



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

“CHIRURGIA BARIATRICA MALASSORBITIVA: RISULTATI E COMPLICANZE A LUNGO E LUNGHISSIMO TERMINE”

Relatore

*Prof. Francesco Saverio
Papadia*

Candidata

Miriam Marchesi

Anno accademico 2025-2026

INDICE:

INTRODUZIONE:	4
CAPITOLO 1: OBESITÀ	6
1.1 Definizione di obesità	6
1.2 Epidemiologia	8
1.3 Fisiopatologia e complicanze dell'obesità	9
1.4 Terapia	15
Trattamento conservativo	16
Trattamento farmacologico	16
Trattamento chirurgico	17
CAPITOLO 2: CHIRURGIA BARIATRICA MALASSORBITIVA	19
2.1 La chirurgia metabolico-bariatrica	19
Interventi restrittivi:	19
Interventi malassorbitivi	22
Interventi restrittivi e malassorbitivi	24
2.2 Diversione Biliopancreatica:	29
Storia	29
Tecnica chirurgica	30
Effetti clinici e metabolici:	31
Follow-up	32
Complicanze	33
CAPITOLO 3: RICERCA LONGITUDINALE	35
3.1 Materiali e metodi:	35
3.2 Tempi di osservazione e raccolta dati:	38
3.3 Analisi statistica:	39
3.4 Risultati:	40
3.5 Discussione:	51
CONCLUSIONI E LIMITI:	61
BIBLIOGRAFIA	63

INTRODUZIONE:

L'obesità è una patologia cronica e multifattoriale, a elevata prevalenza nella popolazione, che presenta un impatto significativo sulla salute individuale e sul sistema sanitario. Oltre all'eccesso ponderale, si associa a numerose comorbidità metaboliche e cardiovascolari, tra cui il diabete mellito di tipo 2, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa. Nei pazienti affetti da obesità grave, i cambiamenti dello stile di vita e il trattamento farmacologico potrebbero non essere sufficienti a ottenere una perdita di peso clinicamente significativa e duratura. La chirurgia bariatrica rappresenta una delle strategie terapeutiche più efficaci nel trattamento dell'obesità grave e delle comorbidità correlate.

A partire dagli anni Settanta, presso la Scuola genovese di chirurgia, Nicola Scopinaro introdusse nella pratica clinica la diversione biliopancreatica (BPD), una procedura bariatrica caratterizzata da una marcata componente malassorbitiva. L'intervento si basava sulla separazione dell'intestino tenue in una via alimentare, destinata al transito degli alimenti, e in una via biliopancreatica, destinata al transito della bile e dei succhi pancreatici. Le due vie si ricongiungevano a livello di un breve canale comune, nel quale avveniva il contatto tra alimenti e secrezioni biliopancreatiche. La ridotta lunghezza del segmento comune limitava la digestione e l'assorbimento dei nutrienti, contribuendo alla perdita di peso.

L'intervento ha dimostrato fin da subito una grande efficacia nella riduzione del peso corporeo e nel controllo del metabolismo glucidico e lipidico. Tuttavia, la componente malassorbitiva della procedura ha portato negli anni allo sviluppo di numerose complicanze, tra cui anemia, malnutrizione proteica, carenze di micronutrienti, alterazioni del metabolismo osseo e complicanze gastrointestinali. In alcuni pazienti, la sola supplementazione nutrizionale non si è dimostrata sufficiente a correggere le carenze

o a prevenire l'evoluzione della malnutrizione, rendendo necessaria una revisione o una riconversione chirurgica.

Il presente studio ha analizzato i dati clinici e laboratoristici di un gruppo di pazienti sottoposti a BPD, con un follow-up esteso fino a 40 anni. L'analisi dei dati e dell'andamento dei parametri ponderali e metabolici ha consentito di descrivere sia l'efficacia della procedura, sia le complicanze comparse nel lungo periodo dopo l'intervento.

La tesi è articolata in tre capitoli. Il primo descrive l'obesità, la sua epidemiologia, la fisiopatologia e le principali conseguenze cliniche. Il secondo illustra le principali tecniche di chirurgia bariatrica, con particolare riferimento alla diversione biliopancreatica. Il terzo presenta lo studio condotto, descrivendone la popolazione, i metodi di analisi e i risultati ottenuti.

CAPITOLO 1: OBESITÀ

1.1 Definizione di obesità

L'obesità è una malattia complessa, cronica, recidivante e multifattoriale. Oggi è riconosciuta come condizione ad alta prevalenza e a elevato impatto clinico e sociale, caratterizzata da un accumulo eccessivo di tessuto adiposo, che compromette la salute e il benessere dell'individuo che ne è affetto(1,2). Negli ultimi decenni l'obesità si è affermata come un problema di sanità pubblica per l'aumento della prevalenza, il peso economico e l'associazione con numerose patologie croniche, tra cui diabete, malattie cardiovascolari e tumorali(3).

Lo strumento più utilizzato nella pratica clinica per classificare l'eccesso ponderale è il Body Mass Index (BMI), calcolato come rapporto tra peso e quadrato dell'altezza:

$$\text{BMI} = \text{peso (kg)} / \text{altezza}^2 \text{ (m}^2\text{)}(4).$$

Sulla base dei cut-off OMS per la popolazione adulta, i soggetti vengono classificati in:

- Sottopeso: BMI < 18,5 kg/m²
- Normopeso: BMI 18,5–24,9 kg/m²
- Sovrappeso: BMI 25,0–29,9 kg/m²
- Obesità di classe I: BMI 30,0–34,9 kg/m²
- Obesità di classe II: BMI 35,0–39,9 kg/m²
- Obesità di classe III: BMI ≥ 40,0 kg/m².

Si parla dunque di obesità per BMI ≥ 30 kg/m²(5).

Il BMI rimane un indicatore indiretto, utile per la pratica clinica ma poco specifico per misurare accuratamente la quantità di tessuto adiposo individuale. Infatti, non distingue massa grassa e massa magra e non descrive la distribuzione del grasso; per questo non deve essere considerato l'unico criterio di diagnosi e stadiazione del rischio(4,5).

Questi limiti hanno portato, negli ultimi anni, a una revisione strutturale dei criteri diagnostici dell'obesità. Nel gennaio 2025 la Lancet Diabetes & Endocrinology Commission on Clinical Obesity, sottoscritta da oltre 75 società scientifiche internazionali, ha pubblicato un nuovo modello diagnostico che supera l'impiego del solo BMI come criterio di definizione della malattia(6). Secondo tale proposta, l'eccesso di adiposità deve essere confermato non solo dal BMI, ma da almeno una misura antropometrica aggiuntiva (circonferenza vita, rapporto vita-fianchi o vita-altezza) oppure da una misurazione diretta della composizione corporea (DXA o bioimpedenziometria). Vengono introdotte anche due nuove categorie diagnostiche: obesità preclinica e obesità clinica. La classificazione è fatta in base alla presenza o meno di un danno d'organo attribuibile all'eccesso adiposo: ci si riferisce a "obesità preclinica" quando si ha una condizione di eccesso di adiposità associata a un rischio di salute variabile, ma in assenza di una malattia in atto correlata all'obesità; mentre a "obesità clinica" in presenza di malattia cronica sistemica definita dalla presenza di eccesso di adiposità, associata a disfunzione in atto di uno o più organi o apparati direttamente riconducibile all'adiposità stessa. Clinicamente, questo significa che l'obesità preclinica ha un approccio di prevenzione, mentre l'obesità clinica necessita di un intervento terapeutico attivo, superando il ruolo dell'obesità come semplice fattore di rischio per altre patologie.

Alcune società scientifiche, tra cui l'American Association of Clinical Endocrinology (AACE)(7), hanno sollevato delle critiche riguardo l'approccio diagnostico, ritenendo ritardato l'inizio delle terapie quando si manifesta danno d'organo.

1.2 Epidemiologia

L'epidemiologia descrive l'obesità come un'epidemia globale, che coinvolge tutte le fasce d'età ed è in continua espansione. Nel lavoro di forecasting del GBD 2021 sugli adulti ≥ 25 anni(8), l'aumento di sovrappeso e obesità risulta costante in tutti i paesi tra il 1990 e il 2021. Nel 2021 si stimavano 1,00 miliardi di uomini e 1,11 miliardi di donne con sovrappeso/obesità, in particolare in Cina (402 milioni), India (180 milioni) e USA (172 milioni); in molte nazioni dell'Oceania e del Nord Africa–Medio Oriente la prevalenza superava già l'80%. Ipotizzando la continuazione delle tendenze storiche, lo stesso studio prevede, entro il 2050, 3,80 miliardi di adulti con sovrappeso/obesità e 1,95 miliardi con obesità. Il fenomeno appare critico in Asia e in Africa, dove la crescita demografica aumenterà ancora più drasticamente il numero di individui sovrappeso o obesi con incremento in queste regioni delle patologie correlate(8).

Anche la situazione in età pediatrica e adolescenziale è allarmante. Lo studio GBD 2021(9), relativo alla fascia d'età compresa tra i 5 e i 24 anni, mostra che la prevalenza combinata di sovrappeso e obesità è raddoppiata tra il 1990 e il 2021, mentre la prevalenza della sola obesità è addirittura triplicata; per il 2021 si stimava che il numero di bambini obesi di età compresa tra i 5 e i 14 anni fosse pari a 93,1 milioni e quello dei giovani obesi tra i 15 e i 24 anni a 80,6 milioni. In questo contesto, le proiezioni per il 2050 indicano un tasso di obesità del 15,6% tra i bambini dai 5 ai 14 anni (circa 186 milioni di bambini) e del 14,2% tra i giovani dai 15 ai 24 anni (circa 175 milioni di giovani), con aumenti già marcati nel periodo 2022-2030. Il Nord Africa e il Medio Oriente, insieme all'America Latina, sono considerati i principali focolai di espansione del fenomeno, ai quali si aggiunge un'Asia meridionale in rapida crescita(9).

Questi studi(8,9) evidenziano come gli approcci attuali siano insufficienti a frenare la diffusione di sovrappeso e obesità e di come sia importante lavorare per affrontare questa crisi di salute pubblica.

1.3 Fisiopatologia e complicanze dell'obesità

L'omeostasi del peso corporeo non dipende unicamente dall'introito di cibo, ma dall'equilibrio fra introito e dispendio energetico. L'omeostasi è determinata dall'integrazione di segnali periferici (nutrizionali e ormonali) con i circuiti ipotalamici e del tronco encefalico, che modulano fame e sazietà, e con i meccanismi edonici e comportamentali dell'alimentazione(10).

Il tessuto adiposo è un organo endocrino-immunitario, composto da adipociti specializzati nello stoccaggio di lipidi, e da altre cellule, tra cui cellule immunitarie, endoteliali e nervose. Oltre alla funzione di riserva energetica e di termoregolazione, il tessuto adiposo ha il compito di modulare l'omeostasi metabolica tramite la secrezione di adipochine, e contribuisce alla regolazione della risposta immunitaria(10,11).

Nell'obesità il tessuto adiposo va incontro a ipertrofia adipocitaria e infiltrazione di cellule immunitarie; queste favoriscono una infiammazione cronica di basso grado (definita “metainfiammazione”) con effetti sistemici(12). Lo stato infiammatorio altera il profilo secretorio del tessuto adiposo: si riducono le adipochine protettive con azione insulino-sensibilizzante e anti-infiammatoria, come l'adiponectina, e aumentano mediatori pro-infiammatori che contribuiscono alla comparsa di insulino-resistenza e del rischio cardiometabolico(12–14).

Le adipochine più coinvolte nella fisiopatologia dell'obesità sono la leptina e adiponectina. La leptina, in condizioni fisiologiche, trasmette al sistema nervoso centrale lo stato delle riserve energetiche, modulando l'appetito e il dispendio calorico. I livelli di leptina in circolo aumentano frequentemente in condizioni di obesità; tuttavia, la comparsa di leptino-resistenza attenua l'efficacia del segnale di sazietà a livello ipotalamico, favorendo la persistenza dell'iperalimentazione e portando quindi all'instaurazione di un circolo vizioso di ulteriore accumulo adiposo(14).

Diversamente, l'adiponectina favorisce la sensibilità all'insulina, aumenta l'ossidazione degli acidi grassi e contrasta l'infiammazione cronica di basso grado del tessuto adiposo disfunzionale. Nell'obesità la riduzione di adiponectina priva l'organismo di un fattore protettivo, facilitando l'insulino-resistenza e le complicanze metaboliche, tra cui la steatosi epatica(15).

Nel tessuto adiposo disfunzionale intervengono anche altri mediatori, prodotti da adipociti e da cellule immunitarie residenti o infiltranti. In particolare, la resistina e le citochine pro-infiammatorie TNF α e IL6 concorrono al mantenimento della metainfiammazione e favoriscono la progressione dell'insulino-resistenza, alterando la segnalazione insulinica nei tessuti bersaglio(12,13).

Questi meccanismi non si sviluppano in modo isolato, ma si instaurano dall'interazione tra fattori individuali (susceptibilità genetico-epigenetica, assetto neuroendocrino, microbioma e comorbidità) e fattori ambientali e comportamentali (dieta, attività fisica, ambiente socioeconomico, sonno, stress), che innescano e sostengono la disfunzione del tessuto adiposo e lo stato patologico(16–18).

La componente genetica ed epigenetica influenza la susceptibilità individuale all'obesità. Si distinguono forme monogeniche, dovute a varianti patogeniche localizzate in un

singolo gene, generalmente rare, a esordio precoce e spesso caratterizzate da iperfagia intensa e persistente. Più comuni sono invece le forme poligeniche, nelle quali numerose varianti genetiche, ciascuna con effetto individuale modesto, contribuiscono ad aumentare la predisposizione all'aumento ponderale. L'espressione di tale predisposizione dipende, tuttavia, dall'interazione con fattori ambientali e comportamentali, tra cui la disponibilità di alimenti ad alta densità energetica, la sedentarietà e le caratteristiche del contesto sociale: è questo il cosiddetto ambiente obesogeno.

Un ruolo rilevante può essere svolto anche dalle esposizioni che si verificano durante i primi 1000 giorni di vita, cioè dal periodo gestazionale fino ai primi due anni dopo la nascita. Fattori materni e perinatali, quali lo stato nutrizionale e metabolico della madre, l'eccessivo o insufficiente apporto nutrizionale e le modalità di alimentazione nei primi anni, possono associarsi a modificazioni epigenetiche della regolazione genica. Tali modificazioni potrebbero influenzare nel lungo periodo i circuiti coinvolti nell'omeostasi energetica, nella regolazione dell'appetito e nei processi di adipogenesi, contribuendo alla predisposizione individuale allo sviluppo dell'obesità(19).

Tra i fattori individuali che modulano il metabolismo e l'infiammazione rientra anche il microbiota intestinale. Le alterazioni della sua composizione sono favorite da una dieta ricca di grassi e povera di fibre e si associano all'obesità, sebbene il rapporto sia bidirezionale e influenzato da stile di vita e predisposizione individuale. La disbiosi può modificare la produzione di metaboliti, come gli acidi grassi a catena corta, coinvolti nel mantenimento della barriera intestinale e nella regolazione della sazietà e dell'omeostasi glucidica, anche attraverso la modulazione del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) e del peptide YY (PYY). La compromissione della permeabilità intestinale favorisce il

passaggio nel circolo sanguigno di componenti batteriche, tra cui il lipopolisaccaride (LPS), alimentando uno stato di infiammazione cronica di basso grado, associato all'insulino-resistenza(20–22).

Causa dell'obesità possono essere anche alcune condizioni endocrine, come l'ipotiroidismo, l'ipercortisolismo e la sindrome dell'ovaio policistico. L'ipotiroidismo riduce il dispendio energetico e la termogenesi, favorendo un aumento di peso; l'ipercortisolismo, invece, promuove la deposizione di tessuto adiposo viscerale, l'insulino-resistenza e le alterazioni della regolazione dell'appetito; mentre la sindrome dell'ovaio policistico è caratterizzata da iperandrogenismo e insulino-resistenza che favoriscono l'accumulo di adiposità addominale. Anche l'uso prolungato di glucocorticoidi e alcuni farmaci psicotropi, in particolare antipsicotici atipici, può determinare un incremento ponderale iatrogeno(23).

Infine, lo sviluppo e il mantenimento dell'obesità sono sostenuti e influenzati in gran parte dal contesto ambientale. Fattori quali una dieta ipercalorica, la sedentarietà e la frequente privazione di sonno creano un ambiente favorevole al mantenimento di un bilancio energetico positivo. Inoltre, le persone che vivono in condizioni socioeconomiche svantaggiate possono incontrare maggiori difficoltà nel sostenere nel tempo uno stile di vita sano: un reddito ridotto o una scarsa istruzione potrebbero limitare la scelta di alimenti di qualità. Le difficoltà economiche si associano anche a una condizione di vita con alti livelli di stress, che sul lungo periodo attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e influenzano i circuiti cerebrali della ricompensa, aumentando la probabilità di ricorrere al cibo come modalità di regolazione delle emozioni. Possono così instaurarsi comportamenti disfunzionali, come l'alimentazione emotiva, che favorisce l'assunzione di cibo anche in assenza di fame fisiologica. In alcuni casi, la perdita di controllo

sull'alimentazione può sfociare in un disturbo da alimentazione incontrollata. Anche lo stigma legato al peso può aggravare questo circuito, aumentando il disagio psicologico, lo stress e l'isolamento, e ostacolando l'adozione di comportamenti salutari o il ricorso alle cure(24–26).

L'obesità rappresenta un fattore di rischio modificabile per diverse patologie, in particolare per il diabete mellito di tipo 2 (DM2), l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, le patologie cardiovascolari e malattia epatica. La relazione tra l'obesità e queste condizioni non è automatica, ma risente della predisposizione genetica individuale, della distribuzione del tessuto adiposo e dell'interazione con fattori ambientali e comportamentali. Lo stato metainfiammatorio del tessuto adiposo, in particolare adipe viscerale, favorisce lo sviluppo di insulino-resistenza. Per compensare la ridotta sensibilità dei tessuti all'insulina, le cellule β pancreatiche aumentano inizialmente la secrezione dell'ormone, compensando l'iperglicemia, ma determinando uno stato di iperinsulinemia. Il persistere dell'insulino-resistenza e dell'eccesso nutrizionale compromette progressivamente la funzione delle cellule β , fino a rendere la secrezione insulinica inadeguata al controllo della glicemia. Ne consegue la comparsa di un'iperglicemia persistente, caratteristica del diabete mellito di tipo 2(7,10).

L'obesità viscerale e lo stato infiammatorio che ne deriva aumentano la condizione di dislipidemia, aumentando la lipolisi e la liberazione degli acidi grassi nel sangue. L'eccesso di acidi grassi contribuisce all'aumento di lipoproteine a bassa densità (LDL), che possono penetrare nella parete arteriosa, portando alla formazione della placca aterosclerotica. L'aterosclerosi aumenta il rischio di cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e malattie cerebrovascolari. L'obesità favorisce inoltre l'attivazione del sistema

nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con aumento del riassorbimento di sodio, espansione della volemia e incremento della pressione arteriosa. Con il tempo, il sovraccarico volemico e dinamico può determinare ipertrofia ventricolare sinistra, fibrosi e alterazioni della funzione diastolica, predisponendo allo sviluppo di scompenso cardiaco, in particolare con frazione di eiezione preservata. Con il rimodellamento cardiaco degli atri aumenta anche il rischio di fibrillazione atriale(27).

L'obesità, l'insulino-resistenza, il diabete mellito di tipo 2 e la dislipidemia sono condizioni cardiometaboliche che possono contribuire nello sviluppo della malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Gli acidi grassi non esterificati, che derivano da una condizione di insulino-resistenza del tessuto adiposo, si accumulano negli epatociti sottoforma di trigliceridi. La MASLD può rimanere asintomatica per anni oppure, in alcuni pazienti, può evolvere verso la steatoepatite associata a disfunzione metabolica (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), caratterizzata da infiammazione e danno epatocellulare. La progressione della malattia può condurre allo sviluppo di fibrosi avanzata e cirrosi; possono comparire ipertensione portale, ascite ed encefalopatia epatica, fino allo sviluppo di carcinoma epatocellulare(28).

Frequentemente vediamo l'obesità associata alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), alla sindrome da ipoventilazione dell'obesità e all'asma bronchiale. L'eccesso ponderale grava inoltre sull'apparato osteoarticolare, in particolare sull'articolazione del ginocchio e sulla colonna vertebrale, favorendo l'insorgenza di artrosi e lombalgia. Il dolore e la limitazione funzionale che ne derivano spesso portano il paziente a ridurre la sua mobilità a favore della sedentarietà, contribuendo al circolo vizioso dell'obesità. A livello renale, le complicanze comprendono l'iperfiltrazione

glomerulare e la glomerulopatia correlata all'obesità, che possono contribuire alla progressione verso la malattia renale cronica, ulteriormente favorita dalla frequente concomitanza di ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2. A carico dell'apparato digerente, l'obesità si associa a complicanze come il reflusso gastroesofageo e colelitiasi, mentre l'aumento della pressione intraddominale può portare allo sviluppo di incontinenza urinaria. Nella donna, importanti conseguenze si possono manifestare sul piano endocrino-riproduttivo, con la sindrome dell'ovaio policistico, alterazioni del ciclo mestruale, infertilità, mentre nell'uomo può manifestarsi ipogonadismo maschile. Durante la gestazione aumenta anche il rischio di complicanze materno-fetali. È stato inoltre osservato un aumento del rischio di alcune neoplasie, tra cui quelle dell'endometrio, della mammella in epoca post-menopausale, del colon-retto, del rene, dell'esofago, del pancreas, della colecisti, dell'ovaio e della tiroide. Tra gli aspetti più sottovalutati rientrano le ripercussioni sulla salute mentale: depressione, disturbi d'ansia, disturbi del comportamento alimentare, bassa autostima e isolamento sociale(29–31).

1.4 Terapia

Le linee italiane più recenti, pubblicate nel 2025 dalla Società Italiana dell'Obesità (SIO)(3), considerano l'obesità una patologia da trattare con un approccio multidisciplinare e continuativo nel tempo, a seconda del grado della patologia. Nei pazienti con obesità di classe I (BMI 30-34,9 kg/m²) viene consigliata una terapia farmacologica in associazione alla terapia medico-nutrizionale. Nell'obesità di classe II (BMI 35-39,9 kg/m²) la linea guida propone, inizialmente, un approccio farmacologico associato alla terapia medico-nutrizionale, oltre a prendere in considerazione la chirurgia

bariatrica in presenza di almeno una comorbidità o in caso di risposta insufficiente della terapia farmacologica. Nei soggetti con obesità di classe III ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) la chirurgia metabolico-bariatrica rappresenta invece l'opzione terapeutica preferenziale, sempre nell'ambito di una valutazione multidisciplinare e in associazione al trattamento medico-nutrizionale. Tuttavia, questa classificazione va adattata ad ogni singolo caso, tenendo conto anche dell'età, delle comorbidità, del rischio operatorio e delle condizioni psicologiche del paziente.

Trattamento conservativo

Il trattamento conservativo è il punto di partenza della gestione del paziente obeso e dovrebbe essere proposto già nelle fasi iniziali dell'eccesso ponderale, con l'obiettivo di prevenire la progressione della malattia e la comparsa di complicanze. Esso comprende una terapia medico-nutrizionale personalizzata, basata sulla modifica delle abitudini alimentari e dello stile di vita, andando a diminuire quelli che sono i fattori di rischio, come sedentarietà, fumo, alcool, a favore di una dieta più equilibrata accompagnata da esercizio fisico. È importante inoltre considerare gli aspetti psicologici e comportamentali, poiché possono influenzare l'aderenza al percorso terapeutico e la capacità di mantenere nel tempo i risultati raggiunti(3,32).

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico è da prendere in considerazione quando le modifiche dello stile di vita, attuate in modo adeguato, non consentono di raggiungere o mantenere gli obiettivi clinici o di ridurre adeguatamente il rischio cardiometabolico associato all'obesità. È indicato negli adulti con $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oppure con $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ in

presenza di comorbidità correlate al peso, sempre in associazione agli interventi nutrizionali e comportamentali(33).

In Italia, a oggi, secondo le linee guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO), sono disponibili per il trattamento dell'obesità: orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide, semaglutide e tirzepatide. Orlistat riduce l'assorbimento intestinale dei grassi; naltrexone/bupropione agisce sui circuiti centrali della fame e della gratificazione; liraglutide e semaglutide sono agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), mentre tirzepatide è un agonista duale dei recettori GLP-1 e del glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). La tirzepatide agisce sulla riduzione dell'appetito e dell'introito calorico, aumenta la sazietà e migliora la secrezione insulinica in modo glucosio-dipendente. Essa è considerata una delle terapie farmacologiche più efficaci per la riduzione del peso corporeo. La scelta del farmaco deve essere sempre personalizzata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, dell'età, del grado di obesità, delle comorbidità e delle eventuali controindicazioni(3,33).

Trattamento chirurgico

La chirurgia bariatrica è indicata negli adulti con obesità grave ed è necessario affiancarla a modificazione dello stile di vita e, in alcuni casi, anche alla terapia farmacologica. Nei pazienti con indice di massa corporea (BMI) ≥ 40 kg/m² rappresenta un'opzione terapeutica di riferimento, indipendentemente dalla presenza di comorbidità. La chirurgia bariatrica è inoltre raccomandata nei pazienti con BMI ≥ 35 kg/m² associato a comorbidità correlate all'obesità. Nei pazienti con BMI 30–34,9 kg/m² può essere considerata, in particolare, in presenza di diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato nonostante trattamento medico e modificazioni dello stile di vita(3). Le principali

procedure sono la sleeve gastrectomy, il bypass gastrico secondo Roux-en-Y e le procedure più malassorbitive, tra cui la diversione biliopancreatica secondo Scopinaro, la diversione biliopancreatica con duodenal switch e la SADI-S. Le più utilizzate oggi sono la sleeve gastrectomy e il bypass Roux-en-Y. Le procedure malassorbitive, pur potendo determinare una maggiore perdita di peso, devono essere riservate a pazienti selezionati per il maggiore rischio di carenze nutrizionali e malnutrizione. La scelta dell'intervento deve essere individualizzata, considerando BMI, comorbidità, rischio operatorio, capacità di aderire al follow-up e preferenze del paziente. È importante una valutazione preoperatoria multidisciplinare con chirurgo, nutrizionista, psicologo ed endocrinologo ed anestesista. È indispensabile un follow-up a lungo termine con monitoraggio del peso, delle comorbidità, dell'alimentazione e delle possibili carenze di micronutrienti(3,34).

CAPITOLO 2: CHIRURGIA BARIATRICA MALASSORBITIVA

2.1 La chirurgia metabolico-bariatrica

La chirurgia metabolico-bariatrica comprende l'insieme delle procedure chirurgiche finalizzate al trattamento dell'obesità patologica e delle patologie metaboliche correlate. Nasce a metà dello scorso secolo come trattamento per l'obesità grave e oggi rappresenta un'opzione terapeutica anche per il diabete di tipo 2 in pazienti obesi. Gli interventi vengono classificati secondo il loro meccanismo d'azione principale:

Interventi restrittivi: hanno lo scopo di ridurre il volume dello stomaco, creando un senso di sazietà precoce e limitando la quantità di cibo ingeribile.

- **Gastrectomia verticale** (Sleeve gastrectomy, SG): è attualmente tra gli interventi bariatrici più eseguiti. Consiste nell'asportazione chirurgica, per via laparoscopica, di circa il 75-80% dello stomaco, mediante resezione longitudinale lungo la grande curvatura. Vengono preservati la piccola curvatura e il piloro. Lo stomaco assume la forma di un tubo stretto, da cui deriva il nome "sleeve", cioè manica. La resezione del fondo gastrico, principale sede di produzione della grelina, riduce la secrezione di questo ormone e contribuisce alla riduzione dell'appetito, oltre all'effetto meccanico determinato dalla riduzione del volume gastrico. È un intervento irreversibile, ma viene eseguito frequentemente per i suoi vantaggi, tra cui una perdita di peso significativa, l'assenza di anastomosi

intestinali e una minore complessità tecnica. La procedura può inoltre migliorare le comorbidità associate all'obesità, tra cui il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa e l'apnea ostruttiva del sonno. Le principali complicanze a cui si può andare incontro sono insorgenza o peggioramento del reflusso gastroesofageo (GERD), l'emorragia post-operatoria, la formazione di fistola sulla linea di sutura, stenosi della sleeve e il recupero di peso. Il rischio di malassorbimento intestinale è generalmente inferiore rispetto alle procedure che prevedono un bypass intestinale, ma è comunque necessario un monitoraggio nutrizionale per evitare carenze di micronutrienti(35)(Figura 1).

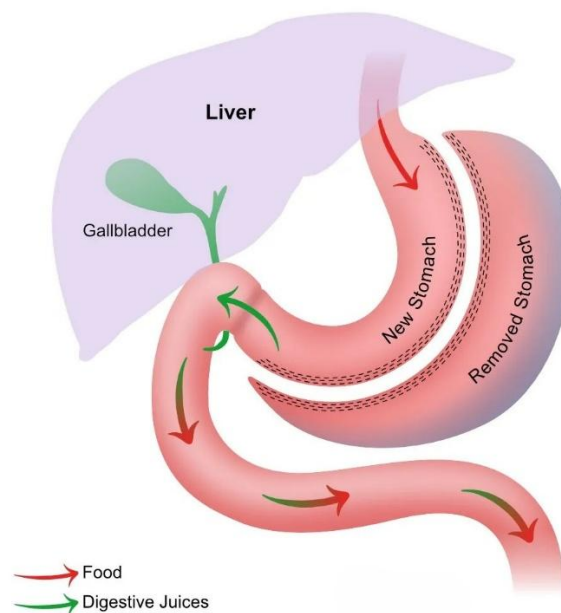


Figura 1

- **Bendaggio gastrico regolabile per via laparoscopica** (Laparoscopic Adjustable Gastric Banding, LAGB): viene posizionato laparoscopicamente un anello di silicone attorno alla porzione prossimale

dello stomaco, creando una piccola tasca gastrica al di sopra della banda, lasciando la restante parte dello stomaco in sede. La banda viene collegata a un port sottocutaneo, per regolarne il diametro iniettando o rimuovendo soluzione fisiologica. Questo rallenta il passaggio degli alimenti e induce sazietà precoce. È reversibile e non determina malassorbimento intestinale, ma non ha la stessa efficacia sulla perdita di peso della sleeve gastrectomy; il suo utilizzo si è notevolmente ridotto negli ultimi anni, poiché presenta diverse complicanze come scivolamento della banda, erosione e dilatazione esofagea, e ha un alto tasso di reinterventi nel follow-up a medio-lungo termine⁽³⁵⁾(Figura 2).

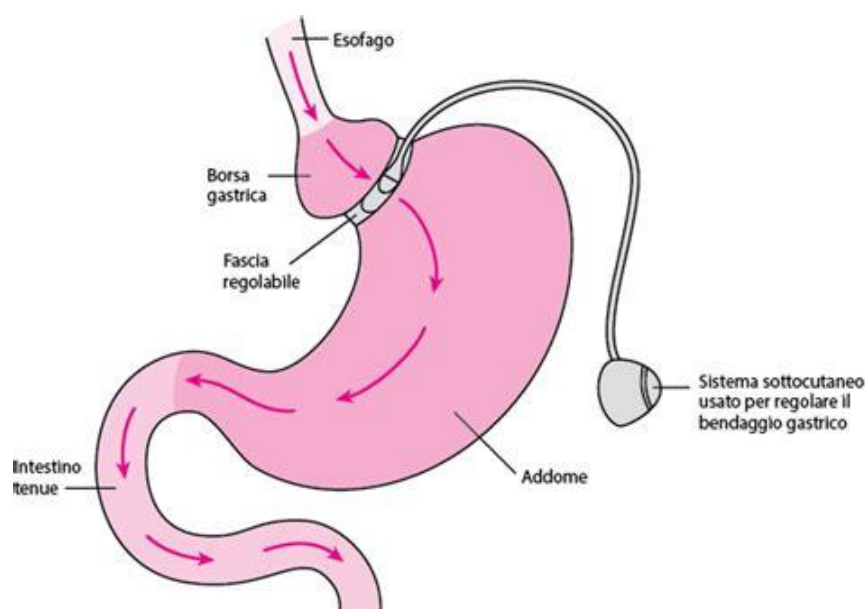


Figura 2

- **Gastroplastica verticale bendata** (vertical banded gastroplasty, VBG): è una tecnica storica che utilizzava punti metallici e un anello per creare una piccola tasca gastrica nella parte superiore dello stomaco. La tasca veniva poi separata dal resto dello stomaco attraverso una linea verticale di sutura o di graffette e collegata ad un orifizio di uscita ristretto da un anello o da

una banda, che rallenta il passaggio degli alimenti. È una tecnica obsoleta, ormai sostituita dalla sleeve o dal bypass(35,36).

- **Plicatura gastrica laparoscopica** (greater curvature plication, GCP): viene definita anche plicatura della grande curvatura. È una procedura bariatrica che riduce il volume dello stomaco senza asportare tessuto, ma solo ripiegandolo e fissandolo longitudinalmente verso l'interno con dei punti di sutura. A differenza della sleeve gastrectomy non comporta una resezione gastrica. Non è tra gli interventi bariatrici di prima scelta poiché le evidenze sottolineano un maggior vantaggio in termini di perdita di peso nella sleeve gastrectomy. Inoltre, la tecnica è meno standardizzata: possono variare il tipo, la disposizione e il numero di suture, nonché il grado di restringimento gastrico ottenuto. Sono disponibili meno dati sul mantenimento dei risultati a lungo termine(35,37).

Interventi malassorbitivi: riducono la superficie intestinale disponibile per l'assorbimento dei nutrienti, bypassando un tratto più o meno lungo di intestino tenue.

- **Bypass biliointestinale (BIBP):** l'intervento esclude dal tratto alimentare un lungo segmento dell'intestino tenue, circa 45-65 cm, e realizza una colecisto-digiunostomia, collegando la colecisti all'ansa intestinale esclusa. Lo stomaco e il duodeno rimangono inalterati. L'incontro tra nutrienti e secrezioni biliopancreatiche viene ritardato, con riduzione dell'assorbimento calorico e ponderale. Possono svilupparsi complicanze

come diarrea, deficit di micronutrienti, malnutrizione e complicanze metaboliche. A oggi è poco eseguito.

- **Diversione biliopancreatica secondo Scopinaro (BPD):** è una procedura bariatrica malassorbitiva che prevede una gastrectomia distale con ricostruzione Y di Roux, costituita da un'ansa alimentare di circa 200-300 cm e da un canale comune di 50 cm. La BPD determina un marcato e duraturo calo ponderale, con importanti benefici metabolici, ma a costo di un'elevata incidenza di complicanze nutrizionali a lungo termine, dovute soprattutto al malassorbimento(38) (*Figura 3*).

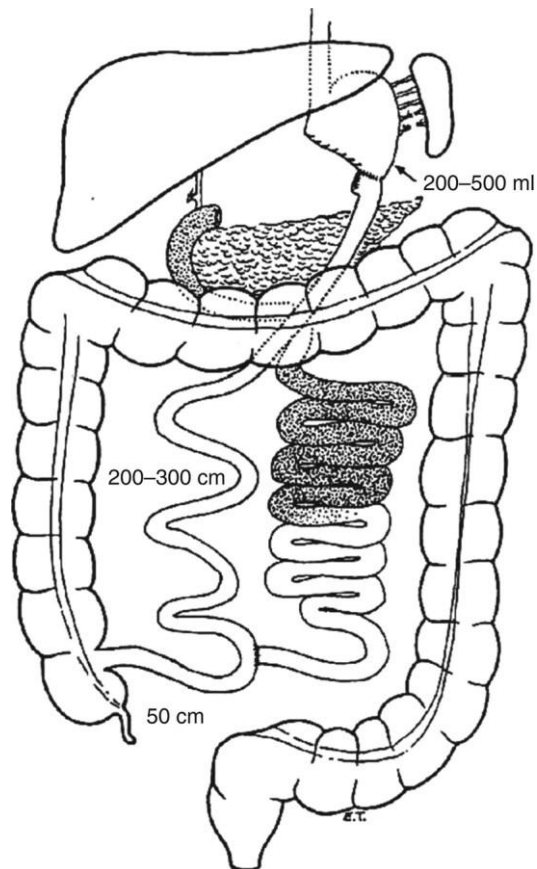


Figura 3

Interventi restrittivi e malassorbitivi: associano una componente restrittiva data dalla riduzione del volume gastrico ad una componente malassorbitiva dovuta al bypass di un tratto di intestino.

- **Bypass gastrico secondo Roux-en-Y** (Roux-en-Y Gastric Bypass, RYGB): è uno degli interventi bariatrici più eseguiti. La procedura prevede la formazione di una piccola tasca gastrica, di circa 20-30 mL, separata dal restante stomaco, che rimane in sede ma viene escluso dal transito alimentare. Si seziona quindi il digiuno e il segmento distale viene anastomizzato alla tasca gastrica mediante una gastro-digiunostomia, formando l'ansa alimentare o ansa di Roux. Il segmento prossimale, ancora in continuità con lo stomaco escluso e il duodeno, costituisce l'ansa biliopancreatica, attraverso cui transitano bile e secrezioni pancreatiche. La continuità intestinale viene ristabilita più distalmente mediante un'anastomosi digiuno-digiunale. Il tratto a valle della confluenza delle due anse costituisce il canale comune, nel quale gli alimenti entrano in contatto con le secrezioni biliopancreatiche e avvengono digestione e assorbimento. L'operazione determina un calo ponderale importante e duraturo e può migliorare significativamente il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione, la dislipidemia, l'apnea ostruttiva del sonno e il reflusso gastroesofageo. Richiede tuttavia integrazione vitaminico-minerale e monitoraggio nutrizionale per tutta la vita, per il rischio di anemia, carenza di micronutrienti, osteoporosi, dumping syndrome e ipoglicemia postprandiale(35)(Figura 4).

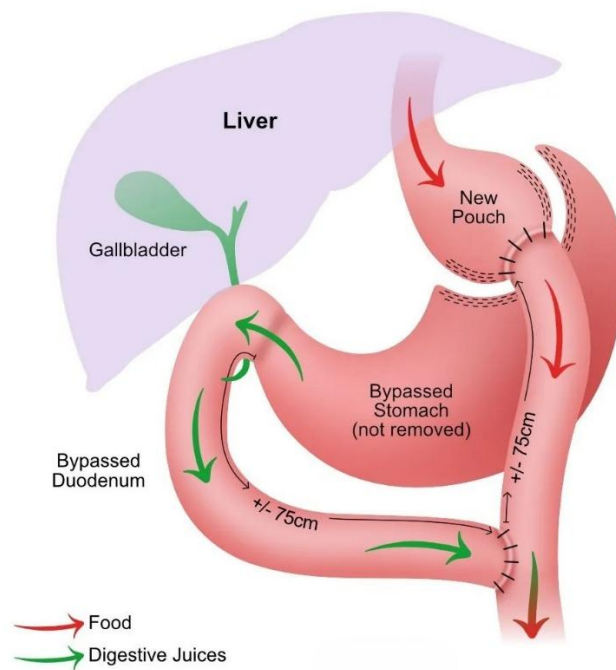


Figura 4

- **Mini Gastric Bypass o one-anastomosis gastric bypass (OAGB):** consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica di 60 mL esclusa dallo stomaco e anastomizzata direttamente a un'ansa digiunale mediante anastomosi termino-laterale a una distanza di circa 150-200 cm dal legamento del Treitz. Offre risultati rilevanti in termini di perdita di peso e miglioramento metabolico, ma presenta un rischio di reflusso biliare e complicanze nutrizionali, rendendo necessario un follow-up a lungo termine.

- **Diversione biliopancreatica con duodenal switch (biliopancreatic diversion with duodenal switch, BPD-DS):** combina una gastrectomia verticale con la sezione del duodeno subito distalmente al piloro e una

duodeno-ileostomia. Il piloro e il tratto prossimale del duodeno vengono preservati, mentre gran parte dell'intestino tenue viene esclusa dal transito alimentare. L'ansa alimentare e l'ansa biliopancreatica si incontrano nel canale comune, di circa 100-150 cm, dove avvengono la digestione e il limitato assorbimento dei nutrienti. Rispetto alla diversione biliopancreatica secondo Scopinaro, mantiene il piloro e non prevede una gastrectomia distale, riducendo il dumping syndrome. È una delle procedure più efficaci nella perdita di peso e il controllo del diabete di tipo 2, tuttavia presenta un elevato rischio di malassorbimento con malnutrizione proteica, anemia e carenze di vitamine, rendendo necessaria una supplementazione nutrizionale e un follow-up permanente(35)(Figura 5).

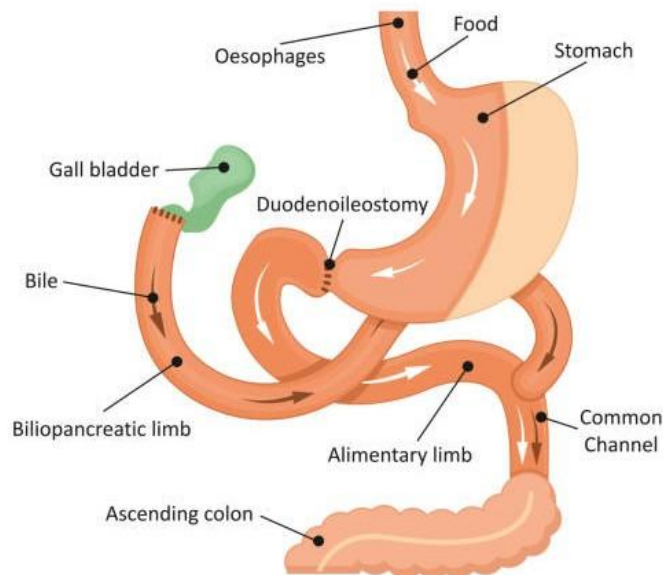


Figura 5

- **SADI-S** (Single Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy): è una procedura bariatrica mista, fortemente ipoassorbitiva, descritta nel 2007 dalla scuola spagnola di Sánchez-Pernaute e Torres.

Consiste in una sleeve gastrectomy, seguita dalla resezione post-pilorica del duodeno, con anastomosi termino-laterale del duodeno prossimale all'ileo, a circa 250-300 cm dalla valvola ileo-cecale. È una versione semplificata della diversione biliopancreatica con duodenal switch (BPD-DS), poiché utilizza una sola anastomosi intestinale ed elimina la ricostruzione a due anastomosi tipica del duodenal switch tradizionale(39).

La chirurgia metabolico-bariatrica è un ambito in continua evoluzione: a oggi, gli interventi più frequentemente eseguiti sono la sleeve gastrectomy e il bypass gastrico secondo Roux-en-Y (RYGB), che complessivamente rappresentano oltre il 90% delle procedure. Al contrario, il bendaggio gastrico regolabile, la diversione biliopancreatica (BPD) e la SADI-S sono oggi meno comuni e generalmente riservati a pazienti selezionati. La scelta dell'intervento non dovrebbe basarsi su un'unica procedura considerata universalmente superiore, ma dovrebbe essere personalizzata sulle caratteristiche del singolo paziente e definita nell'ambito di una valutazione multidisciplinare, che tenga conto del rapporto rischio-beneficio sia nel breve che nel lungo termine. In particolare, devono essere considerati l'indice di massa corporea, le comorbidità, la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo, il rischio nutrizionale, le preferenze e le aspettative del paziente, nonché l'esperienza del chirurgo e le risorse disponibili presso il centro. Dopo l'intervento è necessario un follow-up prolungato, potenzialmente per tutta la vita, che deve comprendere andamento ponderale, stato nutrizionale e metabolico, comorbidità, qualità di vita e salute psicologica, aderenza alla supplementazione e possibile recupero ponderale. La frequenza e il contenuto dei

controlli devono essere personalizzati in base al tipo di procedura, al tempo trascorso dall'intervento e alle caratteristiche cliniche del paziente.

Le complicanze postoperatorie possono essere precoci o tardive. Tra quelle precoci rientrano emorragia, perdita della linea di sutura o dall'anastomosi (leak), infezione, tromboembolia venosa, nausea e vomito persistenti e disidratazione. Tra le complicanze tardive sono comprese ulcera marginale o anastomotica, stenosi anastomotica, ostruzione intestinale ed ernia interna, reflusso gastroesofageo, sindrome da dumping, ipoglicemia postprandiale, ernia incisionale. Possono comparire carenze di micronutrienti, anemia e malnutrizione proteico-calorica, soprattutto dopo procedure con maggiore componente ipoassorbitiva. In caso di perdita di peso insufficiente, di un successivo recupero ponderale o di complicanze persistenti non adeguatamente controllate dal trattamento conservativo, può essere necessario un ulteriore intervento di chirurgia revisionale. Tuttavia, secondo le linee guida della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (SICOB), tali condizioni non costituiscono, di per sé, un'indicazione automatica alla revisione chirurgica: la decisione deve essere individualizzata e condivisa nell'ambito di una valutazione multidisciplinare. Gli interventi revisionali possono essere classificati in revisione, conversione e restaurazione dell'anatomia. La revisione consiste nella modifica di una o più componenti dell'intervento originario, senza alterarne sostanzialmente la tipologia o il principale meccanismo d'azione. La conversione consiste nel passaggio a una diversa procedura bariatrica, con modifica della configurazione anatomica e del meccanismo fisiopatologico dell'intervento. La restaurazione, o reversione, mira invece al ripristino, totale o parziale, della normale anatomia gastrointestinale(34,35,40).

2.2 Deviazione Biliopancreatica:

Storia

La deviazione biliopancreatica (BPD) è una procedura di chirurgia bariatrica a componente prevalentemente malassorbitiva, associata a una componente gastrica restrittiva. Fu introdotta nella pratica clinica da Nicola Scopinaro a Genova nel 1976, come evoluzione più sicura del bypass digiuno-ileale, a sua volta introdotto dopo il fallimento del precedente bypass digiuno-colico con anastomosi al colon trasverso, descritto da Payne e DeWind nel 1963, e abbandonato per l'insorgenza di grave malnutrizione proteica. Rispetto al bypass digiuno-ileale, la BPD dimostrò fin dagli studi preliminari dei vantaggi, tra cui un assorbimento normale di sali biliari, acqua ed elettroliti, una ripresa graduale dell'assorbimento intestinale e l'assenza della sindrome dell'ansa cieca. Dopo una fase preclinica su modello animale, Scopinaro trasferì la procedura nella pratica clinica, pubblicando nel 1979 i risultati iniziali ottenuti in 18 pazienti seguiti per oltre un anno(41). Lo studio documentò una deiscenza della ferita chirurgica quale unica complicanza immediata e non evidenziò deterioramento della funzione epatica. Al contrario, le biopsie epatiche mostrarono un miglioramento morfologico a un anno dall'intervento. Le complicanze nutrizionali e metaboliche osservate nel lungo termine stimolarono lo sviluppo di modifiche tecniche. Nei primi anni Novanta, Marceau e collaboratori introdussero la deviazione biliopancreatica con duodenal switch (BPD-DS)(42), successivamente perfezionata da Hess e Hess(43): tale variante preserva il piloro, utilizza una gastrectomia verticale e allunga il canale comune, con l'obiettivo di ridurre specifici effetti gastrointestinali e nutrizionali mantenendo l'efficacia ponderale. Nel 1992 fu introdotta un'ulteriore evoluzione della BPD, chiamata "ad hoc stomach, ad hoc alimentery limb biliopancreatic diversion"

(AHS-AHAL BPD)(44), con la particolarità di personalizzare il volume gastrico e la lunghezza dell'ansa alimentare in funzione delle caratteristiche individuali del paziente. Inoltre, a partire dai primi anni Duemila furono pubblicate le prime esperienze di esecuzione laparoscopica della BPD. Sebbene tale approccio non sia divenuto uno standard universale per tutte le varianti della procedura, la laparoscopia ha contribuito a ridurre ulteriormente le complicanze chirurgiche precoci, in particolare quelle della parete addominale, come l'infezione e la deiscenza della ferita(38).

Tecnica chirurgica

L'intervento originale di Scopinaro consiste in una gastrectomia distale trasversa, seguita dalla ricostruzione del transito intestinale mediante un'ansa a Y di Roux. La procedura prevede inizialmente la resezione dei due terzi distali dello stomaco, comprendente il piloro, con confezionamento di una tasca gastrica di volume compreso tra i 250 e 500 mL a seconda delle caratteristiche del paziente. Contestualmente può essere associata una colecistectomia per prevenire successivi eventi biliari associati a calo ponderale e tenere conto della difficoltà di accesso endoscopico alla papilla duodenale dopo la ricostruzione intestinale. Le linee guida europee raccomandano di proporre la colecistectomia ai pazienti sintomatici e di considerarla anche nei pazienti asintomatici sottoposti a diversione biliopancreatica. Questo poiché l'alterata anatomia può rendere complesso l'accesso endoscopico in caso di coledocolitiasi e richiedere procedure alternative più invasive. Quindi, si procede alla diversione sezionando l'intestino tenue a circa 250 cm dalla valvola ileocecale. Il segmento distale viene anastomizzato al moncone gastrico mediante una gastroileostomia e costituisce l'ansa alimentare, attraverso la quale transita il cibo. Il segmento prossimale, escluso dal transito alimentare e deputato al trasporto

della bile e delle secrezioni pancreatiche, costituisce invece l'ansa biliopancreatica. Quest'ultima viene anastomizzata, in sede termino-laterale, all'ileo a circa 50 cm dalla valvola ileocecale. In tal modo si forma un canale comune, generalmente lungo circa 50 cm, nel quale il contenuto alimentare entra in contatto con le secrezioni biliopancreatiche. La lunghezza del tratto comune va eseguita in base alle caratteristiche ed esigenze del paziente perché condiziona sia l'entità del calo ponderale sia le complicanze successive(35,38).

Effetti clinici e metabolici:

La diversione biliopancreatica determina un marcato e duraturo calo ponderale attraverso l'associazione di una componente gastrica e di una componente intestinale prevalentemente malassorbitiva. La separazione tra il transito alimentare e quello biliopancreatico fa sì che gli alimenti entrino in contatto con la bile e con le secrezioni pancreatiche soltanto a livello del canale comune, riducendo così l'assorbimento di lipidi e proteine e, di conseguenza, della quota di energia assorbita. Inoltre, il rapido arrivo di nutrienti non completamente digeriti nell'ileo distale modifica la secrezione degli ormoni intestinali e l'attività dell'asse entero-insulare. Ciò determina un incremento della secrezione postprandiale di glucagon-like peptide-1 (GLP-1), una possibile riduzione del glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) e un miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione delle cellule β pancreatiche. Questi effetti possono comparire già nei primi giorni dopo l'intervento, prima che si realizzi una significativa riduzione del peso corporeo(45). La procedura si è dimostrata efficace anche nel trattamento delle comorbilità, in particolar modo del diabete mellito di tipo 2, della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa. In uno studio randomizzato condotto su 60 pazienti con

obesità e DMT2, di cui 20 sottoposti a BPD, 12 dei 19 pazienti che hanno completato il follow-up mantenevano la remissione del diabete a cinque anni, pari al 63%, rispetto a nessun paziente trattato esclusivamente con terapia medica(46). Inoltre, 13 pazienti, pari al 68%, presentavano un valore di emoglobina glicata pari o inferiore al 6,5%, con o senza terapia farmacologica.

Follow-up

Il follow-up deve essere multidisciplinare ed è necessario proseguirlo per tutta la vita, per il rischio di sviluppare complicanze nutrizionali correlate al malassorbimento anche a distanza di anni dall'intervento. In assenza di complicanze, è opportuno programmare una prima visita entro un mese dall'intervento, seguita da controlli trimestrali nel primo anno, semestrali nel secondo anno e annuali dal terzo anno in poi. Nei pazienti con ridotta aderenza alle supplementazioni, diarrea persistente, steatorrea, perdita ponderale eccessiva o alterazioni ematochimiche, la frequenza dei controlli deve essere aumentata. A ogni visita devono essere rilevati peso e andamento ponderale, l'indice di massa corporea, pressione arteriosa e valutazione della composizione corporea e dell'eventuale perdita di massa magra. L'anamnesi deve indagare l'introito alimentare e proteico, l'idratazione, l'aderenza alla terapia supplementativa e farmacologica, le abitudini intestinali e la presenza di diarrea, steatorrea, edema, astenia, parestesie, alterazioni visive, caduta dei capelli, ecchimosi o sanguinamenti, che possono suggerire specifiche carenze nutrizionali. Il monitoraggio laboratoristico dovrebbe comprendere emocromo, proteine totali, albumina ed eventualmente prealbumina, sideremia, ferritina e transferrina, folati, vitamina B12 e tiamina, calcio, fosforo, magnesio, 25-idrossivitamina D e ormone paratiroideo, vitamine A, E e K, zinco, rame e selenio, elettroliti, funzionalità

epatica e renale. Glicemia, emoglobina glicata e profilo lipidico devono essere controllati per documentare l'evoluzione delle comorbidità metaboliche e adeguare l'eventuale terapia farmacologica. È opportuno eseguire la densitometria ossea mediante dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) nei soggetti a rischio di malattia metabolica ossea o in presenza di persistenti alterazioni del metabolismo calcio-vitamina D. La supplementazione proteica, vitaminica e minerale deve essere continuativa e personalizzata, con eventuali adeguamenti sulla base dei dati clinici e di laboratorio(1,35).

Complicanze

Possiamo distinguere le complicanze in chirurgiche precoci, chirurgiche tardive e nutrizionali-metaboliche tardive. Le complicanze chirurgiche precoci, generalmente definite come quelle che si manifestano nei primi trenta giorni dall'intervento, comprendono principalmente il sanguinamento, le perdite anastomotiche o dalla linea di sutura, le infezioni della ferita o intra-addominali, l'ileo postoperatorio, l'occlusione intestinale e gli eventi tromboembolici. La frequenza e la tipologia di tali complicanze dipendono anche dalla tecnica utilizzata, dall'approccio chirurgico e dalle condizioni cliniche del paziente.

Tra le complicanze chirurgiche tardive rientrano l'ulcera marginale o peptica in sede anastomotica, la stenosi anastomotica, il laparocele e le occlusioni intestinali da aderenze o, quando presenti, da ernie interne. Possono inoltre verificarsi diarrea cronica, steatorrea e disturbi gastrointestinali persistenti. Tuttavia, le conseguenze a lungo termine più rilevanti sono correlate all'ampio malassorbimento indotto dall'intervento stesso: vediamo principalmente anemia da deficit di ferro, folati e vitamina B12, carenza di vitamine liposolubili, ipocalcemia, osteopenia e malnutrizione proteico-calorica. La

malnutrizione proteica rappresenta una complicanza particolarmente caratteristica delle procedure malassorbitive e può manifestarsi con ipoalbuminemia, perdita di massa muscolare ed edema(47). Nei casi refrattari alla terapia dietetica e alla supplementazione può rendersi necessaria una revisione chirurgica, generalmente finalizzata all'allungamento del canale comune e alla riduzione del grado di malassorbimento.

CAPITOLO 3: RICERCA LONGITUDINALE

3.1 Materiali e metodi:

Lo scopo dello studio è stato valutare gli esiti clinici, metabolici e nutrizionali, nonché le complicanze associate alla diversione biliopancreatica nel lungo e lunghissimo termine. Abbiamo condotto uno studio osservazionale longitudinale di coorte, basato su un'analisi retrospettiva di dati raccolti prospetticamente e registrati in un database clinico, che ha incluso 149 pazienti sottoposti a diversione biliopancreatica secondo Scopinaro (biliopancreatic diversion, BPD) presso la Clinica Chirurgica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova tra il 1976 e il 1982. La coorte comprendeva i primi pazienti sottoposti alla procedura originale, introdotta nella pratica clinica nel 1976. La presente analisi si basa sui dati clinici raccolti nel corso del follow-up postoperatorio e ha consentito di valutare l'evoluzione degli esiti della procedura nel lungo termine.

Dei 149 pazienti inclusi nello studio, 126 erano donne e 23 uomini; tutti erano affetti da obesità grave, con un indice di massa corporea preoperatorio medio (BMI) di 42,35 kg/m². Tutti i pazienti avevano precedentemente intrapreso trattamenti conservativi per la perdita di peso, senza ottenere risultati clinicamente soddisfacenti e duraturi. Prima dell'intervento, i pazienti erano stati sottoposti a un'attenta valutazione multidisciplinare, finalizzata a identificare i candidati più idonei alla procedura.

In particolare, l'idoneità alla BPD richiedeva l'assenza di condizioni cliniche o psicosociali tali da determinare un rischio operatorio eccessivo o da compromettere la sicurezza e l'efficacia del follow-up postoperatorio. Considerato il marcato effetto malassorbitivo della procedura, era fondamentale che il paziente fosse in grado di seguire un programma di follow-up regolare e continuativo per tutta la vita. Costituiva, pertanto, un criterio di esclusione l'incapacità di aderire in modo affidabile al follow-up

postoperatorio, alla terapia sostitutiva con vitamine e minerali o alle indicazioni dietetiche.

Erano, inoltre, esclusi i pazienti affetti da gravi insufficienze d'organo non compensate, quali insufficienza cardiaca severa, compromissione respiratoria avanzata, cirrosi epatica scompensata, insufficienza epatica grave o malattia renale avanzata. Costituivano ulteriori elementi ostativi la presenza di patologie infiammatorie intestinali attive, sindromi da malassorbimento preesistenti o disturbi gastrointestinali caratterizzati da diarrea cronica, potenzialmente aggravabili dalla componente malassorbitiva della procedura. Infine, venivano attentamente valutati i pazienti affetti da neoplasie attive incompatibili con un intervento elettivo, da coagulopatie non correggibili, da dipendenze attive da alcol o sostanze stupefacenti e da disturbi psichiatrici o del comportamento alimentare non adeguatamente controllati. Anche la compromissione della capacità di comprendere il percorso terapeutico o la prevedibile mancata aderenza alla supplementazione vitaminico-minerale, alle indicazioni dietetiche e ai controlli clinici rappresentavano elementi di non idoneità alla procedura.

Tutti i pazienti della coorte sono stati sottoposti a BPD secondo la tecnica originale di Scopinaro. La procedura consisteva in una gastrectomia distale orizzontale, con formazione di una tasca gastrica di 200-400 mL. Era quindi confezionata un'anastomosi gastro-ileale con il tratto distale dell'intestino tenue, creando un'ansa alimentare (ansa Y di Roux). L'ansa biliopancreatica veniva anastomizzata all'ansa alimentare a 50 cm dalla valvola ileo-cecale, creando un canale comune di 50 cm. Tutti gli interventi sono stati eseguiti per via laparotomica mediana xifo-sopraombelicale.

I dati clinici, antropometrici e di laboratorio sono stati raccolti secondo un protocollo standardizzato durante le visite di follow-up, programmate a 1 e 4 mesi dall'intervento e

successivamente a cadenza annuale. Sono stati documentati l'andamento ponderale, lo stato di salute generale, le comorbidità correlate all'obesità, le complicanze postoperatorie e gli eventuali reinterventi. Sono stati così raccolti i seguenti dati: peso corporeo, BMI, glicemia e presenza di diabete mellito, PA e ipertensione arteriosa, profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi) ed eventuale presenza di dislipidemia. Gli esami di laboratorio comprendevano emoglobina, conta piastrinica, proteine totali, albumina, gamma-globuline e creatinina.

Inoltre, sono state registrate le complicanze chirurgiche e nutrizionali verificatesi nel corso degli anni di follow-up, classificandole in relazione all'epoca di insorgenza in perioperatorie e tardive. Tra gli eventi di interesse sono stati inclusi il sanguinamento intraperitoneale, le ulcere e le stenosi anastomotiche, i laparoceli, le occlusioni o subocclusioni intestinali, le complicanze proctologiche e le complicanze nutrizionali o metaboliche. Sono stati inoltre registrati i casi di mancata prosecuzione del follow-up e i decessi verificatisi durante il periodo di osservazione. Dove possibile, sono stati recuperati i dati dei pazienti non più seguiti presso il centro.

Le principali indicazioni alla revisione chirurgica sono state la malnutrizione proteica ricorrente e altre condizioni cliniche aggravate dal malassorbimento. Ogni indicazione al reintervento era discussa individualmente, dopo un'attenta valutazione del rapporto tra i benefici attesi e il rischio chirurgico, nonché dell'eventuale ripresa ponderale conseguente alla riconversione.

NUMERO PAZIENTI (n=149)	
Sesso	
- Donne	126 (84.6%)
- Uomini	23 (15.4%)
Età al momento dell'intervento (anni) media (deviazione standard)	34 ± 9.75
Peso corporeo (kg), media (deviazione standard)	114.4 ± 23
BMI (kg/m²), media (deviazione standard)	42.3 ± 11.7

Tabella 1

3.2 Tempi di osservazione e raccolta dati:

I dati dello studio longitudinale sono stati raccolti in sette tempi di osservazione:

- **Tempo 1:** periodo preoperatorio;
- **Tempo 2:** 1 anno dall'intervento;
- **Tempo 3:** 2-5 anni dall'intervento;
- **Tempo 4:** 6-10 anni dall'intervento;
- **Tempo 5:** 11-20 anni dall'intervento;
- **Tempo 6:** 21-30 anni dall'intervento;
- **Tempo 7:** 31-40 anni dall'intervento.

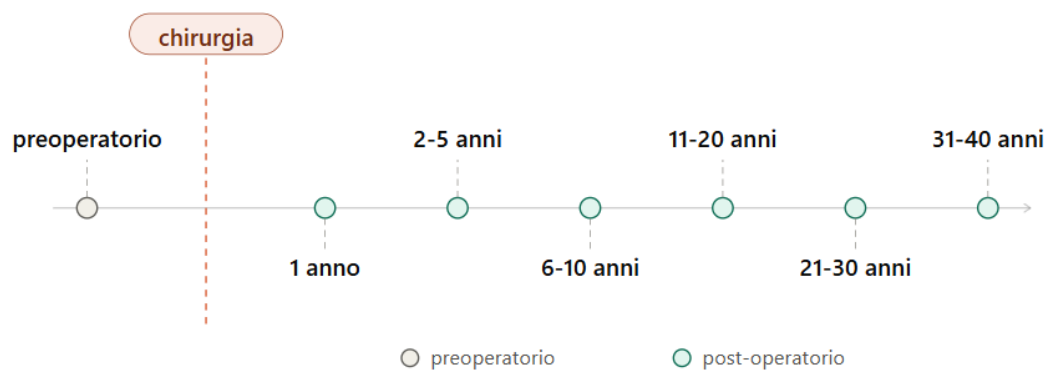


Figura 6: rappresentazione dei tempi di studio longitudinale, divisi in un tempo preoperatorio e sei tempi postoperatori

La distribuzione temporale delle valutazioni è riportata nella *Figura 6*.

I dati relativi a ciascun momento dello studio sono stati estratti dalle cartelle cliniche dei pazienti e analizzati retrospettivamente al fine di descrivere l'evoluzione delle principali variabili cliniche, antropometriche e laboratoristiche nel tempo.

3.3 Analisi statistica:

Le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software Microsoft Excel. Considerata la natura osservazionale dello studio, è stata condotta un'analisi statistica descrittiva dei dati raccolti prima dell'intervento e durante il follow-up postoperatorio, nei sette tempi di osservazione definiti nello studio.

Le variabili analizzate comprendevano:

- Peso corporeo
- Indice di massa corporea (BMI)
- Glicemia
- Colesterolo totale

- Trigliceridi
- Emoglobina
- Conta piastrinica
- Proteine totali
- Albumina
- Gammaglobuline
- Creatinina

Per ciascun parametro analizzato e per ciascun intervallo temporale sono stati calcolati la media, la deviazione standard e i valori minimo e massimo. Inoltre, sono state valutate le comorbidità preoperatorie e le complicanze perioperatorie e tardive. La numerosità delle osservazioni è stata determinata sulla base dei dati disponibili per ciascun parametro e periodo di follow-up e, pertanto, essa poteva variare nel tempo in relazione alla presenza di dati mancanti. L'approccio descrittivo adottato ha consentito di rappresentare in modo uniforme l'andamento delle variabili nel tempo e di descriverne l'evoluzione nel corso dell'intero periodo di osservazione.

3.4 Risultati:

Come già indicato, la coorte analizzata è costituita da 149 pazienti, di cui 126 di sesso femminile e 23 di sesso maschile. L'età media all'intervento era di 34 anni, il peso corporeo medio era di 114 kg e l'indice di massa corporea medio (BMI) era pari a 42,35 kg/m². In tutti i pazienti l'intervento è stato eseguito con tecnica laparotomica attraverso un'incisione xifo-sopraombelicale. Nel corso del follow-up è stata valutata la disponibilità dei dati clinici e di laboratorio nei diversi intervalli temporali di

osservazione. Il numero di pazienti per i quali è disponibile almeno una valutazione nel periodo considerato si è progressivamente ridotto negli anni, come è rappresentato nel *grafico 1*. La maggiore riduzione della numerosità si è verificata nel passaggio dall'intervallo compreso tra 11 e 20 anni a quello compreso tra 21 e 30 anni dall'intervento, con una diminuzione da 93 a 55 pazienti. Tale riduzione è riconducibile principalmente alla perdita al follow-up e ai decessi verificatisi nel corso del periodo di osservazione.

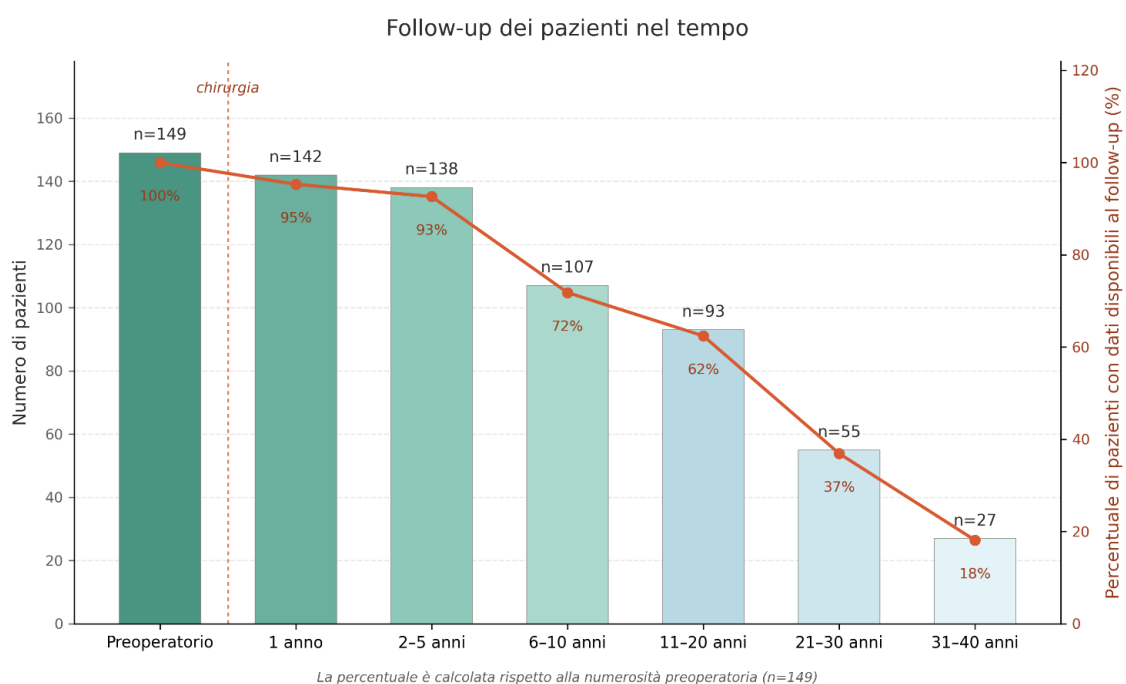


Grafico 1

Per tutti i parametri analizzati, il numero di pazienti indicato nelle tabelle corrisponde ai pazienti per i quali era disponibile il relativo dato nel periodo di osservazione considerato. Di conseguenza, il numero di pazienti osservati poteva variare tra i diversi intervalli temporali e tra i differenti parametri analizzati e non coincide necessariamente con il numero complessivo di pazienti inclusi nella coorte né con il numero totale dei pazienti ancora in follow-up. Le statistiche descrittive sono state pertanto calcolate esclusivamente

sui dati disponibili per ciascun parametro. La progressiva riduzione del numero di pazienti nei periodi di follow-up più lontani dall'intervento deve essere considerata nell'interpretazione dei risultati.

Peso corporeo e indice di massa corporea (BMI):

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n = 149</i>	<i>n = 143</i>	<i>n = 131</i>	<i>n = 74</i>	<i>n = 75</i>	<i>n = 45</i>	<i>n = 17</i>
	Media ± DS	114.4 ± 23	75.8 ± 14.8	70.9 ± 12.6	74.2 ± 14	73.3 ± 14.4	73.5 ± 16	73.5 ± 16.7
Peso (kg)	Min.	73.1	46.8	47	45	45	40	50
	Max.	207	110	107	120	110	113	120
	Media ± DS	42.3 ± 11.7	28.9 ± 6.5	27 ± 5.1	28.4 ± 5.4	28.3 ± 7.9	27.2 ± 5.5	26.5 ± 4.8
BMI (kg/m²)	Min.	29.3	19.2	18.5	20.3	19	16.4	19.8
	Max.	151.8	74	59.5	53.3	78.8	43.1	39.1

DS = deviazione standard · n = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 2: Andamento del peso corporeo e del BMI nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

Come riportato nella *tabella 2*, l'analisi dei dati disponibili ha evidenziato una marcata riduzione del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (BMI) già a un anno dall'intervento. Il peso medio è passato da 114,4 kg nel periodo preoperatorio a 75,8 kg a un anno, mentre il BMI medio si è ridotto da 42,3 a 28,9 kg/m². Nei successivi intervalli di follow-up, i valori medi di peso e BMI sono rimasti relativamente stabili, con un peso medio compreso tra 70,9 e 73,5 kg e un BMI medio compreso tra 26,5 e 28,4 kg/m², suggerendo il mantenimento nel lungo periodo della riduzione ponderale osservata dopo

l'intervento. Tuttavia, i risultati relativi ai periodi più distanti dall'intervento devono essere interpretati considerando la progressiva riduzione del numero di pazienti al follow-up.

Glicemia:

	PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI	
	<i>n</i> = 137	<i>n</i> = 118	<i>n</i> = 115	<i>n</i> = 89	<i>n</i> = 78	<i>n</i> = 48	<i>n</i> = 24	
Glicemia (mg/dL)	Media ± DS	85.6 ± 22.6	78.2 ± 13	75.7 ± 11.9	77.3 ± 9.3	77.1 ± 14.1	79.8 ± 16.9	88.6 ± 18.1
	Min.	48	42	12	56	37	24	67
	Max.	266	122	107	97	150	150	144

DS = deviazione standard · n = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 3: Andamento della glicemia nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

Come riportato nella *tabella 3*, la glicemia media si riduce da $85,6 \pm 22,6$ mg/dL nel periodo preoperatorio a $78,2 \pm 13,0$ mg/dL a 1 anno dall'intervento, raggiungendo il valore medio più basso tra 2 e 5 anni, pari a $75,7 \pm 11,9$ mg/dL. Nei successivi periodi di follow-up, fino a 30 anni dall'intervento, i valori medi si mantengono compresi tra 77,1 e 79,8 mg/dL, mentre tra 31 e 40 anni si osserva un incremento a $88,6 \pm 18,1$ mg/dL. I valori massimi risultano inferiori rispetto al periodo preoperatorio, passando da 266 mg/dL a valori compresi tra 97 e 150 mg/dL nei diversi intervalli postoperatori; il dato relativo al periodo 31–40 anni si riferisce a 24 pazienti con valori disponibili e deve pertanto essere interpretato considerando la ridotta numerosità delle osservazioni (*Grafico 1*).

Colesterolo:

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n</i> = 134	<i>n</i> = 111	<i>n</i> = 107	<i>n</i> = 85	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 18
Colesterolo (mg/dL)	Media ± DS	215.3 ± 45.9	153.1 ± 32	143.4 ± 39.3	136.45 ± 37.5	137.8 ± 37	134.6 ± 32.9	138.9 ± 34.5
	Min.	120	70	45	55	42	79	92
	Max.	433	222	261	233	254	211	200

DS = deviazione standard · *n* = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 4: Andamento del colesterolo nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

L’analisi dei dati disponibili ha evidenziato una riduzione del colesterolo totale medio da 215,3 ± 45,9 mg/dL nel periodo preoperatorio a 153,1 ± 32,0 mg/dL a un anno dall’intervento; nei successivi intervalli di follow-up, i valori medi sono risultati compresi tra 134,6 e 143,4 mg/dL fino a 30 anni e pari a 138,9 ± 34,5 mg/dL tra 31 e 40 anni dall’intervento. Anche i valori massimi sono risultati inferiori rispetto al periodo preoperatorio, passando da 433 mg/dL a valori compresi tra 200 e 261 mg/dL nei diversi intervalli postoperatori. I risultati relativi ai periodi più lontani dall’intervento devono essere interpretati considerando la progressiva riduzione del numero di osservazioni disponibili, da 134 nel periodo preoperatorio a 18 tra 31 e 40 anni (*Tabella 4*).

Trigliceridi:

	PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
	<i>n = 124</i>	<i>n = 96</i>	<i>n = 99</i>	<i>n = 82</i>	<i>n = 66</i>	<i>n = 40</i>	<i>n = 17</i>
Media $\pm$ DS	141.1 $\pm$ 73	109.9 $\pm$ 45.5	94.5 $\pm$ 50.5	83.3 $\pm$ 32.4	94.4 $\pm$ 43.1	105.1 $\pm$ 87.2	99.5 $\pm$ 55.1
TG (mg/dL)	Min.	30	46	33	33	30	32
	Max.	437	321	328	189	231	455

DS = deviazione standard · n = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 5: Andamento dei trigliceridi nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

I dati riportati in *Tabella 5* evidenziano una riduzione dei valori medi dei trigliceridi (TG) in tutti gli intervalli di follow-up post-operatorio rispetto al valore preoperatorio. Nel periodo precedente all'intervento, la concentrazione media è pari a 141,1 $\pm$ 73 mg/dL. Dopo l'intervento, il valore medio diminuisce a 109,9 $\pm$ 45,5 mg/dL a 1 anno e raggiunge il valore più basso, pari a 83,3 $\pm$ 32,4 mg/dL, tra 6 e 10 anni. A partire da questo intervallo si osserva un lieve incremento dei valori medi, che risultano pari a 94,4 $\pm$ 43,1 mg/dL tra 11 e 20 anni, 105,1 $\pm$ 87,2 mg/dL tra 21 e 30 anni e 99,5 $\pm$ 55,1 mg/dL tra 31 e 40 anni. Nonostante tale parziale risalita, i valori medi rimangono inferiori rispetto al dato preoperatorio anche nel follow-up più prolungato. I valori estremi riportati in tabella mostrano una considerevole variabilità individuale, particolarmente evidente nell'intervallo compreso tra 21 e 30 anni, caratterizzato da una deviazione standard più elevata e dal valore massimo di 455 mg/dL, superiore al massimo osservato nel periodo preoperatorio (437 mg/dL). Nel complesso, l'andamento dei TG suggerisce una riduzione post-operatoria persistente dei valori medi, più marcata nei primi 10 anni, seguita da una moderata stabilizzazione nel lungo periodo.

Emoglobina e conta piastrinica:

L'analisi congiunta dei principali parametri ematologici evidenzia andamenti differenti per emoglobina e conta piastrinica nel corso del follow-up dopo diversione biliopancreatica.

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n = 140</i>	<i>n = 119</i>	<i>n = 122</i>	<i>n = 91</i>	<i>n = 81</i>	<i>n = 49</i>	<i>n = 26</i>
Hb (g/dL)	Media ± DS	13.05 ± 2.6	10.8 ± 2.7	11.3 ± 2.1	11.5 ± 1.7	11.4 ± 1.9	11.7 ± 1.5	11.6 ± 1.5
	Min.	6,5	5.2	6	7.2	6	7.8	7.4
	Max.	17.4	15.1	15.8	16.2	15.1	14.6	14.1

DS = deviazione standard · n = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo
Tabella 6: Andamento dell'emoglobina nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

Per quanto riguarda l'emoglobina (Hb), si osserva una riduzione dei valori medi già nel primo anno post-operatorio rispetto alla fase preoperatoria. Negli intervalli successivi si rileva un progressivo e parziale recupero, con una relativa stabilizzazione nel lungo periodo. Tuttavia, i livelli medi non raggiungono quelli osservati prima dell'intervento. La variabilità dei valori individuali rimane ampia in tutti i periodi di osservazione, indicando una risposta non uniforme tra i pazienti(*Tabella 6*).

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n = 115</i>	<i>n = 78</i>	<i>n = 75</i>	<i>n = 68</i>	<i>n = 72</i>	<i>n = 48</i>	<i>n = 25</i>
PLT (x10 ³ /μL)	Media ± DS	245 ± 64.7	236 ± 73.4	230 ± 61.8	242 ± 74.5	246 ± 90.6	228 ± 80.5	262 ± 91.2

	PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
	<i>n</i> = 115	<i>n</i> = 78	<i>n</i> = 75	<i>n</i> = 68	<i>n</i> = 72	<i>n</i> = 48	<i>n</i> = 25
Min.	120	120	120	95	74	74	82
Max.	527	505	430	489	532	517	437

DS = deviazione standard · *n* = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 7: Andamento delle piastrine nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

La conta piastrinica, al contrario, mostra un andamento complessivamente stabile. Dopo una lieve riduzione nei primi anni di follow-up, i valori medi presentano oscillazioni modeste, senza evidenza di una tendenza progressiva alla diminuzione. Nei periodi più lunghi si osserva una parziale risalita, fino a valori mediamente superiori a quelli registrati nelle fasi iniziali del follow-up. Anche per questo parametro è presente una considerevole variabilità individuale, più evidente negli intervalli di osservazione a lungo termine.

Proteine totali, albumina e gammaglobuline:

L'analisi longitudinale dei parametri proteici ha evidenziato un andamento complessivamente stabile nel tempo, pur con alcune variazioni tra le diverse fasi del follow-up (*Tabelle 8-10*). Dopo la diversione biliopancreatica, le proteine totali hanno mostrato una riduzione rispetto al valore preoperatorio, raggiungendo il valore medio più basso già a 1 anno, per poi mantenersi sostanzialmente costanti nei periodi successivi. L'albumina ha seguito un andamento analogo, con una diminuzione iniziale nel primo anno postoperatorio e tra 2 e 5 anni, seguita da un recupero nei periodi successivi, in cui i valori medi sono risultati sovrapponibili o lievemente superiori a quelli preoperatori fino al follow-up di 21-30 anni. Le gammaglobuline hanno invece mostrato una riduzione più

graduale e persistente, passando da valori medi preoperatori di 1,24 g/dL a circa 1,10 g/dL nei periodi compresi tra 6 e 20 anni e raggiungendo il valore più basso nell’ultima classe temporale. Nel complesso, i dati descrittivi suggeriscono una relativa conservazione delle proteine totali e dell’albumina nel lungo periodo, a fronte di una modesta riduzione delle gammaglobuline. I valori osservati nel gruppo di pazienti con follow-up di 31-40 anni devono essere interpretati tenendo conto della ridotta numerosità campionaria.

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n</i> = 127	<i>n</i> = 124	<i>n</i> = 124	<i>n</i> = 85	<i>n</i> = 73	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 21
Proteine (g/dL)	Media ± DS	6.88 ± 0.48	6.47 ± 0.7	6.47 ± 0.7	6.5 ± 0.6	6.57 ± 0.8	6.67 ± 0.6	6.4 ± 0.8
	Min.	5.7	4	4.3	5	4	5.5	4.7
	Max.	8.6	8.2	8.4	7.6	8.4	8.1	7.9

DS = deviazione standard · n = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo
 Tabella 8: Andamento delle proteine totali nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n</i> = 123	<i>n</i> = 107	<i>n</i> = 118	<i>n</i> = 77	<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 37	<i>n</i> = 20
Albumina (g/dL)	Media ± DS	3.83 ± 0.4	3.5 ± 0.6	3.61 ± 0.7	3.81 ± 0.5	3.9 ± 0.5	3.86 ± 0.4	3.5 ± 0.5
	Min.	1.8	1.8	1.1	2.1	2.3	3.1	2.6
	Max.	5.5	5	5.3	5.1	4.9	4.7	4.4

DS = deviazione standard · n = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo
 Tabella 9: Andamento dell’albumina nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

	PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI	
	<i>n</i> = 119	<i>n</i> = 106	<i>n</i> = 112	<i>n</i> = 76	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 18	
Gammaglobuline (g/dL)	Media ± DS	1.24 ± 0.7	1.24 ± 0.3	1.19 ± 0.5	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.5	1.14 ± 0.4	1 ± 0.2
	Min.	0.4	0.6	0.3	0.2	0.5	0.4	0.6
	Max.	6.3	3	5.9	1.9	2.1	2.9	1.4

DS = deviazione standard · *n* = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 10: Andamento delle gammaglobuline nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

Creatinina:

		PRE- OPERATORIO	1 ANNO	2-5 ANNI	6-10 ANNI	11-20 ANNI	21-30 ANNI	31-40 ANNI
		<i>n</i> = 120	<i>n</i> = 92	<i>n</i> = 75	<i>n</i> = 77	<i>n</i> = 70	<i>n</i> = 39	<i>n</i> = 17
Creatinina (mg/dL)	Media ± DS	0.86 ± 0.1	0.84 ± 0.1	0.82 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.85 ± 0.2	0.9 ± 0.7	0.87 ± 0.4
	Min.	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5
	Max.	1.5	1.3	2	1.4	1.6	5.3	2.5

DS = deviazione standard · *n* = numero di pazienti valutati in ciascun intervallo

Tabella 11: Andamento della creatinina nei diversi periodi di follow-up dopo BPD

L'andamento nel tempo dei valori di creatinina ha mostrato una sostanziale stabilità delle concentrazioni medie nei diversi periodi di osservazione (*tabella 11*). Rispetto al valore preoperatorio, pari a 0,86 mg/dL, si è osservata una lieve riduzione durante i primi 10 anni dopo l'intervento, con il valore medio più basso tra 6 e 10 anni. Nei periodi

successivi si è rilevato un modesto incremento della creatinina media, fino a 0,90 mg/dL tra 21 e 30 anni, seguito da un valore lievemente inferiore nell'ultima classe temporale. Nel complesso, non emerge una tendenza progressiva all'aumento della creatinina media nel corso del follow-up. Tuttavia, la maggiore variabilità osservata nei periodi più lontani dall'intervento, in particolare tra 21 e 30 anni, è evidenziata dall'ampia deviazione standard e dalla presenza di un valore massimo pari a 5,3 mg/dL. Questo dato potrebbe riflettere la presenza di valori individuali marcatamente elevati e merita pertanto un'interpretazione distinta rispetto all'andamento della media. Anche i risultati relativi al follow-up di 31-40 anni devono essere considerati con cautela, in ragione del ridotto numero di pazienti.

3.5 Discussione:

Questo studio si è occupato di analizzare i risultati a lungo e lunghissimo termine della diversione biliopancreatica (BPD). La coorte analizzata comprendeva 149 pazienti sottoposti all'intervento tra il 1976 e il 1982. L'analisi dei dati clinici e delle complicanze rilevate durante il follow-up ci permette di descrivere gli effetti della BPD nel breve e lungo periodo, con dati disponibili fino a 40 anni dall'intervento, e di discuterne gli esiti a distanza di cinquant'anni dalla sua introduzione nella pratica clinica.

La BPD ha dimostrato grande efficacia nel ridurre peso corporeo e l'indice di massa corporea (BMI). Il calo ponderale si verificava in maniera evidente nel primo anno postoperatorio, con una riduzione del peso medio da 114,4 kg in fase preoperatoria a 75,8 kg a un anno dall'intervento. È stata osservata un'ulteriore riduzione ponderale fino al periodo compreso tra 2 e 5 anni, seguita da successive piccole oscillazioni di ponderali, che si tenevano sempre al di sotto del peso raggiunto a un anno dall'intervento. Questi risultati suggeriscono che la BPD sia stata in grado, oltre a garantire una perdita di peso rilevante, anche di mantenerla nel lungo periodo.

Anche il BMI ha mostrato una riduzione importante nel primo anno post-intervento, passando da un valore medio preoperatorio di 42,3 kg/m² a 28,9 kg/m² dopo un anno dall'intervento. Negli anni successivi, i valori medi oscillavano tra 28,9 kg/m² e 26,5 kg/m², raggiungendo il valore più basso nel periodo compreso tra 31 e 40 anni dall'intervento. Nel complesso, questo andamento indica il mantenimento di una significativa riduzione ponderale per tutto il periodo di osservazione. Analizzando i valori minimi e massimi di peso e BMI abbiamo registrato risposte eterogenee all'intervento nel lungo periodo, che si devono correlare in particolar modo alla variabilità individuale. Tale variabilità può essere legata a diversi fattori, tra cui il peso e il BMI preoperatori, l'età, la

presenza di comorbidità, la composizione corporea e l'aderenza del paziente a uno stile di vita sano, che dovrebbe sempre accompagnare il percorso di cura. I dati a lunghissimo termine vanno anche interpretati tenendo conto del ridotto numero di pazienti rimasti nel follow-up a 31-40 anni dall'intervento.

La riduzione del peso corporeo e del BMI influisce positivamente sullo stato generale del paziente, migliorando il profilo cardiometabolico e le comorbidità associate all'obesità. Tuttavia, la dimostrazione diretta di una riduzione degli eventi cardiovascolari o di un miglioramento della qualità della vita in seguito a BPD non rientrava negli obiettivi del presente studio, poiché non erano disponibili dati specifici relativi a tali esiti. In generale, la chirurgia metabolico-bariatrica è associata a una significativa riduzione dell'eccesso ponderale e a un miglioramento del controllo glicemico e del profilo lipidico, che riducono il rischio cardiovascolare e portano benefici al paziente.

Nel corso del follow-up abbiamo registrato anche una diminuzione significativa della glicemia, con notevole miglioramento del controllo glucidico. La riduzione della glicemia si è verificata principalmente durante il primo anno postoperatorio, raggiungendo i valori medi più bassi nel periodo tra i 2 e 5 anni dall'intervento. Successivamente, i valori sono rimasti controllati per tutta la durata del follow-up. Nel periodo più avanzato è stato osservato un lieve incremento della glicemia, fino a un valore medio di 88,6 mg/dL. Bisogna interpretare questo andamento considerando sia il ridotto numero di pazienti a 31-40 anni dall'intervento, sia l'invecchiamento fisiologico della coorte. Inoltre, non è possibile escludere l'influenza di modificazioni dello stile di vita e della comparsa di nuove comorbidità nel corso degli anni. In generale, i nostri risultati suggeriscono che la BPD sia un ottimo intervento in grado di produrre un miglioramento nel controllo glicemico adeguato e di mantenerlo nel lungo periodo. Nei pazienti diabetici, il

miglioramento dei parametri glicemici osservato dopo l'intervento ha portato, nella maggior parte dei casi, a un maggior controllo della patologia e, in alcuni pazienti, alla remissione del diabete. Il miglioramento del controllo glicemico rappresenta uno dei principali benefici metabolici della diversione biliopancreatica.

L'analisi del profilo lipidico dei pazienti dello studio ha evidenziato una diminuzione del colesterolo medio, passato da 215,3 mg/dL in fase preoperatoria a 153,1 mg/dL a un anno dall'intervento. I valori hanno mostrato una tendenza a diminuire durante tutto il follow-up, raggiungendo dei valori medi minimi di 134,6 a 21-30 anni. Anche i valori massimi sono risultati generalmente in diminuzione dopo l'intervento rispetto alla fase preoperatoria.

Questi risultati sono clinicamente rilevanti, alla luce del fatto che la dislipidemia è una comorbilità frequentemente associata all'obesità severa e contribuisce al deterioramento del profilo di rischio cardiovascolare. Controllando il profilo lipidico non solo riduciamo la dislipidemia, ma ne riduciamo anche i rischi correlati, come il rischio cardiovascolare, migliorando la qualità e le aspettative di vita dei pazienti. La riduzione dei livelli di colesterolo può, quindi, rappresentare un ulteriore effetto metabolico favorevole della BPD. Il colesterolo è influenzato da molteplici fattori, tra cui la predisposizione genetica, la composizione della dieta, il peso corporeo, la sensibilità insulinica e le comorbilità. La variabilità individuale osservata nel nostro studio deve pertanto essere interpretata alla luce di questi possibili determinanti.

Per quanto riguarda i trigliceridi, lo studio riporta dati simili, con diminuzione durante il primo anno postoperatorio, seguita da un mantenimento nel tempo, con alcune lievi oscillazioni. L'analisi dei valori minimi e massimi mette in evidenza una variabilità individuale elevata, potenzialmente influenzata in gran parte dallo stile di vita del

paziente. I valori vanno sempre interpretati tenendo conto della diminuzione dei pazienti nei periodi lunghi di follow-up.

La riduzione dei trigliceridi registrata nello studio è rilevante perché l'ipertrigliceridemia si associa a un profilo di rischio cardiometabolico sfavorevole ed è uno dei componenti della sindrome metabolica. La diversione biliopancreatica si è dimostrata, nel lungo termine, molto utile per diminuire il peso e, quindi, migliorare il quadro metabolico; inoltre, la componente malassorbitiva prodotta dalla BPD riduce l'assorbimento intestinale dei lipidi e contribuisce direttamente a una diminuzione di livelli di colesterolo e trigliceridi circolanti.

Oltre ai benefici metabolici e ponderali, dobbiamo considerare attentamente gli aspetti nutrizionali a lungo termine della BPD. Nel lungo periodo, uno dei problemi che più è emerso rispetto a questo intervento bariatrico è stato il malassorbimento che si instaurava a distanza di anni, che può determinare deficit proteici e nutrizionali, soprattutto in assenza di adeguata supplementazione e di un monitoraggio continuativo.

Nel nostro studio, le proteine totali hanno avuto un lieve decremento, a partire da un valore preoperatorio di 6,88 g/dL, con una diminuzione a 6,47 g/dL a un anno dall'intervento, per poi mantenersi più o meno costante negli anni successivi. L'albumina ha avuto un andamento simile, con una riduzione da 3,83 g/dL a 3,5 g/dL nel primo anno e successivi valori oscillanti all'interno dello stesso intervallo. L'analisi delle gammaglobuline ha invece evidenziato una graduale discesa durante il follow-up, passando da 1,24 g/dL in fase preoperatoria a circa 1 g/dL nei periodi più avanzati. Questi dati vanno interpretati tenendo conto della diminuzione dei pazienti nel lungo periodo.

Alla luce di questi risultati, possiamo dire che, per le proteine totali e l'albumina, i valori hanno subito una diminuzione effettiva fin dal primo anno postoperatorio e

successivamente sono rimasti complessivamente stabili. Diversamente, le gammaglobuline sono diminuite per tutto il periodo del follow-up. In questo quadro è importante notare una variabilità individuale molto elevata, evidenziata da dei massimi e minimi che si discostano dalla media. Nei periodi di lungo follow-up la variabilità tende a ridursi, ma dobbiamo interpretare questo dato considerando la diminuzione dei pazienti durante lo studio.

Lo studio non evidenzia un deterioramento progressivo del compartimento proteico nei pazienti rimasti in follow-up. Tuttavia, non consente di escludere la presenza di malnutrizione proteica in singoli pazienti, né di escludere deficit di micronutrienti che non sono stati presi in esame. È inoltre importante sottolineare che i risultati potrebbero essere influenzati da un bias di sopravvivenza e di selezione. La coorte analizzata comprende, infatti, i pazienti che hanno mantenuto il follow-up nel tempo, mentre potrebbero non essere adeguatamente rappresentati coloro che sono stati sottoposti a riconversione per malnutrizione, quelli persi al follow-up o i pazienti deceduti per complicanze nutrizionali o per altre cause. Pertanto, l'assenza di un quadro proteico gravemente compromesso nei pazienti valutati non va inteso come evidenza dell'assenza di malnutrizione proteica nella coorte originaria. Le complicanze tardive riportate in questo studio, e in altri studi a lungo termine(1,2), documentano infatti un aumento progressivo delle complicanze nutrizionali dopo BPD, incluse le forme severe di malnutrizione e le revisioni chirurgiche per tale motivo.

Per valutare gli effetti della diversione biliopancreatica sui parametri eritrocitari abbiamo analizzato l'evoluzione dei livelli di emoglobina. Il valore medio è diminuito da 13,05 g/dL in fase preoperatoria a 10,8 g/dL a un anno dall'intervento, stabilizzandosi successivamente intorno a 11 g/dL. Questa riduzione ha determinato lo sviluppo di anemia

in alcuni pazienti, in particolare coloro che già presentavano valori bassi di emoglobina in fase preoperatoria. La componente malassorbitiva della BPD, infatti, può favorire deficit di ferro, vitamina B12 e folati, tutti fattori coinvolti nel processo di eritropoiesi, portando così allo sviluppo di anemia.

L'anemia è una delle complicanze più frequenti che abbiamo riscontrato nel follow-up a lungo termine. Questo ci ricorda l'importanza di selezionare accuratamente i pazienti candidati a una procedura fortemente malassorbitiva, nonché la necessità di sottoporli successivamente alla supplementazione e al monitoraggio clinico e laboratoristico per tutta la vita.

La conta piastrinica, al contrario, ha mostrato un andamento complessivamente stabile. Partendo da un valore medio preoperatorio di $245 \times 10^3/\mu\text{L}$, ad un anno la media si attestava a $236 \times 10^3/\mu$, per poi tornare a valori prossimi a quelli preoperatori nel periodo tra gli 11 e i 20 anni dall'intervento. Nonostante la stabilità dei valori medi, è stata osservata un'elevata variabilità individuale, con valori minimi pari $74 \times 10^3/\mu\text{L}$ nei periodi compresi tra 11–20 e 21–30 anni. Queste situazioni limite ci devono far interrogare su possibili alterazioni ematologiche prodotte nel corso degli anni, che potrebbero essere secondarie a deficit nutrizionali dovuti al malassorbimento. Tuttavia, le variazioni della conta piastrinica sono influenzate da molteplici fattori, non esclusivamente riconducibili alla componente malassorbitiva dell'intervento.

Per valutare l'andamento della funzione renale, dopo l'intervento di BPD, è stata analizzata la variazione della creatinina sierica nel corso del follow-up. I valori medi si sono mantenuti stabili durante tutto il periodo analizzato, senza variazioni medie rilevanti. Abbiamo registrato un valore preoperatorio di 0,86 mg/dL, che si è lievemente ridotto

fino a 0,8 mg/dL a 6-10 anni dall'intervento. Negli anni successivi è stata osservata una lieve risalita dei valori medi.

La riduzione iniziale della creatinina potrebbe essere stata influenzata dalla significativa perdita di peso e della conseguente riduzione della massa muscolare, con diminuzione della produzione endogena di creatinina. Al contrario, la successiva risalita potrebbe essere parzialmente correlata all'invecchiamento fisiologico dei soggetti analizzati, e alla possibile riduzione della funzionalità renale associata all'età. I dati a lungo termine vanno anche interpretati tenendo conto della diminuzione dei pazienti al follow-up. L'analisi dei valori massimi ha evidenziato una maggiore variabilità individuale, con incrementi soprattutto nel periodo compreso tra 21 e 30 anni e nelle fasi finali del follow-up. I dati raccolti non evidenziano un aumento della creatinina attribuibile alle conseguenze dell'intervento.

A completamento dell'analisi dei parametri clinici e laboratoristici, sono state valutate le principali condizioni cliniche e complicanze rilevate in fase preoperatoria e durante il follow-up.

Prima dell'intervento, i pazienti presentavano principalmente comorbidità associate all'obesità, che rappresentavano un'ulteriore motivazione al trattamento chirurgico. Tra queste erano riportate oligomenorrea, artrosi ed atalgia, alterazioni metaboliche e cardiovascolari, quali diabete mellito e ipertensione arteriosa, oltre a disturbi gastrointestinali e biliari, tra cui stipsi e colelitiasi. In alcuni pazienti erano inoltre presenti patologie respiratorie, come asma bronchiale, e fattori di rischio, come il fumo di sigaretta. Alcuni riferivano anche complicanze ostetriche alla nascita, come macrosomia fetale.

Durante il primo anno postoperatorio, le condizioni cliniche più frequenti comprendevano complicanze della parete addominale, come il laparocele, disturbi anorettali, tra cui emorroidi e ragadi, e manifestazioni associate all'adattamento alla nuova anatomia gastrointestinale e alla modificazione dello stato nutrizionale. Tra queste erano frequenti anemia, alopecia, astenia, nausea, vomito, epigastralgia, ulcere ed erosioni. In alcuni pazienti si osservavano malnutrizione ed edemi. Tali manifestazioni riflettevano sia gli effetti della procedura chirurgica sia le conseguenze iniziali della rapida perdita di peso e della componente malassorbitiva della BPD.

Nel periodo compreso tra 2 e 5 anni dall'intervento, anemia e astenia risultavano ancora presenti, mentre diventavano più evidenti le carenze nutrizionali e proteiche. In questa fase si osservava, inoltre, un aumento delle manifestazioni biliari, in particolare della colelitiasi, che in alcuni casi richiedeva un trattamento chirurgico. I disturbi gastrointestinali persistevano o diventavano più frequenti e si evidenziavano con maggiore chiarezza le carenze vitaminiche, a cui si associavano manifestazioni cliniche come vertigini. Anche le complicanze della parete addominale, in particolare il laparocele, rimanevano rilevanti.

Nel periodo compreso tra 6 e 10 anni dall'intervento, le complicanze assumevano caratteristiche croniche. I pazienti riferivano frequentemente astenia, spesso associata ad anemia e a carenze nutrizionali correlate al malassorbimento. In alcuni casi veniva documentata una carenza di ferro, manifestata da sideropenia e potenzialmente responsabile, o concausa, dell'anemia. Alcuni pazienti necessitavano di ospedalizzazione a causa di malnutrizione e di un significativo peggioramento dello stato nutrizionale, con particolare riferimento alla componente proteica. Persistevano inoltre complicanze biliari

e disturbi gastrointestinali cronici. In questo periodo iniziavano a essere documentate anche alterazioni del metabolismo osseo e della mineralizzazione scheletrica.

Tra 11 e 20 anni dall'intervento, le complicanze più frequentemente osservate risultavano prevalentemente associate agli effetti del malassorbimento cronico. Anemia e malnutrizione proteica continuavano a rappresentare manifestazioni rilevanti. Diventavano inoltre più evidenti le alterazioni del metabolismo osseo, con comparsa di osteopenia, osteoporosi, disturbi scheletrici e dolore osseo. Si osservavano anche deficit vitaminici di maggiore entità, talvolta associati a manifestazioni neurologiche, quali parestesie e polineuropatie. Persistevano, infine, disturbi anorettali e gastrointestinali.

Nei periodi di follow-up più avanzato, compresi tra 21 e 40 anni dall'intervento, nei pazienti ancora disponibili per la valutazione, le complicanze apparivano potenzialmente più severe e, in alcuni casi, tali da richiedere ospedalizzazioni ripetute. Erano riportati quadri di anemia e malnutrizione proteica più marcati, alterazioni del metabolismo osseo e deficit vitaminici associati a manifestazioni neurologiche complesse. I disturbi gastrointestinali potevano inoltre determinare episodi di subocclusione intestinale, mentre in alcuni pazienti erano stati osservati anche quadri di insufficienza epatica. Si registrava una compromissione della qualità della vita e riduzione del benessere generale in questi pazienti.

In generale, l'andamento osservato suggerisce una progressiva transizione dalle comorbidità associate all'obesità alle complicanze postoperatorie e, successivamente, alle conseguenze nutrizionali e metaboliche della componente malassorbitiva della BPD. Nel periodo iniziale prevalevano le manifestazioni legate all'intervento chirurgico, alla rapida perdita di peso e all'adattamento alla nuova anatomia gastrointestinale. Negli anni successivi diventavano invece più evidenti le carenze nutrizionali, proteiche e

vitaminiche, che potevano inizialmente essere gestite mediante adeguata supplementazione, trattamento dietetico e monitoraggio clinico e laboratoristico. Con il progredire del follow-up, in alcuni pazienti tali complicanze assumevano un carattere cronico e potevano diventare sistemiche, rendendo necessarie integrazioni più intensive, ospedalizzazioni o, nei casi più gravi, interventi di revisione o riconversione. La malnutrizione proteica rappresenta una delle principali complicanze tardive delle procedure bariatriche malassorbitive e può richiedere di ricorrere alla chirurgia quando non risponde più al supporto nutrizionale.

Analizzando tutti i periodi di follow-up, i dati evidenziano una fase postoperatoria iniziale caratterizzata da una marcata perdita di peso e da un miglioramento dei parametri glicemici e lipidici. Questi benefici si sono tendenzialmente mantenuti nel corso degli anni, mentre sono comparse diverse complicanze, per la maggior parte correlate alla componente malassorbitiva dell'intervento. Tra le complicanze più frequenti abbiamo riscontrato l'anemia, i deficit nutrizionali e proteici, le alterazioni del metabolismo osseo e i disturbi gastrointestinali. L'entità e le manifestazioni di queste complicanze hanno mostrato una forte variabilità individuale, potenzialmente influenzata dall'aderenza del paziente ai controlli e alla supplementazione postoperatoria, nonché dalle abitudini alimentari e dallo stile di vita. L'interpretazione dei dati relative al follow-up più prolungato deve inoltre tener conto della progressiva diminuzione del numero di pazienti disponibili.

CONCLUSIONI E LIMITI:

Dai risultati di questo studio, condotto con un follow-up fino a 40 anni, emerge che la diversione biliopancreatica sia un intervento molto efficace nella riduzione del peso corporeo e del BMI. Il principale effetto ponderale è risultato evidente già nel primo anno postoperatorio e si è mantenuto nel lungo periodo, confermando l'elevata efficacia della procedura nel trattamento dell'obesità grave. Dopo l'intervento si sono riscontrati miglioramenti anche nel il profilo glucidico e lipidico, con un migliore controllo delle alterazioni metaboliche, in particolare del diabete mellito e delle dislipidemie in alcuni pazienti. Per quanto riguarda le proteine totali e l'albumina, si è osservata una lieve riduzione iniziale, seguita da una successiva stabilizzazione. Tuttavia, la conservazione dei valori medi non esclude la comparsa, in alcuni pazienti, di malnutrizione proteica clinicamente significativa, complicanza osservata con maggiore frequenza nei periodi più lunghi di follow-up. L'emoglobina si è ridotta nella fase iniziale, stabilizzandosi successivamente su valori lievemente inferiori rispetto a quelli preoperatori. La conta piastrinica invece non ha evidenziato variazioni clinicamente rilevanti, e l'analisi della creatinina non ha documentato un danno renale correlabile all'intervento.

I benefici ponderali e metabolici vanno tuttavia valutati alla luce delle numerose complicanze tardive che insorgono nel lungo periodo. Si tratta soprattutto di deficit nutrizionali e metabolici correlati alla componente malassorbitiva della procedura, tra cui anemia e carenze di ferro, di vitamina B12, di folati e di vitamine liposolubili. Sono state inoltre riscontrate malnutrizione proteica, complicanze gastrointestinali e anorettali, alterazioni del metabolismo osseo e possibili complicanze neurologiche secondarie a deficit vitaminici.

Lo studio ha permesso di valutare i risultati e le complicanze della BPD in un follow-up a lungo e lunghissimo termine. Nell'interpretazione dei dati è necessario tener conto anche dei limiti che presenta lo studio, tra i quali la progressiva riduzione del numero dei pazienti durante il follow-up. È un limite tipico degli studi a lungo termine dal momento che alcuni pazienti vengono persi al follow-up e, nel corso degli anni, possono sviluppare condizioni cliniche, complicanze, o andare incontro a decesso per cause non necessariamente correlate all'intervento, ma potenzialmente associate anche al fisiologico processo di invecchiamento. Inoltre, i pazienti sottoposti a riconversione non sono stati inclusi nelle valutazioni successive, avendo intrapreso un differente percorso di follow-up. Di conseguenza, i dati relativi agli anni più avanzati riguardano una popolazione progressivamente selezionata di pazienti sopravvissuti o che non abbiano avuto complicanze tanto gravi da richiedere una riconversione, con il rischio di sottostimare l'incidenza reale degli eventi avversi.

In conclusione, possiamo dire che la diversione biliopancreatica si è dimostrata un intervento molto efficace nel determinare una perdita di peso importante e duratura e nel migliorare il profilo metabolico, a discapito dell'insorgenza, negli anni successivi, di importanti complicanze nutrizionali e metaboliche. Emerge chiaramente l'importanza di un follow-up multidisciplinare da protrarre potenzialmente per tutta la vita, al fine di identificare e trattare precocemente le carenze e le complicanze gravi che possono insorgere.

BIBLIOGRAFIA:

1. ISS [Internet]. [citato 22 settembre 2026]. Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche correlate all'obesità. Disponibile su: <https://www.iss.it/-/snlg-terapia-sovrappeso-obesita-resistenti-al-trattamento-comportamentale>
2. Obesity [Internet]. [citato 22 settembre 2026]. Disponibile su: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
3. ISS [Internet]. [citato 22 settembre 2026]. La diagnosi e la terapia dell'obesità nella popolazione adulta. Disponibile su: <https://www.iss.it/-/diagnosi-terapia-obesita-adulti>
4. Gilbert O, Gulati M, Gluckman TJ, Kittleson MM, Rikhi R, Saseen JJ, et al. 2025 Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus Statement on Medical Weight Management for Optimization of Cardiovascular Health: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 19 agosto 2025;86(7):536–55. doi:10.1016/j.jacc.2025.05.024 PubMed PMID: 40539956.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2024;47(Suppl 1):S145–57. doi:10.2337/dc24-S008 PubMed PMID: 38078578; PubMed Central PMCID: PMC10725806.
6. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. marzo 2025;13(3):221–62. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4 PubMed PMID: 39824205; PubMed Central PMCID: PMC11870235.
7. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnacaze A, Burguera B, Chaplin MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease - 2025 Update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. novembre 2025;31(11):1351–94. doi:10.1016/j.eprac.2025.07.017 PubMed PMID: 40956256.
8. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 8 marzo 2025;405(10481):813–38. doi:10.1016/S0140-6736(25)00355-1 PubMed PMID: 40049186; PubMed Central PMCID: PMC11920007.
9. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 8 marzo

- 2025;405(10481):785–812. doi:10.1016/S0140-6736(25)00397-6 PubMed PMID: 40049185; PubMed Central PMCID: PMC11920006.
10. Gilani A, Stoll L, Homan EA, Lo JC. Adipose Signals Regulating Distal Organ Health and Disease. *Diabetes*. 1 febbraio 2024;73(2):169–77. doi:10.2337/dbi23-0005 PubMed PMID: 38241508; PubMed Central PMCID: PMC10796297.
 11. Loft A, Emont MP, Weinstock A, Divoux A, Ghosh A, Wagner A, et al. Towards a consensus atlas of human and mouse adipose tissue at single-cell resolution. *Nat Metab*. maggio 2025;7(5):875–94. doi:10.1038/s42255-025-01296-9 PubMed PMID: 40360756; PubMed Central PMCID: PMC12707904.
 12. Lopez-Yus M, Hörndler C, Borlan S, Bernal-Monterde V, Arbones-Mainar JM. Unraveling Adipose Tissue Dysfunction: Molecular Mechanisms, Novel Biomarkers, and Therapeutic Targets for Liver Fat Deposition. *Cells*. 22 febbraio 2024;13(5):380. doi:10.3390/cells13050380 PubMed PMID: 38474344; PubMed Central PMCID: PMC10931433.
 13. Di Maio G, Tafuri MG, Casillo M, Messina A, Allocca S, Villano I, et al. Physiological Regulation of Nutritional and Metabolic Biomarkers in Obesity: Implications for Precision Nutrition. *Nutrients*. 23 marzo 2026;18(6):1014. doi:10.3390/nu18061014 PubMed PMID: 41901191; PubMed Central PMCID: PMC13029434.
 14. Corvera S, Rajan A, Townsend KL, Shamsi F, Wu J, Svensson KJ, et al. Advances in Adipose Tissue Biology. *Endocr Rev*. 13 gennaio 2026;47(1):75–92. doi:10.1210/endrev/bnaf032 PubMed PMID: 41071598; PubMed Central PMCID: PMC12893330.
 15. Sebaa R. Exploring Adipose Tissue Complexity Through Omics Approaches: Implications for Health and Disease. *Cells*. 28 febbraio 2026;15(5):427. doi:10.3390/cells15050427 PubMed PMID: 41827860; PubMed Central PMCID: PMC12984843.
 16. Crasan IM, Tanase M, Delia CE, Gradisteanu-Pircalabioru G, Cimpean A, Ionica E. Metaflammation's Role in Systemic Dysfunction in Obesity: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 27 ottobre 2025;26(21):10445. doi:10.3390/ijms262110445 PubMed PMID: 41226484; PubMed Central PMCID: PMC12607572.
 17. van Uhm J, Meeusen REH, Jansen PR, van Haelst MM, van Rossum EFC, van den Akker ELT. Socioeconomic position, genetic susceptibility, and epigenetic profiles in obesity across the life course: a systematic review. *Int J Obes*. 3 agosto 2026. doi:10.1038/s41366-026-02181-5 PubMed PMID: 42547837.
 18. Saad MJA, Santos A. The Microbiota and Evolution of Obesity. *Endocr Rev*. 11 marzo 2025;46(2):300–16. doi:10.1210/endrev/bnae033 PubMed PMID: 39673174; PubMed Central PMCID: PMC11894537.

19. ISS [Internet]. [citato 22 settembre 2026]. Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale negli adolescenti (12-18 anni). Disponibile su: <https://www.iss.it/-/terapia-sovrappeso-obesita-resistenti-trattamento-adolescenti>
20. Carmody RN, Bisanz JE. Roles of the gut microbiome in weight management. *Nat Rev Microbiol.* agosto 2023;21(8):535–50. doi:10.1038/s41579-023-00888-0 PubMed PMID: 37138047; PubMed Central PMCID: PMC13306846.
21. Du W, Zou ZP, Ye BC, Zhou Y. Gut microbiota and associated metabolites: key players in high-fat diet-induced chronic diseases. *Gut Microbes.* dicembre 2025;17(1):2494703. doi:10.1080/19490976.2025.2494703 PubMed PMID: 40260760; PubMed Central PMCID: PMC12026090.
22. Jian E, Wang M, Zhang Z, Heng Y, Zhang C, Chen Q, et al. The metabolic endotoxemia and gut microbiota: research trajectories and hot trends across the centuries (1999-2024). *Front Microbiol.* 2025;16:1634803. doi:10.3389/fmicb.2025.1634803 PubMed PMID: 40980312; PubMed Central PMCID: PMC12446963.
23. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* gennaio 2020;182(1):G1–32. doi:10.1530/EJE-19-0893 PubMed PMID: 31855556.
24. Chung ST, Harrington J, Kandula NR, Kershaw KN, Mongraw-Chaffin M, Baah FO, et al. Socioeconomic and Structural Barriers to Addressing Obesity in Communities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 24 febbraio 2026;153(8):e252–62. doi:10.1161/CIR.0000000000001395 PubMed PMID: 41537266; PubMed Central PMCID: PMC13038292.
25. Schrepft S, Jiménez-Sánchez C, Baysson H, Zaballa ME, Lamour J, Stringhini S, et al. Pathways linking BMI trajectories and mental health in an adult population-based cohort: role of emotional eating and body dissatisfaction. *Int J Obes.* luglio 2025;49(7):1317–26. doi:10.1038/s41366-025-01772-y PubMed PMID: 40195389; PubMed Central PMCID: PMC12283371.
26. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, Hay P, Keski-Rahkonen A, Schag K, et al. Binge eating disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 17 marzo 2022;8(1):16. doi:10.1038/s41572-022-00344-y PubMed PMID: 35301358; PubMed Central PMCID: PMC9793802.
27. Nardin M, Mehran R, Oliva A, Kedhi E, Galasso G, Nardin S, et al. From obesity to cardiovascular disease: pathological basis and clinical implications. *Am J Med.* 7 maggio 2026;S0002-9343(26)00382-7. doi:10.1016/j.amjmed.2026.04.041 PubMed PMID: 42105940.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of

- metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* settembre 2024;81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031 PubMed PMID: 38851997.
29. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes Obes Metab.* aprile 2025;27 Suppl 2(Suppl 2):3–19. doi:10.1111/dom.16263 PubMed PMID: 40069923; PubMed Central PMCID: PMC12000860.
 30. Lecube A, Lecube A, Azriel S, Barreiro E, Blay G, Carretero-Gómez J, et al. The Spanish GIRO Guideline: A Paradigm Shift in the Management of Obesity in Adults. *Obes Facts.* 2025;18(4):375–87. doi:10.1159/000544880 PubMed PMID: 40159422; PubMed Central PMCID: PMC12055014.
 31. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* aprile 2022;10(4):253–63. doi:10.1016/S2213-8587(22)00033-X PubMed PMID: 35248171; PubMed Central PMCID: PMC8938400.
 32. Barazzoni R, Buscemi S, Busetto L, Sbraccia P, Bo S, Cereda E, et al. Italian clinical practice GRADE-based guidelines on the diagnosis and treatment of overweight and obesity, endorsed by the Italian National Institute of Health. *Eat Weight Disord EWD.* 14 gennaio 2026;31(1):9. doi:10.1007/s40519-026-01813-z PubMed PMID: 41533187; PubMed Central PMCID: PMC12880997.
 33. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 10 agosto 2025;197(27):E797–809. doi:10.1503/cmaj.250502 PubMed PMID: 40789597; PubMed Central PMCID: PMC12350384.
 34. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Timothy Garvey W, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Obesity.* aprile 2020;28(4):O1–58. doi:10.1002/oby.22719 PubMed PMID: 32202076.
 35. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (SICOB). La terapia chirurgica dell'obesità e delle complicanze associate. Roma: Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità; 2023 Sep 5.
 36. Nocca D, Aggarwal R, Blanc P, Gallix B, Di Mauro GL, Millat B, et al. Laparoscopic vertical banded gastroplasty. A multicenter prospective study of 200 procedures. *Surg*

- Endosc. giugno 2007;21(6):870–4. doi:10.1007/s00464-006-9048-0 PubMed PMID: 17103270.
37. Li H, Wang J, Wang W, Wang X, Xu Z, Li H, et al. Comparison Between Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication Treatments for Obesity: an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* settembre 2021;31(9):4142–58. doi:10.1007/s11695-021-05538-z PubMed PMID: 34227019.
 38. Papadia FS, Adami G, Razzetta A, Florenzano A, Longo G, Rubartelli A, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term weight maintenance and occurrence of nutritional complications are two facets of the same coin. *Br J Surg.* 2 marzo 2024;111(3):znae058. doi:10.1093/bjs/znae058 PubMed PMID: 38551118; PubMed Central PMCID: PMC12001883.
 39. Ponce de Leon-Ballesteros G, Romero-Velez G, Higa K, Himpens J, O' Kane M, Torres A, et al. Single Anastomosis Duodeno-Ileostomy with Sleeve Gastrectomy/Single Anastomosis Duodenal Switch (SADI-S/SADS) IFSO Position Statement-Update 2023. *Obes Surg.* ottobre 2024;34(10):3639–85. doi:10.1007/s11695-024-07490-0 PubMed PMID: 39264553.
 40. Wesley Vosburg R, Carter J, Khorgami Z, Fam J, El Djouzi S, Groller KD, et al. A literature review on reoperative metabolic and bariatric surgery for chronic complications: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee and Surgery Revision Task Force. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* agosto 2026;22(8):823–31. doi:10.1016/j.soard.2026.05.004 PubMed PMID: 42230261.
 41. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* settembre 1979;66(9):618–20. doi:10.1002/bjs.1800660906 PubMed PMID: 497645.
 42. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* settembre 1998;22(9):947–54. doi:10.1007/s002689900498 PubMed PMID: 9717420.
 43. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* giugno 1998;8(3):267–82. doi:10.1381/096089298765554476 PubMed PMID: 9678194.
 44. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* settembre 1998;22(9):936–46. doi:10.1007/s002689900497 PubMed PMID: 9717419.
 45. Cerreto M, Santopaolo F, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Bariatric Surgery and Liver Disease: General Considerations and Role of the Gut-Liver Axis. *Nutrients.* 30 luglio 2021;13(8):2649. doi:10.3390/nu13082649 PubMed PMID: 34444807; PubMed Central PMCID: PMC8399840.

46. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 5 settembre 2015;386(9997):964–73. doi:10.1016/S0140-6736(15)00075-6 PubMed PMID: 26369473.
47. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr*. ottobre 2022;41(10):2364–405. doi:10.1016/j.clnu.2022.07.003 PubMed PMID: 35970666.