura gastrica può essere completamente liberata dalla parte sinistra del diaframma, per ottenere una rimozione completa del fondo gastrico, responsabile della secrezione della ghrelina. La seconda parte, invece, si basa sulla resezione longitudinale che dà allo stomaco rimanente una forma tubulare a manica. Un sondino nasogastrico è utilizzato per ottenere una precisa calibrazione ed evitare la stenosi della gastroplastica. Il calo ponderale che si ottiene è di circa il 60%, che va comunque associato alla corretta rieducazione alimentare del paziente e, se necessario, alla terapia suppletiva, con l'assunzione continuativa di un multivitaminico per os, considerando soprattutto l'eventuale deficit di vitamina B12.

La chirurgia bariatrica, però, comporta anche aspetti negativi, legati ad una serie di complicanze di carattere prevalentemente endocrino-metabolico (*dumping syndrome*, ipoglicemie reattive sia come fenomeni isolati sia come parte di una *dumping syndrome* tardiva, osteoporosi da deficit di vitamina D e di calcio o anemie da ipovitaminosi B).

Dal momento che un precedente lavoro condotto presso la Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo aveva analizzato l'incidenza di *dumping syndrome* precoce e tardiva e di ipoglicemie reattive a seguito di *bypass* gastrico,

lo studio descritto ha scelto di analizzare i pazienti sia in fase pre che in fase post-operatoria, ritenendo di fondamentale importanza l'andare a caratterizzare precocemente le alterazioni endocrino-metaboliche nei soggetti obesi candidati alla chirurgia bariatrica allo scopo di definire un corretto percorso multidisciplinare prima e dopo l'intervento, per ottenere un adeguato controllo delle eventuali complicanze a seguito di quest'ultimo.

Il fine di questo studio è stato, quindi, quello di definire la prevalenza di tali alterazioni in un gruppo di pazienti posti in lista d'attesa per intervento chirurgico di riduzione del peso (nella maggior parte dei casi, *sleeve gastrectomy*), per quantificarne la prevalenza delle alterazioni endocrino-metaboliche in sede pre e post-operatoria e definire un corretto percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up multidisciplinare per ottenere un adeguato controllo delle eventuali complicanze a seguito dell'intervento, soprattutto in termini di *dumping syndrome* ed ipoglicemie iperinsulinemiche post-prandiali, la cui incidenza osservata all'OGTT non permette ancora confronti con quanto osservato dal lavoro precedente, poiché si dispone al momento di pochi dati. Il campione studiato in fase pre-operatoria è stato di 47 pazienti candidati all'intervento di chirurgia bariatrica ed afferenti al Centro di Chirurgia Bariatrica della Chirurgia Generale 2.

A questi soggetti è stato proposto un percorso diagnostico-terapeutico articolato in 2 fasi principali: in una prima fase, suddivisa in due giorni, sono stati eseguiti degli esami pre-operatori allo scopo di valutare eventuali alterazioni endocrino-metaboliche, compresa la possibile presenza di una sindrome di Cushing, in associazione all'esecuzione di un SBMG di 5 giorni in concomitanza con la stesura di un diario alimentare, di DXA total body, lombare e femorale e della compilazione di 6 questionari di carattere psicologico-psichiatrico, per rilevare la presenza di problematiche in termini di depressione, ansia grave o disturbi del comportamento alimentare, tali da controindicare o compromettere l'intervento chirurgico; in una seconda fase, tutti gli accertamenti sopra elencati sono stati ripetuti a 6 mesi dall'operazione bariatrica in una popolazione di 10 soggetti, per confrontare la situazione prima e dopo la *sleeve gastrectomy* valutare l'insorgenza di complicanze importanti, quali *dumping syndrome* ed ipoglicemie reattive. In sede pre-operatoria, 14 pazienti (30% del campione osservato) su 47 hanno ricevuto una diagnosi di IGT, con glicemie a 120 minuti dall'inizio dell'OGTT tra 142 mg/dl e 194 mg/dl (valore medio di  $160,66 \pm 16,78$  mg/dl), senza altre alterazioni del profilo glicidico (tranne nel caso di una paziente di 44 anni con insulinemia a digiuno di 36,2  $\mu$ UI/ml associata ad IGT) ed una paziente di 40 anni (2% del campione), con insulinemia a digiuno di 40,6  $\mu$ UI/ml di IFG +

IGT (glicemia basale di 111 mg/dl e glicemia a 120 minuti dalla somministrazione di glucosio di 143 mg/dl).

Tutti questi pazienti hanno ricevuto, di conseguenza, corrette informazioni di tipo dietetico-nutrizionale e 3 di loro hanno avuto una remissione del quadro di IGT in sede post-operatoria. In fase pre-operatoria, 15 pazienti (33% del campione) su 47 mostravano un'ipercolesterolemia associata in 3 casi a bassi livelli di colesterolo HDL, a 13 casi ad elevati livelli di colesterolo LDL ed 1 caso ad ipertrigliceridemia.

A seguito dell'intervento e, grazie ad una corretta educazione alimentare, nella fase post-operatoria, soltanto in 2 pazienti su 10 si osserva ancora un quadro di ipercolesterolemia (comunque in miglioramento rispetto al momento precedente l'intervento) e solo 1 caso di bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati livelli di colesterolo LDL. Inoltre, la misurazione del TSH reflex in sede pre-operatoria ha permesso di neodiagnosticare 4 casi di ipotiroidismo subclinico ed 1 franco e di valutare lo scarso compenso farmacologico di altri 3 casi ipotiroidismo noto.

Non si dispone ancora di valori di TSH reflex post-operatori dei pazienti con alterazioni della tiroide, poiché ancora in lista d'attesa per l'intervento. Per quanto riguarda l'assetto osteometabolico, ad eccezione di un solo paziente, al momento pre-operatorio l'ipovitaminosi D, normalmente normocalcemica, interessa tutti i soggetti e si associa spesso ad un iperparatiroidismo secondario ad essa.

Il deficit di vitamina D si ripercuote sui valori di T-score e Z-score densitometrici, che mostrano osteopenia in 9 pazienti su 47. L'ipovitaminosi si riconferma in sede post-operatoria in 9 pazienti su 10, con un quadro di osteopenia in 3 pazienti. Infine, i questionari di carattere psicologico-psichiatrico hanno permesso di indirizzare verso il *counseling* psichiatrico pre-operatorio 17 pazienti su 47, mentre, al momento, non sono state richieste consulenze post-operatorie. In conclusione, i risultati preliminari di questo studio, tuttora in corso, mostrano un'elevata prevalenza di patologie misconosciute a carico del metabolismo glicidico, lipidico ed osteometabolico in diversi pazienti affetti da obesità grave in lista per l'intervento chirurgico e spesso interessati anche da disturbi in senso depressivo, ansioso e del comportamento alimentare, con un conseguente peggioramento della percezione dello stato di salute generale.

Considerando il forte impatto metabolico-nutrizionale, diventa quindi fondamentale un percorso multidisciplinare pre e post-operatorio, che comprenda uno *screening* delle principali alterazioni di interesse endocrinologico, allo scopo di intervenire prima

dell'intervento ed ottenere un miglioramento delle complicanze post-operatorie, con ripercussioni anche sulla qualità della vita.

In futuro, concentrandosi maggiormente sul momento post-operatorio, al termine di questo studio, gli obiettivi sono quelli di valutare l'incidenza di *dumping syndrome* ed ipoglicemie tardive post-intervento, definendone potenzialmente degli elementi clinici predittori, di valutare gli eventuali effetti negativi della comparsa di tale sindrome e degli eventi ipoglicemici tardivi sugli esiti ponderali tardivi della chirurgia bariatrica e di valutare gli effetti di un percorso metabolico e dietologico mirato al controllo dei fenomeni ipoglicemici sulla loro riduzione, sugli esiti ponderali e sulla qualità della vita.

## 7. Bibliografia

1. WHO, World Health Organization, Obesity: preventing and managing the global epidemic, report of a WHO consultation (WHO technical report series 894), Singapore: WHO, 2000.
2. Società italiana dell'obesità (SIO), LiGIO Linee guida italiane obesità, Bologna: Edizioni Pendragon, 1999.
3. P. Durenberg, "Universal cut-off BMI points for obesity are not appropriate," *British Journal of Nutrition*, vol. 85, no. 2, pp. 135-136, 2001.
4. A. P. Morton, E. A. Lew, W. J. November, A. C. Webster e J. J. Hutchinson, «The build and blood pressure study,» *Transactions of Society of Actuaries*, vol. 11, n. 31, pp. 987-997, 1959.
5. M. E. Lean, T. S. Han and C. E. Morrison, "Waist circumference as a measure for indicating need for weight management," *British Medical Journal*, vol. 311, no. 115, p. 158, 1995.
6. S. Kahan and T. Zvenyach, "Obesity as a disease: current policies and implications for the future," *Current Obesity Reports*, vol. 5, no. 2, pp. 291-297, 2016.
7. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (S.I.C.OB.), Linee guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia, Napoli: Edizioni EDISES, 2008.
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), "Obesity Update 2014," 2014. [Online]. Available: [www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf](http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf). [Accessed September 2016].
9. S. Klein, L. E. Burke, S. Blair, D. B. Allison, X. Pi-Sunyer, Y. Hong and R. H. Eckel, "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," *Circulation*, vol. 110, no. 18, pp. 2952-2967, 2004.
10. S. M. Grundy and J. P. Barnett, "Metabolic and healthy complications of obesity," *Disease-a-Month*, vol. 36, no. 12, pp. 641-731, 1990.
11. W. J. Pories, L. G. Dohm and C. J. Mansfield, "Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery," *Obesity*, vol. 18, no. 5, pp. 865-871, 2010.
12. Y. E. Jianping, "Mechanisms of insuline-resistance in obesity," *Frontiers in Medicine*, vol. 7, no. 1, pp. 14-24, 2013.

13. International Diabetes Federation (IDF) , "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, Brussels, 2006," 2006. [Online]. Available: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome> . [Accessed September 2016].
14. P. W. Wilson, R. B. D'Agostino, L. Sullivan and H. Parise, "Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk," *Journal of the American Medical Association*, vol. 162, no. 16, pp. 1867-1872, 2002.
15. N. T. Nguyen, C. R. Magno, K. T. Lane and M. W. Hinojosa, "Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004,," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 207, no. 6, pp. 928-934, 2008.
16. O. Bosello, M. P. Donataccio and M. Cuzzolaro, "Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality," *Eating and Weight Disorders*, vol. 21, no. 2, pp. 165-174, 2016.
17. J. L. Kuk and C. I. Ardern, "Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality?," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 12, pp. 2297-2299, 2009.
18. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, "Rapporto Osservasalute 2015,"
19. Società Italiana dell'Obesità (SIO) , "Standard italiani per la cura dell'obesità 2016-2017,"
20. Z. Li, M. Maglione, W. Mojca, L. R. Shugarman, L. Hilton, M. Suttorp, V. Solomon, P. G. Shekelle and S. C. Morton, "Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity," *Annals of Internal Medicine*, vol. 142, no. 7, pp. 532-546, 2005.
21. R. J. Rodgers, M. H. Tschop and J. P. Wilding, "Anti-obesity drugs: past, present and future," *Disease Models and Mechanisms*, vol. 5, no. 5, pp. 621-626, 2012.
22. Novo Nordisk, "Three-year data show early response to Saxenda resulted in improvements in weight loss and cardiometabolic risk factors Gothenburg, Sweden, June 2016," [Online]. Available: <https://www.novonordisk.com/bin/getPDF.2017418.pdf>. [Accessed September 2016].
23. N. V. Christou, J. S. Sampalis, M. Liberman, D. Look, S. Auger, A. P. McLean and L. D. MacLean, "Surgery decreases long-term mortality, morbidity and health care use in morbidly obese patients," *Annals of Surgery*, vol. 240, no. 3, pp. 416-424, 2004.
24. T. A. Wadden, M. L. Budryn and K. J. Byrne, "Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control," *Obesity Research and Clinical Practise*, vol. 12, no. Supplement, pp. 151S-62S, 2004.

25. K. A. Elder and B. M. Wolfe, "Bariatric surgery: a review and outcomes," *Gastroenterology*, vol. 132, no. 6, pp. 2253-2271, 2007.
26. M. T. Baker, "The history and evolution of bariatric surgical and procedures," *Surgical Clinics of North America*, vol. 91, no. 6, pp. 1181-1201, 2011.
27. L. Busetto, G. Enzi, E. M. Inelmen, G. Costa, V. Negrin, G. Sergi and A. Vianello, "Obstructive sleep apnea syndrome in morbid obesity: effects of intragastric balloon," *Chest*, vol. 128, no. 2, pp. 618-623, 2005.
28. M. Fried, V. Hainer, A. Basdevant, H. Buchwald, M. Deitel, N. Finer, J. W. Greve, F. Horber, E. Mathus-Vliegen, N. Scopinaro, R. Steffen, C. Tsigos, R. Weiner and K. Widhalm, "Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity," *Obesity Facts*, vol. 1, no. 1, pp. 52-59, 2008.
29. L. Busetto, D. Mirabelli, M. L. Petroni, M. Mazza, F. Favretti, G. Segato, M. Chiusolo, F. Merletti, F. Balzola and G. Enzi, "Comparative long-term mortality after laparoscopic adjustable gastric banding versus nonsurgical controls," *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 3, no. 5, pp. 496-502, 2007.
30. N. T. Nguyen, R. P. Blackstone, J. M. Morton, J. Ponce and R. J. Rosenthal, *The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) textbook of bariatric surgery. Volume 1: bariatric surgery*, New York: Edizioni Springer, 2015.
31. F. Zinzindohoue, J. M. Chevallier, R. Douard, N. Elian, J. M. Ferraz, J. P. Blanche, J. L. Berta, J. J. Altman, D. Safran and P. H. Cugnenc, "Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity. Prospective study of 500 consecutive patients," *Annals of Surgery*, vol. 237, no. 1, pp. 1-9, 2003.
32. F. Favretti, D. Ashton, L. Busetto, G. Segato and M. De Luca, "The gastric band: first-choice procedure for obesity surgery," *World Journal of Surgery*, vol. 33, no. 10, p. 2039, 2009.
33. A. A. Gumbs, M. Gagner, G. Dakin and A. Pomp, "Sleeve gastrectomy for morbid obesity," *Obesity Surgery*, vol. 17, no. 7, pp. 962-969, 2007.
34. A. Iannelli, R. Dainese, T. Pieche, E. Facchiano and J. Gugenheim, "Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 6, pp. 821-827, 2008.
35. T. D. Adams, L. E. Davidson, S. E. Litwin, M. J. LaMonte, R. C. Pendleton, M. B. Strong, R. Vinik, N. A. Wanner, P. N. Hopkins, R. E. Gress, J. M. Walker, T. W. Cloward, R. T. Nuttall, A. Hammoud, J. L. Greenwood, R. D. Crosby, R. McKinlay, S.

- C. Simpers, S. C. Smith and S. C. Hunt, "Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years," *Journal American Medical Association*, vol. 308, no. 11, pp. 1122-1131, 2012.
36. B. LaFerrere, "Effect of gastric bypass surgery on the incretins," *Diabetes and Metabolism*, vol. 35, no. 6, pp. 513-517, 2009
37. E. E. Mason, "Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obeisty (and diabetic?) surgery," *Obesity Surgery*, vol. 9, no. 3, pp. 223-228, 1999.
38. H. Buchwald, Y. Avidor, E. Braunwald, M. D. Jensen, W. Pories, K. Farhbach and K. Schoelles, "Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis," *Journal of American Medical Association*, vol. 292, no. 14, pp. 1724-1737, 2004.
39. R. Kanth, J. Katz and P. K. Roy, "Medscape. Dumping syndrome," 2016.
40. J. Tack, J. Arts, P. Caenepeel, D. De Wulf and R. Bisschops, "Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome," *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*, vol. 6, no. 10, pp. 583-590, 2009.
41. A. Laurenus and M. Engstrom, "Early dumping syndrome is not a complication but a desirable feature of Roux-en-Y gastric bypass surgery," *Clinical Obesity*, vol. 6, no. 5, pp. 332-340, 2016.
42. G. N. Mallory, A. M. MacGregor and C. S. Rand, "The influence of dumping on weight loss after gastric restrictive surgery for morbid obesity," *Obesity Surgery*, vol. 6, no. 6, pp. 474-478, 1996.
43. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), "Bariatric surgery: postoperative concerns," 2008. [Online]. Available: <https://asmbs.org/resources/bariatric-surgery-postoperative-concerns-2>.
44. J. Hedberg, H. Hedenstrom, F. A. Karlsson, B. Eden-Engstrom and M. Sundbom, "Gastric emptying and postprandial PYY response after biliopancreatic diversion with suodenal switch," *Obesity Surgery*, vol. 21, no. 5, pp. 609-615, 2011.
45. M. Ramadan, M. Loureiro, K. Laughlan, R. Caiazzo, A. Iannelli, L. Brunaud, S. Czernichow, M. Nedelcu and N. D., "Gastroenterology, Research and Practise. Risk of dumping syndrome after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: early results of a multicentre prospective study," 2016.
46. C. R. Parrish, "Nutrition Issues in Gastroenterology. Series 35. Dumping syndrome," 2006.
47. H. Sigstad, "A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal," *Acta Medica Scandinavica*, vol. 188, no. 6, pp. 479-486, 1970.

48. M. Emous, F. L. Ubels and A. P. Van Beek, "Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia," *Obesity Reviews*, vol. 16, no. 10, pp. 843-856, 2015.
49. Y. D. S. Chavez and A. C. Destefani, "Pathophysiology, diagnosis and treatment for dumping syndrome and its relation to bariatric surgery," *Arquivos Brasileiros de cirurgia digestiva*, vol. 29, no. Supplement 1, pp. 116-119, 2016.
50. D. Papamargaritis, G. Koukoulis, E. Sioka, E. Zachari, A. Bargiota, D. Zacharoulis and G. Tzovaras, "Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy," *Obesity Surgery*, vol. 22, no. 10, pp. 1600-1606, 2012.
51. F. G. Van Der Kleij, J. Vecht, C. B. Lamers and A. A. Masclee, "Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 31, no. 12, pp. 1162-1166, 1996.
52. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, "Dumping syndrome," 2013.
53. P. E. Cryer, L. Axelrod, A. B. Grossman, S. R. Heller, V. M. Montori, E. R. Seaquist and F. J. Service, "Evaluation and management of adult hypoglycemic disorder: an endocrine society clinical practice guideline," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 3, pp. 709-728, 2011.
54. A. O. Whipple, "The surgical therapy for hyperinsulinism," *Journal International de Chirurgie*, vol. 3, pp. 237-276, 1938.
55. American Diabetes Association (ADA), "Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on hypoglycemia," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1245-1249, 2005.
56. D. McCulloch, "UpToDate. Patient education: hypoglycemia (low blood sugar) in diabetes mellitus (beyond the basics)," 2016.
57. C. M. Reno, M. Litvin, A. L. Clark and S. J. Fisher, "Defective counterregulation and hypoglycemia unawareness in diabetes: mechanism and emerging treatments," *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, vol. 42, no. 1, pp. 15-38, 2013.
58. Y. Cui, D. Elahi and D. A. Andersen, "Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 15, no. 10, pp. 1879-1888, 2011.
59. T. A. Kellogg, J. P. Bantle, D. B. Leslie, J. B. Redmond, B. Slusarek, T. Swan, H. Buchwald and S. Ikramuddin, "Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia

- syndrome: characterization and response to a modified diet," *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 4, no. 4, pp. 492-499, 2008.
60. R. Marsk, E. Jonas, F. Rasmussen e E. Naslund, «Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden,» *Diabetologia*, vol. 53, n. 11, pp. 2307-2311, 2010.
  61. K. E. Foster-Schubert, "Hypoglycemia complicating bariatric surgery: incidence and mechanisms," *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 18, no. 2, pp. 129-133, 2011.
  62. F. Halperin, M. E. Patti, M. Skow, M. Bajwa and A. B. Goldfine, "Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass," *Journal of Obesity*, vol. 2011, pp. 1-7, 2011.
  63. F. J. Service, N. Natt, G. B. Thompson, C. S. Grant, J. A. Van Heerden, J. C. Andrews, E. Lorenz, A. Terzic and R. V. Lloyd, "Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutation in Kir6.2 and SUR1 genes," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 84, no. 5, pp. 1582-1589, 2009.
  64. M. E. Patti, G. McMahon, E. C. Mun, A. Bitton, J. J. Holst, J. Goldsmith, D. W. Hanto, M. Callery, R. Arky, V. Nose, S. Bonner-Weir and A. B. Goldfine, "Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia," *Diabetologia*, vol. 48, no. 11, pp. 2236-2240, 2005.
  65. J. J. Meier, A. E. Butler, R. Galasso, B. S. Butler and P. C. Butler, "Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 7, pp. 1554-1559, 2006.
  66. K. M. Rumilla, L. A. Erickson, F. J. Service, A. Vella, G. B. Thompson, C. S. Grant and R. V. Lloyd, "Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression," *Modern Pathology*, vol. 22, no. 2, pp. 239-245, 2009.
  67. . P. Bantle, S. Ikramuddin, T. A. Kellogg and H. Buchwald, "Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass," *Obesity Surgery*, vol. 17, no. 5, pp. 592-594, 2007.
  68. A. B. Goldfine, E. C. Mun, E. Devine, R. Bernier, M. Baz-Hecth, D. B. Jones, B. E. Schneider, J. J. Holst and M. E. Patti, "Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal,"

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 12, pp. 4678-4685, 2007.
69. S. H. Kim, T. C. Liu, F. Abbasi, C. Lamendola, J. M. Morton, G. M. Reaven and T. L. McLaughlin, "Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia," *Obesity Surgery*, vol. 19, no. 11, pp. 1550-1556, 2009.
70. M. Roslin, T. Damani, J. Oren, R. Andrews, E. Yatco and P. Shah, "Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia," *Surgical Endoscopy*, vol. 25, no. 6, pp. 1926-1932, 2011.
71. K. Z'graggen, A. Guweidhi, R. Steffen, N. Potoczna, R. Biral, F. Walther, P. Komminoth and F. Horber, "Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery," *Obesity Surgery*, vol. 18, no. 8, pp. 981-988, 2008.
72. C. L. Parrish, "Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery," 2016.
73. Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID), "Standard italiana per la cura del diabete mellito 2016"
74. E. Singh and A. Vella, "Hypoglycemia after gastric bypass surgery," *Diabetes Spectrum*, vol. 25, no. 4, pp. 217-221, 2012.
75. A. Torquati, L. Corsino and P. C. Shantavasinkul, "Post-gastric bypass hypoglycaemia: a review," *Clinical Endocrinology*, vol. 85, no. 1, pp. 3-9, 2016.
76. T. Hasegawa, M. Yoneda, K. Nakamura, K. Ohnishi, H. Harada, T. Kyouda, Y. Yoshida and I. Makino, "Long-term effect of alpha-glucosidase inhibitor on late dumping syndrome," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 13, no. 12, pp. 1201-1206, 1998.
77. J. P. Valderas, J. Ahuad, L. Rubio, M. Escalona, F. Pollak and A. Maiz, "Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels," *Obesity Surgery*, vol. 22, no. 4, pp. 582-586, 2012.
78. R. O. Moreira, R. B. Moreira, N. A. Machado, T. B. Gonsalves and W. F. Coutinho, "Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose," *Obesity Surgery*, vol. 18, no. 12, pp. 1618-1621, 2008.
79. T. Sivakumar, S. Sivakumar, L. Chaychi and J. Comi, "A review of the use of acarbose for the treatment of post-prandial syndrome (reactive hypoglycemia)," *Endocrinology and Metabolism Syndrome*, no. Supplement 1, pp. 1-5, 2012.

80. A. Gonzales-Gonzales, M. Delgado e M. D. Fraga-Fuentes, «Use of diaxoside in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass,» *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 9, n. 1, pp. e18-e19, 2013.
81. J. L. Schoenberger, C.-K. Koh, T. Hor, D. Baldwin, A. Reddy and L. Rondinelli-Hamilton, "Insulin in the medical management of postprandial hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes after gastric bypass surgery," 2012.
82. N. Abrahamsson, B. E. Engstrom, M. Sundbom and F. A. Karlsson, "GLP-1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication?," *European Journal of Endocrinology*, vol. 169, pp. 885-889, 2013.
83. M. Salehi, A. Gastaldelli and D. A. D'Alessio, "Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass," *Gastroenterology*, vol. 146, no. 3, pp. 669-680, 2014.
84. M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo, D. Diacinti, D. Gatti, S. Giannini, A. Giusti, N. Malavolta, S. Minisola, G. Osella, M. Pedrazzoni, L. Sinigaglia, O. Viapiana and G. C. Isaia, "Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis," *Reumatismo*, vol. 68, no. 1, pp. 1-39, 2016.
85. World Health Organisation (WHO), "Who scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level," WHO, Brussels, 2004.
86. Laboratorio Analisi Dr. Fioroni, San Benedetto del Tronto (AP), "<http://www.fioroni.it/argomenti/viewr/2>," 2015.